



Jornal Brasileiro de Pneumologia

Publicação Bimestral

J Bras Pneumol. v.41, número 3, p. 209-294 Maio/Junho 2015

PUBLICAÇÃO OFICIAL DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

ASMA

Teste de caminhada de seis minutos e força muscular respiratória em pacientes com asma grave não controlada: um estudo piloto

BRONCOSCOPIA

Rendimiento diagnóstico de la ultrasonografía endobronquial con aspiración transbronquial por aguja fina en el estudio de etapificación mediastínica en pacientes con cáncer pulmonar

FISIOTERAPIA

Realização de fisioterapia motora e ocorrência de eventos adversos relacionados a cateteres centrais e periféricos em uma UTI brasileira

INTERSTÍCIO

Pneumonia em organização: achados da TCAR de tórax

Uso de sirolimo no tratamento de linfangioleiomiomatose: resposta favorável em pacientes com diferentes manifestações extrapulmonares

SONO

Fatores de risco para complicações respiratórias após adenotonsilectomia em crianças com apneia obstrutiva do sono

TRANSPLANTE

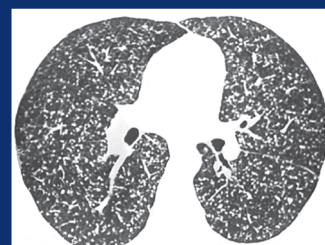
Crêterios psicológicos para contraindicação em candidatos a transplante pulmonar: um estudo de cinco anos

REVISÃO

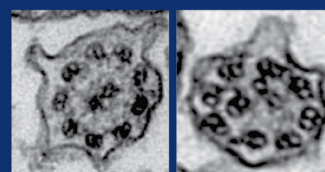
Diagnóstico de discinesia ciliar primária

PET/TC em câncer de pulmão: indicações e achados

DESTAQUE



Nova seção de Educação
Continuada em Imagem



Discinesia Ciliar Primária

Free Full Text in English

www.jornaldepneumologia.com.br



Esperamos você em Campos do Jordão!



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

Realização e Organização



Mais Informações pelo site: **www.sbpt.org.br**





Jornal Brasileiro de Pneumologia

Publicação Bimestral

J Bras Pneumol. v.41, número 3, p. 209-294 Maio/Junho 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 Saskatoon, 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@jornaldepneumologia.com.br

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

Distribuição: Gratuita para sócios da SBPT e bibliotecas

Impresso em papel livre de ácidos

Atualmente disponível



Publicação Bimestral

J Bras Pneumol. v.41, número 3, p. 209-294 Maio/Junho 2015

Sumário/Contents

EDITORIAL

209 - O JBP mais próximo do leitor

Bringing the JBP and its readers closer together
Rogério Souza

ARTIGOS ORIGINAIS / ORIGINAL ARTICLES

211 - Teste de caminhada de seis minutos e força muscular respiratória em pacientes com asma grave não controlada: um estudo piloto

Six-minute walk test and respiratory muscle strength in patients with uncontrolled severe asthma: a pilot study

Luiz Fernando Ferreira Pereira, Eliane Viana Mancuzo, Camila Farnese Rezende, Ricardo de Amorim Côrrea

219 - Rendimiento diagnóstico de la ultrasonografía endobronquial con aspiración transbronquial por aguja fina en el estudio de etapificación mediastínica en pacientes con cáncer pulmonar

Diagnostic yield of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for mediastinal staging in lung cancer

Sebastián Fernández-Bussy, Gonzalo Labarca, Sofia Canals, Iván Caviedes, Erik Folch, Adnan Majid

225 - Realização de fisioterapia motora e ocorrência de eventos adversos relacionados a cateteres centrais e periféricos em uma UTI brasileira

Mobility therapy and central or peripheral catheter-related adverse events in an ICU in Brazil

Natália Pontes Lima, Gregório Marques Cardim da Silva, Marcelo Park, Ruy Camargo Pires-Neto

231 - Pneumonia em organização: achados da TCAR de tórax

Organizing pneumonia: chest HRCT findings

Igor Murad Faria, Gláucia Zanetti, Miriam Menna Barreto, Rosana Souza Rodrigues, Cesar Augusto Araujo-Neto, Jorge Luiz Pereira e Silva, Dante Luiz Escuissato, Arthur Soares Souza Jr, Klaus Loureiro Irion, Alexandre Dias Mançano, Luiz Felipe Nobre, Bruno Hochhegger, Edson Marchiori

238 - Fatores de risco para complicações respiratórias após adenotonsilectomia em crianças com apneia obstrutiva do sono

Risk factors for respiratory complications after adenotonsillectomy in children with obstructive sleep apnea

Renato Oliveira Martins, Nuria Castello-Branco, Jefferson Luis de Barros, Silke Anna Theresa Weber

COMUNICAÇÃO BREVE / BRIEF COMMUNICATION

246 - Critérios psicológicos para contra-indicação em candidatos a transplante pulmonar: um estudo de cinco anos

Psychological criteria for contraindication in lung transplant candidates: a five-year study

Elaine Marques Hojaij, Bellkiss Wilma Romano, André Nathan Costa, Jose Eduardo Afonso Junior, Priscila Cilene Leon Bueno de Camargo, Rafael Medeiros Carraro, Sílvia Vidal Campos, Marcos Naoyuki Samano, Ricardo Henrique de Oliveira Braga Teixeira

EDUCAÇÃO CONTINUADA: IMAGEM / CONTINUING EDUCATION: IMAGING

250 - Pequenos nódulos intersticiais

Small interstitial nodules

Edson Marchiori, Gláucia Zanetti, Bruno Hochhegger



ARTIGO DE REVISÃO / REVIEW ARTICLE

251 - Diagnóstico de discinesia ciliar primária*Diagnosis of primary ciliary dyskinesia*

Mary Anne Kowal Olm, Elia Garcia Caldini, Thais Mauad

264 - PET/TC em câncer de pulmão: indicações e achados*PET/CT imaging in lung cancer: indications and findings*

Bruno Hochhegger, Giordano Rafael Tronco Alves, Klaus Loureiro Irion, Carlos Cezar Fritscher, Leandro Genehr Fritscher, Natália Henz Concato, Edson Marchiori

SÉRIE DE CASOS / CASE SERIES

275 - Uso de sirolimo no tratamento de linfangioleiomiomatose: resposta favorável em pacientes com diferentes manifestações extrapulmonares*Use of sirolimus in the treatment of lymphangioleiomyomatosis: favorable responses in patients with different extrapulmonary manifestations*

Carolina Salim Gonçalves Freitas, Bruno Guedes Baldi, Mariana Sponholz Araújo, Gláucia Itamaro Heiden, Ronaldo Adib Kairalla, Carlos Roberto Ribeiro Carvalho

RELATO DE CASO / CASE REPORT

281 - Formação de múltiplos nódulos pulmonares durante tratamento com leflunomida*Formation of multiple pulmonary nodules during treatment with leflunomide*

Gilberto Toshikawa Yoshikawa, George Alberto da Silva Dias, Satomi Fujihara, Luigi Ferreira e Silva, Lorena de Brito Pereira Cruz, Hellen Thais Fuzii, Roberta Vilela Lopes Koyama

IMAGENS EM PNEUMOLOGIA / IMAGES IN PULMONARY MEDICINE

285 - Aspergiloma pulmonar intracavitário: aspectos endoscópicos*Intracavitary pulmonary aspergilloma: endoscopic aspects*

Evelise Lima, André Louis Lobo Nagy, Rodrigo Abensur Athanazio

CARTAS AO EDITOR / LETTER TO THE EDITOR

286 - Sinal do halo invertido em esquistossomose aguda*Reversed halo sign in acute schistosomiasis*

Arthur Soares Souza Jr., Antonio Soares Souza, Luciana Soares-Souza, Gláucia Zanetti, Edson Marchiori

289 - Carcinoma neuroendócrino de grandes células do pulmão diagnosticado a partir de múltiplas metástases cutâneas*Pulmonary large-cell neuroendocrine carcinoma presenting as multiple cutaneous metastases*

Tiago Mestre, Ana Maria Rodrigues, Jorge Cardoso

292 - Micobactérias não tuberculosas em espécimes respiratórios: significado clínico em um hospital terciário no norte de Portugal*Nontuberculous mycobacteria in respiratory specimens: clinical significance at a tertiary care hospital in the north of Portugal*

Hans Dabó, Vanessa Santos, Anabela Marinho, Angélica Ramos, Teresa Carvalho, Manuela Ribeiro, Adelina Amorim

O JBP mais próximo do leitor

Bringing the JBP and its readers closer together

Rogério Souza¹

É inegável o papel que uma publicação científica desempenha na disseminação do conhecimento, existente ou em desenvolvimento, dentro de determinada área. Além disso, constitui parte essencial da missão de um periódico científico suscitar a discussão de pontos controversos, para que dela possam surgir novos pontos de vista e ideias que estimulem ainda mais a pesquisa do tema em questão. Contudo, quanto mais específico for o escopo de abrangência de uma publicação, sua visibilidade tende a ser menor. Publicações científicas, particularmente as de caráter inicialmente regional, têm outro papel menos óbvio.

O Jornal Brasileiro de Pneumologia (JBP) nasceu e continua como veículo oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT).⁽¹⁾ Inicialmente com a missão de disseminar o conhecimento da área de pneumologia entre os sócios, o JBP, tal qual a SBPT, cresceu e amadureceu; deixou de ser apenas um disseminador de conhecimento e passou a espelhar o crescimento e a internacionalização da pesquisa na área respiratória no Brasil e no mundo.⁽²⁾ Todavia, esse processo de internacionalização, comum a vários periódicos de origem regional,⁽³⁾ não nos afasta de um papel fundamental, isto é, o de disseminar e consolidar o conhecimento relativo a nossas características locais. Isso inclui a publicação de diretrizes nacionais das mais diversas patologias ou condições clínicas,⁽⁴⁾ a divulgação de dados epidemiológicos específicos, a divulgação de valores previstos para a população saudável,^(5,6) a validação de instrumentos em língua portuguesa⁽⁷⁾ e o incentivo a áreas e/ou grupos emergentes no país.⁽⁸⁻¹⁰⁾ Não é trivial esse papel; ao contrário, ele deve ser foco de atenção contínua do JBP.

Atualmente, supervalorizam-se métricas científicas que não necessariamente refletem todo o escopo de atuação de um pesquisador, de uma instituição ou mesmo de um jornal.⁽¹¹⁾ A busca por crescimento e maior exposição por

vezes gera distorções que merecem uma reflexão mais aprofundada. É fato que trazer objetividade para uma análise de qualidade é sempre positivo; contudo, a análise de indicadores não pode perder de vista nem a metodologia com a qual são gerados nem suas limitações. Especificamente do ponto de vista editorial, talvez o indicador mais utilizado atualmente seja o fator de impacto, criado por Eugene Garfield em 1955 como uma forma de indicar os periódicos com maior representatividade dentro da literatura internacional. Sua adoção foi certamente positiva. Contudo, o fator de impacto passou a ser um indicador absoluto da qualidade de um periódico. Trata-se de um erro conceitual. Um periódico dedicado a uma área muito específica do conhecimento dificilmente pode ser avaliado exclusivamente pelo fator de impacto. Isso nos leva de volta à questão inicial: Qual é o real papel do JBP? Em vista das considerações acima, é nosso desejo crescer internacionalmente sem nos distanciarmos de nossa missão de atender às necessidades regionais. No tocante ao fator de impacto, há, sem dúvida, espaço para crescer. Neste ano, espera-se uma diminuição de nosso fator de impacto, referente ao ano de 2014; porém, a partir do ano que vem, esse voltará a crescer, aumentando ainda mais nossa exposição internacional. Entretanto, há que se ter em mente que esse não deve ser o foco da atuação editorial — embora seja sua consequência direta — até que se atinja um equilíbrio entre internacionalização e representatividade regional.

Para contemplar essas duas características do JBP, a versão impressa do jornal passa agora a ser publicada inteiramente em português, à exceção dos artigos submetidos em espanhol. Assim, esperamos que o JBP se torne a leitura bimestral de todos os sócios da SBPT. No site do JBP estarão disponíveis a versão impressa e uma versão totalmente em inglês; assim, mantemos o acesso direto em inglês para os leitores de fora do país que chegam aos nossos artigos por meio do PubMed. Além disso, damos início a

1. Professor Livre Docente, Instituto do Coração – InCor – Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil; e Editor-Chefe do JBP, Brasília (DF) Brasil.

duas novas seções: Imagens em Pneumologia e Educação Continuada. A seção de Imagens em Pneumologia⁽¹²⁾ é a retomada de uma ideia já utilizada anteriormente por vários editores do JBP. A seção não se restringirá a exames radiológicos; ela incluirá qualquer imagem que possa ser interessante para os leitores, seja ela endoscópica, radiológica ou mesmo de achados propedêuticos inusitados ou muito bem documentados. Já a seção de Educação Continuada não é exatamente uma seção, mas sim um título usado para indicar algumas séries que serão publicadas no JBP. A primeira, que ora se inicia, é de educação continuada em imagem e é capitaneada pelos editores associados Edson Marchiori e Bruno Hochhegger.⁽¹³⁾ Nela, serão discutidos aspectos práticos dos achados radiológicos que fazem parte da rotina de todos os profissionais que atuam na área respiratória. Outras séries já estão sendo elaboradas para que a seção de Educação Continuada abranja as múltiplas facetas da área respiratória.

O objetivo das mudanças supracitadas é um só: aproximar o JBP de seus leitores, sejam eles pesquisadores, clínicos, cirurgiões ou mesmo aqueles que simplesmente desejam estar atualizados na área de medicina respiratória. Que todos possam aprender algo em cada número do JBP; esse é nosso objetivo maior!

Referências

1. Souza R. 2015--another step along the road in a 40-year journey... J Bras Pneumol. 2015;41(1):1-2.
2. Carvalho CR, Baldi BG, Jardim CV, Caruso P, Souza R. New steps for the international consolidation of the Brazilian Journal of Pulmonology. J Bras Pneumol. 2014;40(4):325-6.
3. Souza R, Carvalho CR. Brazilian Journal of Pulmonology and Portuguese Journal of Pulmonology: strengthening ties in respiratory science. Rev Port Pneumol. 2014;20(6):285-6.
4. Brazilian recommendations of mechanical ventilation 2013. Part 2. J Bras Pneumol. 2014;40(5):458-86.
5. Moreira GL, Manzano BM, Gazzotti MR, Nascimento OA, Perez-Padilla R, Menezes AM, et al. PLATINO, a nine-year follow-up study of COPD in the city of São Paulo, Brazil: the problem of underdiagnosis. J Bras Pneumol. 2014;40(1):30-7.
6. Dourado VZ, Guerra RL, Tanni SE, Antunes LC, Godoy I. Reference values for the incremental shuttle walk test in healthy subjects: from the walk distance to physiological responses. J Bras Pneumol. 2013;39(2):190-7.
7. Valderramas S, Camelier AA, Silva SA, Mallmann R, de Paulo HK, Rosa FW. Reliability of the Brazilian Portuguese version of the fatigue severity scale and its correlation with pulmonary function, dyspnea, and functional capacity in patients with COPD. J Bras Pneumol. 2013;39(4):427-33.
8. Corrêa Rde A, Silva LC, Rezende CJ, Bernardes RC, Prata TA, Silva HL. Pulmonary hypertension and pulmonary artery dissection. J Bras Pneumol. 2013;39(2):238-41.
9. Gavilanes F, Alves JL Jr, Fernandes C, Prada LF, Jardim CV, Morinaga LT, et al. Left ventricular dysfunction in patients with suspected pulmonary arterial hypertension. J Bras Pneumol. 2014;40(6):609-16.
10. Polonio IB, Acencio MM, Pazetti R, Almeida FM, Silva BS, Pereira KA, et al. Lodenafil treatment in the monocrotaline model of pulmonary hypertension in rats. J Bras Pneumol. 2014;40(4):421-4.
11. Casadevall A, Fang FC. Causes for the persistence of impact factor mania. MBio. 2014;5(2):e00064-14. Erratum in: MBio. 2014;5(3):e01342-14.
12. Lima E, Nagy ALL, Athanazio RA. Intracavitary pulmonary aspergilloma: endoscopic aspects. J Bras Pneumol. 2015;41(3):285.
13. Marchiori E, Zanetti G, Hochhegger B. Small interstitial nodules. J Bras Pneumol. 2015;41(3):250.

Teste de caminhada de seis minutos e força muscular respiratória em pacientes com asma grave não controlada: um estudo piloto*

Six-minute walk test and respiratory muscle strength in patients with uncontrolled severe asthma: a pilot study

Luiz Fernando Ferreira Pereira¹, Eliane Viana Mancuzo²,
Camila Farnese Rezende³, Ricardo de Amorim Côrrea⁴

Resumo

Objetivo: Avaliar a força muscular respiratória e variáveis obtidas no teste de caminhada de seis minutos (TC6) em pacientes com asma grave não controlada (AGNC). **Métodos:** Estudo transversal, envolvendo pacientes com AGNC acompanhados em um hospital universitário. Os pacientes foram submetidos a TC6, espirometria e medidas da força muscular respiratória e responderam o *Asthma Control Test* (ACT, Teste de Controle da Asma). O teste de Mann-Whitney foi utilizado na análise das variáveis do TC6, e o teste de Kruskal-Wallis foi utilizado na verificação de uma possível associação do uso de corticoide oral com a força muscular respiratória. **Resultados:** Foram incluídos 25 pacientes, com médias de VEF₁ de $58,8 \pm 21,8\%$ do previsto e escore do ACT de $14,0 \pm 3,9$ pontos. Não houve diferença significativa entre a mediana da distância percorrida no TC6 dos pacientes com AGNC e aquela prevista para brasileiros saudáveis (512 m e 534 m, respectivamente; $p = 0,14$). Durante o TC6, não houve queda significativa da SpO₂. As médias de Plmáx e PEmáx foram normais ($72,9 \pm 15,2\%$ e $67,6 \pm 22,2\%$, respectivamente). Não houve diferenças significativas nas medidas de Plmáx ($p = 0,15$) e PEmáx ($p = 0,45$) entre os pacientes que usavam ao menos quatro ciclos de corticoide oral por ano e os que o usavam por três ou menos ciclos por ano. **Conclusões:** Nossos achados sugerem que os pacientes com AGNC são semelhantes a indivíduos normais em termos das variáveis do TC6 e da força muscular respiratória. Não se observou um impacto do uso de corticoide oral na força muscular respiratória.

Descritores: Asma; Tolerância ao exercício; Músculos respiratórios.

Introdução

A asma é uma doença inflamatória crônica das vias aéreas, caracterizada por hiper-reatividade brônquica, limitação variável do fluxo aéreo e sintomas, como dispneia, chiado e tosse, que melhoram espontaneamente ou com tratamento. Os objetivos básicos do manejo da asma são o controle total dos sintomas e das limitações das atividades diárias e a redução dos riscos futuros.^(1,2) A maioria dos pacientes tem asma leve ou moderada, facilmente controladas com o uso de corticoides por via inalatória (CI) de forma isolada ou associados com *long-*

acting β_2 agonist (LABA, β_2 -agonista de longa duração).⁽³⁾ Entretanto, entre os asmáticos graves, há um pequeno subgrupo de pacientes que permanecem sintomáticos apesar de boa adesão ao tratamento, uso correto dos dispositivos, manejo adequado de comorbidades e uso de altas dosagens de CI associados com LABA e/ou corticoide oral e/ou omalizumabe.^(4,5) Esta condição particular é denominada asma grave não controlada (AGNC), a qual, segundo as diretrizes atuais de asma, deve ser tratada em serviços especializados.^(4,5)

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

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

3. Médica Residente em Pneumologia. Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte (MG) Brasil.

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

*Trabalho realizado no Ambulatório de Pneumologia e no Laboratório de Função Pulmonar, Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte (MG) Brasil.

Endereço para correspondência: Luiz Fernando F. Pereira. Avenida do Contorno, 4747, sala 610, Funcionários, CEP 30110-921, Belo Horizonte, MG, Brasil.

Tel: 55 31 3296-4041. E-mail: luizffpereira@uol.com.br

Apoio financeiro: Nenhum.

Recebido para publicação em 01/12/14. Aprovado, após revisão, em 10/4/2015.

Pacientes com AGNC necessitam de altas doses de CI associados ou não a corticoides orais, os quais têm, entre seus efeitos adversos, a redução da síntese de proteínas e o aumento de sua degradação, efeitos esses que contribuem para a atrofia muscular.⁽⁶⁾ Adicionalmente, o aumento da resistência das vias aéreas e da hiperinsuflação pulmonar também contribuem para a redução da eficiência de músculos inspiratórios, resultando em maior trabalho muscular e maior gasto energético para vencer a limitação ao fluxo aéreo.⁽⁷⁾ Esses fatores ainda não foram bem estudados na AGNC.

O teste de caminhada de seis minutos (TC6) é um teste submáximo que provê uma avaliação da resposta global e integrada de todos os aspectos corporais envolvidos na realização do exercício (sistema pulmonar, sistema cardiovascular, circulação sistêmica e periférica, sangue, unidade neuromuscular e metabolismo muscular).^(8,9) Já a força muscular respiratória pode ser estimada a partir das pressões geradas nas vias aéreas pela contração dos músculos respiratórios. As pressões respiratórias estáticas máximas são habitualmente medidas ao nível da boca na inspiração (Plmáx) e na expiração (PEmáx).⁽¹⁰⁾

O papel do TC6 na avaliação e no acompanhamento de pacientes com DPOC, doença intersticial pulmonar, hipertensão arterial pulmonar e insuficiência cardíaca está bem estabelecido.⁽⁸⁾ No entanto, em adultos, o impacto do comprometimento na asma grave foi avaliado apenas em um estudo de Canuto et al.,⁽¹¹⁾ que verificaram uma distância percorrida no TC6 (DTC6) significativamente menor nos pacientes com asma de difícil controle (ADC), em uso de corticoide oral, quando comparados com indivíduos saudáveis do grupo controle. Por outro lado, embora a redução da força muscular, principalmente da Plmáx, tenha sido descrita em vários estudos com pacientes asmáticos, a mesma ainda não foi avaliada no grupo de pacientes com AGNC.⁽¹²⁾

O objetivo principal do presente estudo foi investigar o comportamento das variáveis do TC6, assim como Plmáx e PEmáx, em pacientes com AGNC. De forma secundária, objetivamos investigar o impacto do uso de corticoide oral na força muscular respiratória e a correlação do nível de atividade física dos pacientes com a DTC6 e o nível de controle da asma.

Métodos

Trata-se de estudo transversal que incluiu pacientes maiores de 18 anos com asma grave acompanhados no Ambulatório de Asma de Difícil Controle do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), em Belo Horizonte (MG), no período entre setembro e dezembro de 2012. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG (parecer ETIC nº 156.403/2012). Todos os participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

O diagnóstico de asma grave baseou-se nos critérios da *American Thoracic Society/European Respiratory Society* (ATS/ERS),⁽¹³⁾ assim definidos: como critérios maiores, uso de corticoide oral por no mínimo seis meses no ano e uso contínuo de CI em doses elevadas (≥ 1.600 µg de budesonida ou equivalente) associado a LABA; como critérios menores, VEF₁ < 80%; variabilidade do PFE > 20%; uso diário de β_2 -agonista de curta duração; uso de mais de três cursos de corticoide oral no ano; história de episódio de asma quase fatal; uma ou mais consultas em serviços de urgência no ano anterior; e deterioração rápida da função pulmonar ao diminuir a dose do tratamento com corticoide.

Os pacientes incluídos tiveram acompanhamento ambulatorial por, no mínimo, seis meses, visando o controle de fatores ambientais e de comorbidades, a melhora da técnica de uso dos dispositivos inalatórios e o aumento da adesão ao tratamento. Além disso, foram incluídos apenas os pacientes nas etapas 4 e 5 de tratamento da asma (LABA/CI em dose elevada mais corticoide oral e/ou anti-IgE) segundo as diretrizes da *Global Initiative for Asthma* (GINA)⁽¹⁾ e da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT),⁽²⁾ e com dois critérios maiores ou um critério maior e dois menores dos critérios da ATS/ERS.⁽¹³⁾ Foram excluídos os pacientes com cardiopatia grave; fumantes ativos; ex-fumantes com carga tabágica ≥ 10 maços-ano ou que cessaram tabagismo há menos de um ano; e pacientes que tiveram exacerbação necessitando de atendimento em pronto-socorro/internação, uso de prednisona ou equivalente acima de 20 mg e/ou de antibióticos nas últimas quatro semanas.

O TC6 foi realizado em um corredor de 25,6 m utilizando um oxímetro portátil (Nonin Medical, Inc., Plymouth, MN, EUA), seguindo as recomendações da ATS.⁽¹⁴⁾ Todos os pacientes fizeram dois TC6, com um intervalo mínimo de

30 min entre eles. Foram avaliados os seguintes parâmetros: SpO_2 medida por oximetria de pulso, FC, FR, e percepção da intensidade de dispneia e de fadiga nos membros inferiores pela escala de Borg ao início e ao final dos testes. Foram verificados também o valor percentual da FC em relação à FC máxima prevista para adultos ($\%FC_{m\acute{a}x}$), a FC de recuperação no primeiro minuto após o término do teste (FCR_1) e a DTC6. Foram considerados significativos valores de dessaturação $\geq 4\%$,^(8,14) $\%FC_{m\acute{a}x} > 85\%$ do previsto^(8,14) e $FCR_1 > 12$ bpm.⁽¹⁵⁻¹⁷⁾ Considerou-se válido o TC6 com o maior valor para DTC6; os valores absolutos e percentuais do previsto para a DTC6 foram calculados através da equação de referência para TC6 da população brasileira.⁽¹⁸⁾

A espirometria foi realizada utilizando um espirômetro da marca Koko (PDS Instrumentation Inc., Louisville, CO, EUA). A execução e a interpretação dos testes ocorreram segundo as diretrizes da SBPT.⁽¹⁰⁾ Os valores encontrados no teste pós-broncodilatador foram relatados como valores absolutos e percentuais em relação aos valores previstos de acordo com Pereira et al.⁽¹⁹⁾

A força dos músculos respiratórios foi avaliada através de um manovacuômetro digital (Warren E Collins Inc., Braintree, MA, EUA) seguindo as diretrizes nacionais da SBPT,⁽¹⁰⁾ com leitura e armazenamento dos sinais através de ductos individuais. Um orifício de 2 mm no circuito impedia falsas medidas por contração involuntária das bochechas. A $Pl_{m\acute{a}x}$ foi mensurada ao nível do VR, e a $PE_{m\acute{a}x}$ foi mensurada ao nível da CPT. Os resultados foram expressos em cmH_2O .⁽²⁰⁾

O nível de controle da asma foi avaliado através do *Asthma Control Test* (ACT, teste de controle da asma), no qual 25 pontos representam remissão clínica dos sintomas ou controle total da asma; de 20 a 24 pontos, controle adequado da doença; e abaixo de 20 pontos, asma não controlada; foi utilizada a versão validada para uso no Brasil.⁽²¹⁻²³⁾

O nível de atividade física foi medido de acordo com *International Physical Activity Questionnaire* (IPAQ, Questionário Internacional de Atividade Física), versão curta, validado para uso no Brasil.^(24,25) O instrumento contém sete questões relacionadas à frequência, em dias por semana, e à duração, em minutos por dia, das atividades físicas vigorosas, moderadas e de caminhada. O escore classifica os indivíduos em muito ativo, ativo, irregularmente ativo e

sedentário. Agrupamos as classificações em dois grupos: muito ativo ou ativo e irregularmente ativo ou sedentário.^(24,25)

Todos os pacientes do estudo realizaram TCAR de tórax para o diagnóstico diferencial de outras doenças associadas, como DPOC, bronquiectasias e aspergilose broncopulmonar alérgica.

A análise dos dados foi realizada no *Statistical Package for the Social Sciences*, versão 18 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA) e Minitab, versão 16 (Minitab Inc., State College, MA, EUA). O teste de Shapiro-Wilk foi utilizado para avaliar a distribuição dos dados. As variáveis categóricas foram apresentadas em frequência e proporção, e as variáveis contínuas foram expressas como média e desvio-padrão (distribuição paramétrica) ou como mediana e variação (distribuição não paramétrica). Para avaliar a diferença entre a DTC6 nos pacientes com AGNC e o valor previsto da DTC6 em indivíduos normais, assim como para verificar a associação da prática de atividade física (IPAQ) com as variáveis DTC6, escore do ACT, $\%FC_{m\acute{a}x}$ e FCR_1 , foi utilizado o teste de Mann-Whitney. A possível associação entre o uso de corticoide oral com $Pl_{m\acute{a}x}$ e $PE_{m\acute{a}x}$ foi avaliada através do teste de correlação de Spearman e teste de Kruskal-Wallis. Foram considerados estatisticamente significativos os valores de $p < 0,05$. Com base na maior DTC6 encontrada na literatura, considerando-se um desvio-padrão de 90,44 m, nível de significância de 0,05, usando-se o teste t de Student bicaudal para uma amostra única, o tamanho da amostra foi estimado em 26 pacientes para se verificar uma diferença de 50 m na DTC6 em relação à literatura.⁽²⁶⁾

Resultados

A amostra inicial consistiu de 29 pacientes. Três indivíduos foram excluídos por se tratarem de pacientes com provável síndrome de sobreposição asma/DPOC, e outro foi excluído devido a exacerbação da asma durante o mês da coleta dos dados.

Participaram 25 pacientes asmáticos (18 do sexo feminino e 7 do sexo masculino), com média de idade de 49 anos e média de índice de massa corpórea de $28,9 \pm 7,9$ kg/m² (Tabela 1). Todos os pacientes apresentaram escores do ACT < 15 pontos, 14 pacientes (56%) eram irregularmente ativos/sedentários, e 20 (80%) tinham limitações para exercícios no período intercrise. Dez pacientes (40%) tinham história de

exacerbação com internação em terapia intensiva, e 7 (28%), com necessidade de ventilação mecânica.

Todos os pacientes estavam em uso de LABA e dose alta de CI ($\geq 1.600 \mu\text{g}$ de budesonida ou equivalente), 6 (24%) usavam pelo menos 10 mg/dia de prednisona há mais de um ano, e 3 (12%) utilizavam omalizumabe.

Tabela 1 – Características basais dos pacientes com asma grave não controlada.^a

Características	N = 25
Idade, anos ^b	49,8 ± 12,6
Sexo feminino	18 (72)
IMC, ^a kg/m ²	28,9 ± 7,9
Ex-fumantes ^c	4 (16)
Limitações das atividades na intercrise	
Sem limitações	0 (0)
No exercício	20 (80)
Nas atividades diárias	3 (12)
Nos cuidados pessoais	2 (8)
Em repouso	0 (0)
Presença de crises no último ano ^d	5 (0-23)
Uso de CT sistêmico nas crises (≥ 4 ciclos/ano)	9 (36)
Uso de CT oral contínuo	6 (24)
Total de internações ^d	15 (0-100)
Internações em UTI	10 (40)
Necessidade de ventilação mecânica	7 (28)
História de PCR	1 (4)
Comorbidades	21 (84)
Rinossinusite crônica	22 (88)
Polipose nasal	2 (8)
DRGE	13 (52)
Obesidade	11 (44)
HAS	2 (8)
Diabetes mellitus	4 (16)
Distúrbio psiquiátrico	4 (16)
DPOC	2 (8)
Sequela de tuberculose	1 (4)
ABPA	1 (4)
ACT ^b	14,0 ± 3,9
Atividades físicas - IPAQ	
Ativo ou muito ativo	11 (44)
Irregularmente ativo ou sedentário	14 (56)

MC: índice de massa corpórea; CT: corticosteroide; PCR: parada cardiorrespiratória; DRGE: doença do refluxo gastroesofágico; HAS: hipertensão arterial sistêmica; ABPA: aspergilose broncopulmonar alérgica; ACT: *Asthma Control Test*; e IPAQ: *International Physical Activity Questionnaire*.

^aValores expressos em n (%), exceto onde indicado. ^bValores expressos em média ± dp. ^cConsiderado como o indivíduo que cessou o tabagismo com carga tabágica ≤ 10 anos-maço ou que cessou o tabagismo há pelo menos um ano. ^dValores expressos em mediana (variação).

As principais alterações tomográficas foram bronquiectasias mínimas/moderadas com predomínio central, em 3 pacientes; pequenas áreas de enfisema centrolobular, em 11; fibroatelectasia discreta do lobo superior direito, em 1; e aprisionamento aéreo, em 1.

Houve predomínio de distúrbio ventilatório obstrutivo com média de VEF₁ de 58,8 ± 21,8% do previsto, e 17 pacientes (68%) tiveram prova broncodilatadora positiva. As médias da Plmáx e PEmáx foram normais; entretanto, 7 (28%) e 11 (44%) dos pacientes apresentaram Plmáx e PEmáx reduzidas ($< 65\%$ do previsto), respectivamente (Tabela 2). Dos 7 pacientes que tinham Plmáx reduzidas, somente 2 apresentaram sinais espirométricos de hiperinsuflação pulmonar.

Não houve diferença significativa ($p = 0,14$) entre os valores medianos da DTC6 – 512 m (variação: 307,2-597,3 m) – e da DTC6 prevista para indivíduos normais – 534 m (variação: 382,6-621,3 m) – (Figura 1).

Nenhum paciente utilizou oxigênio suplementar e não houve queda da SpO₂ média durante o TC6; porém, 5 pacientes apresentaram dessaturação durante o mesmo. Dentre esses, 2 apresentaram broncoespasmo, que foi revertido com a utilização de β_2 -agonista de curta duração, 2 tinham comorbidades (aspergilose broncopulmonar alérgica e sequela de tuberculose pulmonar), e 1 apresentara enfisema e aprisionamento aéreo na TC de tórax. Ao final do TC6, a intensidade da percepção da fadiga de membros inferiores foi leve e a de dispneia foi de leve a moderada. Os pacientes apresentaram uma queda significativa da FCR₁ (Tabela 3).

Ao compararmos o subgrupo de pacientes em uso contínuo de corticoide oral ou com quatro

Tabela 2 – Resultados de espirometria e pressões respiratórias máximas nos pacientes com asma grave não controlada (N = 25).^a

Variáveis	Resultados	
	Pré-BD	Pós-BD
VEF ₁ , % predito	58,8 ± 21,8	66 ± 22,4
VEF ₁ , l	1,61 ± 0,63	1,81 ± 0,62
CVF, % predito	83,4 ± 20,7	91,0 ± 19,1
CVF, l	2,79 ± 0,71	3,05 ± 0,65
VEF ₁ /CVF	56,3 ± 12,0	
Plmáx, cmH ₂ O	-87,2 ± 21,0	
Plmáx, % predito	72,9 ± 15,2	
PEmáx, cmH ₂ O	108,3 ± 42,9	
PEmáx, % predito	67,6 ± 22,2	

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

ou mais ciclos por ano ($n = 15$) com o subgrupo de pacientes com três ou menos ciclos por ano ($n = 10$) a fim de investigar a associação entre a frequência de uso de corticoide oral e a força muscular respiratória, não encontramos diferenças estatisticamente significativas entre os valores medianos de $PI_{máx} - 74,5\%$ (variação: 59,0-104,0%) e $72,5\%$ (variação: 43,0-104,0%; $p = 0,15$), respectivamente – e $PE_{máx} - 67,5\%$ (variação: 29,0-121,0%) e $63,5\%$ (variação: 34,0-121,0%; $p = 0,45$), respectivamente.

Os 11 pacientes mais ativos fisicamente e os 14 menos ativos apresentaram resultados semelhantes em relação a ACT, DTC6, FCR_1 e $\%FC_{máx}$ no TC6 (Tabela 4).

Discussão

Historicamente, os pacientes que não atingem o controle da asma, apesar do tratamento nas etapas 4 ou 5 segundo o GINA, são classificados como portadores de ADC.⁽¹⁾ Entretanto, há mais de duas décadas persistem muitas discussões sobre a terminologia mais apropriada devido aos diferentes critérios de definição utilizados para asma grave, ADC, asma refratária ou resistente ao tratamento e, mais recentemente, AGNC.

Em 2000, uma publicação da ATS sugeriu critérios de definição de ADC, que ajudaram a reduzir parte dessas controvérsias.⁽¹³⁾ No entanto, somente após a publicação da força tarefa da ATS/ERS em 2013, ratificada e citada na diretriz GINA de 2014, é que essa classificação tornou-se mais clara.^(4,5)

De acordo com aquelas publicações, o termo “asma difícil de tratar” deve ser reservado para os pacientes que melhoram o controle da asma após medidas de higiene ambiental, melhora da técnica de uso dos dispositivos, melhora da adesão ao tratamento ou manejo adequado de comorbidades. Por outro lado, as mesmas publicações definiram “asma grave” como o grupo de pacientes que, apesar das medidas citadas anteriormente, necessitaram de medicamentos nas etapas 4 e 5 segundo GINA nos últimos 12 meses ou de corticoides sistêmicos por, no mínimo, 6 meses nos últimos 12 meses para manter o controle da asma ou que permaneceram sem um controle adequado apesar do tratamento.^(4,5) Cabe destacar ainda que os pacientes definidos como AGNC seriam aqueles que mantiveram pelo menos um dos critérios além do baixo controle de sintomas^(4,5): ACT < 20 pontos ou resultados equivalentes em outro escore validado para a verificação do controle da asma; duas ou mais exacerbações, necessitando de corticoide sistêmico no último ano; exacerbação grave com necessidade de internação no último ano; e persistência de limitação do fluxo aéreo apesar do tratamento nas etapas 4 ou 5 segundo GINA.^(4,5) Portanto, torna-se cada vez mais importante a caracterização de pacientes com AGNC, bem como a identificação de desfechos que auxiliem na avaliação do impacto de intervenções nesses pacientes. Nesse contexto, inclui-se a capacidade de exercício e a força muscular respiratória.

No nosso estudo, os pacientes com AGNC percorreram uma DTC6 semelhante àquela prevista para a população brasileira.⁽¹⁸⁾ Além disso, eles

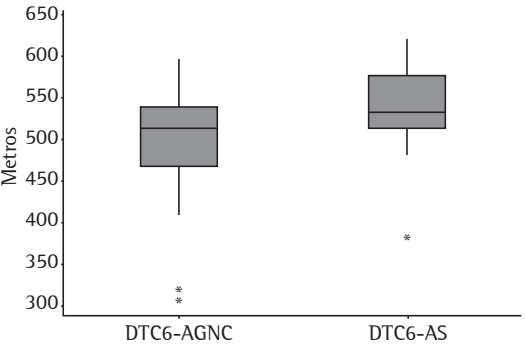


Figura 1 – Distribuição da distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos no grupo de pacientes ($N = 25$) com asma grave não controlada (DTC6-AGNC) em comparação com a mesma distância prevista para adultos brasileiros saudáveis (DTC6-AS).^{(18)a}Valores discrepantes. ^aValores expressos em mediana.

Tabela 3 – Teste de caminhada de seis minutos nos pacientes com asma grave não controlada ($N = 25$).^a

Variáveis	Antes do TC6	Após o TC6
SpO ₂ , %	96,1 ± 1,1	93,7 ± 3,5
FC, bpm	81,8 ± 16,7	117,8 ± 20,3
FR, ciclos/min	18,5 ± 2,6	30,4 ± 5,5
Escala de Borg (fadiga membros inferiores)	0,1 ± 0,4	2,9 ± 2,6
Escala de Borg (dispneia)	0,9 ± 1,2	4,7 ± 1,9
DTC6, m	-	512 ± 4,2
FCR ₁ , bpm	-	21,7 ± 8,3
FCmáx, %	-	71 ± 11

TC6: teste de caminhada de seis minutos; DTC6: distância percorrida no TC6; FCR_1 : queda da FC no primeiro minuto após o término do TC6; e $FC_{máx}$: FC máxima prevista.

^aValores expressos em média ± dp.

Tabela 4 – Associação do nível de atividade física dos pacientes com asma grave não controlada (N = 25) com o nível de controle de asma e variáveis do teste de caminhada de seis minutos.^a

Variáveis	Nível de atividade física (IPAQ)		p
	Muito ativo ou ativo (n = 11)	Irregularmente ativo ou sedentário (n = 14)	
DTC6, m	537,6 (320,0-597,3)	490,0 (307,2-588,6)	0,308
FCR ₁ , bpm	19,0 (11,0-37,0)	19,5 (10,0-36,0)	0,935
FCmáx, %	72 (53-89)	73 (50-84)	0,621
Escore ACT	15 (7-17)	13 (6-24)	0,144

IPAQ: *International Physical Activity Questionnaire*; DTC6: distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos; FCR₁: queda da FC no primeiro minuto após o término do teste de caminhada de seis minutos; FCmáx: FC máxima prevista; e ACT: *Asthma Control Test*. ^aValores expressos em mediana (variação).

apresentaram comportamento normal da SpO₂ média ao final do teste, redução adequada da FC um minuto após o término do TC6 e força muscular respiratória normal.

Como se sabe, o TC6 fornece indicadores da capacidade funcional, por meio da DTC6, da integridade da troca gasosa intrapulmonar pela SpO₂, do estresse cardiovascular pela FC, da automação cardíaca pela FCR₁ e do estresse sensorial pelos escores de dispneia.⁽⁸⁾ Em nosso estudo, os pacientes percorreram, em média, 512 ± 72 m no TC6, apesar de apresentarem padrão obstrutivo moderado, serem irregularmente ativos ou sedentários e apresentarem asma não controlada. Adicionalmente, não se observou dessaturação média significativa durante o teste (queda da SpO₂ < 4% em relação aos valores basais).

Aproximadamente 71% dos participantes atingiram a %FCmáx, denotando uma troca gasosa eficiente e estresse cardiovascular satisfatório. A média de FCR₁ (21,7 ± 8,3 bpm) foi significativa, sugerindo automação cardíaca normal, o se que contrapõe com o achado de percepção da fadiga moderada e de dispneia (um pouco forte) ao final do teste. Após revisarmos a literatura, encontramos apenas um estudo em adultos sobre o comportamento de pacientes com asma grave durante o TC6.⁽¹¹⁾ Naquele estudo, a DTC6 nos pacientes com ADC foi significativamente menor em relação aos seus controles.⁽¹¹⁾ Entretanto, a média da DTC6 no grupo com ADC foi de 435 m,⁽¹¹⁾ aproximadamente 112 m inferior à DTC6 em nossa amostra. Cabe ressaltar que os pacientes daquele estudo eram mais velhos que os do presente estudo (52,3 ± 8,3 anos vs. 49,8 ± 14,4 anos), com maior grau de obstrução, indicado pelo VEF₁ em % do previsto (44,0 ± 15,9% vs. 58,8 ± 21,8%) e faziam uso de mais

medicamentos potentes, como corticoide oral (64% vs. 24%) e omalizumabe (47% vs. 12%).

Ao final do TC6, houve queda da SpO₂ em 5 pacientes. Em 2 pacientes essa queda foi atribuída a broncoespasmo, revertido rapidamente com repouso e uso de β₂-agonistas de curta duração. Os outros 3 pacientes tinham comorbidades (bronquiectasias devido a sequela de tuberculose, aspergilose broncopulmonar alérgica e enfisema pulmonar com aprisionamento aéreo, respectivamente). Esses resultados sugerem que, na ausência de broncoespasmo, a presença de dessaturação durante o TC6 em pacientes com AGNC deve alertar para a possibilidade de presença de comorbidades.

Para um grupo de autores,⁽²⁷⁾ a limitação ao exercício em pacientes com AGNC deve ser investigada quanto aos possíveis fatores, como a própria asma, hiperventilação alveolar, broncoconstrição induzida pelo exercício, descondicionamento físico, teste submáximo e isquemia cardíaca. Os autores observaram que, ao se identificarem os fatores limitantes, pode-se rever o tratamento, em especial o uso de altas doses de corticoide naqueles pacientes nos quais não foi encontrada limitação pulmonar.⁽²⁷⁾

A medida da força muscular respiratória (Plmáx e PEmáx) dos pacientes no presente estudo, em média, não foi diferente da observada em indivíduos normais. O aumento na capacidade residual funcional, causado pela hiperinsuflação pulmonar, retifica o diafragma e altera a mecânica respiratória, resultando em desvantagem mecânica, que pode ser inferida pela redução da força dos músculos respiratórios.^(7,28) Entretanto, os asmáticos com distúrbio ventilatório obstrutivo leve ou moderado podem não apresentar hiperinsuflação pulmonar significativa que altere a posição do diafragma.^(29,30) Como os pacientes da presente

casuística apresentavam obstrução moderada das vias aéreas, é possível que esse fato justifique a similaridade de seus valores de $PI_{máx}$ e $PE_{máx}$ com a de indivíduos normais.

Não encontramos diferenças significativas entre as médias de $PI_{máx}$ e $PE_{máx}$ dos asmáticos com uso frequente de corticoide oral com aqueles com uso infrequente (três ou menos ciclos por ano). Entretanto, apenas 6 pacientes (24%) usavam corticoide oral continuamente. Um grupo de autores relatou redução da força muscular inspiratória em asmáticos dependentes de corticoides orais quando comparados com pacientes em uso de CI em altas doses e com graus semelhantes de hiperinsuflação pulmonar.⁽²⁸⁾ Deve-se ressaltar que 28% e 48% dos pacientes tiveram $PI_{máx}$ e $PE_{máx}$ reduzidas, respectivamente. A força muscular respiratória pode estar reduzida principalmente em mulheres obesas em consequência de uma disfunção muscular respiratória. A atividade muscular ventilatória pode ser também comprometida pelo aumento da resistência elástica causada pelo excesso de tecido adiposo na caixa torácica e no abdome, o qual acarreta desvantagem mecânica aos músculos.^(31,32) Em nosso estudo, 72% das pacientes eram do sexo feminino, com média de índice de massa corpórea de 28 kg/m².

Embora os resultados do presente estudo devam ser avaliados com cautela, principalmente devido à falta de um grupo controle, à pequena casuística, ao delineamento transversal e por ter sido conduzido em um único centro, os mesmos são relevantes devido à escassez e às dificuldades de pesquisa da capacidade de exercício em pacientes com asma grave, assim como por representar uma amostra de um centro de referência de um hospital universitário e pelo alto poder estatístico observado (poder do teste de 81%).

Em conclusão, de acordo com a presente casuística, a DTC6 nos pacientes com AGNC foi semelhante aos valores previstos para a DTC6 em indivíduos normais no Brasil. A queda da SpO_2 em 5 pacientes pode ser explicada pela presença de broncoespasmo e de comorbidades. A média das forças musculares respiratórias foi acima do limite inferior previsto, independente do uso de corticoide oral. São necessários novos estudos envolvendo um maior número de pacientes e com a inclusão de um grupo controle para um maior entendimento do comportamento da capacidade

de esforço em pacientes com asma grave e para a definição do seu valor no manejo dessa doença.

Referências

1. Global Initiative for Asthma - GINA. [homepage on the Internet]. Bethesda: Global Initiative for Asthma. [cited 2012 Sep 11]. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Available from: www.ginaasthma.org
2. Cruz AA, Fernandes AL, Pizzichini E, Fiterman J, Pereira LF, Pizzichini M, et al. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia Para o Manejo da Asma - 2012. *J Bras Pneumol*. 2012;38(Suppl 1):S1-S46.
3. Barnes PJ, Woolcock AJ. Difficult asthma. *Eur Respir J*. 1998;12(5):1209-18 <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.98.12051209>
4. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush MC, Sterk PJ, Adcock IM et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J*. 2014;43(2):343-73. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00202013>
5. Global Initiative for Asthma - GINA. [homepage on the Internet]. Bethesda: Global Initiative for Asthma. [cited 2014 Oct 1]. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Available from: www.ginaasthma.org
6. Schakman O, Gilson H, Thissen JP. Mechanisms of glucocorticoid-induced myopathy. *J Endocrinol*. 2008;197(1):1-10. <http://dx.doi.org/10.1677/JOE-07-0606>
7. Weiner P, Suo J, Fernandez E, Cherniack RM. Hyperinflation is associated with reduced strength and efficiency of the respiratory muscles in asthmatic and normal subjects. *Chest*. 1990;97(3 Suppl):69S-70S. http://dx.doi.org/10.1378/chest.97.3_Supplement.69S-a
8. Morales-Blanhir JE, Palafox Vidal CD, Rosas Romero Mde J, Garcia Castro MM, Londoño Villegas A, Zamboni M. Six-minute walk test: a valuable tool for assessing pulmonary impairment. *J Bras Pneumol*. 2011;37(1):110-7. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132011000100016>
9. Enright PL, Sherrill DL. Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158(5 Pt 1):1384-7. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.158.5.9710086>
10. Pereira CAC, Neder JA; Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT). Diretrizes para Testes de Função Pulmonar. *J Pneumol*. 2002;28(Suppl 3):1-238.
11. Freitas Canuto F, Silva SM, Malosá Sampaio LM, Stirbulov R, Ferrari Corrêa JC. Neurophysiological and functional assessment of patients with difficult-to-control asthma. *Rev Port Pneumol*. 2012;18(4):160-5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rppneu.2012.02.008>
12. Cavalcante Marcelino AM, Justino da Silva H. Role of maximal inspiratory pressure in the evaluation of respiratory muscle strength in asthmatics - Systematic review [Article in Portuguese]. *Rev Port Pneumol*. 2010;16(3):463-70. [http://dx.doi.org/10.1016/S0873-2159\(15\)30042-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0873-2159(15)30042-8)
13. Proceedings of the ATS workshop on refractory asthma: current understanding, recommendations, and unanswered questions. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(6):2341-51. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.162.6.ats9-00>
14. 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>

15. Shetler K, Marcus R, Froelicher VF, Vora S, Kalisetti D, Prakash M, et al. Heart rate recovery: validation and methodologic issues. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(7):1980-7. [http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097\(01\)01652-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097(01)01652-7)
16. Cole CR, Blackstone EH, Pashkow FJ, Snader CE, Lauer MS. Heart-rate recovery immediately after exercise as a predictor of mortality. *N Engl J Med*. 1999;341(18):1351-7. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199910283411804>
17. Jolly MA, Brennan DM, Cho L. Impact of exercise on heart rate recovery. *Circulation*. 2011;124(14):1520-6. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.005009>
18. Soares MR, Pereira CA. Six-minute walk test: reference values for healthy adults in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2011;37(5):576-83.
19. 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>
20. Black LF, Hyatt RE. Maximal respiratory pressures: normal values and relationship to age and sex. *Am Rev Respir Dis*. 1969;99(5):696-702.
21. Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, Schatz M, Li JT, Marcus P, et al. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113(1):59-65. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2003.09.008>
22. Roxo JP, Ponte EV, Ramos DC, Pimentel L, D'Oliveira Júnior A, Cruz AA. Portuguese-language version of the Asthma Control Test. *J Bras Pneumol*. 2010;36(2):159-66. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132010000200002>
23. Melosini L, Dente FL, Bacci E, Bartoli ML, Cianchetti S, et al. Asthma control test (ACT): comparison with clinical, functional, and biological markers of asthma control. *J Asthma*. 2012;49(3):317-23. <http://dx.doi.org/10.3109/02770903.2012.661008>
24. Academia.edu [homepage on the Internet] [cited 2012 Jul 2]. Guidelines for data processing and analysis of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) - Short and long forms contents. [Adobe Acrobat document, 15p.]. Available from: https://www.academia.edu/5346814/Guidelines_for_Data_Processing_and_Analysis_of_the_International_Physical_Activity_Questionnaire_IPAQ_Short_and_Long_Forms_Contents
25. Pardini R, Matsudo S, Araújo T, Andrade E, Matsudo V, Braggion G, et al. Validação do questionário internacional de nível de atividade física (IPAQ - versão 6): estudo piloto em adultos jovens brasileiros. *Rev Bras Ciênc Mov*. 2001;9(3):45-51.
26. Machin D, Campbell M, Fayers P, Pinol A. Confidence intervals. In: Machin D, Campbell M, editors. *Sample size tables for clinical studies*. 2nd ed. London: Blackwell Science; 1997; p.122.
27. McNicholl DM, Megary J, McGarvey LP, Riley MS, Heaney LG. The utility of cardiopulmonary exercise testing in difficult asthma. *Chest*. 2011;139(5):1117-23. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.10-2321>
28. Akkoca O, Mungan D, Karabiyikoglu G, Misirligil Z. Inhaled and systemic corticosteroid therapies: Do they contribute to inspiratory muscle weakness in asthma? *Respiration*. 1999;66(4):332-7. <http://dx.doi.org/10.1159/000029403>
29. Oliveira CM, Lanza Fde C, Solé D. Respiratory muscle strength in children and adolescents with asthma: similar to that of healthy subjects? *J Bras Pneumol*. 2012;38(3):308-14. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132012000300005>
30. Decramer M, Lacquet LM, Fagard R, Rogiers P. Corticosteroids contribute to muscle weakness in chronic airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;150(1):11-6. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrcm.150.1.8025735>
31. Levin OS, Polunina AG, Demyanova MA, Isaev FV. Steroid myopathy in patients with chronic respiratory diseases. *J Neurol Sci*. 2014;338(1-2):96-101. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2013.12.023>
32. Weiner P, Waizman J, Weiner M, Rabner M, Magadle R, Zamir D. Influence of excessive weight loss after gastroplasty for morbid obesity on respiratory muscle performance. *Thorax*. 1998;53(1):39-42. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.53.1.39>

Rendimiento diagnóstico de la ultrasonografía endobronquial con aspiración transbronquial por aguja fina en el estudio de etapificación mediastínica en pacientes con cáncer pulmonar*

Diagnostic yield of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for mediastinal staging in lung cancer

Sebastián Fernández-Bussy¹, Gonzalo Labarca², Sofía Canals³, Iván Caviedes⁴, Erik Folch⁵, Adnan Majid⁶

Resumen

Objetivo: La ultrasonografía endobronquial con aspiración transbronquial por aguja fina (EBUS-TBNA, por sus siglas en inglés) es una alternativa mínimamente invasiva con un alto rendimiento diagnóstico para lesiones pulmonares centrales sospechosas de cáncer o para etapificación de linfonodos mediastínicos. El objetivo principal de este trabajo es describir el rendimiento de EBUS-TBNA como método de etapificación de linfonodos mediastínicos en pacientes con sospecha de cáncer pulmonar. **Métodos:** Estudio prospectivo de pacientes sometidos a EBUS-TBNA como método diagnóstico. Se seleccionaron pacientes mayores de 18 años entre julio del 2010 y agosto del 2013. Se registraron variables demográficas, características radiológicas mediante TC axial de tórax, localización mediastínica según clasificación de la *International Association for the Study of Lung Cancer* y resultado diagnóstico definitivo (EBUS con biopsia diagnóstica o método diagnóstico definitivo). **Resultados:** Se incluyeron 145 pacientes con un total de 354 biopsias. El 54,48% de los pacientes eran hombres, con edad promedio de 63,75 años. El tamaño promedio de los linfonodos fue de 15,03 mm, y 90 fueron menores de 10,0 mm. El rendimiento diagnóstico fue: sensibilidad, 91,17%; especificidad, 100,0%; y valor predictivo negativo, 92,99%. El diagnóstico histológico más frecuente fue adenocarcinoma. **Conclusiones:** EBUS-TBNA es una herramienta diagnóstica con buenos resultados en el estudio de etapificación de lesiones neoplásicas en mediastino.

Descriptores: Neoplasias pulmonares; Broncoscopia; Endosonografía; Estadificación de neoplasias.

Introducción

El diagnóstico precoz y etapificación de las lesiones pulmonares son fundamentales para el tratamiento y sobrevida del paciente con sospecha de cáncer pulmonar, en especial el cáncer pulmonar de células no pequeñas.⁽¹⁾ Dentro de las alternativas disponibles, la cirugía mediante mediastinoscopia, videotoracoscopia y otras técnicas quirúrgicas para diagnóstico y etapificación mediastínica sigue siendo el estándar de referencia. Sin embargo, el estudio mediante técnicas mínimamente invasivas como

la broncoscopia flexible con biopsia bronquial o transbronquial, ultrasonografía endobronquial (EBUS, por su sigla en inglés) con aspiración transbronquial por aguja fina (TBNA, por su sigla en inglés), navegación virtual y broncoscopia guiada por navegación electromagnética ha permitido obtener muestras histológicas y citológicas representativas con una mayor rapidez y una menor tasa de complicaciones.^(1,2)

EBUS lineal se basa en un broncoscopio con un transductor convexo de ultrasonido en su extremo

1. Médico. División de Neumología Intervencional, Clínica Alemana de Santiago, Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile.

2. Médico Residente en Medicina Interna. Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

3. Médica. Clínica Alemana de Santiago, Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile.

4. Médico. División de Neumología, Clínica Alemana de Santiago, Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile.

5. Médico de Planta. División de Cirugía Torácica y Neumología Intervencional, *Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School*, Boston, MA, EUA.

6. Director. División de Cirugía Torácica y Neumología Intervencional, *Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School*, Boston, MA, EUA.

*Estudio realizado en la Clínica Alemana de Santiago, Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile.

Dirección para correspondencia: Sebastián Fernández-Bussy. Avenida Manquehue Norte, 1410, Vitacura, Santiago, Chile.

Tel. 56 2 2210-1111; Fax: 56 2 575-4972. E-mail: sfernandezbussy@alemana.cl

Apoyo financiero: Ninguno.

Recibido para publicación el 31/10/2014. Aprobado, tras revisión, el 20/4/2015.

distal que confirma la ubicación de la lesión en tiempo real, lo que permite generar aspiración del contenido mediante aguja fina (es decir, TBNA), aumentando significativamente el rendimiento diagnóstico. Este método se comenzó a utilizar a principios del año 2000 por Herth et al.^(3,4)

El rendimiento diagnóstico del procedimiento ha sido estudiado en distintos tipos de lesiones de la vía aérea, así como en lesiones centrales y periféricas. Está comprobada la utilidad de EBUS-TBNA en lesiones adyacentes a estructuras de la vía aérea central, con un rendimiento reportado del 90% de sensibilidad y 100% de especificidad. En una revisión sistemática y metaanálisis,⁽⁵⁾ donde se incluyeron 11 estudios con 1.299 pacientes con indicación de EBUS para etapificación mediastínica en cáncer pulmonar de células no pequeñas, se encontró una sensibilidad de 93% (IC95%, 91%-94%) y una especificidad de 100% (IC95%, 99%-100%). Sin embargo, este método diagnóstico no es suficiente para localizar todas las estaciones ganglionares mediastínicas, en especial las estaciones 5, 6, 8 y 9 del mapa de estaciones ganglionares mediastínicas definidas por la *International Association for the Study of Lung Cancer* (IASLC).^(3,6)

El objetivo del presente estudio es describir el rendimiento diagnóstico de EBUS-TBNA como método diagnóstico o de etapificación de compromiso ganglionar mediastínico secundario en pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas.

Métodos

Estudio prospectivo, descriptivo de pacientes sometidos a EBUS-TBNA para el diagnóstico de cáncer pulmonar de células no pequeñas operable con indicación de etapificación ganglionar mediastínica. Se incluyeron los procedimientos realizados entre julio del año 2010 y agosto del año 2013, tanto de pacientes ambulatorios como hospitalizados en Clínica Alemana de Santiago, Santiago, Chile. Se seleccionaron, de manera consecutiva, pacientes mayores de 18 años con diagnóstico presuntivo de cáncer pulmonar o cáncer pulmonar de células no pequeñas con criterios de cirugía, mediante historia clínica y estudio con imágenes (radiografía y escáner de tórax). Se excluyeron pacientes con cáncer pulmonar con metástasis a distancia (M1, según la clasificación tumor-nódulo-metástasis),⁽⁷⁾ así como pacientes sometidos a una nueva etapificación

posterior a quimioterapia y aquellos que no autorizaron el procedimiento.

Este estudio fue evaluado y aceptado por el Comité de Ética en Investigación perteneciente a la Clínica Alemana de Santiago, Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile.

Todos los procedimientos fueron realizados por un endoscopista usando el videobroncoscopio flexible (modelo BF-Q180; Olympus Corp., Miami, FL, EUA) y el broncoscopio con ultrasonido flexible (Olympus®, modelo BF-UC180F, Olympus Corp.). Los procedimientos se realizaron según las recomendaciones estándares, con monitorización y sedación bajo anestesia.⁽²⁾ Todos los pacientes debieron firmar un consentimiento informado en el que autoriza la realización del procedimiento. Se realizó una inspección completa de la vía aérea y de las estaciones ganglionares mediastínicas mediante un broncoscopio flexible; posteriormente se realizó la aspiración ganglionar previamente identificada mediante el estudio con imágenes radiológicas previo al procedimiento y a la identificación mediante ultrasonido utilizando un transductor lineal y se obtuvo un mínimo de 6 aspiraciones transbronquiales en cada linfonodo mediastínico con sospecha de compromiso neoplásico no identificado por imágenes, definido como linfonodos agrandados (10 mm de tamaño), bordes irregulares y forma irregular.

Se registraron variables demográficas tales como edad y género, y también características de la lesión descritas de acuerdo a TC axial de tórax clasificándolas según el linfonodo comprometido, su ubicación utilizando el mapa mediastínico de la IASLC,⁽⁶⁾ morfología del linfonodo (redonda, oval, triangular, otra), márgenes (definidos o irregulares), tamaño de la lesión y complicaciones asociadas al procedimiento. El diagnóstico anatomopatológico de las muestras fue realizado en el Servicio de Anatomía Patológica mediante un operador ciego a la historia clínica y resultado diagnóstico del procedimiento previo. Se consideró una muestra positiva para cáncer como diagnóstica, sin tener que realizar una segunda biopsia quirúrgica. En los casos que la broncoscopia no fue diagnóstica, se buscó el procedimiento diagnóstico definitivo definido como estándar de referencia (cirugía mediante videotoracoscopia o mediastinoscopia) en un plazo no mayor de 2 meses, mientras que en los casos en los cuales la lesión no fue diagnóstica por ningún método (broncoscópico o quirúrgico), se consideró como estándar de

referencia al seguimiento por al menos 12 meses con TC de tórax.

Los datos se registraron en una base de datos computacional usando el software Excel 2010. Se definieron para este estudio: verdadero positivo (VP) = EBUS-TBNA con muestra positiva para cáncer pulmonar; verdadero negativo (VN) = EBUS-TBNA con muestra negativa para cáncer pulmonar y muestra mediante cirugía negativa para cáncer pulmonar, o seguimiento de la lesión sin cambios significativos al TC axial de tórax; falso negativo (FN) = EBUS-TBNA con muestra negativa para cáncer pulmonar y muestra mediante cirugía positiva para cáncer pulmonar.

En adición, se definió como rendimiento diagnóstico la sumatoria de aquellos procedimientos mediante EBUS-TBNA con resultado diagnóstico positivo para cáncer y aquellos procedimientos negativos con estándar de referencia (VP + VN).

Con los resultados obtenidos se realizó un estudio de sensibilidad —definida como $VP/(VP + FN)$ — especificidad —definida como $VN/(VN + FP)$ — valor predictivo positivo —definido como $VP/(VP + FP)$ — y valor predictivo negativo —definido como $VN/(VN + FN)$. Una vez obtenidos los resultados respecto al rendimiento diagnóstico, se realizó un cálculo de *likelihood ratio* positivo y *likelihood ratio* negativo correspondientes a EBUS-TBNA.

Resultados

Durante el período, se incluyeron 145 pacientes consecutivos con un total de 354 biopsias de linfonodos mediastínicos. El 54,48% de los pacientes eran hombres y la edad promedio fue de 63,75 años (rango, 20 a 88 años). Respecto a las lesiones ganglionares, el promedio fue de 15,03 mm y 90 lesiones fueron menores a 10,0 mm. El resumen de las características demográficas y de las lesiones de los pacientes incluidos en este estudio se reporta en la Tabla 1.

Respecto a la ubicación de las lesiones, el 40,96% se encontró en región paratraqueal superior o inferior, un 27,96% en región hilar, el 26,55% en región subcarinal y el 4,53% en regiones interlobar, lobar y subsegmentaria. Dentro de las características ultrasonográficas de los linfonodos, el 35% presentó forma oval, un 16,6% presentó forma triangular y el 51,41% presentó márgenes regulares. El resumen de la ubicación según las estaciones ganglionares y el resumen del rendimiento diagnóstico se presentan en las Tablas 2 y 3.

El resultado diagnóstico del estudio mediante EBUS-TBNA mostró una sensibilidad del 91,17%, una especificidad del 100,0%, un valor predictivo positivo del 100,0% y un valor predictivo negativo del 92,9%. Finalmente, el cálculo de *likelihood ratio* para un resultado diagnóstico positivo fue de 93,9 y para un resultado diagnóstico negativo fue de 0,06.

Al analizar el rendimiento diagnóstico de EBUS mediante el tamaño de la lesión, el resultado de 1/90 biopsias fue falso negativo en aquellas lesiones menores de 10 mm, obteniendo un 90,0% de sensibilidad y un 100,0% de especificidad para este grupo, mientras que en aquellas mayores de 10 mm el rendimiento fue del 91,25%.

El diagnóstico definitivo se obtuvo mediante EBUS-TBNA en 164 casos, el uso de técnicas quirúrgicas fue diagnóstico definitivo en 15 casos y el seguimiento radiológico, en 175 casos. De los procedimientos mediante EBUS-TBNA que resultaron negativos, 15 correspondieron a falsos negativos (adenocarcinoma pulmonar, en 11; neoplasia escamosa, en 4).

Del total de lesiones pulmonares con diagnóstico mediante algún método, 170 lesiones resultaron ser compatibles con cáncer pulmonar, mientras que 9 lesiones fueron de etiología benigna. La prevalencia del cáncer pulmonar en nuestra serie fue del 48,02%. El resumen de los resultados histológicos se reporta en la Tabla 4.

Finalmente, en nuestra serie encontramos un episodio de neumomediastino en relación al procedimiento, posterior a una biopsia obtenida en la región pretraqueal, como parte de estudio de linfonodo mediastínico; el manejo de esta

Tabla 1 – Características demográficas y tamaños de los linfonodos de los pacientes incluidos en el estudio (N = 145).

Características	n	%
Femeninos	66	45,51
Masculinos	79	54,48
Edad promedio, años	63,75	20-88 ^a
Total de biopsias	354	
Tamaño, mm		
<5	6	1,64
5-9	84	22,75
10-14	157	41,39
15-19	50	17,01
>20	57	17,21

^aRango.

Tabla 2 – Localización mediastínica de los linfonodos bajo la clasificación de la IASLC y resultado de las biopsias realizadas.

Localización	Muestras	Biopsias positivas	Biopsias negativas	Falsos negativos
1	1	1	0	0
2L	3	2	1	0
2R	11	7	4	1
4L	45	21	24	0
4R	85	37	48	6
7	94	44	50	5
10L	45	15	30	1
10R	54	17	37	2
11R	11	9	2	0
11L	2	0	2	0
12R	3	2	1	0
Total	354	155	199	15

IASLC: *International Association for the Study of Lung Cancer.*

Tabla 3 – Características ultrasonográficas de los linfonodos puncionados (N = 354) bajo EBUS para etapificación mediastínica.

Características	n	%
Forma		
Oval	124	35,02
Redonda	148	41,8
Triangular	59	16,66
Otra	23	6,49
Márgenes		
Regular	182	51,41
Irregular	172	48,58

EBUS: *endobronchial ultrasound.*

Tabla 4 – Resultados histológicos definitivos de las muestras obtenidas por EBUS-TBNA.

Resultados histológicos	%
Neoplasia	(n = 170)
Adenocarcinoma	69,41
Escamosa	18,82
Metástasis	1,76
Células pequeñas	7,64
Neuroendocrina	2,35
Linfoma no Hodgkin	-
Lesiones benignas	(n = 9)
Granuloma sarcoidótico	4,70
Granuloma tuberculoideo	11,1

EBUS-TBNA: *endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration.*

complicación fue médico, sin complicaciones mayores, con una estadía hospitalaria de 2 días.

Discusión

El estudio de las lesiones pulmonares mediante técnicas mínimamente invasivas tiene un rol

cada vez más relevante, a medida que se logran mejorar los rendimientos diagnósticos. EBUS se ha utilizado como un método que permite guiar la TBNA de manera confiable y segura hasta la lesión pulmonar. Metodológicamente, los estudios que analizan el rendimiento diagnóstico de lesiones pulmonares sugerentes de cáncer o neoplasia no cuentan con la aplicación del estándar de referencia a todos los procedimientos con histología positiva para neoplasia. Esto se debe principalmente a que resulta complejo realizar una nueva cirugía diagnóstica a pacientes con diagnóstico de cáncer pulmonar.

Otra aplicación de EBUS-TBNA es la capacidad de etapificar cáncer pulmonar en el mediastino, dado principalmente al fácil acceso hacia la mayoría de las estaciones ganglionares, siendo las estaciones 5, 6, 8 y 9 de la clasificación ganglionar de la IASLC como aquellas que no es posible obtener muestra histológica o citológica mediante esta técnica; en estos casos se puede complementar la técnica con endoscopia guiada por ultrasonido.⁽⁸⁾ Sin embargo, el rendimiento de esta técnica disminuye significativamente en lesiones pulmonares ubicadas en la periferia.^(3,8)

El rendimiento diagnóstico de la etapificación mediastínica mediante EBUS-TBNA es alto, con sensibilidad reportada de aproximadamente un 90% y especificidad del 100%. En un estudio clínico randomizado recientemente publicado,⁽⁹⁾ se comparó el rendimiento de EBUS-TBNA como primera alternativa mínimamente invasiva para etapificación y diagnóstico del cáncer pulmonar en lesiones adyacentes a la vía aérea central con el de las técnicas habituales. El grupo randomizado a EBUS-TBNA presentó una disminución de

toracotomías innecesarias y de complicaciones y una disminución en el tiempo necesario para confirmar o descartar el diagnóstico de cáncer pulmonar y tomar decisiones terapéuticas. En ese estudio, EBUS-TBNA presentó una sensibilidad del 92% y especificidad del 100%.

En nuestra serie el rendimiento diagnóstico de EBUS-TBNA fue alto, especialmente porque la totalidad de las lesiones se ubicaban en la vía aérea central, con lesiones visualizadas al EBUS. Se evaluó el rendimiento y se observó que, en aquellas lesiones pequeñas (menores de 10 mm), el rendimiento seguía siendo bueno. Este hallazgo es una contribución en el enfoque del estudio del nódulo pulmonar solitario o linfonodos entre 5 y 10 mm, dado que lesiones menores de 7 mm no son vistas en estudios con imágenes como tomografía por emisión de positrones-TC, mientras que, mediante el uso de ultrasonido, estas pueden ser encontradas y sometidas a aspiración transbronquial con un rendimiento diagnóstico por sobre el 90%.

Tedde et al.,⁽¹⁰⁾ única referencia suramericana de esta técnica, incluyeron 50 pacientes con un total de 201 biopsias en 81 linfonodos o masas mediastínicas mediante EBUS-TBNA para diagnóstico y etapificación. En esa serie, en el 57% de los pacientes en los que el procedimiento fue diagnóstico, se confirmó el diagnóstico de neoplasia. Un punto negativo en ese estudio fue que, en 13 de los 50 pacientes, la citología no fue óptima para el estudio anatomopatológico.

Respecto a las complicaciones asociadas a EBUS-TBNA, estas son escasas y por lo general menores. En nuestra serie reportamos un caso de neumomediastino, complicación reportada con una tasa menor al 1%, sin otra complicación mayor y de manejo médico. En la literatura, las complicaciones son infrecuentes, siendo el sangrado autolimitado el que se reporta en menos del 5% de los procedimientos, mientras que la tasa de neumotórax es del 1% y sin presentar eventos fatales, similar a lo encontrado en nuestra serie.^(8,11)

Este estudio presenta algunas debilidades. En primer lugar, el diseño del estudio: el protocolo de procedimiento de estudios de rendimiento diagnóstico debe ser realizado en base a las recomendaciones STARD *statement*.⁽¹²⁾ En este caso, aquellos procedimientos diagnósticos que fueron positivos mediante histología para cáncer pulmonar no fueron confirmados con

biopsia o histología mediante el *gold standard* (cirugía), por lo que no es posible establecer la proporción de falsos positivos; sin embargo, y dado que el resultado histológico positivo para neoplasia es confirmatorio, no debe ser una variable confundente. En segundo lugar, en nuestra serie se obtuvo una prevalencia menor a la reportada en otras series para cáncer pulmonar, donde se reportan cifras entre el 70-75% de prevalencia. En tercer lugar, este estudio fue realizado en un centro, con el mismo operador; el rendimiento diagnóstico es una variable que es dependiente de la curva de aprendizaje, lo que puede reducir la aplicabilidad en otros centros con menos experiencia en EBUS-TBNA.

Como conclusión, EBUS-TBNA es una herramienta diagnóstica con un alto rendimiento diagnóstico, con pocas complicaciones asociadas y debe ser considerada una alternativa en la etapificación ganglionar mediastínica en pacientes con cáncer pulmonar, en especial el cáncer pulmonar de células no pequeñas.

Referencias

1. Rivera MP, Mehta AC, Wahidi MM. Establishing the diagnosis of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013;143(5 Suppl):e142S-65S.
2. Ernst A, Silvestri GA, Johnstone D; American College of Chest Physicians. Interventional pulmonary procedures: Guidelines from the American College of Chest Physicians. *Chest*. 2003;123(5):1693-1717. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.123.5.1693>
3. Anantham D, Koh MS, Ernst A. Endobronchial ultrasound. *Respir Med*. 2009;103(10):1406-14. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2009.04.010>
4. Dincer HE. Linear EBUS in staging non-small cell lung cancer and diagnosing benign diseases. *J Bronchology Interv Pulmonol*. 2013;20(1):66-76. <http://dx.doi.org/10.1097/LBR.0b013e31827d1514>
5. Gu P, Zhao YZ, Jiang LY, Zhang W, Xin Y, Han BH. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for staging of lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2009;45(8):1389-96. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2008.11.043>
6. Rusch VW, Asamura H, Watanabe H, Giroux DJ, Rami-Porta R, Goldstraw P, et al. The IASLC lung cancer staging project: a proposal for a new international lymph node map in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2009;4(5):568-77. <http://dx.doi.org/10.1097/JTO.0b013e3181a0d82e>
7. Tanoue LT, Dettterbeck FC. New TNM classification for non-small-cell lung cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2009;9(4):413-23. <http://dx.doi.org/10.1586/era.09.11>
8. Vilman P, Puri R. The complete "medical" mediastinoscopy (EUS-FNA + EBUS-TBNA). *Minerva Med*. 2007;98(4):331-8.

9. Navani N, Nankivell M, Lawrence DR, Lock S, Makker H, Baldwin DR, et al.; Lung-BOOST trial investigators. Lung cancer diagnosis and staging with endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration compared with conventional approaches: an open-label, pragmatic, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2015;3(4):282-9. [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(15\)00029-6](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00029-6)
10. Tedde ML, Figueiredo VR, Terra RM, Minamoto H, Jatene FB. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in the diagnosis and staging of mediastinal lymphadenopathy: initial experience in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2012;38(1):33-40.
11. von Bartheld MB, van Breda A, Annema JT. Complication rate of endosonography (endobronchial and endoscopic ultrasound): a systematic review. *Respiration*. 2014;87(4):343-51. <http://dx.doi.org/10.1159/000357066>
12. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM, et al. The STARD statement for reporting studies of diagnostic accuracy: explanation and elaboration. *Ann Intern Med*. 2003;138(1):W1-12. <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-138-1-200301070-00010>

Realização de fisioterapia motora e ocorrência de eventos adversos relacionados a cateteres centrais e periféricos em uma UTI brasileira*

Mobility therapy and central or peripheral catheter-related adverse events in an ICU in Brazil

Natália Pontes Lima¹, Gregório Marques Cardim da Silva¹,
Marcelo Park², Ruy Camargo Pires-Neto³

Resumo

Objetivo: Verificar se a realização de fisioterapia com foco na reabilitação motora está associada a eventos adversos em cateteres centrais e periféricos em uma UTI brasileira. **Métodos:** Análise retrospectiva das fichas de evolução diária dos pacientes internados, de dezembro de 2009 a abril de 2011, na UTI de Emergências Clínicas do Instituto Central do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Além das características clínicas e demográficas dos pacientes, foram coletados dados referentes aos cateteres venoso central (CVC), de hemodiálise (HD) e de pressão arterial invasiva (PAi), tais como sítio de inserção, tempo de permanência e eventos adversos relacionados, bem como à caracterização da fisioterapia motora realizada. **Resultados:** De um total de 275 pacientes, 49% utilizaram CVC, 26%, cateter de HD e 29%, cateter de PAi em algum momento da internação. Um total de 1.268 sessões de fisioterapia motora ocorreu enquanto o paciente apresentava algum tipo de cateter inserido. Os eventos adversos relacionados à inserção dos dispositivos ocorreram em 20 pacientes, totalizando 22 ocorrências: 32% de infecção, 32% de obstrução e 32% de retirada acidental. Neste estudo, verificou-se que não existe relação entre eventos adversos nos cateteres e a realização de fisioterapia motora: fisioterapia motora e CVC – OR = 0,8; IC95%: 0,7-1,0; p = 0,14; fisioterapia motora e cateter de HD – OR = 1,04; IC95%: 0,89-1,21; p = 0,56; e fisioterapia motora e cateter de PAi – OR = 1,74; IC95%: 0,94-3,23; p = 0,07. **Conclusões:** A realização de fisioterapia motora em pacientes críticos não está relacionada à incidência de eventos adversos em CVC, cateteres de HD e cateteres de PAi.

Descritores: Modalidades de fisioterapia; Unidades de terapia intensiva; Cateteres; Deambulação precoce.

Introdução

A prática da reabilitação precoce em pacientes internados em uma unidade de terapia intensiva (UTI) contribui para prevenir e minimizar os efeitos deletérios do imobilismo, melhorar a capacidade funcional, reduzir o tempo de permanência em ventilação mecânica e o tempo de internação hospitalar, além de melhorar a qualidade de vida desses pacientes.⁽¹⁻⁴⁾ No entanto, a literatura descreve algumas barreiras que limitam ou dificultam a prática dessa reabilitação. Entre elas, podemos citar a gravidade da doença, o nível de sedação, o

uso de drogas vasoativas e a presença de cateteres, sejam eles centrais ou periféricos.^(5,6)

A utilização de cateteres centrais ou periféricos para administração de medicamentos e monitorização em pacientes críticos é frequente. Em pacientes com acesso difícil, com múltiplos acessos ou com coagulopatia, ainda é comum a restrição parcial ou total do paciente ao leito para prevenir o deslocamento ou a perda desses dispositivos. Além disso, existe ainda a preocupação com a manutenção do fluxo sanguíneo em

1. Fisioterapeuta. Serviço de Fisioterapia, Instituto Central, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

2. Médico. Unidade de Terapia Intensiva, Disciplina de Emergências Clínicas, Instituto Central, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

3. Fisioterapeuta. Departamento de Patologia, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

*Trabalho realizado no Instituto Central, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Endereço para correspondência: Natália Pontes Lima. Faculdade de Medicina, USP, Avenida Dr. Arnaldo, 455, sala 1155, CEP 01246-903, São Paulo, SP, Brasil.

Tel. 55 11 2266-6470. E-mail: nataliaponteslima@yahoo.com.br

Apoio financeiro: Nenhum.

Recebido para publicação em 9/6/2014. Aprovado, após revisão, em 10/2/2015.

pacientes que realizam terapia renal contínua de substituição.⁽⁷⁾

Recentemente, alguns estudos têm mostrado que a mobilização dos pacientes que possuem esses dispositivos é segura e não está associada a eventos adversos nos acessos/cateteres.^(6,8,9) Entretanto, alguns centros ainda consideram a presença desses dispositivos como barreiras para a mobilização, retardando o início da reabilitação.^(5,10)

Tendo em vista que a literatura sobre esse tópico ainda é controversa e que a maior parte dos estudos foi realizada em centros americanos e australianos que possuem assistência fisioterapêutica diferente da realidade brasileira, o objetivo do presente estudo é verificar se a realização de fisioterapia com foco na reabilitação motora está associada a eventos adversos em cateteres centrais e periféricos em uma UTI brasileira. Nossa hipótese é que não existe associação entre fisioterapia com foco em reabilitação motora e eventos adversos tais como deslocamento/retirada acidental e quadros infecciosos nos cateteres centrais e periféricos.

Métodos

Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa em Humanos da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

Foi realizada uma análise retrospectiva das fichas de evolução diária dos prontuários médicos e fisioterapêuticos de todos os pacientes internados, de dezembro de 2009 a abril de 2011, na UTI da Disciplina de Emergências Clínicas do Instituto Central do Hospital das Clínicas (ICHC) da FMUSP, que possui 6 leitos. As fichas de evolução diária foram elaboradas previamente ao estudo, eram preenchidas eletronicamente e já vinham sendo utilizadas há pelo menos um ano na unidade. Dessa forma, todas as variáveis analisadas estavam disponíveis em um registro eletrônico.

O atendimento fisioterapêutico na unidade era caracterizado tanto pela assistência respiratória quanto pela reabilitação motora. Brevemente, a assistência respiratória era baseada em manobras de desobstrução das vias aéreas (incluindo aspiração), técnicas de expansão pulmonar, ajuste da oxigenoterapia e inaloterapia (esta de acordo com a prescrição médica). Além disso, se o paciente estivesse sob assistência ventilatória mecânica, o fisioterapeuta também auxiliava

nos ajustes de parâmetros ventilatórios e na extubação do paciente. A reabilitação motora consistia na prática de exercícios de membros superiores e inferiores e de tronco, nas modalidades passiva, ativa e resistida. Os exercícios eram realizados com o paciente deitado no leito, em sedestação no leito ou em sedestação na poltrona, de acordo com a capacidade do indivíduo e a critério do fisioterapeuta. Além disso, exercícios em ortostatismo e deambulação ao redor do leito e no corredor também eram preconizados.

A equipe multiprofissional dessa unidade era composta de 1:6 enfermeira/paciente, 1:2 técnico em enfermagem/paciente, 1:6 residente em fisioterapia/paciente e 1:10 fisioterapeuta sênior/paciente. A assistência fisioterapêutica estava presente 12 horas por dia (das 7h às 19h) e, normalmente, cada indivíduo recebia dois atendimentos durante esse período, direcionados à necessidade de cada paciente.

A coleta de dados incluiu características demográficas e dados clínicos, tais como idade, sexo, diagnóstico de internação clínica, *Simplified Acute Physiology Score* (SAPS) 3, local de admissão, tempo de ventilação mecânica, tempo de internação e mortalidade. Além disso, foram coletados dados referentes aos cateteres venosos centrais (CVC), cateteres para a realização de hemodiálise (HD) e cateteres para a mensuração de pressão arterial invasiva (PAi), tais como sítio de inserção do cateter, tempo de permanência (em dias) e número de sessões de fisioterapia motora realizada com cateter *in situ*. Os eventos adversos considerados foram obstrução, retirada ou deslocamento acidental e infecção. Finalmente, os dados de fisioterapia coletados foram frequência e nível de cada atividade (exercícios no leito, sentar-se na beira da cama ou fora do leito, levantar-se e deambular). Todos os dados foram inseridos em uma tabela e verificados por dois pesquisadores.

A análise estatística foi realizada utilizando-se o software *Statistical Package for the Social Sciences*, versão 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA). A análise descritiva foi realizada através da frequência de cada evento (porcentagem), média (dp) ou mediana (intervalo interquartilico [IIQ]), quando apropriado. Para cada tipo de cateter (CVC, cateter de HD e cateter de PAi), verificou-se o número de pacientes que apresentaram ou não algum tipo de evento adverso relacionado ao cateter. Dessa forma, os pacientes foram divididos em dois grupos de acordo com a presença ou ausência

de evento adverso. O teste não paramétrico de Mann-Whitney foi utilizado para comparar o tempo de permanência do cateter e o número de sessões de fisioterapia entre os grupos (evento adverso presente ou ausente) para cada tipo de cateter. Uma análise de regressão logística (considerando-se OR e IC95%) foi realizada para verificar a associação entre a presença de eventos adversos e o número de sessões de fisioterapia. Essa análise de associação foi ajustada pela variável tempo de permanência do cateter (variável de confusão). Para a análise estatística, adotamos o nível de significância de 5% ($p < 0,05$).

Resultados

No período estudado, foram admitidos 275 pacientes na UTI de Emergências Clínicas do ICHC-FMUSP, todos os quais foram incluídos na análise. As características demográficas e os dados clínicos dos pacientes estão contidos na Tabela 1. A idade média dos pacientes foi de 48 ± 18 anos, e a maioria dos pacientes (84%) foi internada por descompensação clínica. Os outros 16% foram internados por motivos cirúrgicos (pós-operatório). Além disso, dentre os 275 pacientes, 82 (30%) foram internados com diagnóstico de sepse. A principal fonte de origem foi o pronto socorro (53%), seguida pela enfermaria por motivo de piora clínica (26%). O tempo de internação na unidade foi de 5

[IIQ: 7] dias, e 44% dos pacientes necessitaram de assistência ventilatória mecânica invasiva durante esse período. A mortalidade geral da unidade foi de 17%.

Em relação à assistência fisioterapêutica, 82% dos 275 pacientes ($n = 225$) receberam pelo menos uma sessão de fisioterapia relacionada à reabilitação motora (totalizando 2.638 sessões), e 94% dos 275 pacientes ($n = 258$) receberam pelo menos um atendimento de assistência respiratória durante todo o tempo de internação na UTI. Além disso, 31% dos 275 pacientes ($n = 86$) se sentaram em poltrona (fora do leito) e 29% ($n = 80$) andaram pelo menos uma vez durante a sua internação na UTI. Com relação à presença de cânulas orotraqueais (intubação orotraqueal) e cânulas de traqueostomia (em assistência ventilatória mecânica ou não), foram realizadas 1.428 sessões de fisioterapia motora, nas quais a principal atividade realizada foi deambulação, em 237 sessões; ortostatismo, em 161 sessões; sedestação em poltrona, em 91 sessões; sedestação a beira do leito, em 60 sessões; e exercícios em leito, em 879 sessões. Durante essas sessões, não houve nenhum relato de autoextubação ou extubação acidental.

A Tabela 2 mostra a frequência de pacientes que apresentaram eventos adversos relacionados a cada tipo de cateter, o tempo de permanência de cada cateter em cada grupo de pacientes, a frequência de sessões de fisioterapia realizadas com cada cateter *in situ* e a melhor atividade realizada nessas sessões. Do total de 275 pacientes, 49% utilizaram CVC, 26%, cateter de HD e 29%, cateter de PAi em algum momento durante o período de internação. Além disso, 86 pacientes (31%) apresentaram mais de um tipo de cateter inserido ao mesmo tempo. Os principais sítios de inserção foram as veias jugular e subclávia, para CVC e cateter de HD, e a artéria radial, para cateter de PAi. Na presença de cateteres, foram realizadas 1.268 sessões, sendo que a atividade mais prevalente foi a mobilização geral de membros no leito (incluindo as modalidades passiva, ativa e resistida). Eventos adversos relacionados aos cateteres ocorreram em 20 pacientes, sendo que em dois pacientes houve a ocorrência de dois eventos adversos (totalizando 22 eventos adversos relacionados aos cateteres). Os eventos ocorridos foram: infecção ($n = 5$, CVC; $n = 2$, cateter de HD); obstrução ($n = 5$, cateter de HD; $n = 2$, cateter de PAi); e deslocamento ou

Tabela 1 – Caracterização demográfica dos pacientes.^a

Variáveis	(n = 275)
Idade, anos	48 ± 18
Gênero masculino, n (%)	135 (49)
SAPS3	38 ± 19
Diagnóstico, n (%)	
Clínico	229 (84)
Cirúrgico	45 (16)
Local de admissão, n (%) ^b	
Pronto socorro	145 (53)
Enfermaria (piora clínica)	72 (26)
Centro cirúrgico (PO)	45 (16)
Outros	12 (4)
Pacientes em ventilação mecânica, n (%)	122 (44)
Tempo de ventilação mecânica, dias ^c	3 [4]
Tempo de internação, dias ^c	5 [7]
Mortalidade, n (%)	47 (17)

SAPS: *Simplified Acute Physiology Score*; e PO: pós-operatório.

^aValores expressos em média ± dp, exceto onde indicado.

^bInformação não disponível para quatro pacientes. ^cValores expressos em mediana [intervalo interquartilico].

Tabela 2 – Caracterização dos cateteres utilizados e da fisioterapia motora.

Variáveis	CVC		Cateter de HD		Cateter de PAi	
	Ausente	Presente	Ausente	Presente	Ausente	Presente
Pacientes, n (%)	126 (94)	8 (6)	63 (89)	8 (11)	75 (95)	4 (5)
Tempo de cateter (dias), mediana [IIQ]	5 [4]	8 [10]*	6 [7]	9 [16]	3 [4]	7 [15]*
Sessões de fisioterapia motora (n), mediana [IIQ] ^a	4 [5]	6 [13]	4 [9]	12 [19]*	2 [3]	10 [22]
Principais sítios de inserção ^{b,c}						
Veia jugular, n	85	5	34	5	-	-
Veia subclávia, n	33	3	11	1	-	-
Veia femoral, n	6	1	17	2	-	-
Artéria radial, n	-	-	-	-	50	3
Artéria dorsal do pé, n	-	-	-	-	15	0
Artéria femoral, n	-	-	-	-	3	1
Melhor atividade realizada						
Deambulação, n	23	2	125	0	3	0
Ortostatismo, n	51	3	101	2	5	0
Sentar na poltrona, n	25	3	38	3	7	0
Sentar na beira do leito, n	36	2	39	8	5	1
Mobilização geral de membros, n	533	42	382	59	227	20

CVC: cateter venoso central; HD: hemodiálise; PAi: pressão arterial invasiva; e IIQ: intervalo interquartilico. ^aSessões de fisioterapia motora em cada paciente, realizadas com dispositivos *in situ*. ^bCada paciente pode apresentar mais de um sítio de inserção. ^cSítio de inserção não estava descrito no prontuário em 3% (CVC); 4% (cateter de HD) e 9% (cateter de PAi). *p < 0,05 quando comparado ao grupo ausente respectivo.

retirada acidental (n = 4, CVC; n = 1, cateter de HD; n = 2, cateter de PAi). Em um caso, não houve registro da causa do evento adverso em prontuário.

Comparando-se os grupos presença e ausência de eventos adversos em cada tipo de cateter, verificamos que o grupo com evento adverso presente apresentou maior tempo de permanência do cateter quando comparado ao grupo com evento adverso ausente – (mediana [IIQ]) 8 [10] vs. 5 [4] dias para CVC (p < 0,05); e 7 [15] vs. 3 [4] dias para cateter de PAi (p < 0,05) – e maior número de sessões de fisioterapia por paciente – (mediana [IIQ]) 12 [19] vs. 4 [9] para cateter de HD (p < 0,05). Na análise de regressão logística de cada tipo de cateter, ajustada para o tempo de permanência (em dias), verificamos que não existe relação entre a presença de eventos adversos nos cateteres e a realização de fisioterapia motora: fisioterapia motora e CVC – OR = 0,862; IC95%: 0,7-1,05; p = 0,146; fisioterapia motora e cateter de HD – OR = 1,046; IC95%: 0,898-1,219; p = 0,562; e fisioterapia motora e cateter de PAi – OR = 1,746; IC95%: 0,942-3,237; p = 0,077.

Discussão

No presente estudo, verificamos que 82% dos 275 pacientes internados na UTI de Emergências

Clínicas do ICHC-FMUSP receberam algum tipo de fisioterapia motora, ao passo que 94% dos pacientes receberam algum tipo de assistência respiratória. De um total de 2.638 sessões de fisioterapia motora, 1.268 sessões ocorreram enquanto o paciente apresentava algum tipo de cateter inserido (CVC, cateter de PAi ou cateter de HD), não sendo encontrada relação entre a presença de eventos adversos relacionados aos cateteres e a realização de fisioterapia motora. Além disso, em 1.428 sessões realizadas durante o período de intubação orotraqueal ou o uso da cânula de traqueostomia (com ou sem assistência ventilatória), não foi relatado nenhum episódio de autoextubação ou extubação acidental das cânulas.

Estudos de coorte recentes ou de prevalência verificaram que 34 a 62% dos pacientes internados em UTI realizam algum tipo de fisioterapia relacionada à parte motora.^(9,11,12) Em nosso estudo, 82% dos pacientes receberam pelo menos uma sessão de fisioterapia motora. Essa diferença em relação à proporção de pacientes atendidos pode ser explicada pela maior quantidade de fisioterapeutas disponíveis em nossa unidade (1:10 fisioterapeuta sênior/paciente e 1:6 residente em fisioterapia/paciente), diferentemente do que ocorre nas UTIs de outros países, onde a presença do terapeuta respiratório é mais marcante.⁽¹³⁾

Entretanto, a maior proporção de fisioterapeutas não implicou atendimento visando níveis mais complexos de mobilização, sendo os exercícios realizados no leito os de maior prevalência. Uma explicação para este achado é ainda a falta de cultura da mobilização precoce em UTIs brasileiras apesar da presença constante e diária do fisioterapeuta na unidade. Outro fator ainda que pode explicar essa situação é que apenas as atividades realizadas durante a presença dos cateteres foram analisadas e pacientes com CVC e cateteres de PAi normalmente apresentam maior instabilidade hemodinâmica e gravidade.

Em nosso estudo não encontramos associação entre a presença de eventos adversos nos dispositivos e a mobilização (fisioterapia motora) realizada em UTI. Além disso, a incidência de eventos adversos relacionados aos cateteres foi de 2% em nosso estudo (22 eventos em 1.268 sessões), sendo similar à incidência < 5% relatada em outros centros.^(1,2,14-18) Damluji et al.⁽⁶⁾ verificaram, em 253 sessões de fisioterapia realizadas em 101 pacientes com cateteres inseridos na via femoral, que a realização de exercícios não estava relacionada a eventos adversos nesses dispositivos. Em outro estudo, Perme et al.⁽⁸⁾ verificaram, em 77 pacientes com 92 dispositivos femorais (50 cateteres de PAi, 15 CVC e 27 cateteres de HD), que a realização de exercícios não estava relacionada a complicações de trombose/obstrução nesses dispositivos. Da mesma forma, também não encontramos associação entre a realização de fisioterapia e eventos adversos nos dispositivos. Entretanto, ao contrário dos estudos citados, nossa avaliação não se restringiu ao sítio femoral, sendo também considerados os sítios jugular e subclávio, para CVC e cateteres de HD, e as artérias radial e dorsal do pé, para os dispositivos de PAi. De fato, os sítios mais incidentes para inserção dos dispositivos foram os sítios radial e jugular, tendo em vista que a inserção de dispositivos no sítio femoral não é a opção primária em nossa unidade (Tabela 2). Dessa forma, mesmo quando inseridos em sítios diferentes, a realização de exercícios não implicou aumento de eventos adversos nos cateteres inseridos.

O presente estudo apresenta algumas limitações. Primeiro, o estudo foi realizado em um único centro – a comparação direta com outros hospitais nacionais deve ser realizada com cautela. Entretanto, nossos achados são similares aos de estudos

realizados em outros países onde a diferença de assistência é maior quando comparada à diferença na assistência existente entre os hospitais nacionais. Segundo, o estudo tem um desenho retrospectivo – os dados foram retirados de um banco de dados e do prontuário de pacientes. Dessa forma, não podemos estabelecer uma relação de causa-efeito e sim apenas de associação. Além disso, os dados referentes ao sítio de inserção dos cateteres não puderam ser inteiramente reportados (ausência de 3% para CVC, de 4% para cateter de HD e de 9% para cateter de PAi), bem como a descrição de um evento adverso para CVC. Entretanto, acreditamos que esses fatores não alteram o resultado do nosso estudo, pois o sítio de inserção dos cateteres não foi utilizado para análise, tendo valor apenas descritivo de caracterização. Terceiro, os únicos fatores utilizados em nossa análise foram a realização de fisioterapia motora e o tempo de permanência de cada cateter (em dias). Assim, não foi possível verificar a interferência dos procedimentos médicos e da equipe de enfermagem (por exemplo, higienização, transporte e passagens de sondas) em nossos resultados. Com relação às infecções dos cateteres, sabe-se que as mesmas possuem causa multifatorial e podem ser decorrentes da manipulação do paciente por qualquer profissional. Nesse sentido, a prevalência reportada, relacionada especificamente à fisioterapia, pode estar superestimada em relação à realidade.

Dessa forma, concluímos por meio do presente estudo que a prática de mobilização na população estudada não está relacionada à presença de eventos adversos nos CVC, cateteres de HD e cateteres de PAi.

Referências

1. Schweickert WD, Pohlman MC, Pohlman AS, Nigos C, Pawlik AJ, Esbrook CL, et al. Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;373(9678):1874-82. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60658-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60658-9)
2. Morris PE, Goad A, Thompson C, Taylor K, Harry B, Passmore L, et al. Early intensive care unit mobility therapy in the treatment of acute respiratory failure. *Crit Care Med*. 2008;36(8):2238-43. <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e318180b90e>
3. Stiller K. Physiotherapy in intensive care: an updated systematic review. *Chest*. 2013;144(3):825-47. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.12-2930>
4. Kayambu G, Boots R, Paratz J. Physical therapy for the critically ill in the ICU: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*. 2013;41(6):1543-54. <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e31827ca637>

5. Leditschke IA, Green M, Irvine J, Bissett B, Mitchell IA. What are the barriers to mobilizing intensive care patients? *Cardiopulm Phys Ther J*. 2012;23(1):26-9.
6. Damluji A, Zanni JM, Manthey E, Colantuoni E, Kho ME, Needham DM. Safety and feasibility of femoral catheters during physical rehabilitation in the intensive care unit. *J Crit Care*. 2013;28(4):535.e9-15.
7. Morris PE. Moving our critically ill patients: mobility barriers and benefits. *Crit Care Clin*. 2007;23(1):1-20. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccc.2006.11.003>
8. Perme C, Lettvin C, Throckmorton TA, Mitchell K, Masud F. Early Mobility and Walking for Patients with Femoral Arterial Catheters in Intensive Care Unit : a Case Series. *JACPT*. 2011;2(1):32-6. <http://dx.doi.org/10.1097/01592394-201102010-00004>
9. Nydahl P, Ruhl AP, Bartoszek G, Dubb R, Filipovic S, Flohr HJ, et al. Early mobilization of mechanically ventilated patients: a 1-day point-prevalence study in Germany. *Crit Care Med*. 2014;42(5):1178-86. <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0000000000000149>
10. Berney SC, Harrold M, Webb SA, Seppelt I, Patman S, Thomas PJ, et al. Intensive care unit mobility practices in Australia and New Zealand: a point prevalence study. *Crit Care Resusc*. 2013;15(4):260-5.
11. Mendez-Tellez PA, Dinglas VD, Colantuoni E, Ciesla N, Sevransky JE, Shanholtz C, et al. Factors associated with timing of initiation of physical therapy in patients with acute lung injury. *J Crit Care*. 2013;28(6):980-4. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrc.2013.06.001>
12. Sricharoenchai T, Parker AM, Zanni JM, Nelliott A, Dinglas VD, Needham DM. Safety of physical therapy interventions in critically ill patients: a single-center prospective evaluation of 1110 intensive care unit admissions. *J Crit Care*. 2014;29(3):395-400. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrc.2013.12.012>
13. Hodgins KE, Nordon-Craft A, McFann KK, Mealer ML, Moss M. Physical therapy utilization in intensive care units: results from a national survey. *Crit Care Med*. 2009;37(2):561-6; quiz 566-8. <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181957449>
14. Needham DM, Korupolu R, Zanni JM, Pradhan P, Colantuoni E, Palmer JB, et al. Early physical medicine and rehabilitation for patients with acute respiratory failure: a quality improvement project. *Arch Phys Med Rehabil*. 2010;91(4):536-42. <http://dx.doi.org/10.1016/j.apmr.2010.01.002>
15. Bourdin G, Barbier J, Burle JF, Durante G, Passant S, Vincent B, et al. The feasibility of early physical activity in intensive care unit patients: a prospective observational one-center study. *Respir Care*. 2010;55(4):400-7.
16. Pohlman MC, Schweickert WD, Pohlman AS, Nigos C, Pawlik AJ, Esbrook CL, et al. Feasibility of physical and occupational therapy beginning from initiation of mechanical ventilation. *Crit Care Med*. 2010;38(11):2089-94. <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181f270c3>
17. Clark DE, Lowman JD, Griffin RL, Matthews HM, Reiff DA. Effectiveness of an early mobilization protocol in a trauma and burns intensive care unit: a retrospective cohort study. *Phys Ther*. 2013;93(2):186-96. <http://dx.doi.org/10.2522/ptj.20110417>
18. Zanni JM, Korupolu R, Fan E, Pradhan P, Janjua K, Palmer JB, et al. Rehabilitation therapy and outcomes in acute respiratory failure: an observational pilot project. *J Crit Care*. 2010;25(2):254-62. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrc.2009.10.010>

Pneumonia em organização: achados da TCAR de tórax*

Organizing pneumonia: chest HRCT findings

Igor Murad Faria¹, Gláucia Zanetti², Miriam Menna Barreto³,
Rosana Souza Rodrigues⁴, Cesar Augusto Araujo-Neto⁵, Jorge Luiz Pereira e Silva⁵,
Dante Luiz Escuissato⁶, Arthur Soares Souza Jr⁷, Klaus Loureiro Irion⁸,
Alexandre Dias Mançano⁹, Luiz Felipe Nobre¹⁰, Bruno Hochhegger¹¹, Edson Marchiori¹²

Resumo

Objetivo: Determinar a frequência dos achados tomográficos e sua distribuição no parênquima pulmonar de pacientes com pneumonia em organização. **Métodos:** Estudo retrospectivo das imagens de TCAR de 36 pacientes adultos (26 mulheres e 10 homens) com pneumonia em organização confirmada por exame histopatológico. A faixa etária dos pacientes incluídos foi de 19 a 82 anos (média: 56,2 anos). As imagens foram avaliadas por dois observadores, de forma independente, e os casos discordantes foram resolvidos por consenso. **Resultados:** O achado tomográfico mais comum foi o de opacidades em vidro fosco, presentes em 88,9% dos casos. O segundo achado mais comum foi o de consolidação (em 83,3% dos casos), seguido de opacidades peribroncovasculares (em 52,8%), reticulação (em 38,9%), bronquiectasias (em 33,3%), nódulos intersticiais (em 27,8%), espessamento de septos interlobulares (em 27,8%), padrão perilobular (em 22,2%), sinal do halo invertido (em 16,7%), nódulos do espaço aéreo (em 11,1%) e sinal do halo (em 8,3%). As lesões foram predominantemente bilaterais, e os terços médios e inferiores dos pulmões foram as regiões mais afetadas. **Conclusões:** Os achados mais frequentes foram opacidades em vidro fosco e consolidações, com distribuição predominantemente aleatória, embora tenham sido mais comuns nos terços médios e inferiores dos pulmões.

Descritores: Pneumonia em organização criptogênica; Doenças respiratórias; Tomografia computadorizada por raios X.

Introdução

Pneumonia em organização (PO) é uma entidade clínica associada a achados clínicos, achados radiográficos e testes pulmonares não específicos.⁽¹⁾ Corresponde a um padrão histológico caracterizado por pólipos de tecido de granulação dentro de ductos alveolares e alvéolos, com inflamação crônica do parênquima pulmonar adjacente. Podem-se observar também lesões

semelhantes nos bronquíolos respiratórios.^(2,3) O termo PO criptogênica (POC) é mais adequado do que o termo bronquiolite obliterante com PO, já abandonado.⁽²⁾ O principal motivo de tal mudança é que a principal lesão da POC é a PO, e não a bronquiolite.⁽⁴⁾

A PO pode ser classificada em primária ou criptogênica (quando não há uma causa definida)

1. Mestrando em Radiologista. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

2. Professora. Programa de Pós-Graduação em Radiologia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro; e Professora de Clínica Médica. Faculdade de Medicina de Petrópolis, Petrópolis (RJ) Brasil.

3. Médica. Serviço de Radiodiagnóstico, Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

4. Médica. Serviço de Radiodiagnóstico, Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro; e Médica. Instituto D'Or de Pesquisa e Educação, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

5. Professor Associado. Departamento de Medicina Interna e Apoio Diagnóstico, Universidade Federal da Bahia – UFBA – Salvador (BA) Brasil.

6. Professor Adjunto de Radiologia. Departamento de Clínica Médica, Universidade Federal do Paraná – UFPR – Curitiba (PR) Brasil.

7. Professor Livre-Docente. Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, São José do Rio Preto (SP) Brasil.

8. Chefe. Departamento de Radiologia, *Royal Liverpool and Broadgreen University Hospital*, Liverpool, Reino Unido.

9. Médico. Radiologia Anchieta, Hospital Anchieta, Taguatinga (DF) Brasil.

10. Professor Adjunto de Radiologia. Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC – Florianópolis (SC) Brasil.

11. Professor Adjunto de Diagnóstico por Imagem. Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.

12. Professor Titular Emérito. Universidade Federal Fluminense, Niterói (RJ) Brasil.

*Trabalho realizado na Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

Endereço para correspondência: Edson Marchiori. Rua Thomaz Cameron, 438, Valparaíso, CEP 25685-120, Petrópolis, RJ, Brasil. Tel. 55 24 2249-2777. Fax: 55 21 2629-9017. E-mail: edmarchiori@gmail.com

Apoio financeiro: Nenhum.

Recebido para publicação em 24/1/2015. Aprovado, após revisão, em 10/3/2015.

e secundária (quando se consegue estabelecer umnexo causal). Dentre as inúmeras causas de PO estão infecções, iatrogenia (reação a drogas e radioterapia), uso de drogas ilícitas e doenças autoimunes.^(1,2,5,6) Essa diferenciação é de extrema relevância, uma vez que o tratamento dos pacientes com PO secundária inclui não somente o tratamento específico da PO, mas também o tratamento da doença de base ou do agente causador.⁽¹⁾ A literatura não fornece dados suficientes para concluir se POC e PO secundária são duas entidades distintas ou se são a mesma entidade, na qual ocorre lesão e reparo pulmonar não específico.⁽⁵⁾

O diagnóstico de PO é feito por meio de biópsia e histologia. Contudo, os achados clínicos e as alterações de imagem podem sugerir esse diagnóstico. Nesse contexto, cabe destacar o papel da TCAR como método de imagem de escolha para o diagnóstico. Além disso, a TCAR permite avaliar a resposta ao tratamento e é útil para selecionar o tipo de biópsia e o melhor local para realizá-la, quando necessário. O objetivo deste estudo foi avaliar os achados tomográficos mais frequentes na PO e a distribuição das lesões no parênquima pulmonar.

Métodos

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Antonio Pedro, Universidade Federal Fluminense, em Niterói (RJ). Como o estudo foi retrospectivo, com os dados clínicos existentes e sem nenhuma mudança nem no tratamento nem no acompanhamento dos pacientes, não foi necessário que os pacientes assinassem um termo de consentimento livre e esclarecido. Foi realizado um estudo observacional descritivo retrospectivo das imagens de TC de 36 pacientes com confirmação histopatológica de PO, sendo 20 com a forma primária da doença e 16 com a forma secundária. As imagens de TC foram reunidas aleatoriamente por meio de contatos pessoais com pneumologistas e radiologistas e de busca nos bancos de imagens de 8 instituições médicas em 6 diferentes estados da Federação, no período de 2005 a 2013. Dos 36 pacientes, 26 (72,2%) eram do sexo feminino e 10 (27,8%) eram do sexo masculino, na faixa etária de 19-82 anos (média: 56,2 anos).

Os exames foram realizados em diferentes tomógrafos, uma vez que diversas instituições estiveram envolvidas. Todos os pacientes foram

submetidos a TCAR, com cortes desde os ápices até as bases pulmonares. Foram realizados cortes finos (de 1 ou 2 mm de espessura), com o paciente em decúbito dorsal, em inspiração, utilizando-se um filtro de alta resolução espacial para a reconstrução das imagens (filtro de osso), com incremento de 5 ou 10 mm, sem injeção intravenosa de meio de contraste iodado. As imagens foram obtidas e reconstruídas em matriz de 512 x 512 e fotografadas para avaliação dos campos pulmonares com abertura de janela de 1.200-2.000 UH e nível de abertura de -300 a -700 UH. Para avaliação do mediastino, a abertura da janela foi de 350-500 UH e o nível de abertura foi de 10-50 UH. Os exames foram avaliados por dois observadores experientes, de forma independente. Os casos discordantes foram resolvidos por consenso.

No tocante aos achados tomográficos, foram usadas as seguintes definições:

- opacidade em vidro fosco – aumento discreto da atenuação do parênquima pulmonar, não associado a obscurecimento dos vasos e paredes das vias aéreas adjacentes
- consolidação – aumento da atenuação do parênquima pulmonar, resultando no obscurecimento das imagens vasculares e paredes de vias aéreas adjacentes
- opacidade peribroncovascular – aumento da atenuação do parênquima pulmonar adjacente ao interstício peribroncovascular
- reticulação – inúmeras pequenas opacidades lineares que, conjuntamente, produzem uma aparência semelhante a uma rede
- bronquiectasia – diâmetro do brônquio maior que o da artéria adjacente ou ausência de afilamento dos brônquios e identificação de brônquio a 1 cm da superfície pleural
- espessamento de septos interlobulares – opacidades lineares finas, que correspondem aos septos interlobulares espessados
- padrão perilobular – opacidades poligonais espessas e irregulares, distribuídas na periferia dos lóbulos pulmonares secundários
- sinal do halo invertido – opacidade focal e arredondada em vidro fosco, cercada de consolidação periférica em forma de anel
- nódulos do espaço aéreo – nódulos menores que 1 cm, de contornos mal definidos, tendendo à confluência
- sinal do halo – opacidade em vidro fosco circundando um nódulo ou massa

Os critérios de definição desses achados são aqueles relatados no Glossário de Termos da Sociedade Fleischner,⁽⁷⁾ e a terminologia utilizada é aquela apresentada nos consensos de terminologia do Departamento de Imagem da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia.^(8,9) Os exames foram avaliados também quanto à presença de derrame pleural, linfonodomegalias ou quaisquer outros achados associados.

De acordo com sua distribuição no parênquima pulmonar, os achados foram classificados da seguinte maneira:

- achados bilaterais, esquerdos ou direitos
- achados no terço superior, no terço médio ou no terço inferior
- achados centrais ou periféricos

No eixo craniocaudal, o pulmão foi dividido em terço superior (dos ápices até o nível da crista da aorta), terço médio (da crista da aorta até 2 cm abaixo da carina) e terço inferior (de 2 cm abaixo da carina até os seios costofrênicos). As lesões localizadas predominantemente no terço médio foram consideradas centrais; as lesões localizadas predominantemente nos terços superior e inferior foram consideradas periféricas; as demais lesões foram consideradas aleatórias.

Resultados

Os achados tomográficos mais comuns (Tabela 1), em ordem decrescente, foram os seguintes: opacidades em vidro fosco (Figura 1); consolidação (Figura 2); opacidades peribroncovasculares (Figura 3); reticulação (Figura 4); bronquiectasias; nódulos intersticiais; espessamento de septos



Figura 1 – TCAR de tórax (janela pulmonar) ao nível do campo pulmonar médio de um homem de 39 anos, mostrando opacidades em vidro fosco predominantemente na periferia dos pulmões.

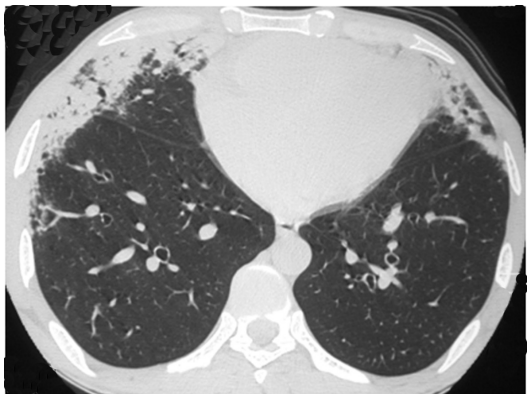


Figura 2 – TCAR de tórax ao nível do campo pulmonar inferior de um homem de 53 anos, mostrando consolidações com broncograma aéreo e distribuição periférica nas regiões anteriores dos pulmões.

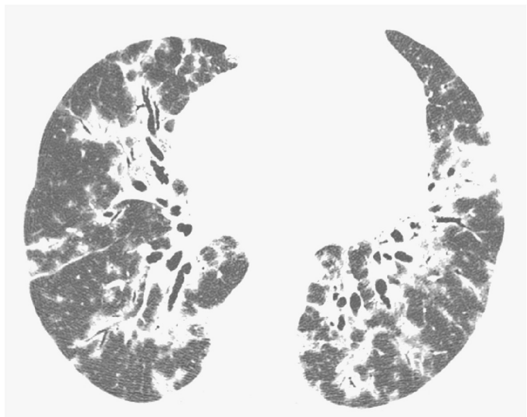


Figura 3 – TCAR de tórax (janela de parênquima pulmonar) de um homem de 50 anos, mostrando consolidações bilaterais com distribuição peribroncovascular. Notar também bronquiectasias de permeio.

Tabela 1 – Achados tomográficos mais comuns nos 36 pacientes com pneumonia em organização.^a

Achados da TCAR	Pacientes
Opacidades em vidro fosco	32 (88,9)
Consolidação	30 (83,3)
Opacidades peribroncovasculares	19 (52,8)
Reticulação	14 (38,9)
Bronquiectasias	12 (33,3)
Nódulos intersticiais	10 (27,8)
Espessamento de septos interlobulares	10 (27,8)
Padrão perilobular	8 (22,2)
Sinal do halo invertido	6 (17,1)
Nódulos do espaço aéreo	4 (11,1)
Sinal do halo	3 (8,3)

^aValores expressos como n (%).

interlobulares; padrão perilobular (Figura 5); sinal do halo invertido; nódulos do espaço aéreo e sinal do halo. Foram observados sinais de distorção arquitetural em 14 (38,9%) dos 36 pacientes.

O acometimento dos pulmões foi bilateral em 33 (91,7%) dos 36 pacientes estudados. Em 2 (5,6%), apenas o pulmão direito foi acometido, e, em 1 (2,8%), apenas o esquerdo. No tocante à distribuição das lesões, o terço médio foi o mais afetado – em 33 (91,7%) dos 36 pacientes – seguido do terço inferior, em 28 (77,8%), e do terço superior, em 21 (58,3%). Além disso, predominaram as lesões aleatórias – em 26 (72,2%) dos 36 pacientes – seguidas das lesões periféricas, em 9 (25%), e das centrais, em 1 (2,8%).

Discussão

Os estudos que avaliaram a distribuição, por gênero, dos pacientes com POC e PO secundária

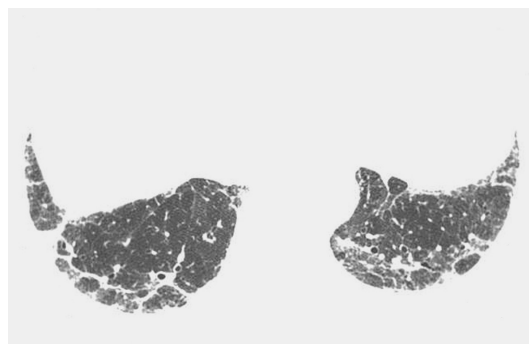


Figura 4 – TCAR de tórax (janela de parênquima pulmonar) ao nível das bases pulmonares de um homem de 75 anos, mostrando opacidades reticulares basais bilaterais nas regiões posteriores dos pulmões.

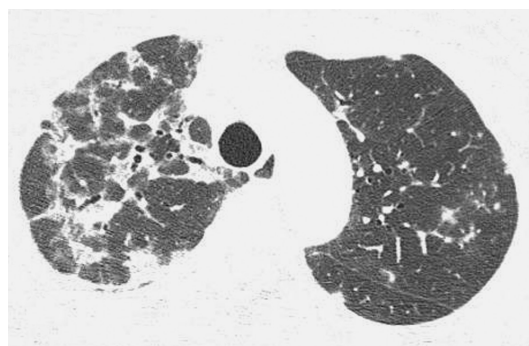


Figura 5 – TCAR de tórax (janela de parênquima pulmonar) ao nível dos lobos superiores de uma mulher de 47 anos, mostrando padrão perilobular predominantemente à direita. Notar discretas opacidades nodulares no pulmão esquerdo.

não mostraram diferença significativa entre os dois grupos.^(1,10,11) Em nossa casuística, 26 (72,2%) dos 36 pacientes eram mulheres e 10 (27,8%) eram homens. No tocante à faixa etária, os estudos mostram prevalência de PO em pacientes na quinta e sexta décadas de vida.^(11,12) Embora raros, há relatos de PO em crianças. No presente estudo, a idade dos pacientes variou de 19 a 82 anos, com média de 56,2 anos.

Os sintomas iniciais da doença são inespecíficos. Febre, tosse, astenia, dispneia leve, anorexia e perda de peso, simulando um quadro gripal, são os achados mais frequentes.⁽¹³⁾ Por esse motivo, muitas vezes estabelece-se um diagnóstico inicial de doença infecciosa. Frequentemente é realizado tratamento empírico com antibióticos, com resposta ineficaz. A febre pode estar ausente em metade dos pacientes.⁽²⁾ Dessa forma, o diagnóstico é frequentemente tardio, geralmente suscitado 4-10 semanas após o início dos sintomas. À medida que a doença evolui, a maioria dos sintomas iniciais pode desaparecer, permanecendo a dispneia, que por vezes piora e se torna predominante. Em alguns pacientes, a progressão da doença pode ser rápida, levando a dispneia grave e até mesmo síndrome do desconforto respiratório agudo.⁽¹⁴⁾ De forma geral, não existe diferença entre as manifestações clínicas da POC e as da PO secundária.^(1,5) Contudo, algumas manifestações clínicas podem fornecer importantes pistas para o diagnóstico diferencial. Intensa artralgia, mialgia ou ambas podem ser encontradas mais frequentemente na associação de PO e doença do tecido conjuntivo.⁽¹⁵⁾ Além disso, é fundamental avaliar a história do paciente, pois é possível identificar assim uma causa da PO. Pacientes com história de radioterapia envolvendo os campos pulmonares podem apresentar sintomas associados a alterações de imagem que sugerem a presença de PO no parênquima pulmonar vários meses após o tratamento.⁽¹⁶⁾

Em nossa casuística, 20 pacientes (55,6%) receberam diagnóstico de PO primária (idiopática) e 16 (44,4%) receberam diagnóstico de PO secundária, os quais foram baseados na história e na avaliação clínica. Na literatura, a proporção de pacientes com POC nas maiores casuísticas é semelhantes à encontrada no presente estudo, variando de 52 a 65%.^(1,10-12) Dos 16 pacientes com PO secundária, 5 (31,2%) apresentaram PO associada a drogas (amiodarona, em 2, nitrofurantoína, em 1, bleomicina, em 1, e

bussulfano, em 1), 3 (18,8%) apresentaram PO associada a infecções (infecção por vírus influenza A (H1N1), em 2, e criptococose, em 1), 3 (18,8%) apresentaram PO associada a transplante de medula óssea, 3 (18,8%) apresentaram PO associada a doenças do colágeno (artrite reumatoide, em 2, e lúpus eritematoso sistêmico, em 1) e 2 (12,5%) apresentaram PO associada a neoplasias (linfoma, em 1, e câncer de cólon, em 1). Na literatura, as causas de PO secundária são extremamente variadas: drogas, infecções, neoplasias sólidas ou hematológicas e seus tratamentos (quimioterapia, radioterapia e transplante de medula óssea) e doenças do colágeno.^(1,10-12)

O diagnóstico de PO é feito por meio de biópsia e histologia. Contudo, dados clínicos e de exame físico, incluindo a pesquisa de possíveis fatores causais associados, em conjunto com as alterações nos exames de imagem, podem sugerir o diagnóstico.⁽²⁾ No exame histopatológico, observa-se preenchimento irregular dos alvéolos, ductos alveolares e bronquíolos respiratórios por tampões oriundos de tecido de granulação, denominados corpos de Masson.⁽³⁾ Há, ainda, um processo de fibrose intra-alveolar resultante da organização de um exsudato inflamatório. Vale destacar que a PO não está ligada a um processo de fibrose progressivo e irreversível, diferentemente do que é observado nos casos de pneumonia intersticial usual.⁽¹⁷⁾ Uma vez firmado o diagnóstico de PO, faz-se necessária a investigação de algum fator causal associado, que pode ser relativamente evidente ou que necessite de exames complementares.⁽²⁾ Em nosso estudo, todos os casos de PO foram confirmados histopatologicamente após biópsia transbrônquica, em 17 (47,2%); biópsia transtorácica guiada por TC, em 5 (13,9%); biópsia guiada por videotoracoscopia, em 8 (22,2%); e biópsia pulmonar a céu aberto, em 5 (13,9%). Em 1 caso (2,8%), o diagnóstico foi confirmado por necropsia.

Embora alguns autores tenham relatado usar biópsias cirúrgicas mais frequentemente (em 88% de seus pacientes),⁽¹²⁾ a biópsia transbrônquica foi empregada na maior parte das grandes casuísticas (em 67-78% dos pacientes).^(1,10) Embora a biópsia cirúrgica (por toracoscopia ou torcotomia aberta) ainda seja o padrão-ouro, a biópsia transbrônquica pode ser conclusiva na maior parte dos casos se seus achados forem corretamente relacionados aos achados clínicos e tomográficos.⁽¹⁾

A TCAR é o método de imagem de escolha para a avaliação da PO. Não existem diferenças entre POC e PO secundária quanto aos achados da TCAR.⁽¹⁾ Entretanto, Vasu et al.⁽¹²⁾ mostraram uma frequência maior de derrame pleural em pacientes com PO secundária.

O padrão mais frequente de PO é o de consolidações e opacidades em vidro fosco, geralmente bilaterais e periféricas.⁽¹⁶⁾ Contudo, essas opacidades são inespecíficas, sendo frequentemente confundidas com pneumonia infecciosa.^(18,19) Em nossa amostra, os achados mais frequentes foram as opacidades em vidro fosco e as consolidações, observadas em 89 e 83% dos casos, respectivamente. Nas maiores casuísticas da literatura,^(1,20,21) os achados foram semelhantes.

Uma forma menos frequente de apresentação da PO é a opacidade focal solitária, que é denominada PO focal e corresponde a cerca de 10-15% dos casos de PO.⁽⁵⁾ O diagnóstico é feito geralmente por meio de biópsia de um nódulo ou massa suspeita, que foi retirado(a) pensando-se na hipótese diagnóstica de carcinoma broncogênico.⁽⁷⁾ No presente estudo, apenas 1 paciente (2,8%) apresentou PO focal. Nessa paciente, o achado de imagem foi um nódulo com sinal do halo.

Outro padrão de PO é a superposição de opacidades intersticiais e alveolares. Pode inclusive haver superposição de PO e outros tipos de pneumonia intersticial, sobretudo fibrose pulmonar idiopática e pneumonia intersticial não específica.⁽²²⁾ Esse padrão é caracterizado pela relativa escassez de consolidação e de opacidade em vidro fosco, havendo predominância de opacidades reticulares com distorção arquitetural.⁽²³⁾ Em nossa casuística, foram encontrados sinais de distorção arquitetural em 14 pacientes (38,9%), proporção maior que a relatada na literatura (isto é, 10-18%).^(1,20) Deve-se ressaltar que nenhum de nossos pacientes recebera tratamento prévio para PO.

Embora o sinal do halo invertido tenha sido inicialmente considerado um achado específico para PO,⁽²⁴⁾ foi posteriormente descrito em uma série de outras doenças.⁽²⁵⁻²⁷⁾ Entretanto, esse sinal pode ser considerado uma importante pista para o diagnóstico de PO.^(28,29) Em nosso estudo, o sinal do halo invertido foi observado em 6 pacientes (17,1%). No estudo de Kim et al., o sinal do halo invertido foi encontrado em 19%

dos casos,⁽²⁴⁾ embora não tenha sido encontrado em outros estudos com grandes amostras de pacientes.^(1,12,20,21) A PO também pode se apresentar como um padrão nodular, caracterizado por nódulos centrolobulares de 3-5 mm e pequenas opacidades nodulares (de 1-10 mm), tipicamente mal definidas. O diagnóstico diferencial com metástases é fundamental, especialmente em pacientes com história de câncer, já que existe associação entre PO e essa doença.⁽³⁰⁾ Em nosso estudo, foram observados nódulos do espaço aéreo em 4 pacientes (11,1%).

Outro aspecto importante na avaliação da PO por meio de TCAR é a distribuição das opacidades. Tanto a distribuição subpleural/peribroncovascular quanto o padrão perilobular podem ser observados em cerca de 60% dos casos.^(20,21,31) No presente estudo, opacidades peribroncovasculares foram encontradas em 19 pacientes (52,8%). Contudo, o padrão perilobular foi observado em apenas 8 pacientes (22,2%). Quanto ao acometimento dos pulmões, houve predomínio do envolvimento bilateral, observado em 33 (91,7%) dos 36 pacientes. O envolvimento unilateral foi observado em 3 pacientes, sendo o pulmão direito acometido em 2 (5,6%) e o pulmão esquerdo acometido em 1 (2,8%). No tocante à distribuição central ou periférica dos achados, 26 (72,2%) dos 36 pacientes apresentaram distribuição aleatória, 9 (25%) apresentaram distribuição periférica e 1 (2,8%) apresentou distribuição central.

No sentido craniocaudal, a região mais acometida foi o terço médio, em 33 (91,7%) dos 36 pacientes, seguida do terço inferior, em 28 (77,8%), e do terço superior, em 21 (58,3%). Apenas um estudo com grande casuística⁽¹⁾ refere-se a esses padrões de distribuição, relatando predomínio de lesões nos campos inferiores em 55% dos casos.

Nosso estudo tem algumas limitações. Primeiro, o estudo foi retrospectivo. Segundo, a análise foi transversal, sem avaliação da evolução e possíveis complicações da PO. Terceiro, as técnicas de TCAR variaram de acordo com o protocolo de cada instituição envolvida no estudo. Finalmente, os casos foram reunidos de forma aleatória em 8 instituições, distribuídas em 6 estados brasileiros, o que dificultou a coleta dos dados clínicos para a diferenciação entre POC e PO secundária. No entanto, essas limitações não prejudicaram a análise das imagens de TCAR. A despeito das limitações, nosso estudo é um dos maiores estudos

de avaliação de imagens de TCAR de pacientes com PO confirmada histologicamente.

Em suma, os achados tomográficos mais frequentes foram opacidades em vidro fosco e consolidação, seguidos de reticulação, bronquiectasias, nódulos intersticiais, espessamento de septos interlobulares, padrão perilobular, sinal do halo invertido, nódulos do espaço aéreo e sinal do halo. Na maioria dos casos, as lesões foram bilaterais, afetando predominantemente os terços médios e inferiores dos pulmões.

Referências

1. Drakopanagiotakis F, Paschalaki K, Abu-Hijleh M, Aswad B, Karagianidis N, Kastanakis E, et al. Cryptogenic and secondary organizing pneumonia: clinical presentation, radiographic findings, treatment response, and prognosis. *Chest*. 2011;139(4):893-900. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.10-0883>
2. Cordier JF. Cryptogenic organising pneumonia. *Eur Respir J*. 2006;28(2):422-46. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.06.00013505>
3. Epler GR. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Arch Intern Med*. 2001;161(2):158-64. <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.161.2.158>
4. Cottin V, Cordier JF. Cryptogenic organizing pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med*. 2012;33(5):462-75. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0032-1325157>
5. Lohr RH, Boland BJ, Douglas WW, Dockrell DH, Colby TV, Swensen SJ, et al. Organizing pneumonia. Features and prognosis of cryptogenic, secondary, and focal variants. *Arch Intern Med*. 1997;157(12):1323-9. <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.1997.00440330057006>
6. Marchiori E, Zanetti G, Fontes CA, Santos ML, Valiante PM, Mano CM, et al. Influenza A (H1N1) virus-associated pneumonia: high-resolution computed tomography-pathologic correlation. *Eur J Radiol*. 2011;80(3):e500-4. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2010.10.003>
7. Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, McLoud TC, Müller NL, Remy J. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology*. 2008;246(3):697-722. <http://dx.doi.org/10.1148/radiol.2462070712>
8. Brazilian Society Of Pulmonology and Phthysiology; Department of Diagnostic Imaging 2002-2004 Biennium. Brazilian consensus on terminology used to describe computed tomography of the chest. *J Bras Pneumol*. 2005;31(2):149-56.
9. 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>
10. Sveinsson OA, Isaksson HJ, Sigvaldason A, Yngvason F, Aspelund T, Gudmundsson G. Clinical features in secondary and cryptogenic organising pneumonia. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2007;11(6):689-94.
11. Basarakodu KR, Aronow WS, Nair CK, Lakkireddy D, Kondur A, Korlakunta H, et al. Differences in treatment and in outcomes between idiopathic and secondary forms of organizing pneumonia. *Am J Ther*. 2007;14(5):422-6. <http://dx.doi.org/10.1097/01.pap.0000249905.63211.a1>

12. Vasu TS, Cavallazzi R, Hirani A, Sharma D, Weibel SB, Kane GC. Clinical and radiologic distinctions between secondary bronchiolitis obliterans organizing pneumonia and cryptogenic organizing pneumonia. *Respir Care*. 2009;54(8):1028-32.
13. Epler GR, Colby TV, McLoud TC, Carrington CB, Gaensler EA. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *N Engl J Med*. 1985;312(3):152-8. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM198501173120304>
14. Nizami IY, Kissner DG, Visscher DW, Dubaybo BA. Idiopathic bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia. An acute and life-threatening syndrome. *Chest*. 1995;108(1):271-7. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.108.1.271>
15. Henriot AC, Diot E, Marchand-Adam S, de Muret A, Favelle O, Crestani B, et al. Organising pneumonia can be the inaugural manifestation in connective tissue diseases, including Sjogren's syndrome. *Eur Respir Rev*. 2010;19(116):161-3. <http://dx.doi.org/10.1183/09059180.00002410>
16. Epstein DM, Bennett MR. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia with migratory pulmonary infiltrates. *AJR Am J Roentgenol*. 1992;158(3):515-7. <http://dx.doi.org/10.2214/ajr.158.3.1738986>
17. Colby TV, Myers JL. The clinical and histologic spectrum of bronchiolitis obliterans including bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Semin Respir Med*. 1992;13:119-33. <http://dx.doi.org/10.1055/s-2007-1006264>
18. Cordier JF, Loire R, Brune J. Idiopathic bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. Definition of characteristic clinical profiles in a series of 16 patients. *Chest*. 1989;96(5):999-1004. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.96.5.999>
19. Drakopanagiotakis F, Polychronopoulos V, Judson MA. Organizing pneumonia. *Am J Med Sci*. 2008;335(1):34-9. <http://dx.doi.org/10.1097/MAJ.0b013e31815d829d>
20. Lee JW, Lee KS, Lee HY, Chung MP, Yi CA, Kim TS, et al. Cryptogenic organizing pneumonia: serial high-resolution CT findings in 22 patients. *AJR Am J Roentgenol*. 2010;195(4):916-22. <http://dx.doi.org/10.2214/AJR.09.3940>
21. Lee KS, Kullnig P, Hartman TE, Müller NL. Cryptogenic organizing pneumonia: CT findings in 43 patients. *AJR Am J Roentgenol*. 1994;162(3):543-6. <http://dx.doi.org/10.2214/ajr.162.3.8109493>
22. 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>
23. Oikonomou A, Hansell DM. Organizing pneumonia: the many morphological faces. *Eur Radiol*. 2002;12(6):1486-96. <http://dx.doi.org/10.1007/s00330-001-1211-3>
24. Kim SJ, Lee KS, Ryu YH, Yoon YC, Choe KO, Kim TS, et al. Reversed halo sign on high-resolution CT of cryptogenic organizing pneumonia: diagnostic implications. *AJR Am J Roentgenol*. 2003;180(5):1251-4. <http://dx.doi.org/10.2214/ajr.180.5.1801251>
25. Marchiori E, Melo SM, Vianna FG, Melo BS, Melo SS, Zanetti G. Pulmonary histoplasmosis presenting with the reversed halo sign on high-resolution CT scan. *Chest*. 2011;140(3):789-91. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.11-0055>
26. Marchiori E, Zanetti G, Escuissato DL, Souza AS Jr, Meirelles GS, Fagundes J, et al. Reversed halo sign: high-resolution CT scan findings in 79 patients. *Chest*. 2012;141(5):1260-6. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.11-1050>
27. Marchiori E, Zanetti G, Meirelles GS, Escuissato DL, Souza AS Jr, Hochegger B. The reversed halo sign on high-resolution CT in infectious and noninfectious pulmonary diseases. *AJR Am J Roentgenol*. 2011;197(1):W69-75. <http://dx.doi.org/10.2214/AJR.10.5762>
28. Marchiori E, Marom EM, Zanetti G, Hochegger B, Irion KL, Godoy MC. Reversed halo sign in invasive fungal infections: criteria for differentiation from organizing pneumonia. *Chest*. 2012;142(6):1469-73. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.12-0114>
29. Marchiori E, Meirelles GS, Zanetti G, Hochegger B. Optimizing the utility of high-resolution computed tomography in diagnosing cryptogenic organizing pneumonia. *Respir Med*. 2011;105(2):322-3. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2010.10.017>
30. Orseck MJ, Player KC, Woollen CD, Kelley H, White PF. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia mimicking multiple pulmonary metastases. *Am Surg*. 2000;66(1):11-3.
31. Ujita M, Renzoni EA, Veeraraghavan S, Wells AU, Hansell DM. Organizing pneumonia: peribubular pattern at thin-section CT. *Radiology*. 2004;232(3):757-61. <http://dx.doi.org/10.1148/radiol.2323031059>

Fatores de risco para complicações respiratórias após adenotonsilectomia em crianças com apneia obstrutiva do sono*

Risk factors for respiratory complications after adenotonsillectomy in children with obstructive sleep apnea

Renato Oliveira Martins¹, Nuria Castello-Branco²,
Jefferson Luis de Barros¹, Silke Anna Theresa Weber³

Resumo

Objetivo: Identificar fatores de risco para complicações respiratórias após adenotonsilectomia em crianças ≤ 12 anos com apneia obstrutiva do sono encaminhadas à UTI pediátrica (UTIP). **Métodos:** Estudo de coorte histórica com corte transversal que analisou 53 crianças após adenotonsilectomia que preencheram os critérios pré-estabelecidos para encaminhamento à UTIP em um hospital escola de nível terciário. Foram utilizados o teste t de Student, o teste de Mann-Whitney e o teste do qui-quadrado para identificar os fatores de risco.

Resultados: Das 805 crianças submetidas à adenotonsilectomia entre janeiro de 2006 e dezembro de 2012 no hospital escola, 53 foram encaminhadas à UTIP. Vinte e uma crianças (2,6% do total de submetidas à adenotonsilectomia e 39,6% das que foram encaminhadas à UTIP) apresentaram complicações respiratórias, sendo 12 do gênero masculino e a idade média de $5,3 \pm 2,6$ anos. Maior índice de apneia-hipopneia (IAH; $p = 0,0269$), maior índice de dessaturação de oxigênio (IDO; $p = 0,0082$), baixo nadir da SpO_2 ($p = 0,0055$), maior tempo de intubação orotraqueal ($p = 0,0011$) e rinopatia ($p = 0,0426$) foram preditores independentes de complicações respiratórias. Foram observadas complicações respiratórias menores (SpO_2 entre 90-80%) e maiores ($SpO_2 \leq 80\%$, laringoespasmos, broncoespasmos, edema agudo de pulmão, pneumonia e apneia).

Conclusões: Em crianças de até 12 anos e com apneia obstrutiva do sono, aquelas que têm maior IAH, maior IDO, menor nadir da SpO_2 e/ou rinopatia são mais predispostas a desenvolver complicações respiratórias após adenotonsilectomia do que aquelas sem essas características.

Descritores: Complicações pós-operatórias; Tonsilectomia; Apneia do sono tipo obstrutiva.

Introdução

A apneia obstrutiva do sono (AOS) afeta cerca de 4% da população pediátrica⁽¹⁾ e está relacionada com significativos problemas médicos que incluem anormalidades cardiopulmonares^(2,3) e insuficiência do crescimento.⁽⁴⁾

A AOS é caracterizada por um aumento da resistência das vias aéreas superiores (VAS) que leva ao distúrbio do sono. A adenotonsilectomia tornou-se a indicação mais comum no tratamento da AOS pediátrica, passando de 0% em 1978⁽⁵⁾ para aproximadamente 77% em 2005,⁽⁶⁾ por melhorar significativamente o distúrbio do sono, os sintomas físicos e emocionais,⁽⁷⁾ os distúrbios

sistêmicos secundários à AOS⁽²⁾ e por ser capaz de reverter o cor pulmonale.⁽³⁾

A adenotonsilectomia não é isenta de riscos e apresenta a possibilidade de hemorragias, desidratação, náuseas, vômitos, dor⁽⁸⁾ e necessidade de suporte de via aérea adicional no pós-operatório.⁽⁹⁻¹¹⁾ Em crianças submetidas à adenotonsilectomia para AOS, a taxa de complicações respiratórias com indicação de intervenção médica variou de 21 a 36%.^(9,10) A AOS está frequentemente associada a fatores de risco para complicações respiratórias. É importante determinar quais são esses fatores que podem

1. Mestrando em Bases Gerais da Cirurgia. Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista – FMB-UNESP – Botucatu (SP) Brasil.

2. Pós-Doutoranda em Medicina do Sono. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – FMUSP – São Paulo (SP) Brasil.

3. Professora Livre Docente. Disciplina de Otorrinolaringologia, Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista – FMB-UNESP – Botucatu (SP) Brasil.

*Trabalho realizado no Departamento de Oftalmologia, Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço, Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista – FMB-UNESP – Botucatu (SP) Brasil.

Endereço para correspondência: Renato Oliveira Martins. Departamento de Oftalmologia, Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço, Avenida Prof. Montenegro, s/n, Distrito de Rubião Júnior, CEP 18618-970, Botucatu, SP, Brasil.

Tel./Fax: 55 14 3811-6256 ou 55 14 3811-6081. E-mail: renatoceres@yahoo.com.br

Apoio financeiro: Nenhum.

Recebido para publicação em 5/9/2014. Aprovado, após revisão, em 3/2/2015.

aumentar o risco de complicações respiratórias pós-operatórias em crianças com AOS para uma melhor qualidade do tratamento e por uma razão de segurança.

Há um consenso de que crianças com AOS grave devem ser observadas durante o período pós-operatório.⁽¹⁾ No entanto, há uma discordância quanto ao local mais seguro para a observação clínica após a cirurgia: ambiente ambulatorial, enfermaria pediátrica ou UTIP pediátrica (UTIP). Devido à escassez de diretrizes e estudos baseados em evidências que permitam uma melhor prática clínica, o objetivo deste estudo foi identificar fatores de risco para possíveis complicações respiratórias após adenotonsilectomia em crianças ≤ 12 anos com AOS encaminhadas à UTIP.

Métodos

Estudo de coorte histórica com corte transversal que analisou 53 crianças após adenotonsilectomia que preencheram os critérios pré-estabelecidos para encaminhamento à UTIP em um hospital escola de nível terciário.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista (protocolo CEP 4336-2012).

Foram incluídas todas as crianças de 1 a 12 anos de idade, ambos os sexos, com hipertrofia adenotonsilar e AOS, admitidas na UTIP após adenotonsilectomia, no período de janeiro de 2006 a dezembro de 2012. Foram excluídas crianças com anomalias cardíacas, pulmonares, neuromusculares ou cromossômicas e crianças com alterações craniofaciais, além de crianças que realizaram concomitantemente outros procedimentos cirúrgicos associados à adenotonsilectomia, tais como miringotomia, inserção de tubos de ventilação e/ou laringoscopia diagnóstica. As indicações de encaminhamento à UTIP se basearam em critérios clínicos e/ou polissonográficos, os quais incluíram: idade < 3 anos, obesidade, baixo peso, asma e/ou alterações polissonográficas (nadir da $SpO_2 \leq 80\%$, IAH ≥ 10 eventos/h).

Todos os pacientes foram avaliados por uma única pesquisadora durante o período perioperatório. Os parâmetros pré-operatórios foram coletados através de um questionário de anamnese padronizado que incluía idade, gênero, índice de massa corpórea (IMC), presença de comorbidades – obesidade (definida através das curvas do percentil de IMC para idade e

gênero adotadas pela Organização Mundial da Saúde [2007], sendo percentil ≥ 97 critério de obesidade), asma, rinopatia e infecção de VAS (IVAS) – tamanho da adenoide (definido por um exame endoscópico com lente de nariz rígida 0° e 2,4 mm através da relação da adenoide com o espaço da rinofaringe) e tamanho da tonsila (estabelecido pelo escore de Brodsky).

A monitorização cardiorrespiratória para confirmar o diagnóstico de AOS foi realizada em regime de internação hospitalar, pela Disciplina de Otorrinolaringologia, por um período de até 6 meses antes da adenotonsilectomia. As crianças realizaram polissonografia tipo I (Alice®; Phillips Respironics, Murrysville, PA, EUA) ou polissonografia tipo III (Stardust II®; Phillips Respironics) ou oximetria de noite inteira para registro da SpO_2 (PV 4000 LCD; Protec Equipamentos Médico-Hospitalares, São Paulo, Brasil). Os parâmetros respiratórios analisados foram: índice de apneia-hipopneia (IAH), índice de hipopneia (IH), índice de dessaturação de oxigênio (IDO) e nadir da SpO_2 . Os dados foram gravados por *software* específico de cada aparelho e pontuados por um único avaliador. A oximetria foi utilizada para definir o nadir da SpO_2 . A apneia obstrutiva foi definida por uma queda de mais de 90% no traçado da pressão nasal por pelo menos 2 ciclos respiratórios associada à presença do esforço torácico e/ou abdominal. A apneia central foi definida pela ausência de esforço inspiratório em todo o evento com duração ≥ 20 segundos ou duração de 2 ciclos respiratórios, associado a despertar ou dessaturação de $O_2 \geq 3\%$. A hipopneia foi caracterizada por um decréscimo de pelo menos 50% no traçado da pressão nasal associado à dessaturação de $O_2 \geq 3\%$. O IDO foi definido pelo número de episódios de dessaturação da oxi-hemoglobina $\geq 3\%$ a partir da SpO_2 basal por hora de sono com duração ≥ 10 segundos. O nadir da SpO_2 foi definido como a mínima SpO_2 , independentemente da duração. A AOS foi classificada como leve (IAH de 1-4,9 eventos/h), moderada (IAH de 5-9,9 eventos/h) ou grave (IAH ≥ 10 eventos/h), e os eventos foram marcados segundo a pontuação da *American Academy of Sleep Medicine* (2007).

Todas as cirurgias foram supervisionadas, permitindo a padronização da técnica cirúrgica e a utilização de protocolo anestésico padronizado para crianças com AOS. Tanto a tonsilectomia como a adenoidectomia foram realizadas através de

técnica fria convencional. A anestesia combinou a modalidade venosa (propofol [3mg/kg] e alfentanil [50mg/kg]) e inalatória (sevoflurano qsp e/ou N₂O/O₂ – 50/50). Após a cirurgia, todas as crianças foram encaminhadas intubadas à UTIP por um período de até 6 h e permaneceram na UTIP por período mínimo de 24 h, conforme protocolo institucional pré-estabelecido para crianças com apneia grave. As crianças foram divididas em dois grupos de acordo com a ausência ou presença de complicação respiratória após adenotonsilectomia.

As complicações respiratórias pós-operatórias foram divididas em maiores (SpO₂ ≤ 80%, laringoespasmos, broncoespasmos, apneia, pneumonia [confirmada por radiografia de tórax], leucocitose com desvio à esquerda e febre, edema agudo de pulmão pós-obstrutivo [confirmado por radiografia de tórax ou uso de diuréticos de alça e reintubação]) e menores (SpO₂ entre 90% e 80% com necessidade de reposicionamento de via aérea). Além disso, foram avaliados o tempo de intubação orotraqueal (IOT) após adenotonsilectomia e intervenções médicas (necessidade de reposicionamento de via aérea, uso de aparelhos de pressão positiva [continuous positive airway pressure ou bilevel positive airway pressure] e reintubação).

Análise estatística

Para testar a hipótese de normalidade dos dados, aplicou-se o teste de Kolmogorov-Smirnov para todas as medidas contínuas dentro de cada grupo da amostra. O teste t de Student, o teste de Mann-Whitney e o teste do qui-quadrado foram utilizados para comparação intergrupos das variáveis estudadas. A análise de regressão linear múltipla foi realizada para determinar quais variáveis mais se relacionaram com o aumento do risco de complicações respiratórias após adenotonsilectomia.

Todos os testes foram realizados com o programa Statistica, versão 6.0 (StatSoft Inc., Tulsa, OK, EUA), adotando-se um nível de significância de 5%.

Resultados

No período de janeiro de 2006 a dezembro de 2012 foram realizadas 805 adenotonsilectomias em crianças com AOS no hospital escola, e 53 dessas crianças foram encaminhadas à UTIP. Os motivos para encaminhá-las à UTIP foram idade

< 2 anos (n = 2), obesidade e/ou asma com nadir da SpO₂ ≤ 80% (n = 10), nadir da SpO₂ ≤ 75% (n = 4), AOS leve com nadir da SpO₂ ≤ 70% (n = 1), AOS moderada associada a comorbidades (n = 5) ou a nadir da SpO₂ ≤ 80% (n = 2) e AOS grave (n = 29). Para o registro dos parâmetros respiratórios foram realizadas 7 polissonografias tipo I, 30 polissonografias tipo III e 6 oximetrias.

Dentre as comorbidades pesquisadas, o grupo com complicações apresentou maior frequência de rinopatia do que o grupo sem complicações (Tabela 1). O grupo com complicações respiratórias apresentou maior IAH, maior IDO, menor nadir da SpO₂ e maior tempo de IOT em relação às crianças sem complicações (Tabela 2). Após análise de regressão linear múltipla, verificou-se que as seguintes variáveis independentes colaboraram para o aumento do risco de complicações respiratórias após adenotonsilectomia: IAH, IDO, nadir da SpO₂, rinopatia e tempo de IOT [p(R²) = 0,0099]; porém, individualmente, nenhuma variável demonstrou maior associação com o desfecho clínico (Tabela 3).

Das 53 crianças estudadas, 21 (39,6%) apresentaram complicações respiratórias após adenotonsilectomia. As crianças foram divididas segundo a ausência ou presença de complicações respiratórias (Tabela 1). O grupo sem complicações foi formado por 32 crianças, sendo 16 do gênero masculino e a idade média de 6,1 ± 3,1 anos (variação: 1,6-12). O grupo com complicações foi formado por 21 crianças, sendo 12 do gênero masculino e a idade média de 5,3 ± 2,6 anos (variação: 2,4-12).

Sete crianças apresentaram complicações respiratórias menores (SpO₂ entre 90-80%), e 14 crianças, complicações respiratórias maiores (SpO₂ ≤ 80% [n = 2], laringoespasmos [n = 9], broncoespasmos [n = 5], broncoespasmo intraoperatório [n = 2], apneia [n = 1], pneumonia [n = 1] e edema agudo de pulmão [n = 3]; Tabela 4). O grupo com complicações respiratórias permaneceu na UTIP por um período ≥ 24 h, e as principais intervenções médicas foram antibioticoterapia (n = 1) por pneumonia, uso de diurético de alça (n = 3) por edema agudo de pulmão, nebulizações contínuas com broncodilatador ou adrenalina (n = 12) por broncoespasmos e laringoespasmos e reintubação (n = 3) por edema agudo de pulmão e broncoespasmo severo em vigência de IVAS (Tabela 4). Durante a evolução pós-operatória, a taxa de mortalidade foi zero, e as crianças com

Tabela 1 – Comparação dos dados demográficos e das comorbidades em crianças de acordo com a ausência ou presença de complicações respiratórias após adenotonsilectomia.^a

Variáveis	Complicações respiratórias após adenotonsilectomia		p
	Ausência (n = 32)	Presença (n = 21)	
Masculino/Feminino	16/16	12/9	0,6062*
Idade, anos	6,2 ± 3,1	5,3 ± 2,6	0,2820**
< 3	4	3	0,4040***
3-6	13	10	
7-9	8	7	
10-12	7	1	
IMC, kg/m ²	19,28 ± 5,27	18,76 ± 5,19	0,7257**
< percentil 3	0	2	0,8489***
≥ percentil 3 e < percentil 85	14	7	
≥ percentil 85 e < percentil 97	5	2	
≥ percentil 97	13	10	
Comorbidades			
Obesidade	13	10	0,4931*
Asma	4	6	0,1164*
Rinopatia ^b	20	25	0,0426*
IVAS vigente	0	2	0,0668*

IMC: índice de massa corpórea; e IVAS: infecção de vias aéreas superiores. ^aValores expressos em n de pacientes ou em média ± dp. ^bVariável selecionada para análise de regressão linear múltipla. *Teste do qui-quadrado; **teste t de Student; e ***teste de Mann-Whitney.

Tabela 2 – Comparação dos dados polissonográficos, tempo de intubação orotraqueal e tamanho da adenoide e tonsilas em crianças de acordo com a ausência ou presença de complicações respiratórias após adenotonsilectomia.

Variáveis	Ausência de complicações		Presença de complicações		p
	n de pacientes	Média ± dp	n de pacientes	Média ± dp	
Variáveis polissonográficas					
IAH, eventos/h ^a	24	18,1 ± 11,2	13	28,6 ± 16,3	0,0269*
IH, eventos/h	24	5,8 ± 6,0	13	10,5 ± 10,4	0,0882*
IDO, episódios/h ^a	18	15,3 ± 9,4	12	29,8 ± 18,4	0,0082*
Nadir da SpO ₂ , % ^a	28	76,8 ± 10,9	15	64,4 ± 16,9	0,0055*
Tempo de IOT no PO, h ^a	32	1,8 ± 2,0	21	5,0 ± 4,8	0,0011*
Tamanho de adenoide e tonsilas					
Adenoide, RAN	30	78 ± 17	17	87 ± 13	0,0705*
Tonsilas, escore de Brodsky					
1	0	–	0	–	0,3512**
2	4	–	2	–	
3	18	–	10	–	
4	10	–	9	–	

IAH: índice de apneia-hipopneia; IH: índice de hipopneia; IDO: índice de dessaturação de oxigênio; IOT: intubação orotraqueal; PO: pós-operatório; e RAN: relação adenoide/nasofaringe. ^aVariáveis selecionadas para análise de regressão linear múltipla. *Teste t de Student ; e **teste de Mann-Whitney.

ausência e presença de complicações respiratórias permaneceram internadas por 3 ± 1 e 5 ± 2 dias, respectivamente.

As complicações respiratórias após adenotonsilectomia foram descritas individualmente na Tabela 4.

Discussão

Das 805 crianças que realizaram adenotonsilectomia no período de janeiro de 2006 a dezembro de 2012 no hospital escola, 21 (2,6%) apresentaram complicações respiratórias

Tabela 3 – Análise de regressão linear múltipla considerando a complicação respiratória após adenotonsilectomia como variável dependente.^a

Variáveis independentes	Ausência de complicações	Presença de complicações	Beta	Coefficiente parcial de regressão	Erro padrão	p	R ²	p (R ²)
IAH	18,1 ± 11,2	28,6 ± 16,3	-0,0276	-0,0009	0,0073	0,8972	0,3722	< 0,0099
IDO	15,3 ± 9,4	29,8 ± 18,4	0,2730	0,0082	0,0075	0,2798		
Nadir da SpO ₂	76,8 ± 10,9	64,4 ± 16,9	-0,0077	-0,0003	0,0062	0,9650		
Rinopatia	20	25	0,2679	0,3265	0,1843	0,0863		
Tempo de IOT no PO, h	1,8 ± 2,0	5,0 ± 4,8	0,3781	0,0527	0,0267	0,0568		

IAH: índice de apneia-hipopneia; IDO: índice de dessaturação de oxigênio; IOT: intubação orotraqueal; e PO: pós-operatório.

^aValores expressos em média ± dp ou em n de pacientes.

pós-operatórias. Este dado se assemelha aos resultados de outros estudos, onde as complicações respiratórias variaram de 1,3% a 13,4%.⁽¹²⁻¹⁶⁾ Quando se avaliaram as crianças com alto risco para complicações encaminhadas à UTIP (n = 53), a taxa de complicações respiratórias foi de 39,6%, mostrando também correlação com outros trabalhos em que as taxas variaram de 25% a 60%.^(11,17-21) Vale ressaltar que nenhuma criança em acompanhamento pós-operatório de adenotonsilectomia na enfermaria pediátrica comum apresentou complicação respiratória maior com necessidade de transferência para a UTIP.

O encaminhamento das 53 crianças à UTIP no período pós-operatório foi motivado pela presença de AOS associada a um ou mais fatores de risco. Pois de acordo com a literatura, crianças com AOS e/ou idade < 2 anos^(9,11,17,18) ou < 3 anos,⁽²¹⁾ obesidade,^(9,12,15,22-24) baixo peso,^(9,21) asma,^(11,14) alterações polissonográficas (nadir da SpO₂ ≤ 80%⁽¹¹⁾ ou < 72%,^(9,15,19) IAH ≥ 24 eventos/h,⁽¹⁷⁾ IH maior e/ou IAH maior),⁽¹⁵⁾ combinação de pressão de CO₂ > 45 mmHg e SpO₂ < 86%,⁽²¹⁾ presença de laringoespasma intraoperatório⁽¹⁷⁾ e comorbidades sistêmicas associadas (anomalias neuromusculares,^(9,11,20) alterações craniofaciais,^(9,11,20) anomalias cardíacas^(11,12,20,25) e anomalias cromossômicas)^(11,12) apresentam maiores índices de complicações respiratórias após adenotonsilectomia. Porém, após as análises dos resultados das complicações respiratórias pós-operatórias deste estudo, o serviço de Otorrinolaringologia da instituição não adota mais como rotina o encaminhamento à UTIP de pacientes < 12 anos com AOS e/ou fatores de risco após adenotonsilectomia. O que se preconiza é a realização de um estudo do sono para melhor caracterização da gravidade do distúrbio respiratório, além de minuciosa e detalhada história clínica para identificação

de fatores de risco. Para pacientes com AOS grave associada a presença de comorbidades graves (anomalias cromossômicas, cardíacas, neuromusculares e alterações craniofaciais) e/ou crianças < 2 anos, ainda há a indicação de observação pós-operatória na UTIP.

Os fatores de risco capazes de predizer complicações respiratórias após adenotonsilectomia foram os parâmetros polissonográficos (maior IAH [média de 28,6 eventos/h], maior IDO [média de 29,8 episódios/h] e baixo nadir da SpO₂ [média de 64,4%]), presença de rinopatia e maior tempo de IOT no pós-operatório (Tabela 2).

As complicações respiratórias são mais prevalentes em crianças quanto maior for o IAH, maior for o IDO e menor for o nadir da SpO₂ no estudo do sono durante o pré-operatório. Nossos resultados foram similares aos encontrados em outros estudos que correlacionaram achados polissonográficos com complicações respiratórias pós-operatórias e intervenções médicas.^(10,11,15,17,26) Schroeder et al.⁽²⁶⁾ observaram que 43% das crianças com IAH > 25 eventos/h necessitaram de alguma intervenção em decorrência de complicações respiratórias. Outro estudo mostrou que quanto maior o IAH (média de 31,8 eventos/h), maior o IH (média de 22,6 eventos/h) e menor o nadir da SpO₂ (média de 71,7%), maior é a correlação com complicações respiratórias, sendo mais comumente as dessaturações que necessitaram de suplementação de O₂.⁽¹⁵⁾ Portanto, é evidente a importância do conhecimento prévio da gravidade da apneia pelo estudo do sono (polissonografia) para predizer o risco de possíveis complicações respiratórias pós-operatórias.

Dentre as comorbidades avaliadas, somente a rinopatia apresentou-se estatisticamente significativa no grupo com complicações respiratórias. Como as crianças com AOS grave apresentam maior colapsabilidade das

Tabela 4 – Resultados descritivos individuais de crianças com complicações respiratórias maiores e/ou menores após adenotonsilectomia.

Paciente	Sexo	Idade (anos)	Percentil do IMC	Complicações pós-operatórias	Reintubação	IAH (eventos/h)	IH (eventos/h)	IDO (episódios/h)	< SpO ₂ (%)	Comorbidades
Complicações respiratórias maiores										
1	M	7,0	85-97	EAP	Sim	8,8	5,3	18,2	80	Asma + rinopatia
2	M	3,6	≥ 97	EAP + laringoespasma	Sim	*	*	*	*	Asma + obesidade + rinopatia
3	M	3,3	≥ 97	EAP + laringoespasma	Não	*	*	*	*	Obesidade + rinopatia
4	F	7,1	≥ 97	Laringoespasma	Não	17,8	11,7	25,6	82	Obesidade + rinopatia
5	F	4,7	85-97	Laringoespasma	Não	46,4	19	40,2	70	Rinopatia
6	M	7,7	≥ 97	Laringoespasma	Não	*	*	*	*	Obesidade + rinopatia
7	M	2,6	50-85	Laringoespasma + pneumonia	Não	*	*	*	42	IVAS + rinopatia
8	M	2,7	50-85	Laringoespasma + broncoespasma	Sim	*	*	*	72	IVAS + rinopatia
9	F	2,4	50-85	Laringoespasma + broncoespasma intra e pós-operatório	Não	*	*	*	*	Asma + rinopatia
10	F	3,3	50-85	Laringoespasma + broncoespasma	Não	18,7	7,2	16,6	55	Rinopatia
11	F	4,1	≥ 97	Broncoespasma intraoperatório + SpO ₂ ≤ 80%	Não	*	*	*	*	Obesidade + rinopatia
12	M	3,2	50-85	Broncoespasma + apneia	Não	33,1	2	30,8	63	Rinopatia
13	M	3,6	≥ 97	Broncoespasma	Não	11,4	6,7	11,3	41	Asma + obesidade + rinopatia
14	F	3,6	15-50	SpO ₂ ≤ 80%	Não	*	*	*	*	Asma + rinopatia
Complicações respiratórias menores										
1	M	8,0	≤ 3	SpO ₂ entre 90-80%	Não	18,9	5,8	0	70	Asma + rinopatia
2	M	3,7	50-85	SpO ₂ entre 90-80%	Não	26,1	4,5	36,6	46	Asma + rinopatia
3	M	4,7	≥ 97	SpO ₂ entre 90-80%	Não	33,2	13,6	55,2	51	Obesidade
4	F	7,4	≥ 97	SpO ₂ entre 90-80%	Não	55,8	40,3	67,7	58	Obesidade + rinopatia
5	M	12,0	≤ 3	SpO ₂ entre 90-80%	Não	45,4	13,6	29,9	53	Rinopatia
6	F	8,0	≥ 97	SpO ₂ entre 90-80%	Não	48,3	7,2	23,8	88	Obesidade + rinopatia
7	F	7,2	≥ 97	SpO ₂ entre 90-80%	Não	8	0	1,9	95	Obesidade + rinopatia

IMC: índice da massa corpórea; IAH: índice de apneia-hipopneia; IH: índice de dessaturação de oxigênio; IDO: edema agudo de pulmão; M: masculino; F: feminino; e IVAS: infecção de vias aéreas superiores.

VAS^(27,28) e são mais suscetíveis aos efeitos respiratório-depressores das drogas anestésicas e dos opiáceos,^(29,30) é possível que a rinopatia associada ao aumento de secreções e edema das VAS possa contribuir para maior resistência e, conseqüentemente, um aumento de complicações respiratórias perioperatórias.

Apesar de vários estudos na literatura demonstrarem que idade < 2 anos^(9,11,17,18) ou < 3 anos,⁽²¹⁾ obesidade^(9,12,15,22-24) e asma^(11,14) se relacionam com maior chance de complicações respiratórias após adenotonsilectomia, neste estudo não houve diferença estatisticamente significativa para ocorrência de eventos respiratórios (Tabela 1). Pode ser que essas variáveis não se mostraram significantes por se tratar de uma amostra pequena, por este ser um grupo de crianças com maior risco de complicações respiratórias e pelo fato de as crianças apresentarem semelhança na distribuição das comorbidades.

O tempo de IOT (Tabela 2) foi estatisticamente maior em pacientes com complicações respiratórias, corroborando Schroeder Jr et al.,⁽²⁶⁾ os quais demonstraram que retardar a extubação pode aumentar as chances de complicações respiratórias em um grupo que já possui alto risco. Portanto, as crianças que realizaram adenotonsilectomia para AOS associada a comorbidades e permaneceram intubadas após a cirurgia apresentaram maiores taxas de complicações e, conseqüentemente, maior tempo de internação hospitalar.

Este estudo foi limitado por uma amostra pequena, variedade na preferência do cirurgião para a observação pós-operatória e um possível viés na seleção das crianças que foram submetidas ao estudo do sono. Um estudo prospectivo com amostra maior se faz necessário para determinar os possíveis fatores de risco capazes de demonstrar uma maior chance de complicações respiratórias após adenotonsilectomia.⁽¹⁷⁾

Os resultados do presente estudo indicam que entre crianças com idade até 12 anos diagnosticadas com AOS, aquelas que têm maior IAH, maior IDO e menor nadir da SpO₂ na avaliação polissonográfica pré-operatória, além da presença de rinopatia, possuem uma maior chance de desenvolver complicações respiratórias após adenotonsilectomia do que aquelas sem essas características.

Referências

1. Baugh RF, Archer SM, Mitchell RB, Rosenfeld RM, Amin R, Burns JJ, et al. Clinical practice guideline:

- tonsillectomy in children. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2011;144(1 Suppl):S1-30. <http://dx.doi.org/10.1177/0194599810389949>
2. Goldbart AD, Levitas A, Greenberg-Dotan S, Ben Shimol S, Broides A, Puterman M, et al. B-type natriuretic peptide and cardiovascular function in young children with obstructive sleep apnea. *Chest.* 2010;138(3):528-35. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.10-0150>
3. Cohen S, Springer C, Perles Z, Koplewitz BZ, Avital A, Revel-Vilk S. Cardiac, lung, and brain thrombosis in a child with obstructive sleep apnea. *Pediatr Pulmonol.* 2010;45(8):836-9. <http://dx.doi.org/10.1002/ppul.21256>
4. Freezer NJ, Bucens IK, Robertson CF. Obstructive sleep apnoea presenting as failure to thrive in infancy. *J Paediatr Child Health.* 1995;31(3):172-5. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1754.1995.tb00779.x>
5. Rosenfeld RM, Green RP. Tonsillectomy and adenoidectomy: changing trends. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1990;99(3 Pt 1):187-91.
6. Erickson BK, Larson DR, St Sauver JL, Meverden RA, Orvidas LJ. Changes in incidence and indications of tonsillectomy and adenotonsillectomy, 1970-2005. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2009;140(6):894-901. <http://dx.doi.org/10.1016/j.otohns.2009.01.044>
7. Tran KD, Nguyen CD, Weedon J, Goldstein NA. Child behavior and quality of life in pediatric obstructive sleep apnea. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005;131(1):52-7. <http://dx.doi.org/10.1001/archotol.131.1.52>
8. Brigger MT, Brietzke SE. Outpatient tonsillectomy in children: a systematic review. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006;135(1):1-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.otohns.2006.02.036>
9. Rosen GM, Muckle RP, Mahowald MW, Goding GS, Ullevig C. Postoperative respiratory compromise in children with obstructive sleep apnea syndrome: can it be anticipated? *Pediatrics.* 1994;93(5):784-8.
10. McColley SA, April MM, Carroll JL, Naclerio RM, Loughlin GM. Respiratory compromise after adenotonsillectomy in children with obstructive sleep apnea. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1992;118(9):940-3. <http://dx.doi.org/10.1001/archotol.1992.01880090056017>
11. Wilson K, Lakheeram I, Morielli A, Brouillette R, Brown K. Can assessment for obstructive sleep apnea help predict postadenotonsillectomy respiratory complications? *Anesthesiology.* 2002;96(2):313-22. <http://dx.doi.org/10.1097/00000542-200202000-00015>
12. Tweedie DJ, Bajaj Y, Ifeicho SN, Jonas NE, Jephson CG, Cochrane LA, et al. Peri-operative complications after adenotonsillectomy in a UK pediatric tertiary referral centre. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2012;76(6):809-15. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijporl.2012.02.048>
13. Biavati MJ, Manning SC, Phillips DL. Predictive factors for respiratory complications after tonsillectomy and adenoidectomy in children. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1997;123(5):517-21. <http://dx.doi.org/10.1001/archotol.1997.01900050067009>
14. Kalra M, Buncher R, Amin RS. Asthma as a risk factor for respiratory complications after adenotonsillectomy in children with obstructive breathing during sleep. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2005;94(5):549-52. [http://dx.doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)61132-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1081-1206(10)61132-5)
15. Jaryszak EM, Shah RK, Vanison CC, Lander L, Choi SS. Polysomnographic variables predictive of adverse respiratory events after pediatric adenotonsillectomy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2011;137(1):15-8. <http://dx.doi.org/10.1001/archoto.2010.226>
16. Suen JS, Arnold JE, Brooks LJ. Adenotonsillectomy for treatment of obstructive sleep apnea in children. *Arch*

- Otolaryngol Head Neck Surg. 1995;121(5):525-30. <http://dx.doi.org/10.1001/archotol.1995.01890050023005>
17. Hill CA, Litvak A, Canapari C, Cummings B, Collins C, Keamy DG, et al. A pilot study to identify pre- and peri-operative risk factors for airway complications following adenotonsillectomy for treatment of severe pediatric OSA. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2011;75(11):1385-90. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijporl.2011.07.034>
18. McCormick ME, Sheyn A, Haupt M, Thomas R, Folbe AJ. Predicting complications after adenotonsillectomy in children 3 years old and younger. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2011;75(11):1391-4. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijporl.2011.07.035>
19. Shine NP, Coates HL, Lannigan FJ, Duncan AW. Adenotonsillar surgery in morbidly obese children: routine elective admission of all patients to the intensive care unit is unnecessary. *Anaesth Intensive Care.* 2006;34(6):724-30.
20. Brown KA, Morin I, Hickey C, Manoukian JJ, Nixon GM, Brouillette RT. Urgent adenotonsillectomy: an analysis of risk factors associated with postoperative respiratory morbidity. *Anesthesiology.* 2003;99(3):586-95. <http://dx.doi.org/10.1097/00000542-200309000-00013>
21. Ruboyanes JM, Cruz RM. Pediatric adenotonsillectomy for obstructive sleep apnea. *Ear Nose Throat J.* 1996;75(7):430-3.
22. Nafiu OO, Green GE, Walton S, Morris M, Reddy S, Tremper KK. Obesity and risk of peri-operative complications in children presenting for adenotonsillectomy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2009;73(1):89-95. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijporl.2008.09.027>
23. Fung E, Cave D, Witmans M, Gan K, El-Hakim H. Postoperative respiratory complications and recovery in obese children following adenotonsillectomy for sleep-disordered breathing: a case-control study. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010;142(6):898-905. <http://dx.doi.org/10.1016/j.otohns.2010.02.012>
24. Gleich SJ, Olson MD, Sprung J, Weingarten TN, Schroeder DR, Warner DO, et al. Perioperative outcomes of severely obese children undergoing tonsillectomy. *Paediatr Anaesth.* 2012;22(12):1171-8. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1460-9592.2012.03905.x>
25. Kalra M, Kimball TR, Daniels SR, LeMasters G, Willging PJ, Rutter M, et al. Structural cardiac changes as a predictor of respiratory complications after adenotonsillectomy for obstructive breathing during sleep in children. *Sleep Med.* 2005;6(3):241-5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.sleep.2004.10.004>
26. Schroeder JW Jr, Anstead AS, Wong H. Complications in children who electively remain intubated after adenotonsillectomy for severe obstructive sleep apnea. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2009;73(8):1095-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijporl.2009.04.007>
27. Gozal D, Burnside MM. Increased upper airway collapsibility in children with obstructive sleep apnea during wakefulness. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;169(2):163-7. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200304-5900C>
28. Marcus CL, McColley SA, Carroll JL, Loughlin GM, Smith PL, Schwartz AR. Upper airway collapsibility in children with obstructive sleep apnea syndrome. *J Appl Physiol* (1985). 1994;77(2):918-24.
29. Brown KA, Laferrière A, Moss IR. Recurrent hypoxemia in young children with obstructive sleep apnea is associated with reduced opioid requirement for analgesia. *Anesthesiology.* 2004;100(4):806-10; discussion 5A.
30. Waters KA, McBrien F, Stewart P, Hinder M, Wharton S. Effects of OSA, inhalational anesthesia, and fentanyl on the airway and ventilation of children. *J Appl Physiol* (1985). 2002;92(5):1987-94.

CrITÉrios psicolÓgicos para contraindicaÇão em candidatos a transplante pulmonar: um estudo de cinco anos*

Psychological criteria for contraindication in lung transplant candidates: a five-year study

Elaine Marques Hojajj¹, Bellkiss Wilma Romano¹, André Nathan Costa², Jose Eduardo Afonso Junior³, Priscila Cilene Leon Bueno de Camargo³, Rafael Medeiros Carraro³, Silvia Vidal Campos⁴, Marcos Naoyuki Samano⁵, Ricardo Henrique de Oliveira Braga Teixeira⁶

Resumo

O transplante de pulmão apresenta uma ampla gama de desafios para as equipes multidisciplinares que gerenciam o atendimento aos beneficiários. As equipes de transplante devem realizar uma avaliação abrangente dos candidatos a transplante, a fim de garantir os melhores resultados pós-transplante possíveis. Isso é especialmente verdadeiro para o psicólogo, pois problemas psicológicos podem surgir a qualquer momento durante o período perioperatório. O objetivo do nosso estudo foi avaliar as causas psicológicas da contraindicação da inclusão na lista de espera para transplante de pulmão em um programa de referência. Analisamos retrospectivamente dados sobre problemas psicológicos apresentados por candidatos a transplante pulmonar, a fim de compreender essas questões em nossa população e refletir sobre formas de melhorar o processo de seleção.

Descritores: Transplante de pulmão; Entrevista psicológica; Testes psicológicos; Cuidados pré-operatórios.

Desde que o transplante pulmonar se tornou o padrão de tratamento para pacientes com doença pulmonar avançada, mais de 32.000 procedimentos foram realizados em todo o mundo.⁽¹⁾ Em nosso instituto, 220 pacientes foram submetidos a transplante pulmonar desde o ano 2000. No entanto, a escassez de pulmões doados adequados exige que os profissionais responsáveis selecionem para receber transplante pulmonar somente os pacientes nos quais a probabilidade de sobrevida após o procedimento seja significativa.^(2,3) De fato, cerca de 17% de todos os pacientes que recebem transplante pulmonar morrem no primeiro ano após o transplante,⁽²⁾ o que é motivo de grande

preocupac o com a seleção de candidatos a transplante pulmonar, pois os médicos devem garantir que aqueles que receberem um transplante cuidarão adequadamente de seu novo  rg o.

Como os candidatos a transplante pulmonar podem apresentar desequilíbrio emocional em virtude da natureza incapacitante e possivelmente mortal de sua doença,⁽³⁾ o aconselhamento a esses indivíduos implica uma série de questões práticas para os psicólogos. Sabe-se que a doença pulmonar crônica está associada a um aumento do risco de depressão e outros transtornos mentais. Craven⁽⁴⁾ estudou 116 pacientes aptos para transplante pulmonar e constatou que quase

1. Psicóloga. Divisão de Psicologia, Instituto do Corac o – InCor – Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

2. Médico Assistente. Divisão de Pneumologia, Instituto do Corac o – InCor – Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; e Médico Pneumologista. Núcleo de Tórax, Hospital S rio-Libanês, São Paulo (SP) Brasil.

3. Pneumologista. Divisão de Pneumologia, Instituto do Corac o – InCor – Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

4. Médica Infectologista. Divisão de Pneumologia, Instituto do Corac o – InCor – Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

5. Professor Assistente. Disciplina de Cirurgia Torácica, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

6. Médico Coordenador Clínico do Grupo de Transplante de Pulmão. Divisão de Pneumologia, Instituto do Corac o – InCor – Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

*Trabalho realizado nas Divisões de Psicologia e Pneumologia, Instituto do Corac o – InCor – Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Endereço para correspondência: André Nathan Costa. Avenida Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44, 2  Andar, Sala 9, Bloco 2, CEP 05403-900, São Paulo, SP, Brasil.

Tel: 55 11 3069-7202. E-mail: nathan.andre@gmail.com

Apoio financeiro: Nenhum.

Recebido para publicação em 27/10/2014. Aprovado, após revisão, em 26/2/2015.

metade apresentava transtornos psiquiátricos diagnosticáveis, tais como transtorno depressivo maior, transtorno de ansiedade e transtorno de pânico, isoladamente ou conjuntamente. Além disso, como observaram Manzetti et al.,⁽⁵⁾ o tempo de espera por um transplante pulmonar é um período marcado por grande ansiedade, e os pacientes na lista lidam com muitos estressores relacionados com a saúde, tais como a perda da capacidade física, hospitalizações frequentes e a dependência progressiva de oxigênio.⁽⁵⁾ Em uma revisão da literatura, Barbour et al.⁽³⁾ constataram que candidatos a transplante pulmonar podem apresentar níveis elevados de sofrimento psíquico no momento da avaliação. Os autores constataram também que, se não tratadas, comorbidades psicológicas nesses indivíduos podem ter um efeito negativo significativo nos desfechos clínicos após o transplante.⁽³⁾

Há um consenso geral de que o tabagismo atual ou recente é uma contraindicação absoluta ao transplante pulmonar, assim como o são o abuso de drogas, o abuso de álcool e as doenças psiquiátricas graves, e de que a adesão adequada à prescrição médica é fundamental para alcançar um prognóstico favorável.⁽⁶⁾ Assim, a avaliação psicológica é um passo importante da avaliação pré-operatória de candidatos a transplante, pois pode identificar padrões de comportamento e estados emocionais que podem afetar o curso da doença antes e depois do transplante.⁽⁷⁾ A avaliação do grau de compreensão do paciente é outro aspecto importante do processo de avaliação, assim como o são a determinação das atitudes do paciente a respeito de sua doença e do transplante iminente e a identificação de um cuidador comprometido. A escolaridade, a competência sociocultural e a capacidade cognitiva dos candidatos a transplante pulmonar também devem ser avaliadas de perto, pois são fatores que podem influenciar sua adesão ao tratamento pós-transplante.^(3,7) Além disso, além da compreensão do processo de transplante, deve-se levar em conta o grau de motivação do paciente para se submeter ao procedimento e se envolver no processo.⁽³⁾

Em nosso instituto, a equipe médica e cirúrgica, juntamente com um psicólogo, um enfermeiro, um fisioterapeuta, um nutricionista e um assistente social, fazem uma avaliação pré-transplante completa de cada candidato a transplante pulmonar. Todos os casos são

então discutidos em uma reunião semanal da equipe multidisciplinar, cujos membros decidem, coletivamente, quais pacientes serão incluídos na lista de espera de transplante pulmonar.

O presente estudo, realizado pelo Grupo de Transplante Pulmonar do Departamento de Pneumologia do Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em São Paulo (SP), foi uma análise retrospectiva dos registros das reuniões semanais da equipe multidisciplinar realizadas entre maio de 2009 e maio de 2014, com foco na avaliação das questões psicológicas. Nosso objetivo foi avaliar as causas psicológicas da exclusão da lista de espera para transplante pulmonar em um programa de referência. As opiniões expressas pelo Serviço de Psicologia do Instituto do Coração foram analisadas, e os problemas considerados causas possíveis de complicações pós-transplante foram categorizados de acordo com os critérios para a indicação e a contraindicação de transplante, estabelecidos em diretrizes internacionais para a seleção de candidatos a transplante pulmonar.⁽⁸⁾

Foram analisados os dados relativos a 345 casos apresentados nas reuniões semanais da equipe multidisciplinar. A idade dos pacientes variou de 12 a 67 anos, e 176 (51%) eram do sexo feminino. Membros do Serviço de Psicologia identificaram contraindicações (relativas ou absolutas) de transplante em 117 (33,91%) dos 345 pacientes (Tabela 1): dependência química nos últimos seis meses, em 4 pacientes; limitações cognitivas associadas à falta de apoio social adequado, em 3 pacientes; adesão inadequada ao tratamento, em 24 pacientes; a falta de um cuidador ou ausência de apoio social, em 43 pacientes; qualquer transtorno psicológico que pudesse prejudicar a assistência (especialmente depressão), em 34 pacientes; falta de conhecimento da doença subjacente e do programa de transplante, em 16 pacientes; incerteza quanto à decisão de se submeter ao transplante, em 11 pacientes; recusa absoluta do paciente a se submeter ao transplante, em 14 pacientes. É digno de nota que alguns dos pacientes apresentavam mais de um fator complicador.

Dos 117 pacientes com contraindicações psicológicas, 76 (64%) foram encaminhados para acompanhamento psicológico e reavaliação posterior. Após as avaliações psicológicas, os pacientes foram informados a respeito de todos os complicadores observados e receberam orientações

Tabela 1 – Contraindicações do transplante pulmonar.

Contraindicação	n = 345
Recusa do paciente a se submeter ao transplante, n (%)	14 (4,05)
Dependência química nos últimos 6 meses, n (%)	4 (1,15)
Adesão inadequada ao tratamento, n (%)	24 (6,95)
Qualquer transtorno psicológico que pudesse prejudicar a assistência (especialmente depressão), n (%)	34 (9,86)
Limitações cognitivas associadas a apoio social inadequado, n (%)	3 (0,86)
Falta de conhecimento, por parte do paciente, da doença subjacente e do procedimento de transplante, n (%)	16 (4,63)
Falta de um cuidador ou ausência de apoio social, n (%)	43 (12,46)
Incerteza quanto à decisão de se submeter ao transplante, n (%)	11 (3,18)
Total, n (%)	117 (33,91)

sobre a melhor forma de resolvê-los. Todos foram orientados a procurar apoio psicológico no hospital do qual haviam sido encaminhados ou em um serviço de saúde próximo às suas residências. Dos 76 pacientes que foram reavaliados, 45 (59%) foram posteriormente colocados na lista de espera para transplante pulmonar. No momento em que este texto foi redigido, 17 desses pacientes haviam sido submetidos a transplante e 21 aguardavam a cirurgia. Sete dos 45 morreram enquanto estavam na lista de espera.

O presente estudo é um retrato interessante dos problemas psicológicos que afetam pacientes avaliados para receber transplante pulmonar em um único centro. O transplante de órgãos, especialmente o transplante de pulmão, é um processo árduo, com passos difíceis que apresentam muitos desafios psicológicos, e essas dificuldades persistem durante toda a vida do receptor.^(9,10) Portanto, os pacientes devem estar emocionalmente estáveis e ser capazes de lidar com as frustrações individuais, e a avaliação psicológica pré-operatória deve ser capaz de identificar aqueles que não estão preparados para a cirurgia, impedindo-os de passar por um procedimento potencialmente danoso e malsucedido. No entanto, em virtude de seu desejo de ganhar a aceitação da equipe de transplante, alguns pacientes podem ser reservados ou minimizar suas preocupações.⁽³⁾ A avaliação psicológica deve, portanto, destinar-se a estabelecer empatia, proporcionando aos pacientes a oportunidade de compartilhar suas preocupações com um profissional treinado, e deve ser capaz de identificar problemas modificáveis ou contraindicações absolutas nesse grupo de indivíduos.

Para o receptor do transplante, o alívio do sofrimento que acompanha uma doença pulmonar incapacitante, crônica, tem um preço — as

provações relativas à adesão a um tratamento a longo prazo⁽⁶⁾ — e a estabilidade psicológica é fundamental para enfrentar esse desafio. É essencial que os pacientes reconheçam e considerem essas questões antes do transplante, pois transtornos psicológicos comórbidos, tais como ansiedade e depressão, relacionam-se com más práticas de saúde ao longo de todo o processo de transplante e com desfechos pós-transplante desfavoráveis. Após o transplante, as preocupações psicossociais tendem a girar em torno da adaptação a um novo estilo de vida, o que também deve ser uma questão de grande preocupação para a equipe de saúde. Assim, o transplante pulmonar apresenta aos psicólogos muitos aspectos que exigem avaliação e intervenção. Consequentemente, os psicólogos são membros fundamentais da equipe multidisciplinar e são indispensáveis na avaliação pré-operatória de candidatos a transplante pulmonar, pois certos fatores psicossociais podem identificar pacientes que não devem ser submetidos ao procedimento. Questões como comportamentos relacionados com um estilo de vida insalubre, o descumprimento do tratamento e a falta de um cuidador confiável (todas as quais foram observadas na população estudada) são significativos fatores de risco de desfechos pós-transplante desfavoráveis e devem ser resolvidas antes de incluir o paciente na lista de espera de transplante.⁽³⁾ A presença de um cuidador inadequado é uma grande preocupação em nosso instituto. Nossa tarefa é identificar tais problemas e evitar que pacientes de alto risco sejam submetidos ao procedimento cirúrgico, o que nos permite garantir que os pacientes selecionados sejam aqueles com maior probabilidade de colher todos os benefícios do transplante pulmonar. Devemos tentar ajudar os pacientes que apresentem problemas psicológicos

a resolver esses problemas e preencher os crITÉrios de inclusão na lista de espera.

Referências

1. Kotloff RM, Thabut G. Lung Transplantation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(2):159-71. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201101-0134CI>
2. Yusen RD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dipchand AI, Dobbels F, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-first adult lung and heart-lung transplant report-2014; focus theme: retransplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2014;33(10):1009-24. <http://dx.doi.org/10.1016/j.healun.2014.08.003>
3. Barbour KA, Blumenthal JA, Palmer SM. Psychosocial issues in the assessment and management of patients undergoing lung transplantation. *Chest*. 2006;129(5):1367-74. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.129.5.1367>
4. Craven J. Psychiatric aspects of lung transplant. The Toronto Lung Transplant Group. *Can J Psychiatry*. 1990;35(9):759-64.
5. Manzetti JD, Ankeny R, Miller D. Psychosocial and ethical issues in surgical approaches to end-stage lung disease. *Clin Chest Med*. 1997;18(2):383-90. [http://dx.doi.org/10.1016/S0272-5231\(05\)70386-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0272-5231(05)70386-5)
6. Costa AN, Hojaij EM, Mello LS, Melo FX, Camargo, PC, Campos SV, et al. Nonadherence to treatment in lung transplant recipients: a matter of life and death. *J Bras Pneumol*. 2015;41(1):95-7. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132015000100012>
7. Dobbels F, Verleden G, Dupont L, Vanhaecke J, DeGeest S. To transplant or not? The importance of psychosocial and behavioural factors before lung transplantation. *Chron Respir Dis*. 2006;3(1):39-47. <http://dx.doi.org/10.1191/1479972306cd082ra>
8. Orens JB, Estenne M, Arcasoy S, Conte JV, Corris P, Egan JJ, et al. International guidelines for the selection of lung transplant candidates: 2006 update--a consensus report from the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2006;25(7):745-55. <http://dx.doi.org/10.1016/j.healun.2006.03.011>
9. Tavares, EM. A vida depois da vida: reabilitaÇão psicolÓgica e social na transplantaÇão de rgos. *Análise PsicolÓgica*. 2004;22(4):765-77.
10. Biagi AU, Sugano CF. Transplante de rgos. In: Romano BW, editor. *Manual de Psicologia Clínica para Hospitais*. São Paulo: Casa do Psicólogo; 2008. p. 145-208.

Pequenos nódulos intersticiais

Small interstitial nodules

Edson Marchiori¹, Gláucia Zanetti², Bruno Hochhegger³



Figura 1 - Pequenos nódulos distribuídos homogeneamente pelos pulmões, sem predominar em nenhum compartimento específico. Observar que alguns deles tocam a superfície pleural e que outros se encontram em contato com as cissuras.

Homem, 45 anos, procurou o ambulatório com queixas de febre baixa, tosse pouco produtiva, cefaleia e astenia há três semanas, assim como emagrecimento de 5 kg nos últimos quatro meses. O paciente relatara ter um irmão com diagnóstico de tuberculose pulmonar há dois meses em tratamento, assim como costumar passar finais de semana em um sítio em zona rural. A TCAR mostrou pequenos nódulos disseminados (Figura 1).

O paciente apresenta na TCAR basicamente pequenos nódulos intersticiais múltiplos. O padrão nodular se refere à presença de múltiplas opacidades pulmonares arredondadas, com densidade de partes moles, menores que 3 cm. Pequenos nódulos (ou micronódulos) são aqueles com diâmetro menor que 1 cm. Eles podem ser classificados, quanto a sua distribuição pelo parênquima pulmonar, em perilinfáticos, centrolobulares ou randômicos.

O padrão perilinfático caracteriza-se por pequenos nódulos que se localizam preferencialmente no interstício peribroncovascular, nos septos interlobulares e nas regiões subpleurais (regiões que contêm o sistema linfático pulmonar).

Esse padrão de distribuição é encontrado frequentemente na sarcoidose, na silicose e na linfangite carcinomatosa. A distribuição centrolobular caracteriza-se pela presença de nódulos a poucos milímetros da superfície pleural e das cissuras, sem, no entanto, tocá-las. Pneumonite por hipersensibilidade, silicose e bronquiólites infecciosas são exemplos de doenças que podem cursar com esse padrão. O padrão randômico caracteriza-se pela presença de pequenos nódulos distribuídos aleatoriamente em relação ao lóbulo secundário e uniformemente disseminados pelos pulmões. Doenças nodulares que se disseminam por via hematogênica apresentam padrão randômico de distribuição. Exemplos: metástases e doenças granulomatosas miliares, principalmente tuberculose e histoplasmose.

Os nódulos do paciente em questão estão homogeneamente distribuídos pelos pulmões, caracterizando a distribuição randômica. As principais doenças que podem se apresentar com esse padrão são a tuberculose miliar, a histoplasmose e alguns tipos de metástases hematogênicas. Os nódulos metastáticos tendem a predominar nos campos pulmonares inferiores, enquanto, na tuberculose miliar, eles tendem a predominar nos campos superiores. Além disso, muitas vezes eles têm tamanhos diferentes nas metástases, enquanto que nas infecções miliares, eles tendem a manter as mesmas dimensões. Não há critério tomográfico que auxilie na diferenciação entre tuberculose miliar e histoplasmose.

O anti-HIV foi positivo, a dosagem de CD4 foi de 140 células/ μ L, e a imunodifusão radial para fungos foi positiva para histoplasmose. No caso desse paciente, levando-se em conta o quadro clínico, a história epidemiológica, o resultado da sorologia e o exame tomográfico, o diagnóstico final foi de histoplasmose.

Leitura recomendada

1. Webb WR, Muller NL, Naidich DP, editors. High-resolution CT of the lung. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.

1. Professor Titular Emérito. Universidade Federal Fluminense, Niterói (RJ); e Professor Associado de Radiologia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

2. Professora. Programa de Pós-Graduação em Radiologia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ); e Professora de Clínica Médica. Faculdade de Medicina de Petrópolis, Petrópolis (RJ) Brasil.

3. Médico Radiologista. Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre; e Professor de Radiologia. Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.

Diagnóstico de discinesia ciliar primária*

Diagnosis of primary ciliary dyskinesia

Mary Anne Kowal Olm¹, Elia Garcia Caldini², Thais Mauad³

Resumo

Discinesia ciliar primária (DCP) é uma doença genética que compromete a estrutura e/ou a função ciliar, causando retenção de muco e bactérias no trato respiratório e levando a infecções crônicas nas vias aéreas superiores e inferiores, defeitos de lateralidade visceral e problemas de fertilidade. Revisamos os sinais e sintomas respiratórios da DCP, os testes de triagem e a investigação diagnóstica, bem como detalhes relacionados ao estudo da função, ultraestrutura e genética ciliar. Descrevemos também as dificuldades em diagnosticar a DCP por meio de microscopia eletrônica de transmissão, bem como o seguimento dos pacientes.

Descritores: Síndrome de Kartagener; Cílios; Depuração mucociliar; Transtornos da motilidade ciliar; Diagnóstico.

“O batimento ciliar foi uma das primeiras características, o Alfa, da vida animal na Terra, e será a última, o Ômega.”

– J. C. de Man, médico e historiador holandês

Introdução

A discinesia ciliar primária (DCP) é uma doença que se caracteriza por uma alteração da frequência e/ou do padrão de batimento ciliar e que possui uma base genética heterogênea, tipicamente autossômica recessiva; a principal consequência da disfunção ciliar é a baixa eficiência da depuração mucociliar das vias aéreas superiores e inferiores, levando a infecções crônicas e inflamação.^(1,2)

Poucos países apresentam registros da prevalência, do diagnóstico e do prognóstico da doença, com grandes variações entre os dados. A prevalência varia de 1:2.200 a 1:40.000, com maior ocorrência em famílias com casamentos consanguíneos. Evidências sugerem que o diagnóstico é frequentemente tardio, devido principalmente ao não reconhecimento da doença e à necessidade de recursos técnicos sofisticados para a sua investigação.⁽¹⁾

Na Europa, há registros de mais de 1.000 pacientes distribuídos em 223 centros em 26 países.⁽¹⁾ Nos Estados Unidos, há relatos de menos de 1.000

pacientes com um diagnóstico bem estabelecido.⁽³⁾ No Brasil, a maioria dos serviços de pneumologia carece de recursos para a investigação da DCP, havendo, portanto, poucos casos descritos,^(4,5) ainda não representativos da prevalência nacional. Segundo consenso europeu, o diagnóstico deve ser baseado na presença do fenótipo e confirmado por meio de testes diagnósticos em centros especializados.⁽⁶⁾ Os testes de triagem devem preceder a investigação diagnóstica da DCP.⁽⁶⁾ O objetivo deste estudo foi revisar a literatura a respeito do diagnóstico da DCP.

Biologia ciliar

Cílios são estruturas especializadas filiformes, recobertas por membrana plasmática, que se estendem a partir das superfícies celulares. No seu interior, o cílio apresenta nove pares de microtúbulos com distribuição radial periférica, podendo ou não haver mais um par central de microtúbulos, de modo que os arranjos são

1. Pós-doutoranda. Departamento de Patologia, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

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

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

*Trabalho realizado no Departamento de Patologia, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Endereço para correspondência: Mary Anne Kowal Olm. Avenida Dr. Arnaldo, 455, sala 1150, CEP 01246-903, São Paulo, SP, Brasil. Tel. 55 11 5686-7301. E-mail: maryakolm@yahoo.com.br

Apoio financeiro: Nenhum.

Recebido para publicação em 1/10/2014. Aprovado, após revisão, em 22/1/2015.

designados 9+2 ou 9+0, respectivamente. Os cílios são classificados em móveis e não móveis.^(7,8)

Os cílios móveis têm função na motilidade celular e na movimentação de fluidos extracelulares. Os cílios móveis com padrão microtubular 9+0 são os cílios das células nodais da placa notocordal do embrião. Durante o desenvolvimento embriológico (na fase de gástrula do embrião humano), existem células localizadas no polo ou nodo ventral do embrião com um único cílio móvel por célula. Este cílio especializado móvel possui nove pares de microtúbulos periféricos com braços da proteína dineína, mas sem os pares centrais de microtúbulos; seu movimento rotatório determina o desenvolvimento da lateralidade visceral na embriogênese. Na ausência de um funcionamento ciliar nodal normal, a posição dos órgãos será ao acaso. Os cílios móveis com padrão microtubular 9+2 são os cílios das células ciliadas epiteliais das vias aéreas, da tuba uterina, do epêndima e da cauda dos espermatozoides.

Os cílios não móveis têm função de percepção de sinais físicos e bioquímicos extracelulares. Os cílios não móveis com padrão microtubular 9+0 são os cílios das células epiteliais dos túbulos renais (monocílio) e dos ductos biliar e pancreático. São também os cílios dos condrócitos e osteócitos, bem como os cílios conectores das células fotorreceptoras da retina. Os cílios não móveis com padrão microtubular 9+2 são os cílios da orelha interna (quinocílios e estereocílios).

Ultraestrutura do cílio normal no epitélio ciliado das vias aéreas

A estrutura ciliar em corte axial (Figura 1) apresenta nove microtúbulos duplos periféricos. Cada dupla é formada por subfibra A e subfibra B. O espaço uniforme entre os pares de microtúbulos é mantido pela proteína nexina, que mantém unidos os microtúbulos adjacentes entre si. Há também os braços externos e internos da proteína dineína ao longo da subfibra A, um par central de microtúbulos isolados ligados e circundados por uma bainha central descontínua, de natureza proteica, e espículas proteicas radiais, que conectam os microtúbulos centrais aos periféricos.

Os braços externos e internos de dineína possuem proteínas de alto, médio e baixo peso molecular. As cadeias pesadas de proteína possuem atividade ATPase, que, através da hidrólise da ATP, produzem deslizamento da subfibra A sobre a subfibra B de cada dupla adjacente.

Os microtúbulos do lado oposto mediam o encurvamento na direção oposta (batimento efetivo para frente e de recuperação para trás).⁽⁹⁾

O epitélio das vias aéreas com células ciliadas móveis ocorre na cavidade nasal, nos seios paranasais, na orelha média, na tuba uterina, no colo uterino, nos ductos deferentes masculinos e no epêndima. Na via aérea, os cílios são encontrados até a 16ª divisão brônquica. As células ciliadas do epitélio respiratório são caracterizadas por suas longas projeções citoplasmáticas, com cerca de 200 cílios por célula. Cada cílio tem uma extensão de 5-7 μm na traqueia e de 2-3 μm na sétima geração da via aérea, com diâmetro de 0,25-0,33 μm .⁽¹⁰⁾

A principal função das células ciliadas da via aérea é mediar a propulsão da camada gel de muco em direção cefálica, através de movimentos coordenados. Em pulmões de indivíduos saudáveis, o muco é propelido a uma frequência de batimento de 12-15 Hz, em forma de ondas, a uma velocidade de 4-20 mm/min.⁽¹¹⁾

Quadro clínico

A presença de indicadores clínicos aplicáveis a todas as idades (indicadores gerais) e de indicadores específicos para cada idade deve levantar a suspeita clínica de DCP.⁽¹²⁾ Os indicadores gerais são anormalidades de *situs* (dextrocardia, isomerismo) e história pessoal ou familiar de ciliopatias. Os indicadores específicos dividem-se em indicadores pré-natais (anormalidades de *situs* no ultrassom), indicadores neonatais (rinorreia desde o nascimento, desconforto respiratório neonatal sem causa aparente em recém-nascido a termo, *situs* anormal, doença cardíaca congênita complexa – especialmente com desordens de lateralidade – e antecedentes familiares da doença), indicadores na infância (tosse crônica produtiva, asma atípica não responsiva ao tratamento, bronquiectasia idiopática, rinossinusite – a presença de polipose nasal é rara – agenesia de um ou mais seios, otite média grave com efusão, otorreia prolongada após a inserção de tubos de ventilação e diagnóstico em outro membro da família) e indicadores na vida adulta (os dados da infância com o acréscimo de infertilidade masculina em virtude de imobilidade espermática, gravidez ectópica e subfertilidade em virtude de cílios estáticos na tuba uterina).⁽¹²⁾ Outros autores acrescentam aos dados anteriores a presença de *pectus excavatum*, que ocorre

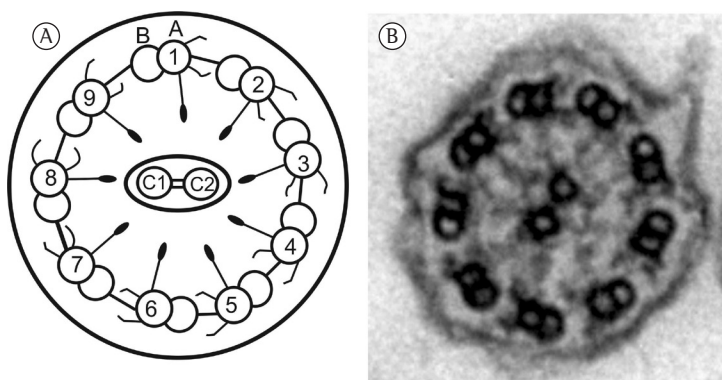


Figura 1 - Ilustração esquemática e micrografia eletrônica de cílio de via aérea normal. Em A, ilustração esquemática de corte axial de um cílio normal de célula ciliada epitelial das vias aéreas, em que os microtúbulos duplos periféricos aparecem numerados de 1 a 9 (cada qual com sua subfibra A e B); os microtúbulos centrais aparecem designados C1 e C2. Nas subfibras A encontram-se os braços externos e internos de dineína, cuja interação dinâmica com a subfibra B do microtúbulo adjacente promove o deslizamento dos microtúbulos duplos, um sobre o outro. Estão representadas também as pontes de nexina, que unem os microtúbulos duplos, impedindo o desarranjo estrutural durante o deslizamento, e as espículas radiais, dispostas da periferia para o centro do eixo ciliar. Em B, micrografia eletrônica (aumento original: 50.000x) mostrando o aspecto ultraestrutural de um corte axial de cílio normal de via aérea. Fonte: Departamento de Patologia, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil, 2010.

em aproximadamente 10% dos pacientes com DCP e em 0,3% da população geral, e uma alta prevalência de escoliose (5-10%).⁽³⁾

Quanto aos problemas otorrinolaringológicos, aproximadamente 85% das crianças com DCP apresentam otite média grave com efusão, que costuma melhorar até a idade de 13 anos. O acúmulo de muco na tuba auditiva causa perda condutiva de audição que varia com o tempo. Há ainda um subdesenvolvimento dos seios frontal e esfenoidal nesses pacientes, e a polipose nasal pode ocorrer em até 18% dos casos.⁽⁶⁾ Mais da metade dos pacientes costuma ter problemas nos seios paranasais, com investigações radiológicas frequentes e cirurgias locais.⁽¹³⁾

Diagnóstico

Uma declaração de consenso entre serviços europeus orienta que sejam realizados testes diagnósticos nos seguintes grupos: pacientes com *situs inversus* ou heterotaxia; crianças com tosse produtiva crônica ou bronquiectasia de causa desconhecida ou morbidade grave da via aérea superior; crianças com ventriculomegalia cerebral; irmãos de pacientes; recém-nascidos com desconforto respiratório inexplicado; homens com imobilidade espermática e mulheres com gravidez ectópica.⁽¹⁾

Os pacientes devem ser encaminhados para um centro especializado,⁽⁶⁾ em que se analisa a história clínica e se realizam os testes de triagem, os testes específicos de função (batimento ciliar e padrão de onda),⁽²⁾ a análise da ultraestrutura, a imunofluorescência e a análise genética. Nos casos de bronquiectasia de causa desconhecida, a DCP é um diagnóstico de exclusão, visto que, para a sua investigação, outras causas de bronquiectasia devem ter sido afastadas.⁽¹⁴⁾

O diagnóstico depende de recursos e treinamento adequado nos centros. É consenso entre americanos e britânicos que o fenótipo e o teste do óxido nítrico (NO) nasal são importantes; o movimento ciliar é estudado com mais detalhes por europeus,^(15,16) assim como o é a cultura de cílios. Contudo, centros americanos de diagnóstico de DCP referem dificuldades em padronizar a interpretação do movimento ciliar e da microscopia eletrônica. Priorizam, portanto, para o diagnóstico da doença, a constatação do fenótipo com o teste do NO nasal alterado, associando-o a testes genéticos para a identificação das mutações.⁽¹⁵⁾

Os padrões de batimento ciliar, gravados em vídeos de alta velocidade, possibilitam o entendimento das consequências dos defeitos ciliares no transporte de muco. Por meio desses vídeos, é possível visualizar o padrão normal

de batimento ciliar, ou seja, um movimento efetivo para frente, seguido de um movimento lento de recuperação para trás, com leve desvio do eixo. Alterações do padrão normal de batimento podem ser associadas com defeitos genéticos específicos.⁽¹⁶⁻¹⁸⁾ O Quadro 1 mostra a correlação entre defeitos na ultraestrutura ciliar, mutações genéticas e padrões de batimento ciliar relatados.⁽¹⁶⁾ As mutações genéticas mais frequentemente diagnosticadas até o momento são a do gene *DNAH5* (em 15-28% dos casos) e a do gene *DNAI1* (em 2-10% dos casos).⁽¹⁹⁾

O estudo da frequência de batimento ciliar deve ser acompanhado pela análise do padrão ou formato de onda, pois cerca de 10% dos casos de frequência de batimento ciliar normal podem ter alteração em seu padrão de onda.^(20,21)

Testes de imunofluorescência, em cílios coletados por escovados nasais, com anticorpos específicos, segundo mutações estabelecidas, propiciam ainda um auxílio para o diagnóstico genético da doença.^(22,23)

Quanto ao espermograma, esse é aceito em alguns serviços nacionais como um indicador indireto do diagnóstico, em virtude de o espermatozoide se comportar como um cílio modificado, com motilidade reduzida. Apresenta, contudo, a crítica de que os flagelos dos espermatozoides e os cílios respiratórios dos pacientes com síndrome de Kartagener variam entre os indivíduos e podem não ser iguais num mesmo paciente, o que sugere que os axonemas dos cílios e flagelos^(24,25) devem ser controlados por genes comuns e genes diferentes.⁽²⁶⁾ Portanto, pacientes com espermograma alterado devem ser encaminhados a serviços terciários para estudo do cílio respiratório, a fim de estabelecer o diagnóstico.

Diagnóstico definitivo

Para que se estabeleça o diagnóstico definitivo de DCP, devem estar presentes certas características fenotípicas (no mínimo três, tipicamente cinco ou mais): desconforto respiratório neonatal em

Quadro 1 – Defeitos na ultraestrutura ciliar, mutações genéticas e padrão de batimento ciliar na discinesia ciliar primária.

Alterações ultraestruturais, mutações genéticas e cromossomos relacionados	Padrão descrito de batimento ciliar
Nos braços externos de dineína <i>DNAI1</i> (9p21-p13); <i>DNAI2</i> (17q25); <i>DNAH5</i> (5p15.2); <i>DNAL1</i> (14q24.3); <i>NME8</i> / <i>TXNDC3</i> (7p14-p13); <i>CCDC114</i> (19q13.32); <i>ARMC4</i> (10p12.1-p11.23) ^(3,19,25)	<i>DNAH5</i> , <i>DNAI1</i> , <i>DNAI2</i> , <i>ARMC4</i> e <i>CCDC103</i> : batimento mínimo residual, desorganizado, com cílios vizinhos incoordenados ^(6,16)
Proteínas envolvidas na formação dos braços externos e internos de dineína <i>DNAAF1</i> (<i>LRRCS0</i>): 16q24.1; <i>DNAAF2</i> (<i>KTU</i>): 14q21.3; <i>DNAAF3</i> (<i>C19orf51</i>): 19q13.42; <i>CCDC103</i> (17q21.31); <i>C21orf59</i> (21q.22.1); <i>DYX1C1</i> (15q21.3); <i>LRRRC6</i> (8q24); <i>HEATR2</i> (7p22.3); <i>SPAG1</i> (8q22); <i>ZMYND10</i> (3p21.31) ^(3,19,25)	<i>KTU</i> / <i>DNAAF2</i> , <i>LRRCS0</i> / <i>DNAAF1</i> , <i>LRRRC6</i> e <i>ZMYND10</i> : imobilidade ciliar completa; <i>DYX1C1</i> : imobilidade ciliar completa ou redução da amplitude de movimento, com cílios estáticos ocasionais ⁽¹⁶⁾
Nos braços internos de dineína e desorganização dos microtúbulos <i>CCDC39</i> (3q26.33); <i>CCDC40</i> (17q25.3) ^(3,19,25)	Cílios rígidos, com pouca amplitude ⁽¹⁶⁾
Pontes de nexina <i>CCDC164</i> (<i>DRC1</i>), 2p23.3: nexina ausente, desorganização do axonema em poucos cílios ^(23,25) ; <i>CCDC65</i> (<i>DRC2</i>):12q13.12 ^(23,25)	<i>CCDC164</i> : redução da amplitude ⁽¹⁶⁾
Alteração no par central de microtúbulos <i>HYDIN</i> (16q22.2): maioria normal; <i>RSPH9</i> (6p21.1), <i>RSPH4</i> (6q22.1) e <i>RSPH1</i> (21q22.3): defeitos no par central em pequena quantidade de cílios ^(3,19,25)	<i>HYDIN</i> : redução do encurvamento dos cílios; alguns com movimentos circulares, outros imóveis; <i>RSPH4A</i> : cílios rígidos; <i>RSPH1</i> : cílios rígidos e cílios com movimento circular ⁽¹⁶⁾ ; <i>RSPH9</i> : movimento circular ⁽⁶⁾
Ultraestrutura normal <i>DNAH11</i> (7p21): alterações em proteínas dos braços externos ^(3,19,25)	Redução do encurvamento ⁽¹⁶⁾ ; cílios rígidos, hipercinéticos ou estáticos ^(6,15)
Redução da geração de cílios móveis <i>CCNO/MCIDAS</i> (5q11) ⁽⁶⁰⁾	Reduzido número de cílios que são móveis ⁽⁶⁰⁾

Observação: Cílios não móveis: RPG (XP 21.1), relacionado com retinite pigmentosa, e OFD1 (Xq22), associado à retardo mental.^(3,25)

recém-nascidos a termo, defeitos de lateralidade, congestão nasal crônica o ano todo, tosse produtiva o ano todo, infecções recorrentes do trato respiratório inferior, bronquiectasia, otite média crônica com efusão maior de 6 meses, pansinusite crônica, infertilidade masculina e história de discinesia ciliar em familiar próximo.⁽²⁷⁾

Em uma recomendação recente de um consórcio financiado pela Comissão Europeia denominado BESTCILIA,⁽²³⁾ com o intuito de melhorar o conhecimento e o tratamento da doença, deve-se considerar para o diagnóstico: a) a apresentação clínica consistente com a doença; e b) a confirmação diagnóstica por, no mínimo, dois dos seguintes métodos – a certeza do movimento ciliar alterado em vídeos de alta velocidade, a certeza de alteração na ultraestrutura ciliar, a certeza de alteração em testes de imunofluorescência (anticorpos marcados para cílios, segundo mutações estabelecidas), a demonstração de anormalidades na concentração/produção do NO nasal e a certeza do encontro de mutação genética (em dois alelos) relacionada à doença. Nos casos em que apenas o movimento e o teste do NO nasal estiverem alterados, deve-se repetir o teste de movimento ciliar por até três vezes para comprovar sua alteração.⁽²³⁾ Pacientes com sintomas clínicos e apenas um teste diagnóstico alterado são considerados como portadores possíveis da doença, com mais exceções.

A utilização do teste do NO nasal é recomendada para a certeza diagnóstica por vários serviços,⁽¹⁵⁾ sendo que a não correlação de fenótipo e baixos níveis de NO nasal com a ultraestrutura e a frequência de batimento ciliar implica a repetição dos testes diagnósticos. Defeitos secundários devem ser excluídos quando o teste do NO nasal for normal e acompanhado por defeitos da motilidade ciliar ou da ultraestrutura.

O teste genético positivo para a doença implica a presença de dois genes com mutações em arranjo *trans*, no qual um alelo selvagem (A) e um alelo mutante do outro gene (b) se situam em um cromossomo, enquanto o alelo mutante (a) e o alelo selvagem de outro gene (B) se situam no homólogo correspondente, assim como a ausência de mutações corretoras de defeito.⁽¹²⁾

Testes de triagem

Os testes de triagem são importantes para a seleção dos pacientes que, dentre aqueles com

sinais e sintomas que sugerem a presença de DCP, devem ser submetidos ao estudo da função e ultraestrutura ciliar. Quanto ao acesso aos testes de triagem para a DCP, foi constatado que, em 26 países europeus, 46% dos centros utilizavam o NO nasal e 36% utilizavam o teste da sacarina como testes de triagem.⁽²⁾

Medida do NO nasal exalado

A medida do NO nasal exalado é atualmente o teste de triagem mais recomendado.⁽²⁸⁾ No entanto, os processos de produção e de metabolismo do NO nasal na DCP ainda não foram totalmente elucidados.⁽²⁹⁾

As principais hipóteses para explicar a diminuição do NO nasal em mais de 95% dos pacientes com DCP estão relacionadas com a célula ciliada propriamente dita e com bloqueios anatômicos locais. Ao nível epitelial, haveria uma redução da biossíntese de NO ou um aumento de seu metabolismo provocado pelo acúmulo de muco espesso ou pela presença de bactérias. Ao nível anatômico, o NO seria sequestrado em seios nasais obstruídos ou teria sua biossíntese e estoque prejudicados por agenesias dos seios paranasais.⁽²⁹⁾

Os resultados do teste são extremamente baixos para pacientes com DCP, com recomendações expressas para a mensuração do NO nasal.⁽³⁰⁻³²⁾ Na via aérea, o NO exerce muitas funções, tais como mediação da inflamação e estimulação da motilidade ciliar, sendo que suas concentrações na via aérea superior (de 200 a 2.000 ppb) são muito maiores que na via aérea inferior (de 4 a 160 ppb). Para calcular o resultado final do teste, multiplica-se a concentração do NO nasal exalado pela taxa de fluxo da amostra coletada (nl/min). Valores menores que 100 nl/min indicam a possibilidade de DCP.⁽²⁷⁾ Contudo, valores menores que 77 nl/min apresentam sensibilidade de 0,98 e especificidade maior que 0,999 para DCP⁽³²⁾ (em pacientes com mais de 5 anos de idade, com manobras de fechamento do palato e analisadores não manuais, baseados em quimioluminescência). São necessários maiores estudos para definir pontos de corte em mensurações do volume corrente de crianças pequenas, não cooperativas.^(28,31) Das mutações genéticas até o momento relacionadas com a doença, a mutação RSPH1 pode apresentar valores normais no teste.⁽¹⁵⁾

Teste da sacarina

O teste da sacarina é um bom teste para avaliar o transporte mucociliar nasal, que é geralmente prolongado na DCP. Consiste na colocação de uma partícula de sacarina de 1 mm de diâmetro no assoalho da fossa nasal, cerca de 1 cm para dentro do corneto inferior. O paciente deve se manter quieto, com a cabeça recurvada para frente. Não pode tossir, espirrar, cheirar, comer ou beber durante o teste. Mede-se o tempo decorrido (em min) desde a colocação da sacarina até o início da sensação de gosto doce na faringe. O resultado do teste é alterado em adultos quando o tempo transcorrido for maior que 60 min.⁽¹⁴⁾ Contudo, um estudo brasileiro⁽³³⁾ com 238 crianças (de 10-16 anos de idade) determinou um ponto de corte diferente, de 30 min, não devendo ser o teste realizado durante infecção viral aguda nem no mês subsequente ao episódio agudo. O teste apresenta ainda boa sensibilidade para pacientes com ultraestrutura ciliar alterada (95% dos casos com valores maiores que 30 min e 75% dos casos com valores maiores que 60 min). Falsos positivos, contudo, podem ocorrer em 0,4-15% dos casos em adultos saudáveis. O transporte mucociliar nasal pode ainda ser mais lento em pacientes com desvio de septo ou rinoscleroma. Em uma revisão recente,⁽⁶⁾ o teste da sacarina foi considerado difícil de ser realizado corretamente e não confiável em menores de 12 anos. Pacientes com cílios muito incoordenados também podem não ser detectados pelo teste.

Medição da depuração mucociliar por radioaerossol

As experiências clínicas são insuficientes para recomendar a medição da depuração mucociliar por radioaerossol na prática.⁽²⁾

Genética

Estudos genéticos têm identificado mutações em vários genes que codificam a estrutura e proteínas funcionais do cílio, mas tais testes são pouco disponíveis na prática.⁽⁸⁾ O achado de mutação genética relacionada é evidência laboratorial para o diagnóstico definitivo de DCP.⁽²⁷⁾ O Quadro 1 detalha os mais importantes genes até agora relacionados com a doença. Mutações como as dos genes *RSPH1*, *RSPH4A*, *RSPH9*, *HYDIN*, *MCIDAS*

e *CCNO*, que não causam defeitos de lateralidade, permitem correlações clínicas.^(3,23)

Condições clínicas associadas

Há evidências de que as desordens ciliares estão relacionadas com diversos problemas de desenvolvimento e condições clínicas, que são denominadas ciliopatias. Se existir uma história familiar de ciliopatia, uma suspeita diagnóstica deve estar presente para aquele paciente ou membros familiares com possíveis características de DCP.⁽³⁴⁾ As manifestações não sindrômicas de ciliopatias envolvem tipicamente o coração, o rim, o fígado, a retina e o sistema nervoso central e se caracterizam por doença cardíaca congênita complexa, doença policística renal, nefronoftise, displasia renal, doença fibrocística hepática, retinite pigmentosa e hidrocefalia.

Ciliopatias constituem um grupo de doenças associadas⁽¹²⁾ com mutações genéticas que resultam em alterações na formação ou na função dos cílios. Como os cílios são componentes de muitos tipos celulares, a disfunção ciliar pode se manifestar na forma de uma constelação de características clínicas como degeneração da retina, doença renal e anomalias cerebrais. Os estudos de genética molecular realizados nos últimos anos sugerem uma clara ligação entre o desenvolvimento e função do cílio primário e várias condições clínicas.⁽³⁵⁾

As manifestações sindrômicas de ciliopatias estão presentes na síndrome de Joubert, na síndrome de Meckel-Gruber, na síndrome de Senior-Loken, na síndrome orofacial digital, na amaurose congênita de Leber, na síndrome de Bardet-Biedl, na síndrome de Alström, na distrofia torácica asfíxica (síndrome de Jeune), na síndrome de Ellis-van Creveld e na síndrome de Sensenbrenner.⁽¹²⁾

A síndrome de Kartagener é uma rara malformação congênita que compreende a tríade *situs inversus*, bronquiectasia e sinusite.⁽³⁷⁾ A associação entre imobilidade ciliar e *situs inversus* partiu da hipótese de que, nos estágios iniciais da embriogênese normal, os cílios das células nodais e da placa notocordal do embrião possuem uma posição e uma direção de batimento pré-determinada e de que este batimento, por meio de uma cascata de sinalização molecular, determina a lateralidade visceral. Quando esses cílios são imóveis, a simetria corporal passa a ser determinada ao acaso, resultando em muitos

casos de *situs inversus*, que costuma ocorrer em 50% dos pacientes com DCP,^(36,37) alguns dos quais são diagnosticados com a síndrome de Kartagener.⁽³⁸⁾

Padronização da avaliação ciliar por meio de microscopia eletrônica

Serviços diferentes de microscopia eletrônica de transmissão vêm trabalhando na padronização dos critérios diagnósticos para a avaliação ciliar, porém nenhuma proposta tem sido universalmente aceita. A variedade de defeitos descritos associados à DCP e a raridade da doença tornam difícil a padronização da interpretação da microscopia eletrônica.⁽³⁹⁾

Há múltiplos fatores que limitam o uso da microscopia eletrônica como teste diagnóstico de DCP: o dano ciliar secundário causado pela infecção ou inflamação; as dificuldades na fixação e processamento das células ciliadas; a necessidade de cortes ultrafinos; a complexidade técnica do uso do microscópio eletrônico de transmissão; um número suficiente de amostras para a interpretação e o fato de que a interpretação da microscopia eletrônica requer o conhecimento da variabilidade normal e das alterações que não são específicas.⁽⁴⁰⁾ Além disso, amostras provenientes de crianças costumam ser menos adequadas do que as provenientes de adultos (60% vs. 87%) para análise ciliar.^(40,41)

Coleta de cílios

A técnica da escovação nasal para a coleta de células ciliadas tem menor morbidade e custo e é de fácil realização quando comparada à biópsia nasal.^(14,42) Para tanto, são utilizadas escovas de broncoscopia para a coleta de células ciliadas na concha inferior nasal, próximo ao septo transversal. Parte do material é separada para avaliação da frequência de batimento ciliar e padrão da onda de muco, sendo a parte restante enviada para análise por meio de microscopia eletrônica.^(12,14)

Os pacientes devem estar livres de infecção respiratória aguda há 4-6 semanas no momento da coleta para minimizar a presença de alterações causadas por discinesia secundária.

Parâmetros de avaliação da ultraestrutura ciliar

Orientação ciliar

A desorientação ciliar é também associada à DCP. Em tal situação, o cílio possui um padrão de ultraestrutura normal, com frequência de batimento ciliar normal ou quase normal, porém seu movimento não é eficiente, porque sua direção de batimento não é orientada para a correta propulsão da onda de muco.⁽⁴²⁾

Microtúbulos

Os microtúbulos periféricos podem apresentar defeitos como desarranjo ou desorganização, associados a defeitos nos braços internos de dineína,⁽³⁾ bem como defeitos de transposição (substituição de um par central por um microtúbulo periférico).^(43,44)

Os defeitos de transposição^(44,45) ou translocação⁽³⁾ são caracterizados pela ausência do par central em alguns cortes transversais (arranjo 9+0), associados com cortes apresentando a substituição do par central por uma dupla de microtúbulos externos em outras seções de corte (arranjo 8+2).^(43,45) A ausência do par central isoladamente também foi relatada como defeito primário.⁽⁴⁷⁾

Avaliação quantitativa dos braços de dineína

A quantificação dos braços externos e internos de dineína é realizada em alguns serviços, porém com diferentes padrões.^(17,39,43,46,48) O Quadro 2 sintetiza estudos em que se realizou a avaliação quantitativa dos braços de dineína.

Quanto à quantificação dos cílios com defeitos nos braços de dineína, a ausência de braços de dineína pode ser verificada em mais de 90% dos cílios.⁽¹⁷⁾ Os defeitos isolados nos braços internos de dineína compreendem uma pequena fração e devem ser confirmados por meio da repetição do teste com uma amostra de epitélio saudável.⁽³⁾

A ausência parcial de dineína, como defeito primário, é considerada controversa e requer mais estudos para sua confirmação.⁽⁴³⁾ A Figura 2 mostra os mais importantes defeitos ultraestruturais descritos.

Ultraestrutura ciliar normal e DCP

A presença de NO nasal muito reduzido e a função ciliar alterada (alteração de frequência

Quadro 2 – Avaliação quantitativa dos braços de dineína.

Autores	Braço externo	Braço interno
	(número de braços por cílio)	(número de braços por cílio)
Jorissen et al. ⁽⁴³⁾	Normal: 8,7 ± 0,4 braços	Normal: 3,0 ± 0,4 braços
	Médias de até 2,7 braços ou menos para defeitos de braços externos	Médias de até 1,1 braços internos ou menos para defeitos de braços externos e internos
	Médias de até 2,2 braços externos para defeitos de braços externos e internos	
Chilvers et al. ⁽¹⁷⁾	Médias de até 0,7 braços externos para defeitos de braços externos e internos	Médias de até 0,7 braços internos para defeitos de braços externos e internos
	Médias de até 1,7 braços externos para defeitos de braços externos	Médias de até 2,3 braços internos para defeitos de braços internos
Carlén et al. ⁽⁴⁸⁾	Normal: 7,5-9,0 braços externos por cílio	Normal: 3,0-5,0 braços internos
	Médias < 1,6 braços para defeito	Médias < 0,6 braços para defeito
Plesec et al. ⁽³⁹⁾	Defeito: ausência ou aspecto truncado ou interrompido	Defeito: ausência ou aspecto truncado ou interrompido
Shoemark et al. ⁽⁴⁶⁾	Normal: presença de 1 ou mais braços externos de dineína em cada cílio	Normal: presença de 1 ou mais braços internos de dineína em cada cílio

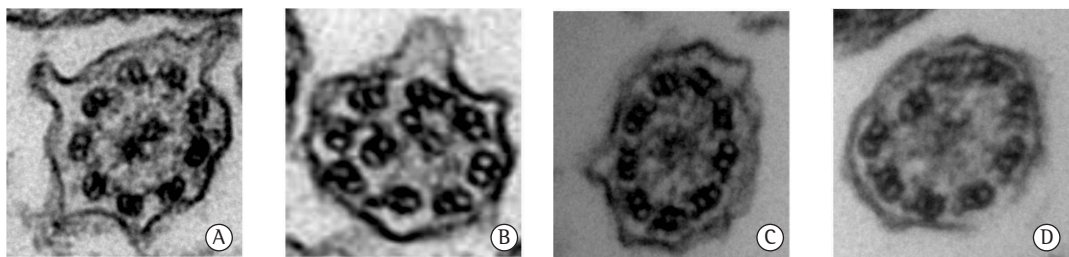


Figura 2 – Micrografias eletrônicas de cílios com defeitos ultraestruturais. Em A, ausência de braços externos de dineína (aumento: 65.000x); em B, desarranjo dos microtúbulos (aumento: 30.000x); em C, ausência do par central, com a apresentação 9+0, que costuma se associar com o defeito de transposição 8+2 (aumento: 65.000x); em D, defeito de transposição 8+2 (aumento: 65.000x). Fonte: Departamento de Patologia, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil, 2010.

de onda, padrão de onda ou de ambos), ambos associados com ultraestrutura ciliar normal, exigem a pesquisa genética de mutação compatível com a doença (isto é, mutação no gene *DNAH11*).^(8,27) Pacientes com história clínica compatível, baixos níveis de NO nasal exalado e motilidade ciliar anormal já receberam diagnóstico de DCP, não obstante a recomendação do estudo genético para a confirmação do diagnóstico.^(8,27)

Há registros ainda de uma alta prevalência (de 3-30%) de DCP com ultraestrutura normal ou incerta, cujo diagnóstico não se baseou na ultraestrutura apenas.⁽⁴⁴⁾ Os avanços na genética molecular da DCP têm mostrado que aproximadamente 70% das mutações podem ser identificadas.^(15,25)

Dentre os defeitos encontrados, defeitos dos braços de dineína são os mais comuns: defeitos nos

braços externos, em 30-43% dos casos; defeitos nos braços internos e externos, em 9-36%; defeitos nos braços internos, em 11-30%; ultraestrutura normal, em 25%; transposição, em 14%; defeitos no par central, em 9%; defeitos nas espículas radiais, em 7%; e aplasia ciliar, em 6%.⁽³⁴⁾

Defeitos raros

Alterações ultraestruturais da DCP incluem ainda defeitos nas ligações de nexina,⁽⁴⁹⁾ ausência dos microtúbulos centrais e bainha e corpos basais ausentes ou com redução do número de cílios.^(47,48)

Discinesia ciliar secundária

A discinesia ciliar secundária ou adquirida pode ser causada por agressão aos cílios das vias

aéreas, em decorrência de insultos variados por agentes físicos e químicos.

Infecções respiratórias e a resposta imune inflamatória às infecções podem alterar a função ciliar, induzindo discinesia ciliar secundária.

Dentre as lesões secundárias relatadas estão os cílios compostos (fusão das membranas ou aumento do número de axonemas em uma membrana), as anormalidades nas tubulopatias periféricas e centrais, edema das membranas, braços de dineína encurtados, bolhas na membrana e ausência da membrana ciliar.^(50,51)

Em indivíduos saudáveis e em pacientes sem discinesia ciliar, há variações de normalidade de alterações ciliares secundárias de $4 \pm 3\%$ para os indivíduos saudáveis, sendo que até 10% de cílios fora do padrão podem ser considerados normais.^(50,52) A aplasia ciliar exige biópsia em mucosa brônquica para a confirmação de defeito ciliar em outro local da via aérea. Os pacientes com ultraestrutura ciliar normal e função ciliar alterada necessitam de estudo de orientação dos cílios.⁽¹⁴⁾

Confirmação diagnóstica por meio de cultura de cílios

Realizada apenas em centros especializados, a cultura de cílios, com posterior análise por meio de microscopia eletrônica de transmissão, está indicada para diferenciar o defeito primário do secundário. O tempo de cultura é de cerca de 6 semanas. A taxa de sucesso da cultura de cílios é de 75%, e a cultura é conclusiva em 85% dos casos.^(42,43)

A ausência de defeitos secundários, após crescimento em meios de cultura (ciliogênese), é um auxílio para o diagnóstico de DCP.

Relatório da ultraestrutura e resultados finais

Serviços com tradição internacional no estudo da DCP baseiam o diagnóstico (laudo) de alteração ultraestrutural na verificação de 200–300 cílios,⁽⁴⁶⁾ com um mínimo de 100 cílios⁽⁴⁴⁾ avaliados em cortes transversais (e com aproximadamente 30% de braços de dineína visualizados). Anormalidades encontradas em menos de 10% dos cílios são consideradas dentro de uma faixa de normalidade.⁽⁵⁰⁾ Os defeitos relacionados com DCP incluem ausência de braços externos de dineína, ausência de braços

externos e internos de dineína, desarranjo dos microtúbulos⁽⁴³⁾ e alterações no par central com transposição.⁽⁴⁴⁾

Os defeitos isolados de braços internos⁽³⁾ e de desorientação ciliar exigem novas amostras para a confirmação do diagnóstico. O relatório da ultraestrutura deve ser conclusivo quanto à presença ou à ausência de defeitos relacionados com a DCP. Os resultados de todas as investigações devem ser expressos em forma de diagnóstico definitivo (Quadro 3).

Radiologia

A TCAR de tórax (Figura 3) demonstra um maior comprometimento dos lobos médio e inferiores (em contraste com os lobos superiores que são mais afetados na fibrose cística), com destaque para atelectasias subsegmentares, espessamentos peribronquiais, rolhas de muco, evidências de repesamento de ar, opacidades em vidro fosco,⁽²⁵⁾ áreas de consolidação e bronquiectasias bem definidas.⁽¹⁹⁾

A presença de bronquiectasia está relacionada à idade. Em casuística de 72 pacientes, 98% dos pacientes com mais de 18 anos (19–73 anos) apresentavam sinais e sintomas de bronquiectasia contra 61% dos pacientes com menos de 18 anos.⁽⁵³⁾ Os pacientes adultos apresentam doença pulmonar com comprometimento avançado.⁽⁵⁴⁾

Fisiopatologia da doença nas vias aéreas e na função pulmonar

O defeito genético do cílio respiratório causa uma redução importante do transporte mucociliar, com retenção de secreções, infecções de repetição e, consequentemente, bronquiectasias. Em longo prazo, pode ocorrer comprometimento da troca gasosa alveolar, causando insuficiência respiratória, hipertensão pulmonar e insuficiência cardíaca direita.⁽⁵²⁾

A perda de função pulmonar ocorre em razão do subtratamento ou diagnóstico tardio, existindo uma relação entre idade e perda de função, com o VEF_1 declinando com a idade. Há registro de perda média de VEF_1 de 0,8% por ano (dado não relacionado com o defeito estrutural na DCP).⁽⁵³⁾ Contudo, em recente estudo longitudinal de 74 pacientes, houve grande variação da função pulmonar ao longo de 10 anos, com até 34% dos pacientes apresentando declínio importante

Quadro 3 – Investigação de discinesia ciliar primária.

Presença de fenótipo específico (<i>Assinalar os pontos positivos que sugerem o diagnóstico</i>)
Desordens de lateralidade: dextrocardia, <i>situs inversus</i> , isomerismo
Doença de via aérea superior: otite, sinusite
Doença de via aérea inferior: pneumonias de repetição
Bronquiectasia de causa desconhecida
Teste de triagem utilizado:
Teste da sacarina (<i>resultado em ____ minutos</i>)
Teste do NO nasal (<i>recomendação formal; indicar o método utilizado e o resultado</i>)
Avaliação do movimento ciliar
Padrão da onda de muco formado (<i>Assinalar</i>)
Estático, reduzido, circular, discinético
Frequência de batimento ciliar do paciente
Resultado do paciente: ____ Hz.
Média do grupo controle: ____ Hz.
Diagnóstico definitivo
Avaliação dos cílios respiratórios pela microscopia eletrônica de transmissão
Descrição do defeito predominante (<i>Um resultado normal não exclui o diagnóstico</i>)
Estudo genético
Indicado nos casos de ultraestrutura normal, mas com fenótipo, movimento ciliar e teste do NO nasal alterados
Imunofluorescência ou pesquisa de mutação genética
Estudos acessórios no diagnóstico
Prova de função pulmonar
Espermograma
Escore radiológico de bronquiectasia (TCAR de tórax)
Escore radiológico dos seios da face (TCAR)
Cultura de escarro
Avaliação otorrinolaringológica
Avaliação da qualidade de vida
Encaminhamento para clínicas de fertilidade



Figura 3 – Corte axial de TCAR de tórax de paciente de 30 anos de idade com discinesia ciliar primária (ausência de braços externos e internos de dineína) e doença pulmonar avançada. Nota-se importante comprometimento das bases pulmonares, com imagens de espessamento brônquico, sinal do anel de sinete, áreas de consolidação e diferenças de atenuação. Fonte: Divisão de Pneumologia Clínica do Instituto do Coração, Hospital das Clínicas. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (SP), Brasil, 2014.

da função pulmonar a despeito de tratamento, o que emite um alerta de gravidade.^(55,56)

Tratamento

Os defeitos ciliares não são tratáveis com o arsenal farmacológico convencional, e não há tratamento específico para corrigir a disfunção ciliar. A terapêutica busca melhorar a depuração mucociliar, tratar as infecções e melhorar ou estabilizar a função pulmonar, impedindo dano pulmonar crônico. As recomendações baseiam-se na opinião de especialistas, inferidas a partir das evidências disponíveis para a fibrose cística, embora existam diferenças na fisiopatologia das duas doenças.⁽⁶⁾ A educação e a informação dos pacientes e familiares são consideradas ferramentas importantes.⁽¹⁴⁾

O tratamento ambulatorial é multidisciplinar, envolvendo pneumologistas, otorrinolaringologistas, enfermeiras, fisioterapeutas, psicólogos e assistentes sociais.⁽¹⁹⁾

Os pacientes devem ser aconselhados a evitar alérgenos ambientais e fumo, e o exercício físico pode ser um melhor broncodilatador que o uso

de beta-agonistas. A consulta em centros de referência pode ser feita a cada 2 ou 3 meses em crianças e a cada 6 ou 12 meses em adultos, dependendo da necessidade.⁽¹⁴⁾

Além da imunização básica, os pacientes devem receber a vacina anual contra influenza e a vacina pneumocócica.

Monitorização respiratória

Os dois pilares do tratamento respiratório são a antibioticoterapia e a fisioterapia respiratória. A fisioterapia respiratória deve ser realizada duas vezes ao dia em sessões de 20 min cada e deve ser aumentada nas exacerbações.⁽¹⁴⁾ Cultura de escarro e espirometria seriada devem ser realizadas no acompanhamento de pacientes com DCP. Ao primeiro sinal do aumento dos sintomas respiratórios ou deterioração da função pulmonar, deve ser iniciada a antibioticoterapia, cuja duração é geralmente de duas semanas. Os antibióticos devem ser indicados conforme a sensibilidade das culturas. O tratamento intravenoso deve ser realizado se os sintomas não cederem com a antibioticoterapia oral. Em adultos, a colonização por *Pseudomonas aeruginosa* não é rara e pode requerer terapia intravenosa mais agressiva e uso de antibióticos inalatórios em longo prazo.^(2,3,6,23)

O uso de DNase humana recombinante, que reduz a viscoelasticidade do muco respiratório, apresenta resultados conflitantes e requer mais estudos para a sua prescrição na DCP. A solução salina hipertônica pode ser eficaz em melhorar a depuração mucociliar, porém não há, até o momento, ensaios terapêuticos controlados que justifiquem seu uso.^(6,23)

Monitorização auditiva

Serviços de otorrinolaringologia devem acompanhar perdas auditivas, que exigem condutas específicas.⁽¹³⁾ Os resultados de estudos sobre o tratamento da otite média com efusão são contraditórios quanto ao uso de tubos de ventilação, necessitando de maior casuística para conclusões.⁽⁵⁷⁾ Cirurgias endoscópicas dos seios nasais parecem melhorar a sintomatologia local.⁽¹³⁾

Outros encaminhamentos

Os pacientes devem ser orientados quanto a dificuldades para a concepção.⁽¹⁴⁾ Além disso, é necessário apoio psicossocial para o estigma que acompanha a doença, tais como a infertilidade e possíveis problemas escolares.⁽¹⁴⁾

Há casos em que a ressecção cirúrgica da bronquiectasia localizada pode ser benéfica para o paciente.⁽⁵⁸⁾ Há também a possibilidade de transplante, porém há poucos casos descritos na literatura.⁽⁵⁹⁾

Prognóstico

Não há ainda grandes estudos de longo prazo para um prognóstico mais detalhado dos pacientes com DCP. A doença apresenta uma grande variabilidade genética, que determina evoluções diferentes. Pacientes diagnosticados na vida adulta apresentam maior comprometimento pulmonar que os pacientes diagnosticados na adolescência. Uma minoria de pacientes pode progredir para doença pulmonar grave, com insuficiência respiratória e possível necessidade de transplante pulmonar.⁽²⁵⁾

Considerações finais

No relatório diagnóstico da DCP, devem ser descritos os resultados das investigações que propiciaram o diagnóstico da doença, isto é, o fenótipo, o teste de triagem, a função ciliar (frequência de batimento ciliar, padrão de onda ou ambos), a análise qualitativa e quantitativa da ultraestrutura ciliar, a imunofluorescência ou a pesquisa de mutação genética. Culturas dos cílios também podem ser usadas como auxílio diagnóstico. A ultraestrutura ciliar normal não exclui o diagnóstico de DCP. Os resultados de todas as investigações devem ser expressos em forma de diagnóstico definitivo.

Agradecimentos

Agradecemos à Dra. Samia Rached a imagem tomográfica.

Referências

1. Kuehni CE, Frischer T, Strippoli MP, Maurer E, Bush A, Nielsen KG, et al. Factors influencing age at diagnosis of primary ciliary dyskinesia in European children. *Eur Respir J*. 2010;36(6):1248-58. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00001010>
2. Strippoli MP, Frischer T, Barbato A, Snijders D, Maurer E, Lucas JS, et al. Management of primary ciliary dyskinesia in European children: recommendations and clinical practice. *Eur Respir J*. 2012;39(6):1482-91. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00073911>
3. Knowles MR, Daniels LA, Davis SD, Zariwala MA, Leigh MW. Primary ciliary dyskinesia. Recent advances in diagnostics, genetics, and characterization of clinical disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(8):913-22. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201301-0059CI>

4. Olm MA, Kögler JE Jr, Macchione M, Shoemark A, Saldiva PH, Rodrigues JC. Primary ciliary dyskinesia: evaluation using cilia beat frequency assessment via spectral analysis of digital microscopy images. *J Appl Physiol* (1985). 2011;111(1):295-302. <http://dx.doi.org/10.1152/japplphysiol.00629.2010>
5. Santos JW, Waldow A, Figueiredo CW, Kleinubing DR, Barros SS. Discinesia ciliar primária. *J Pneumol*. 2001;27(5):262-68. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-35862001000500006>
6. Barbato A, Frischer T, Kuehni CE, Snijders D, Azevedo I, Baktai G, et al. Primary ciliary dyskinesia: a consensus statement on diagnostic and treatment approaches in children. *Eur Respir J*. 2009;34(6):1264-76. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00176608>
7. Fliegauf M, Benzing T, Omran H. When cilia go bad: cilia defects and ciliopathies. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2007;8(11):880-93. Erratum in: *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2008;9(1):88. <http://dx.doi.org/10.1038/nrm2278>
8. Leigh MW, Pittman JE, Carson JL, Ferkol TW, Dell SD, Davis SD, et al. Clinical and genetic aspects of primary ciliary dyskinesia/Kartagener syndrome. *Genet Med*. 2009;11(7):473-87. <http://dx.doi.org/10.1097/GIM.0b013e3181a53562>
9. Cowan MJ, Gladwin MT, Shelhamer JH. Disorders of ciliary motility. *Am J Med Sci*. 2001;321(1):3-10. <http://dx.doi.org/10.1097/00000441-200101000-00002>
10. Houtmeyers E, Gosselink R, Gayan-Ramirez G, Decramer M. Regulation of mucociliary clearance in health and disease. *Eur Respir J*. 1999;13(5):1177-88. <http://dx.doi.org/10.1034/j.1399-3003.1999.13e39.x>
11. Tilley AE, Walters MS, Shaykhiev R, Crystal RG. Cilia Dysfunction in Lung Disease. *Annu Rev Physiol*. 2014 Oct 29. [Epub ahead of print]
12. Bush A, Hogg C. Primary ciliary dyskinesia: recent advances in epidemiology, diagnosis, management and relationship with the expanding spectrum of ciliopathy. *Expert Rev Respir Med*. 2012;6(6):663-82. <http://dx.doi.org/10.1586/ers.12.60>
13. Sommer JU, Schäfer K, Omran H, Olbrich H, Wallmeier J, Blum A, et al. ENT manifestations in patients with primary ciliary dyskinesia: prevalence and significance of otorhinolaryngologic co-morbidities. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2011;268(3):383-8. <http://dx.doi.org/10.1007/s00405-010-1341-9>
14. Bush A, Cole P, Hariri M, Mackay I, Phillips G, O'Callaghan C, et al. Primary ciliary dyskinesia: diagnosis and standards of care. *Eur Respir J*. 1998;12(4):982-8. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.98.12040982>
15. Lucas JS, Leigh MW. Diagnosis of primary ciliary dyskinesia: searching for a gold standard. *Eur Respir J*. 2014;44(6):1418-22. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00175614>
16. Raidt J, Wallmeier J, Hjej J, Onnebrink JG, Pennekamp P, Loges NT, et al. Ciliary beat pattern and frequency in genetic variants of primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J*. 2014;44(6):1579-88. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00052014>
17. Chilvers MA, Rutman A, O'Callaghan C. Ciliary beat pattern is associated with specific ultrastructural defects in primary ciliary dyskinesia. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;112(3):518-24. [http://dx.doi.org/10.1016/S0091-6749\(03\)01799-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0091-6749(03)01799-8)
18. Chilvers MA, Rutman A, O'Callaghan C. Functional analysis of cilia and ciliated epithelial ultrastructure in healthy children and young adults. *Thorax*. 2003;58(4):333-8. <http://dx.doi.org/10.1136/thorax.58.4.333>
19. Boon M, Jorissen M, Proesmans M, De Boeck K. Primary ciliary dyskinesia, an orphan disease. *Eur J Pediatr*. 2013;172(2):151-62. <http://dx.doi.org/10.1007/s00431-012-1785-6>
20. Bush A, O'Callaghan C. Primary ciliary dyskinesia. *Arch Dis Child*. 2002;87(5):363-5; discussion 363-5. <http://dx.doi.org/10.1136/adc.87.5.363>
21. Stannard WA, Chilvers MA, Rutman AR, Williams CD, O'Callaghan C. Diagnostic testing of patients suspected of primary ciliary dyskinesia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181(4):307-14. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200903-04590C>
22. Djakow J, O'Callaghan C. Primary ciliary dyskinesia. *Breathe* [serial on the Internet]. 2014 Jun [cited 2014 Oct 1];10(2):122-33. Available from: <http://breath.ersjournals.com/content/10/2/122.full>
23. Werner C, Onnebrink JG, Omran H. Diagnosis and management of primary ciliary dyskinesia. *Cilia*. 2015;4(1):2. <http://dx.doi.org/10.1186/s13630-014-0011-8>
24. Munro NC, Currie DC, Lindsay KS, Ryder TA, Rutman A, Dewar A, et al. Fertility in men with primary ciliary dyskinesia presenting with respiratory infection. *Thorax*. 1994;49(7):684-7. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.49.7.684>
25. Lobo LJ, Zariwala MA, Noone PG. Primary ciliary dyskinesia. *QJM*. 2014;107(9):691-9. <http://dx.doi.org/10.1093/qjmed/hcu063>
26. Escudier E, Escalier D, Pinchon MC, Boucherat M, Bernaudin JF, Fleury-Feith J. Dissimilar expression of axonemal anomalies in respiratory cilia and sperm flagella in infertile men. *Am Rev Respir Dis*. 1990;142(3):674-9. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm/142.3.674>
27. Leigh MW, Zariwala MA, Knowles MR. Primary ciliary dyskinesia: improving the diagnostic approach. *Curr Opin Pediatr*. 2009;21(3):320-5. <http://dx.doi.org/10.1097/MOP.0b013e328329cddb>
28. Marthin JK, Nielsen KG. Choice of nasal nitric oxide technique as first-line test for primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J*. 2011;37(3):559-65. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00032610>
29. Walker WT, Jackson CL, Lackie PM, Hogg C, Lucas JS. Nitric oxide in primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J*. 2012;40(4):1024-32. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00176111>
30. American Thoracic Society; European Respiratory Society. ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide, 2005. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(8):912-30. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200406-710ST>
31. Collins SA, Gove K, Walker W, Lucas JS. Nasal nitric oxide screening for primary ciliary dyskinesia: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2014;44(6):1589-99. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00088614>
32. Leigh MW, Hazucha MJ, Chawla KK, Baker BR, Shapiro AJ, Brown DE, et al. Standardizing nasal nitric oxide measurement as a test for primary ciliary dyskinesia. *Ann Am Thorac Soc*. 2013;10(6):574-81. <http://dx.doi.org/10.1513/AnnalsATS.201305-110OC>
33. Adde FV, Rozov T. Teste da sacarina em crianças. *J Pneumol*. 1997;23(2):66-70.
34. Hogg C. Primary ciliary dyskinesia: when to suspect the diagnosis and how to confirm it. *Paediatr Respir Rev*. 2009;10(2):44-50. <http://dx.doi.org/10.1016/j.prrv.2008.10.001>

35. Waters AM, Beales PL. Ciliopathies: an expanding disease spectrum. *Pediatr Nephrol*. 2011;26(7):1039-56. <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-010-1731-7>
36. Afzelius BA. Asymmetry of cilia and of mice and men. *Int J Dev Biol*. 1999;43(4):283-6.
37. Brueckner M. Cilia propel the embryo in the right direction. *Am J Med Genet*. 2001;101(4):339-44. [http://dx.doi.org/10.1002/1096-8628\(20010715\)101:4<339::AID-AJMG1442>3.0.CO;2-P](http://dx.doi.org/10.1002/1096-8628(20010715)101:4<339::AID-AJMG1442>3.0.CO;2-P)
38. Sutherland MJ, Ware SM. Disorders of left-right asymmetry: heterotaxy and situs inversus. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2009;151C(4):307-17. <http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.c.30228>
39. Plesec TP, Ruiz A, McMahon JT, Prayson RA. Ultrastructural abnormalities of respiratory cilia: a 25-year experience. *Arch Pathol Lab Med*. 2008;132(11):1786-91.
40. Leigh MW, O'Callaghan C, Knowles MR. The challenges of diagnosing primary ciliary dyskinesia. *Proc Am Thorac Soc*. 2011;8(5):434-7. <http://dx.doi.org/10.1513/pats.201103-028SD>
41. Papon JF, Coste A, Roudot-Thoraval F, Boucherat M, Roger G, Tamalet A, et al. A 20-year experience of electron microscopy in the diagnosis of primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J*. 2010;35(5):1057-63. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00046209>
42. Jorissen M, Willems T. Success rates of respiratory epithelial cell culture techniques with ciliogenesis for diagnosing primary ciliary dyskinesia. *Acta Otorhinolaryngol Belg*. 2000;54(3):357-65.
43. Jorissen M, Willems T, Van der Schueren B, Verbeken E, De Boeck K. Ultrastructural expression of primary ciliary dyskinesia after ciliogenesis in culture. *Acta Otorhinolaryngol Belg*. 2000;54(3):343-56.
44. Lucas JS, Burgess A, Mitchison HM, Moya E, Williamson M, Hogg C, et al. Diagnosis and management of primary ciliary dyskinesia. *Arch Dis Child*. 2014;99(9):850-6. <http://dx.doi.org/10.1136/archdischild-2013-304831>
45. Sturgess JM, Chao J, Turner JA. Transposition of ciliary microtubules: another cause of impaired ciliary motility. *N Engl J Med*. 1980;303(6):318-22. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM198008073030606>
46. Shoemark A, Dixon M, Corrin B, Dewar A. Twenty-year review of quantitative transmission electron microscopy for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia. *J Clin Pathol*. 2012;65(3):267-71. <http://dx.doi.org/10.1136/jclinpath-2011-200415>
47. Stannard W, Rutman A, Wallis C, O'Callaghan C. Central microtubular agenesis causing primary ciliary dyskinesia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169(5):634-7. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200306-782OC>
48. Carlén B, Stenram U. Primary ciliary dyskinesia: a review. *Ultrastruct Pathol*. 2005;29(3-4):217-20. <http://dx.doi.org/10.1080/01913120590951220>
49. Carlén B, Lindberg S, Stenram U. Absence of nexin links as a possible cause of primary ciliary dyskinesia. *Ultrastruct Pathol*. 2003;27(2):123-6. <http://dx.doi.org/10.1080/01913120309930>
50. Bush A. Primary ciliary dyskinesia. *Acta Otorhinolaryngol Belg*. 2000;54(3):317-24.
51. Bertrand B, Collet S, Eloy P, Rombaux P. Secondary ciliary dyskinesia in upper respiratory tract. *Acta Otorhinolaryngol Belg*. 2000;54(3):309-16.
52. Rossman CM, Newhouse MT. Primary ciliary dyskinesia: evaluation and management. *Pediatr Pulmonol*. 1988;5(1):36-50. <http://dx.doi.org/10.1002/ppul.1950050109>
53. Noone PG, Leigh MW, Sannuti A, Minnix SL, Carson JL, Hazucha M, et al. Primary ciliary dyskinesia: diagnostic and phenotypic features. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169(4):459-67. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200303-365OC>
54. Kennedy MP, Noone PG, Leigh MW, Zariwala MA, Minnix SL, Knowles MR, et al. High-resolution CT of patients with primary ciliary dyskinesia. *AJR Am J Roentgenol*. 2007;188(5):1232-8. <http://dx.doi.org/10.2214/AJR.06.0965>
55. Marthin JK, Petersen N, Skovgaard LT, Nielsen KG. Lung function in patients with primary ciliary dyskinesia: a cross-sectional and 3-decade longitudinal study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181(11):1262-8. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200811-1731OC>
56. Ellerman A, Bisgaard H. Longitudinal study of lung function in a cohort of primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J*. 1997;10(10):2376-9. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.97.10102376>
57. Campbell RG, Birman CS, Morgan L. Management of otitis media with effusion in children with primary ciliary dyskinesia: a literature review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2009;73(12):1630-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijporl.2009.08.024>
58. Smit HJ, Schreurs AJ, Van den Bosch JM, Westermann CJ. Is resection of bronchiectasis beneficial in patients with primary ciliary dyskinesia? *Chest*. 1996;109(6):1541-4. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.109.6.1541>
59. Date H, Yamashita M, Nagahiro I, Aoe M, Andou A, Shimizu N. Living-donor lobar lung transplantation for primary ciliary dyskinesia. *Ann Thorac Surg*. 2001;71(6):2008-9. [http://dx.doi.org/10.1016/S0003-4975\(00\)02276-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0003-4975(00)02276-1)
60. Boon M, Wallmeier J, Ma L, Loges NT, Jaspers M, Olbrich H, et al. MCIDAS mutations result in a mucociliary clearance disorder with reduced generation of multiple motile cilia. *Nat Commun*. 2014;5:4418. <http://dx.doi.org/10.1038/ncomms5418>

Artigo de Revisão

PET/TC em câncer de pulmão: indicações e achados*

PET/CT imaging in lung cancer: indications and findings

Bruno Hochhegger¹, Giordano Rafael Tronco Alves², Klaus Loureiro Irion³,
Carlos Cezar Fritscher⁴, Leandro Genehr Fritscher⁵,
Natália Henz Concatto⁶, Edson Marchiori⁷

Resumo

O uso de PET/TC na avaliação e manejo de pacientes com câncer de pulmão aumentou substantivamente durante as últimas décadas. A capacidade de combinar informações funcionais e anatômicas permite a PET/TC analisar diversos aspectos do câncer de pulmão, desde um estadiamento mais preciso da doença até a capacidade de prover dados úteis na caracterização de nódulos pulmonares indeterminados. Além disso, a acurácia de PET/TC tem se demonstrado maior do que a de modalidades convencionais em alguns cenários, tornando a PET/CT um valioso método não invasivo para a investigação de câncer de pulmão. Entretanto, a interpretação dos achados de PET/TC apresenta numerosas armadilhas e potenciais fatores de confusão. Portanto, é imperativo que pneumologistas e radiologistas familiarizem-se com as principais indicações e limitações desse método, com o intuito de proteger os pacientes da exposição desnecessária à radiação e de terapias inapropriadas. Este artigo de revisão objetivou sumarizar os princípios básicos, indicações, considerações sobre o estadiamento tumoral e futuras aplicações de PET/TC em câncer de pulmão.

Descritores: Carcinoma pulmonar de células não pequenas; Carcinoma de pequenas células do pulmão; Tomografia por emissão de pósitrons; Tomografia computadorizada por raios X; Estadiamento de neoplasias.

Introdução

A incidência de câncer de pulmão aumentou rapidamente desde o início do século XX e representa atualmente a principal causa de mortalidade por câncer no mundo. Os dados mais recentes indicam que, no Brasil como um todo, o câncer de pulmão foi responsável por 22.424 mortes em 2011, afetando homens e mulheres em proporções semelhantes (razão homem/mulher de aproximadamente 1,6:1,0).⁽¹⁾ O câncer de pulmão também constitui o segundo tipo mais comum de câncer (em homens e mulheres) na Europa e nos Estados Unidos, criando uma carga enorme não apenas para o sistema de saúde mas também para a sociedade e a economia.⁽²⁾ O tabagismo é, de forma independente, o mais importante fator de risco para o desenvolvimento de câncer de pulmão, sendo a razão de verossimilhança entre fumantes e não fumantes estimada em 10:1.⁽³⁾

O câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP), que é a histologia predominante (vista em 85-90% de todos os casos de câncer de pulmão), abrange três subtipos: carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma e carcinoma de células grandes. Os 10-15% restantes dos casos são câncer de pulmão de pequenas células (CPPC).⁽⁴⁾

A avaliação de pacientes com suspeita de câncer de pulmão inclui rotineiramente a análise de imagens morfológicas, adquiridas por radiografia de tórax ou por TC de tórax. Além disso – embora não tenham caráter diagnóstico – a tomografia por emissão de pósitrons com 18F-fluordesoxiglicose (FDG-PET, do inglês *18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography*), a cintilografia óssea e (ocasionalmente) a cintilografia com receptor de somatostatina têm sido cada vez mais

1. Pós-Doutorando em Radiologia. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

2. Mestrando. Programa de Pós-Graduação em Radiologia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

3. Radiologista. Departamento de Radiologia, *Royal Liverpool and Broadgreen University Hospital*, Liverpool, Reino Unido.

4. Professor. Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS) Brasil.

5. Pneumologista. Hospital São Lucas, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS) Brasil.

6. Estudante de Medicina. Universidade de Caxias do Sul, Caxias do Sul (RS) Brasil.

7. Professor de Radiologia. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

*Trabalho realizado no Programa de Pós-Graduação em Radiologia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

Endereço para correspondência: Giordano Alves. Rua Professor Rodolpho Paulo Rocco, 255, CEP 21941-913, Rio de Janeiro, RJ, Brasil. Tel. 55 51 9850-2544. E-mail: grtalves@gmail.com

Apoio financeiro: Nenhum.

Recebido para publicação em 2/11/2014. Aprovado, após revisão, em 27/2/2015.

incorporadas à prática diária durante as últimas décadas, proporcionando aos médicos informações úteis e complementares sobre as características funcionais das lesões.⁽²⁾ Mais recentemente, o surgimento da combinação PET/TC muito auxiliou na investigação do câncer de pulmão por permitir um delineamento ainda melhor das áreas com captação aumentada do traçador. Essa modalidade tem ajudado os radiologistas a evitar as dificuldades técnicas que surgiram da combinação independente de exames de PET e TC, que resultavam em artefatos substanciais. Além disso, a PET/TC tem se mostrado uma ferramenta acurada para o estudo de nódulos pulmonares solitários (NPSs) e para o estadiamento do câncer de pulmão – por melhorar a detecção de doença metastática, orientar a terapia e permitir a predição de desfechos clínicos.^(2,3)

Atualmente, a PET/TC é considerada uma modalidade de imagem confiável que é particularmente adequada para a avaliação de pacientes com câncer, incluindo aqueles com câncer de pulmão. Portanto, este estudo procurou sintetizar as indicações, achados e impacto global da PET/TC no diagnóstico, estadiamento e seguimento de pacientes com CPCNP e outros tipos de câncer de pulmão.

Indicações para PET/TC

As imagens adquiridas por PET/TC podem ser bastante úteis na avaliação de casos de suspeita de câncer de pulmão ou casos patologicamente comprovados de câncer de pulmão, de várias maneiras. As indicações mais comuns para PET/TC são as seguintes^(5,6): para a caracterização morfológica e funcional de nódulos ou massas pulmonares; para o estadiamento tumor-nódulo-metástase (TNM) do mediastino e o rastreamento de metástases que podem não ser detectadas pela TC isoladamente; para o planejamento de radioterapia; e para o reestadiamento de pacientes com câncer de pulmão, após o tratamento. Além disso, a PET/TC pode oferecer informações sobre a histologia de uma lesão sob investigação. Estudos anteriores avaliando o valor padronizado de captação (SUV, do inglês *standardized uptake value*) máximo (SUV_{máx}) mostraram que o carcinoma bronquíolo-alveolar e outros tumores bem diferenciados são menos ávidos por FDG que os carcinomas de células escamosas.⁽⁷⁾ Essas outras caracterizações podem também facilitar a diferenciação entre tumores

primários síncronos e doença metastática, bem como proporcionam informações prognósticas além do que é reunido por meio de imagens baseadas em TC.

CPCNP

Em até 90% de todos os casos de câncer de pulmão, a análise histológica identifica o tumor como CPCNP.⁽⁴⁾ Na maioria dos casos, os sintomas irão depender muito do estágio e subtipo histológico do tumor. Um NPS pode ser a apresentação inicial de lesões localizadas perifericamente, enquanto atelectasia lobar, pneumonia obstrutiva ou um linfonodo mediastinal anormalmente aumentado podem indicar a presença de tumores centrais.

Estadiamento

Em pacientes com diagnóstico recente de CPCNP, o estadiamento inicial da doença é um passo crucial na seleção da terapia mais apropriada e na determinação do prognóstico.⁽²⁾ O sistema de estadiamento TNM, que é mantido atualizado pelo *American Joint Committee on Cancer* e pela *International Union Against Cancer*, é atualmente a ferramenta padrão para o estadiamento de pacientes com câncer de pulmão. Esse sistema baseia-se em uma combinação de três aspectos básicos: a localização e extensão do tumor primário (T); a presença ou ausência de alterações nos linfonodos intrapulmonares, hilares ou mediastinais (N); e a presença ou ausência de outros nódulos pulmonares, derrame pleural ou metástases extratorácicas (distantes; M). A combinação dos escores T, N e M é então utilizada para colocar uma determinada lesão em um dos quatro estágios da doença (I-IV), estratificando os indivíduos de acordo com o prognóstico e as perspectivas terapêuticas.⁽⁸⁻¹⁰⁾ Uma diferenciação apropriada entre pacientes com doença potencialmente curável e aqueles que irão receber terapias paliativas é, portanto, da maior importância. À luz disso, a PET/TC vem suplantando cada vez mais a TC como modalidade de imagem de escolha para o estadiamento do CPCNP, pois relatos anteriores demonstraram que a PET/TC integrada é mais acurada na caracterização do estado TNM do que a TC isoladamente, a PET isoladamente ou a PET e a TC correlacionadas visualmente.^(2,8,10) Por exemplo, na 7ª edição recentemente adotada da classificação TNM

para câncer de pulmão, CPCNP metastático é subdividido em M1a, que compreende casos com nódulos pleurais ou derrame pleuropericárdico maligno e nódulos pulmonares contralaterais, e M1b, que compreende aqueles com outras metástases à distância. Particularmente na doença M1a, a PET/TC pode figurar como uma ferramenta útil para a detecção de metástases pleurais ou pericárdicas, já que estudos anteriores envolvendo PET relataram incapacidade metodológica para delinear essas lesões com precisão.⁽¹¹⁾

Estadiamento T

O estadiamento T descreve a localização, tamanho e extensão do tumor primário, bem como a presença ou ausência de nódulos satélites. Em geral, a extensão de uma lesão primária pode ser devidamente avaliada por meio da TC de tórax. Ocasionalmente, como em casos em que as lesões apresentam envolvimento do sulco superior, invasão da parede torácica ou grande proximidade com o coração e grandes vasos, a ressonância magnética (RM) de tórax pode proporcionar informações complementares úteis.^(8,12)

Dada sua excelente resolução anatômica, a TC continua sendo uma modalidade importante para a avaliação do estágio T, embora sua capacidade para avaliar invasão de partes moles ou distinguir lesões primárias de pneumonite pós-obstrução seja relativamente limitada. Comparativamente, a PET proporciona dados pertinentes sobre o

comportamento metabólico da lesão, embora seja incapaz de detectar depósitos tumorais microscópicos e nódulos com baixa atividade (como adenomas, tumores carcinoides e carcinomas bronquíolo-alveolares) ou detalhar achados anatômicos importantes em CPCNP. Entretanto, a PET/TC melhora significativamente o estadiamento T, em razão da precisa correlação entre a TC e o grau de captação de FDG (Figura 1). Estudos anteriores demonstraram que a PET/TC integrada proporciona informações cruciais sobre infiltração mediastinal e invasão da parede torácica, bem como permite a diferenciação entre tumor e atelectasia pós-obstrutiva, o que pode apresentar desafios quando o estadiamento T de CPCNP é realizado por meio da TC isoladamente.^(3,13)

O derrame pleural é um achado relativamente comum em pacientes com CPCNP, e a determinação de sua etiologia é decisiva para o planejamento adequado do tratamento. Em casos em que a TC e a toracocentese teriam pouca especificidade e sensibilidade, respectivamente, a PET/TC pode permitir uma análise mais detalhada dos derrames pleurais. De forma semelhante, em casos de derrames pleurais suspeitos, os estudos de RM também se mostraram incapazes de discriminar entre causas benignas e malignas com a acurácia desejada.^(3,12) Por fim, embora tenha sido levantada a hipótese de que o SUV_{máx} se correlacionaria com a sobrevida global em pacientes com CPCNP, seu papel como preditor independente de sobrevida permanece sem comprovação.⁽³⁾

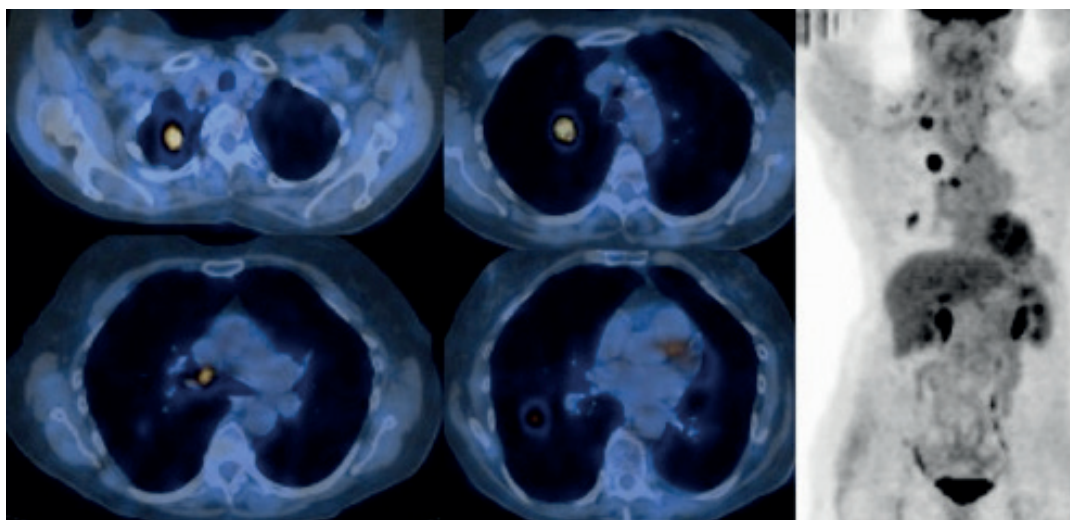


Figura 1 – PET/TC (esquerda) e PET (direita) torácicas realizadas para estadiamento de paciente do sexo feminino, de 57 anos de idade, com diagnóstico de câncer de pulmão de células não pequenas. Ao combinar detalhes anatômicos com dados funcionais, a PET/TC permite a detecção mais confiável de doença metastática mediastinal e ipsilateral.

Estadiamento N

A presença de envolvimento nodal em câncer de pulmão é de grande importância, especialmente em pacientes com doença mediastinal mas nenhuma doença extratorácica óbvia, para os quais o estágio N terá implicações terapêuticas e prognósticas.⁽⁸⁾ Pacientes estadiados como N0 ou N1 (sem linfonodos metastáticos ou com metástases em apenas gânglios intrapulmonares/hilares) geralmente são tratados com intervenção local, enquanto pacientes com doença N2 (com metástases em linfonodos mediastinais ipsilaterais) podem se beneficiar de uma combinação de terapias locais e sistêmicas. Pacientes com doença N3 (com metástases em linfonodos mediastinais contralaterais) são considerados incuráveis e eventualmente receberão cuidados paliativos.^(3,14)

Na prática diária, a TC continua sendo a técnica mais utilizada para o estadiamento N de pacientes com CPCNP. Porém, a acurácia da TC para esse propósito parece ser limitada, pois se baseia em características morfológicas apenas. Nesse contexto, linfonodos mediastinais e hilares com menos de 10 mm de diâmetro no menor eixo são habitualmente descritos como aumentados. Entretanto, a distinção entre causas benignas e malignas de linfonodomegalia é muitas vezes um desafio, o que torna difícil determinar se o gânglio detectado apresenta doença metastática ou se o aumento é de natureza inflamatória (reativa). Além disso, ao exame histológico, mesmo linfonodos menores podem revelar a progressão do estadiamento do câncer de pulmão.⁽¹⁵⁾

Imagens funcionais obtidas por FDG-PET não apenas complementam aquelas obtidas por modalidades convencionais mas também podem ter maior sensibilidade para o estadiamento N, já que as alterações no metabolismo tecidual geralmente precedem as alterações anatômicas. Porém, a pouca resolução espacial da PET e a marcação não específica da FDG resultam em inexatidões, particularmente em áreas com captação fisiológica normal.

Sugeriu-se que os recentes avanços técnicos nas técnicas de RM, como imagens por transferência de magnetização, imagens ponderadas em difusão e imagens dinâmicas contrastadas, irão melhorar a acurácia diagnóstica global no estadiamento mediastinal em câncer de pulmão. Justificam-se mais estudos para determinar se a RM de tórax pode figurar como uma alternativa ou até mesmo ultrapassar a PET/TC em sua capacidade para

detectar envolvimento nodular. Porém, estudos anteriores apontaram vantagens críticas da PET/TC sobre a TC e a RM, dada a capacidade da PET/TC para identificar linfonodos neoplásicos com menos de 10 mm de diâmetro.^(3,9)

Apesar de produzir resultados promissores, a PET/TC tem mostrado um valor preditivo positivo (VPP) relativamente baixo. Especialmente em virtude disso, o método ainda não se revelou um substituto confiável da TC ou da RM como procedimento de rotina; tampouco os achados de PET/TC, como aqueles mostrados na Figura 2, eliminam a necessidade de procedimentos invasivos (amostragem por mediastinoscopia, seguida de análise histológica). Vale notar que os VPPs sempre dependem de características populacionais; por exemplo, doenças granulomatosas endêmicas e distúrbios pulmonares ocupacionais podem diminuir o VPP da PET/TC. Porém, na maioria dos pacientes sem achados indicativos de malignidade, a PET/TC pode evitar com segurança intervenções por vezes danosas. Entretanto, a PET/TC pode ocasionalmente produzir resultados falso-negativos em casos de lesões com crescimento limitado (primárias ou metastáticas). Alguns autores se referem a essa situação excepcional como “N2 mínimo”, levando em consideração o melhor prognóstico desses casos em comparação ao de outros tumores N2. Além disso, a proximidade de diversas estruturas mediastinais pode ocasionalmente diminuir a captação do traçador em nódulos malignos em localização central.⁽⁸⁾ Porém, deve-se ter em mente que a PET/TC poderia ser crucial na avaliação de sítios nodulares tipicamente inacessíveis à mediastinoscopia, como a janela aortopulmonar, o mediastino anterior e os gânglios subcarinais posteriores. Nesses casos, pode ser aconselhável a realização de avaliações adicionais, com a PET/TC sendo seguida por mediastinotomia, biópsia transbrônquica ou aspiração por agulha fina guiada por ultrassom endoscópico.

Em suma, a PET/TC parece representar a melhor modalidade não invasiva para a detecção de metástase nodular. Porém, a mediastinoscopia ainda é o método padrão ouro e deve ser realizada sempre que houver incerteza quanto à condição de qualquer linfonodo em pacientes com CPCNP.

Estadiamento M

A identificação de metástases à distância tem implicações importantes para o manejo e o

prognóstico do CPCNP, pois a doença metastática está presente no momento do diagnóstico em quase metade de todos os casos. Além disso, entre os pacientes que receberam terapia radical e supostamente curativa, até 20% são propensos à recidiva em razão de focos de metástase não detectados no estadiamento M. A doença

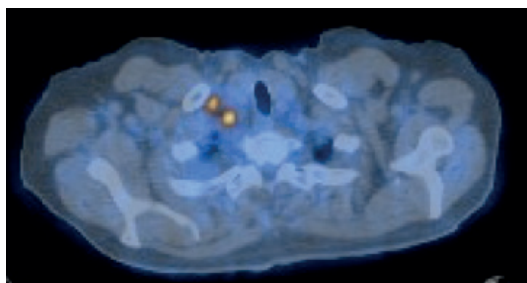


Figura 2 – PET/TC axial de paciente do sexo masculino, de 55 anos de idade, mostrando dois linfonodos supraclaviculares ligeiramente aumentados, com suspeição de malignidade por sua característica hipermetabólica e localização. Análises amostrais posteriores confirmaram a presença de doença metastática.

metastática em pacientes com CPCNP demonstra preferências por (em ordem decrescente) cérebro, ossos, fígado e adrenais.⁽¹⁴⁾

O protocolo do estadiamento M convencional há muito inclui imagens de TC de tórax e abdome superior (monitoramento do fígado e glândulas adrenais). Quando ocorre doença IIIA ou IIIB, a cintilografia óssea e a imagiologia cerebral (por TC ou RM) também são tipicamente realizadas a fim de investigar lesões ósseas e do sistema nervoso central (SNC), respectivamente.⁽³⁾ Porém, a PET/TC recentemente mostrou grande utilidade no estadiamento M de pacientes com CPCNP (Figura 3), particularmente naqueles com manifestações clínicas da doença. Além disso, a PET/TC é capaz de proporcionar informações mais pertinentes durante a avaliação pré-operatória do que a TC isoladamente, com a exceção da avaliação de metástases cerebrais, para as quais as duas modalidades produzem resultados semelhantes e têm limitações semelhantes.⁽¹²⁾

Massas adrenais estão presentes como achado inicial em até 20% de todos os pacientes com

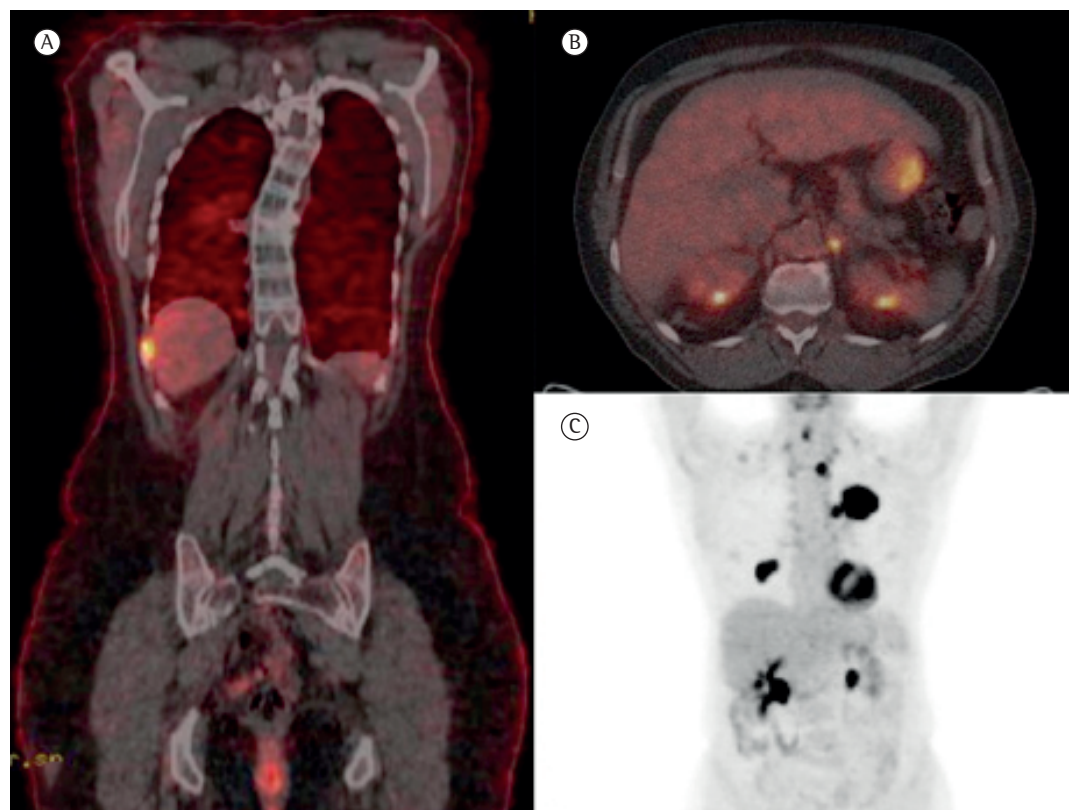


Figura 3 – Imagens de PET/TC que permitiram o diagnóstico de metástases ósseas (A) e metástases adrenais (B) em paciente do sexo masculino, de 79 anos de idade, com câncer de pulmão de células não pequenas. Embora essas lesões tenham sido sugeridas pela PET isoladamente (C), não foi possível determinar sua exata localização e delineamento sem a adição da TC.

diagnóstico de CPCNP.⁽⁸⁾ Porém, aproximadamente dois terços dessas massas são adenomas e não metástases. A TC abdominal avalia as lesões adrenais com base em características morfológicas e valores de atenuação, o que pode levar a conclusões discutíveis em muitas situações. O uso crescente da RM das glândulas adrenais, especialmente com as técnicas recentemente desenvolvidas de RM com saturação de gordura, RM com *chemical shift* e RM dinâmica com gadolínio, tem aumentado a acurácia da modalidade na distinção entre lesões benignas e malignas. Para a avaliação de massas adrenais, a PET/TC também tem demonstrado alta sensibilidade e especificidade, o que poderia ajudar a evitar intervenções desnecessárias. Entretanto, resultados falso-negativos são possíveis em razão do efeito de volume parcial em lesões muito pequenas (< 1 cm), bem como em razão de hemorragia, necrose ou micrometástases, em que a captação da FDG pode estar diminuída. De forma semelhante, adenomas adrenais benignos podem ocasionalmente apresentar altos níveis de captação de FDG, produzindo resultados falso-positivos. À luz disso, a confirmação histológica é em geral recomendada quando as decisões devem ser baseadas exclusivamente em lesões adrenais.⁽⁸⁾

O estudo de imagem mais amplamente adotado para o diagnóstico de envolvimento ósseo metastático em pacientes com CPCNP é a cintilografia com tecnécio-99m. Vale ressaltar, contudo, que esse método é tipicamente não específico, pois qualquer alteração hipermetabólica – como trauma, artrite e distúrbios degenerativos – pode fazer com que o método produza resultados falso-positivos. Além disso, em razão de sua reação tecidual mínima, as metástases líticas e de crescimento lento podem não ser detectadas na cintilografia. Para essas metástases, a PET/TC demonstra sensibilidade semelhante, mas maior especificidade do que a cintilografia. Porém, duas grandes limitações da PET/TC quanto à doença óssea metastática precisam ser reconhecidas: seu protocolo de aquisição de rotina inclui apenas a região da cabeça até a pelve; e ela pode produzir resultados falso-negativos na presença de formações osteoblásticas, pois a proliferação de matriz óssea tende a reduzir a atividade glicolítica necessária para a captação do contraste. Outro possível mecanismo inclui a liberação de citocinas antitumorais, o que poderia contribuir para inibir a captação de FDG.⁽³⁾

Entre todos os potenciais sítios metastáticos em CPCNP, o fígado é o menos desafiador, do ponto de vista de imagem, principalmente porque raramente é o único sítio afetado. Durante décadas, a investigação padrão para metástases hepáticas compreendeu ultrassonografia e TC, embora a FDG-PET seja mais acurada do que a TC na detecção de metástases hepáticas, principalmente em razão de sua melhor especificidade. A combinação PET/TC aumentou a especificidade na detecção de metástases hepáticas, embora tenha havido muito pouco ganho em sensibilidade.^(4,6) Portanto, o uso da PET/TC para detecção de metástases hepáticas é recomendado apenas na presença de apresentações atípicas.

Em razão da alta taxa de captação de glicose em células normais do SNC, experiências anteriores com PET/TC para a investigação de lesões cerebrais indicaram que o método tinha especificidade muito limitada. O uso de diferentes traçadores, como 11C-metionina, foi sugerido para compensar essa limitação, embora outros estudos sejam necessários para validar o uso desses traçadores como alternativas à FDG. Por outro lado, estudos de RM do cérebro já alcançaram maior acurácia do que PET/TC, notavelmente com o desenvolvimento de novas melhorias técnicas, e são atualmente a modalidade não invasiva de última geração para a avaliação do SNC.

O uso da PET/TC também pode revelar metástases que de outro modo escapariam à detecção (e.g., aquelas em partes moles, linfonodos retroperitoneais e pequenos linfonodos supraclaviculares). Estima-se que o benefício de se combinar TC convencional com PET aumente as chances de identificação de metástases nesses sítios incomuns em 5-29%.⁽¹²⁾ Entretanto, é preciso manter em mente a possibilidade de resultados falso-positivos em estudos de PET, e a confirmação histológica deve, portanto, ser obtida rotineiramente em candidatos cirúrgicos que foram diagnosticados com uma única lesão atípica.

Em suma, os autores entendem que o uso da PET/TC pode contribuir significativamente para o estadiamento de casos de CPCNP, proporcionando informações cruciais que podem ter um grande impacto no manejo de vários aspectos da doença. Em casos selecionados, o uso da PET/TC na fase pré-operatória pode reduzir o número de pacientes solicitados a passar por uma toracocentese ou outras intervenções inúteis.⁽¹⁶⁾ Deve-se ter em

mente que, embora a histologia continue a proporcionar as informações mais importantes sobre o diagnóstico de câncer de pulmão, a PET/TC não só pode evitar procedimentos desnecessários mas também apresenta grande utilidade quando usada antes de ultrassom endobrônquico, ultrassom endoscópico ou mediastinoscopia.

Planejamento de radioterapia e quimioterapia

Estima-se atualmente que aproximadamente 75% de todos os pacientes com CPCNP poderiam se beneficiar da radioterapia em algum momento do seu tratamento.⁽¹⁷⁻¹⁹⁾ Por exemplo, em pacientes com CPCNP estadiados como portadores de doença I-II e não candidatos à cirurgia (devido a comorbidades cardiopulmonares ou por outros motivos), a radioterapia é considerada o tratamento de escolha para aumentar as taxas de sobrevida global.⁽¹⁹⁾

A maior acurácia diagnóstica proporcionada pela PET/TC tem tido um grande impacto no tratamento de pacientes com câncer de pulmão submetidos à radioterapia. Essa acurácia melhorou a radioterapia para câncer de pulmão principalmente porque permite a definição precisa dos limites do(s) tumor(es), evitando assim a definição errônea do alvo (*mistargeting*) e a irradiação desnecessária de estruturas adjacentes (Figura 4). Por exemplo, estudos recentes demonstraram que o uso da PET/TC no planejamento da radioterapia foi capaz de reduzir de forma consistente as doses de radiação para lesões esofágicas e pulmonares.^(19,20) Além

disso, a maior sensibilidade da FDG-PET (em comparação à TC) na detecção de linfonodos mediastinais anormais permitiu que a PET/TC fosse usada na delimitação de volumes alvos utilizando contorno anatômico biológico, com resultados ainda melhores.⁽³⁾

Em contraste à sua utilidade em radioterapia, a PET/TC até agora se revelou não confiável no reestadiamento de pacientes após quimioterapia neoadjuvante. A identificação adequada de doença N2 residual após terapia neoadjuvante permite a seleção de pacientes com maior probabilidade de se beneficiar da cirurgia. A sobrevida média para pacientes reestadiados como portadores de doença N0 após terapia neoadjuvante e posterior ressecção para CPCNP N2 é de 28-30 meses, enquanto a sobrevida média para aqueles com doença residual N2 é de 9-15 meses. De forma semelhante, em pacientes com doença N2 persistente, a taxa de sobrevida em cinco anos varia de 0% a 19%, comparada com 36% a 43% para aqueles com diminuição do estadiamento do envolvimento mediastinal após terapia neoadjuvante. Porém, os resultados de vários estudos indicam a necessidade da confirmação patológica dos achados de PET/TC após terapia neoadjuvante.^(17,21,22)

Custo-efetividade da PET/TC no estadiamento de CPCNP

A relativa superioridade da PET/TC em relação às modalidades convencionais para estadiamento oncológico tem sido relatada com crescente frequência. Porém, a questão da ampla aplicação

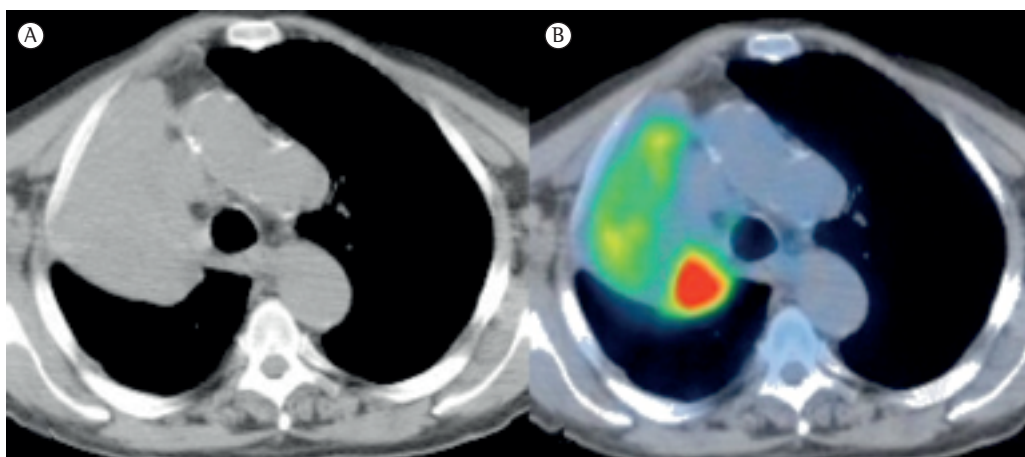


Figura 4 – PET/TC de paciente do sexo masculino, de 60 anos de idade, com diagnóstico de câncer de pulmão de células não pequenas e recebendo radioterapia. Apesar da detecção de uma grande massa no lobo superior direito na TC de tórax (A), a diferenciação entre o tumor e as estruturas normais circundantes não teria sido viável sem o auxílio da PET/TC (B).

desse método na prática diária permanece em discussão em razão do seu custo extremamente elevado.⁽¹⁴⁾ Em muitas situações, os achados que parecem ser patológicos na PET/TC necessitarão de investigação adicional (invasiva), o que também aumentará os gastos do sistema de saúde. A despeito dos custos atuais da PET/TC, alguns autores acreditam — com base no potencial da modalidade para orientar o processo de tomada de decisão — que ela aumentará a expectativa de vida e proporcionará outros benefícios a pacientes com CPCNP, e também que ela possa, no futuro próximo, reduzir gastos do sistema de saúde ao evitar a necessidade de procedimentos diagnósticos (invasivos ou não invasivos).^(23,24)

Limitações da PET/TC no estadiamento de CPCNP

Embora a PET/TC tenha se revelado uma modalidade particularmente promissora no estadiamento de CPCNP, várias armadilhas precisam ser levadas em conta ao se interpretar achados de PET/TC. Quando o registro fisiológico ou anatômico é impreciso, o que ocorre mais comumente em áreas próximas ao diafragma ou coração, pode haver artefatos de registro errôneo — resultando em desalinhamento entre as imagens de TC e PET durante a aquisição. Essas discrepâncias podem permitir que microlesões passem despercebidas, produzindo resultados falso-negativos.⁽⁷⁾

Como regra geral, valores de SUV_{máx} $\geq 2,5$ são considerados indicativos de processos malignos, enquanto tumores com SUV_{máx} $< 2,5$ apresentam maior probabilidade de serem benignos. Porém, muitas condições que aumentam a atividade metabólica podem levar a captação aumentada de FDG na PET/TC (Figura 5), produzindo assim inúmeras situações desafiadoras. Essas condições incluem infecções (como tuberculose e aspergilose), inflamação (iatrogênica ou causada por artrite reumatoide ou amiloidose) e até infarto pulmonar. Além disso, a captação fisiológica de FDG tipicamente presente no cérebro, coração, trato gastrointestinal, trato geniturinário e músculos estriados pode ocasionalmente dar a impressão de captação aumentada de FDG na PET/TC, levando a resultados falso-positivos.⁽¹⁴⁾ Outra causa de captação de FDG falso-negativa é inerente às limitações tecnológicas da PET/TC e às propriedades das células tumorais. Lesões que medem menos de duas a três vezes a resolução

espacial do tomógrafo geralmente aparecerão menos ativas em razão do efeito do volume parcial. Ademais, lesões que contêm poucas células, ou células com baixas taxas metabólicas, como tumores altamente diferenciados, podem também criar armadilhas na interpretação da PET/TC.⁽⁸⁾

CPPC

Por seu alto potencial metastático, o CPPC é considerado a forma mais agressiva de câncer de pulmão. Estima-se que o CPPC responda por aproximadamente 10-15% de todos os casos de câncer de pulmão. O prognóstico global é extremamente grave. Embora o CPPC seja geralmente quimiossensível nos estádios iniciais, a maioria dos pacientes com CPPC sofrerá recidivas que acabam por levar à morte. A associação com tabagismo ativo é tão evidente quanto em CPCNP, e quase todos os pacientes com CPPC (mais de 95%) são fumantes ou ex-fumantes.⁽³⁾

Tradicionalmente, o CPPC foi dividido em dois estádios — doença limitada e doença extensa — de acordo com os critérios estabelecidos pelo *Veterans Administration Lung Group*.⁽²⁵⁾ A doença limitada compreende lesões confinadas a um hemitórax, ao mediastino e aos linfonodos supraclaviculares. Todas as outras apresentações, incluindo aquelas com derrame pleural maligno, são categorizadas como doença extensa. O fato de que quase 70% dos pacientes com CPPC são classificados como portadores de doença extensa no momento do diagnóstico ilustra a significativa morbidade dessa forma de câncer.⁽¹³⁾

A despeito do prognóstico ruim do CPPC, o estadiamento tumoral é muito importante em pacientes com CPPC, pois pode aumentar a sobrevida e melhorar a qualidade de vida. As terapias disponíveis para o tratamento do CPPC

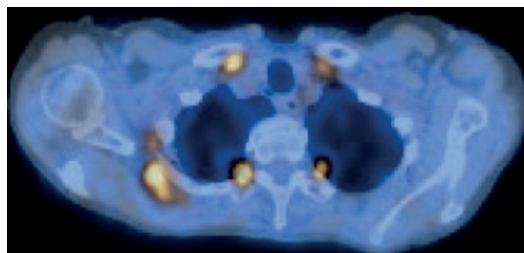


Figura 5 – PET/TC de tórax revelando inúmeras áreas de captação de 18F-fluordesoxiglicose em paciente do sexo masculino, de 72 anos de idade, com osteoartrite. Neste caso, a maior captação deu-se em razão do estado inflamatório anormal, que levou a um maior consumo de glicose.

incluem regimes de radioterapia e quimioterapia, embora pacientes com doença extensa sejam tipicamente tratados com regimes de quimioterapia isoladamente. Nesse contexto, o estadiamento acurado do CPPC pode também ter implicações para a periodicidade das avaliações de acompanhamento, bem como para a determinação dos perfis de toxicidade e a avaliação prognóstica.⁽²⁵⁾

A utilidade da PET no estadiamento do CPPC foi validada, sendo observado que os achados de PET levam a modificações terapêuticas em 10–33% dos casos.⁽¹³⁾ Assim, o uso da PET/TC pode melhorar ainda mais a avaliação do CPPC. Os pacientes poderiam se beneficiar do correto aumento do estadiamento com base na PET/TC, de doença limitada para doença extensa, o que reduziria abordagens ineficazes e evitaria o sofrimento desnecessário dos pacientes. Além disso, com base em achados de PET/TC, pacientes com estágio M indeterminado poderiam ter seu estadiamento corretamente diminuído de doença extensa para doença limitada (ou doença muito limitada) e, em alguns casos, tratamentos potencialmente curativos poderiam lhes ser oferecidos. Ademais, o volume alvo durante a radioterapia poderia ser delineado com mais precisão pela PET/TC, e esse volume poderia ser adaptado para outros sítios metastáticos.⁽¹³⁾ Entretanto, em razão do alto consumo neural de glicose, a PET/TC tem valor diagnóstico limitado na avaliação de metástases cerebrais. Portanto, em casos de suspeita de envolvimento do SNC, a PET com metionina e a RM são preferíveis à PET/TC.⁽³⁾ Além do mais, a PET/TC pode ser ineficaz na detecção da ocorrência de micrometástases, o que reforça a recomendação para o uso da PET/TC principalmente nos estádios iniciais do CPPC, quando ela tem o potencial de orientar decisões relativas ao planejamento e modificação de tratamentos locais.

A capacidade da PET para avaliar a resposta ao tratamento se revelou útil no CPPC, no qual a maioria dos tumores passará por alterações funcionais antes de passar por alterações anatômicas. Há evidências de que a PET pode detectar doença em estágio inicial, bem como doença residual em tecido cicatricial ou estruturas de outra forma insuspeitas. Além disso, foi demonstrado que há relação positiva entre os valores de SUV_{máx} e as taxas de sobrevida global em CPPC.⁽³⁾ Diante do fato de que a história natural do CPPC indica um prognóstico desfavorável,

a predição/detecção precoce de uma resposta ao tratamento é crucial e deve ser sempre incentivada.⁽²⁵⁾

NPSs

Muitos pacientes com câncer de pulmão em estágio inicial apresentarão um NPS, definido como uma lesão esférica ou oval única, com menos de 3 cm de diâmetro, completamente circundada por parênquima pulmonar e não acompanhada de atelectasia ou linfonodomegalia.⁽²⁾ Um passo muito importante na investigação da etiologia de um NPS é determinar se ele é de natureza benigna ou maligna. Porém, o dilema crítico relativo à avaliação dos NPSs é que eles são comuns, afetando entre 0,1% e 0,2% dos adultos, e nem sempre é possível excluir malignidade por meio da TC convencional. Para lesões maiores que 8 mm de diâmetro, a avaliação por PET/TC poder ser aconselhável em pacientes com risco baixo ou moderado de malignidade (5–20% e 20–80% de todos os pacientes com um NPS, respectivamente), dependendo das características radiológicas. Além disso, a PET/TC poderia beneficiar pacientes com alto risco de malignidade do NPS, ao avaliar a extensão local da massa e detectar metástases à distância.⁽²⁶⁾ Embora a TC permaneça uma excelente modalidade para a avaliação de NPSs, dada sua sensibilidade extremamente alta, sua especificidade tende a ser limitada. A recente introdução da PET/TC na prática clínica teve um impacto positivo sobre a especificidade diagnóstica em pacientes que apresentam NPSs, pois proporciona dados funcionais e anatômicos.⁽²⁷⁾ Porém, há uma série de armadilhas a se considerar durante a avaliação dos NPSs por meio da PET. Em pacientes com condições inflamatórias ou infecções — como infecções bacterianas ou fúngicas, doenças granulomatosas (tuberculose, sarcoidose, histoplasmose, etc.) e abscessos piogênicos — há maior probabilidade de atividade metabólica mais elevada em razão do aumento da atividade granulocítica ou macrófágica,^(27–29) e essas comorbidades tornaram-se motivo de grande preocupação em algumas regiões do Brasil. O tamanho do corpo do paciente, a concentração de glicose sanguínea do paciente e o momento da aquisição da PET também podem dificultar a interpretação dos resultados. Portanto, os resultados da PET para pacientes com diabetes descontrolada ou condição clínica muito ruim podem ser especialmente difíceis de interpretar. Além disso, a PET pode produzir resultados

falso-negativos em razão da resolução espacial relativamente limitada das câmeras de PET, que atualmente é de aproximadamente 7-8 mm. Consequentemente, o nível de atividade metabólica das massas menores precisa ser relativamente alto para se tornar evidente na PET, e lesões < 1 cm de diâmetro ou que demonstram baixa atividade metabólica podem ocasionalmente não ser detectadas pela PET.⁽²⁾

Rumos mais recentes em traçadores: além da FDG

Como a PET/TC é agora uma modalidade estabelecida no manejo do câncer de pulmão, novos radiofármacos têm sido amplamente investigados, em diversos aspectos da biologia tumoral, a fim de ampliar as aplicações e a acurácia desse método de imagem. As melhorias incluem o uso cada vez mais generalizado da 18F-fluorotimidina, que é considerada ainda mais sensível que a 18F-FDG para a avaliação das respostas ao tratamento precoce. Verificou-se que outros traçadores proporcionam informações sobre diversas condições e processos, incluindo hipóxia (18F-fluoromisonidazol e 64Cu-ATSM), angiogênese (peptídeos RGD), metabolismo de aminoácidos (11C-metionina) e metabolismo de colina (11C-colina 18F-fluorocolina).

Outra questão de interesse é a análise não invasiva (por meio da PET) da superexpressão do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) e da tirosina quinase do EGFR nos tumores. Embora muito raramente, a suspeição desses tumores pode ocasionalmente se dar pela presença de derrame pleural isolado ou metástases miliares.^(14,30) Foi demonstrado que a PET tem potencial para a determinação a priori e in vivo da eficácia de drogas que têm como alvo o EGFR. Os traçadores recentemente desenvolvidos descritos acima podem proporcionar uma melhor percepção do comportamento tumoral e da toxicidade relacionada à terapia, facilitando assim a formulação de estratégias individualizadas de tratamento. Porém, os resultados incipientes necessitarão de maior corroboração antes de serem aplicáveis na prática diária.⁽²²⁾

Considerações finais

O uso das imagens de PET/TC tornou-se uma ferramenta confiável que pode complementar e às vezes substituir as modalidades de imagem

convencionais na avaliação radiológica do câncer de pulmão. O radiotraçador mais amplamente empregado, 18F-FDG, proporciona informações críticas sobre a agressividade biológica tumoral e o prognóstico correspondente. Aconselha-se uma atenção especial ao usar PET/TC na investigação de pacientes diabéticos, bem como em regiões onde há alta prevalência de condições infecciosas e inflamatórias. Para o CPCNP e o CPPC, a PET/TC revolucionou o estadiamento e o planejamento do tratamento. Entretanto, radiologistas e pneumologistas devem se familiarizar com as potenciais armadilhas que podem encontrar na interpretação dos achados de PET/TC.

Referências

1. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva [homepage on the Internet]. Rio de Janeiro: INCA [cited 2015 Jan 24]. Tipos de Câncer: Pulmão. Available from: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/pulmao/definicao>
2. Sharma P, Singh H, Basu S, Kumar R. Positron emission tomography-computed tomography in the management of lung cancer: An update. *South Asian J Cancer*. 2013;2(3):171-8. <http://dx.doi.org/10.4103/2278-330X.114148>
3. Ambrosini V, Nicolini S, Caroli P, Nanni C, Massaro A, Marzola MC, et al. PET/CT imaging in different types of lung cancer: An overview. *Eur J Radiol*. 2012;81(5):988-1001. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2011.03.020>
4. Takeuchi S, Khiewvan B, Fox PS, Swisher SG, Rohren EM, Bassett RL Jr, et al. Impact of initial PET/CT staging in terms of clinical stage, management plan, and prognosis in 592 patients with non-small-cell lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;41(5):906-14. <http://dx.doi.org/10.1007/s00259-013-2672-8>
5. Shreve P, Faasse T. Role of Positron Emission Tomography-Computed Tomography in Pulmonary Neoplasms. *Radiol Clin North Am*. 2013;51(5):767-79. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rcl.2013.05.001>
6. Westphal FL, Lima LC, Lima-Netto JC, Tavares Mde A, Gil Fde S. Lung cancer and schwannoma--the pitfalls of positron emission tomography. *J Bras Pneumol*. 2014;40(3):319-21. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132014000300016>
7. Cuaron J, Dunphy M, Rimner A. Role of FDG-PET scans in staging, response assessment, and follow-up care for non-small cell lung cancer. *Front Oncol*. 2013;2:208. <http://dx.doi.org/10.3389/fonc.2012.00208>
8. Chao F, Zhang H. PET/CT in the Staging of the Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Biomed Biotechnol*. 2012;2012:783739. <http://dx.doi.org/10.1155/2012/783739>
9. Chansky K, Sculier JP, Crowley JJ, Giroux D, Van Meerbeeck J, Goldstraw P, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Staging Project: prognostic factors and pathologic TNM stage in surgically managed non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2009;4(7):792-801. <http://dx.doi.org/10.1097/JTO.0b013e3181a7716e>
10. Tsim S, O'Dowd CA, Milroy R, Davidson S. Staging of non-small cell lung cancer (NSCLC): a review. *Respir*

- Med. 2010;104(12):1767-74. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2010.08.005>
11. Duysinx B, Corhay JL, Larock MP, Withofs N, Bury T, Hustinx R, et al. Contribution of positron emission tomography in pleural disease. *Rev Mal Respir.* 2010;27(8):e47-53. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmr.2009.12.003>
 12. Sahiner I, Vural GU. Positron emission tomography/computerized tomography in lung cancer. *Quant Imaging Med Surg.* 2014;4(3):195-206. <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2223-4292.2014.03.05>
 13. Hellwig D, Baum RP, Kirsch C. FDG-PET, PET/CT and conventional nuclear medicine procedures in the evaluation of lung cancer: a systematic review. *Nuklearmedizin.* 2009;48(2):59-69. <http://dx.doi.org/10.3413/nukmed-0217>
 14. Rankin S. PET/CT for staging and monitoring non small cell lung cancer. *Cancer Imaging.* 2008;8 Spec No A:S27-31.
 15. Nomori H, Ohba Y, Yoshimoto K, Shibata H, Shiraishi K, Mori T. Positron emission tomography in lung cancer. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;57(4):184-91. <http://dx.doi.org/10.1007/s11748-008-0371-3>
 16. Taus Á, Aguiló R, Curull V, Suárez-Piñera M, Rodríguez-Fuster A, Rodríguez de Dios N, et al. Impact of 18F-FDG PET/CT in the treatment of patients with non-small cell lung cancer. *Arch Bronconeumol.* 2014;50(3):99-104. <http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2013.09.017>
 17. Broderick SR, Patterson GA. Performance of integrated positron emission tomography/computed tomography for mediastinal nodal staging in non-small cell lung carcinoma. *Thorac Surg Clin.* 2013;23(2):193-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.thorsurg.2013.01.014>
 18. Goldstraw P, Ball D, Jett JR, Le Chevalier T, Lim E, Nicholson AG, et al. Non-small-cell lung cancer. *Lancet.* 2011;378(9804):1727-40. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)62101-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)62101-0)
 19. De Ruyscher D, Nestle U, Jeraj R, Macmanus M. PET scans in radiotherapy planning of lung cancer. *Lung Cancer.* 2012;75(2):141-5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.lungcan.2011.07.018>
 20. Zheng Y, Sun X, Wang J, Zhang L, Di X, Xu Y. FDG-PET/CT imaging for tumor staging and definition of tumor volumes in radiation treatment planning in non-small cell lung cancer. *Oncol Lett.* 2014;7(4):1015-20. <http://dx.doi.org/10.3892/ol.2014.1874>
 21. Skoura E, Datseris IE, Platis I, Oikonomopoulos G, Syrigos KN. Role of positron emission tomography in the early prediction of response to chemotherapy in patients with non--small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer.* 2012;13(3):181-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clcc.2011.05.004>
 22. Behzadi A, Ung Y, Lowe V, Deschamps C. The role of positron emission tomography in the management of non-small cell lung cancer. *Can J Surg.* 2009;52(3):235-42.
 23. Langer A. A systematic review of PET and PET/CT in oncology: a way to personalize cancer treatment in a cost-effective manner? *BMC Health Serv Res.* 2010;10:283. <http://dx.doi.org/10.1186/1472-6963-10-283>
 24. Cao JQ, Rodrigues GB, Louie AV, Zaric GS. Systematic review of the cost-effectiveness of positron-emission tomography in staging of non--small-cell lung cancer and management of solitary pulmonary nodules. *Clin Lung Cancer.* 2012;13(3):161-70. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clcc.2011.09.002>
 25. Joyce EA, Kavanagh J, Sheehy N, Beddy P, O'Keefe SA. Imaging features of extrapulmonary small cell carcinoma. *Clin Radiol.* 2013;68(9):953-61. <http://dx.doi.org/10.1016/j.crad.2013.04.006>
 26. Shon IH, O'doherty MJ, Maisiey MN. Positron emission tomography in lung cancer. *Semin Nucl Med.* 2002;32(4):240-71. <http://dx.doi.org/10.1053/snuc.2002.126059>
 27. Truong MT, Viswanathan C, Erasmus JJ. Positron Emission Tomography/Computed Tomography in Lung Cancer Staging, Prognosis, and Assessment of Therapeutic Response. *J Thorac Imaging.* 2011;26(2):132-46. <http://dx.doi.org/10.1097/RTI.0b013e3182128704>
 28. Opoka L, Kunikowska J, Podgajny Z, Szołkowska M, Błasinska-Przerwa K, Burakowska B, et al. Accuracy of FDG PET/CT in the evaluation of solitary pulmonary lesions - own experience. *Pneumonol Alergol Pol.* 2014;82(3):198-205.
 29. Allen TL, Kendi AT, Mitiek MO, Maddaus MA. Combined contrast-enhanced computed tomography and 18-fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography in the diagnosis and staging of non-small cell lung cancer. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;23(1):43-50. <http://dx.doi.org/10.1053/j.semctvs.2011.05.003>
 30. Revel MP, Carette MF, Torrent M, Trédaniel J. Diagnosis and standardized report for non-small cell lung cancer. *Diagn Interv Imaging.* 2014;95(7-8):727-38. <http://dx.doi.org/10.1016/j.diii.2014.06.007>

Uso de sirolimo no tratamento de linfangioleiomiomatose: resposta favorável em pacientes com diferentes manifestações extrapulmonares*

Use of sirolimus in the treatment of lymphangioleiomyomatosis: favorable responses in patients with different extrapulmonary manifestations

Carolina Salim Gonçalves Freitas¹, Bruno Guedes Baldi², Mariana Sponholz Araújo¹, Glaucia Itamaro Heiden¹, Ronaldo Adib Kairalla³, Carlos Roberto Ribeiro Carvalho⁴

Resumo

Objetivo: A linfangioleiomiomatose (LAM) é uma doença rara que é atualmente considerada uma neoplasia de baixo grau com potencial metastático e evolução variável. Os inibidores de *mammalian target of rapamycin* (mTOR), como o sirolimo e o everolimo, recentemente se tornaram uma opção para o tratamento de pacientes com LAM, especialmente daqueles com manifestações extrapulmonares. O objetivo deste estudo foi descrever quatro casos de pacientes com LAM no Brasil que apresentaram melhora, especialmente das manifestações extrapulmonares, após tratamento com sirolimo (em doses de 1-4 mg/dia). **Métodos:** Descrevemos quatro casos de pacientes com LAM e diferentes manifestações extrapulmonares tratados com sirolimo. **Resultados:** Após o tratamento com sirolimo por 12 meses, um paciente apresentou resolução do quilotórax de difícil manejo, um paciente teve redução significativa do volume do angiomiolipoma renal, e uma paciente apresentou regressão importante de linfangioleiomiomas retroperitoneais e linfonodomegalias abdominais. Após tratamento com sirolimo por 6 meses, um paciente apresentou redução significativa de volumoso linfangioleiomioma retroperitoneal. **Conclusões:** Nossos achados confirmam que os inibidores de mTOR são benéficos para pacientes com LAM, especialmente para aqueles com manifestações extrapulmonares, tais como angiomiolipomas renais, linfangioleiomiomas e derrames de origem quilosa. Entretanto, alguns pontos, tais como a dose ideal, a duração do tratamento e os efeitos adversos em longo prazo, ainda precisam ser esclarecidos para que os inibidores de mTOR possam ser incorporados na abordagem da LAM.

Descritores: Neoplasias; Linfangioleiomiomatose/terapia; Serina-treonina quinases TOR; Sirolimo.

Introdução

A linfangioleiomiomatose (LAM) é uma doença rara de etiologia indeterminada; acomete principalmente mulheres em idade reprodutiva, e sua prevalência é de cerca de 1/1.000.000 habitantes. A LAM pode ocorrer isoladamente ou com o complexo de esclerose tuberosa (CET).⁽¹⁻³⁾ A doença é caracterizada por proliferação de

células atípicas (células de LAM) que exibem características de neoplasia de baixo grau, com potencial metastático, levando a obstrução vascular e brônquica e formação de cistos.⁽⁴⁻⁸⁾

As principais manifestações clínicas da LAM são dispneia progressiva aos esforços, tosse seca, pneumotórax espontâneo recorrente, quilotórax

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

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

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

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

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

Endereço para correspondência: Carolina Salim Gonçalves Freitas. Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração – InCor – Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Avenida Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44, 8º andar, bloco 2, CEP 05403-900, São Paulo, SP, Brasil.

Tel. 55 11 2661-5191. Fax: 55 11 2661-5695. E-mail: carolinasalim@gmail.com

Apoio financeiro: Nenhum.

Recebido para publicação em 13/01/2015. Aprovado, após revisão, em 8/4/2015.

e hemoptise.^(1,3,9) Podem surgir angiomiolipomas renais e linfangioleiomiomas. Na TC de tórax, o achado característico é a presença de cistos pulmonares difusos com paredes regulares e finas. Embora os testes de função pulmonar possam ser normais, pode ocorrer declínio progressivo e variável da função pulmonar ao longo do tempo. Redução da DLCO é a alteração mais frequente e, na espirometria, mais comumente se observa padrão de obstrução ao fluxo aéreo, além de aprisionamento aéreo, inclusive com possibilidade de resposta positiva ao teste de broncodilatação em até 25% dos casos.⁽¹⁰⁻¹²⁾

O diagnóstico definitivo de LAM baseia-se no seguinte^(3,6):

- achados característicos na TCAR de tórax, ou seja, cistos pulmonares difusos e com paredes regulares, associados a angiomiolipoma renal, derrame pleural/ascite quilosa, linfangioleiomioma/envolvimento ganglionar ou diagnóstico definitivo ou provável de CET
- presença de cistos pulmonares compatíveis com LAM na TCAR de tórax e achados patológicos de LAM em amostra de tecido pulmonar obtida preferencialmente por meio de biópsia cirúrgica

A dosagem sérica de VEGF-D, um marcador de linfangiogênese, tem ganhado espaço no auxílio ao diagnóstico, bem como na avaliação da progressão da doença. Atualmente, considera-se que achados de TC de tórax compatíveis com LAM associados à elevação do VEGF-D são suficientes para o diagnóstico da doença.^(13,14)

A evolução da LAM é bastante variável, indo desde pacientes assintomáticas até pacientes com insuficiência respiratória progressiva com necessidade de transplante pulmonar. A sobrevida em estudos recentes tem se mostrado melhor que a descrita previamente; um estudo recente conduzido em nosso meio demonstrou que ela chega a 90% em cinco anos.⁽¹⁵⁾

Diversos medicamentos já foram utilizados na tentativa de controlar a LAM. Os inibidores de metaloproteínases de matriz, tais como a doxíciclina, e o bloqueio hormonal apresentaram resultados controversos e não são recomendados para o tratamento da LAM.⁽¹⁶⁻¹⁹⁾ Atualmente, os inibidores de *mammalian target of rapamycin* (mTOR, alvo da rapamicina em mamíferos), como o sirolimo e o everolimo, são promissores no tratamento da LAM, especialmente na melhora

das manifestações extrapulmonares e na estabilização ou eventualmente na melhora da função pulmonar.^(20,21)

O objetivo do presente estudo foi descrever uma série de casos de pacientes com LAM no Brasil que utilizaram sirolimo, com efeitos positivos especialmente nas manifestações extrapulmonares.

Série de casos

De um total de 10 pacientes com LAM em uso de sirolimo em nosso centro durante o estudo, descrevemos quatro casos de pacientes nos quais o medicamento foi utilizado fundamentalmente em virtude do acometimento extrapulmonar.

Caso 1

Uma paciente de 48 anos, tabagista (com carga tabágica de 15 anos-maço) foi internada com história de dispneia havia dois anos, com piora havia uma semana. Negava outras doenças. A paciente relatou que fora submetida a ooforectomia havia nove anos em virtude de um tumor benigno e a nefrectomia direita havia 6 meses em virtude de angiomiolipoma renal. Não apresentava história de exposição relevante. O exame físico revelou que a paciente estava emagrecida, com murmúrio vesicular abolido em todo o hemitórax direito e SpO₂ de 92% em ar ambiente. A radiografia de tórax revelou derrame pleural volumoso à direita (Figura 1). A paciente foi submetida a toracocentese, confirmando-se o diagnóstico de quilotórax. A prova de função pulmonar realizada após a drenagem revelou CVF de 3,12 l (100% do previsto), VEF₁ de 1,95 l (75% do previsto), VEF₁/CVF de 0,62, CPT de 5,27 l (92% do previsto) e DLCO de 15,41 ml/min/mmHg (65% do previsto; Tabela 1). A TC de tórax revelou cistos pulmonares difusos com paredes regulares. A paciente apresentou piora da dispneia e quilotórax de difícil manejo, mantendo-se um alto débito de drenagem a despeito do tratamento com nutrição parenteral total. Optou-se por iniciar tratamento com sirolimo (1 mg/dia). Observou-se resolução do quilotórax e estabilidade funcional após 12 meses de tratamento (Figura 1 e Tabela 1).

Caso 2

Uma paciente de 25 anos, com diagnóstico de LAM associada a CET, apresentava história de pneumotórax de repetição e pleurodese havia

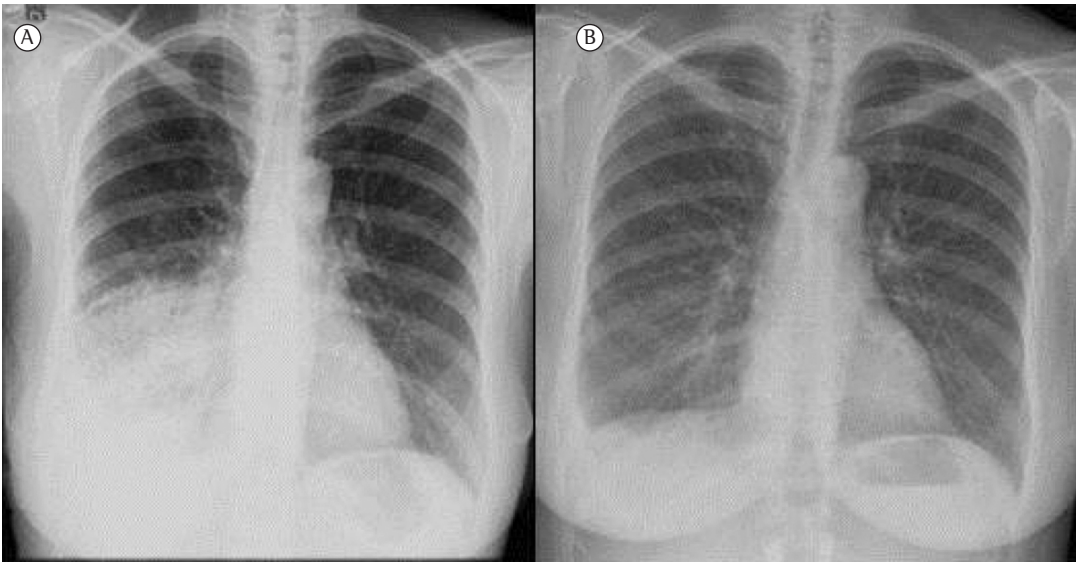


Figura 1 – Radiografia de tórax antes do tratamento com sirolimo (em A) e após 12 meses de tratamento com o medicamento (em B), mostrando a resolução do quilotórax.

Tabela 1 – Resultados da prova de função pulmonar antes e depois do tratamento com sirolimo.^a

Caso	CVF		VEF ₁		DLCO	
	pré-tratamento	pós-tratamento	pré-tratamento	pós-tratamento	pré-tratamento	pós-tratamento
1	3,12 (100)	3,22 (103)	1,95 (75)	2,0 (77)	15,41 (65) ^b	17,54 (74) ^b
3	2,36 (61)	3,53 (91)	1,49 (46)	2,02 (62)	-	-
4	3,96 (90)	3,92 (89)	3,37 (89)	3,4 (90)	20,12 (98) ^b	20,4 (99) ^b

^aValores expressos em l (% do previsto), exceto onde indicado. ^bValores expressos em ml/min/mmHg (% do previsto).

dois anos. Negava tabagismo e não apresentava história de exposição relevante. Em virtude do acometimento neurológico associado ao CET, a paciente apresentava crises convulsivas frequentes e déficit cognitivo. Apresentava ainda angiomiolipoma renal bilateral de grande volume, além de ter sido anteriormente submetida a nefrectomia parcial direita em virtude de hemorragia. A paciente usava goserelina e doxiciclina desde 2010 e apresentou aumento progressivo do tumor renal nos últimos dois anos. Optou-se por iniciar tratamento com sirolimo, inicialmente na dose de 6 mg/dia, com posterior redução para 2 mg/dia em virtude de náuseas e vômitos. Após 12 meses, observou-se redução significativa do tamanho do angiomiolipoma (de cerca de 20 cm, com massas confluentes, para cerca de 3 cm; Figura 2). Em virtude do déficit cognitivo, a paciente não foi submetida a avaliação funcional pulmonar.

Caso 3

Uma paciente de 26 anos, não tabagista, com dispneia aos esforços havia três anos,

apresentou piora aguda do quadro. Em 2011, foi identificado quilotórax volumoso, que não foi investigado na época. Após um ano, a paciente foi internada para investigação. As TCs de tórax e de abdome evidenciaram cistos difusos no parênquima pulmonar, além de volumosos linfangioleiomiomas retroperitoneais e linfonodomegalias abdominais. Confirmou-se o diagnóstico de LAM, e a prova de função pulmonar inicial apresentou os seguintes resultados: CVF de 2,36 l (61% do previsto), VEF₁ de 1,49 l (46% do previsto) e VEF₁/CVF de 0,63. Foi iniciado o tratamento com sirolimo (2 mg/dia) e, após 12 meses de tratamento, a paciente apresentou regressão significativa das massas retroperitoneais e abdominais (Figura 3), além de melhora da função pulmonar (Tabela 1).

Caso 4

Uma paciente de 37 anos, não tabagista, apresentava dor abdominal difusa. A paciente não apresentava sintomas respiratórios, história de exposição relevante ou doenças associadas.

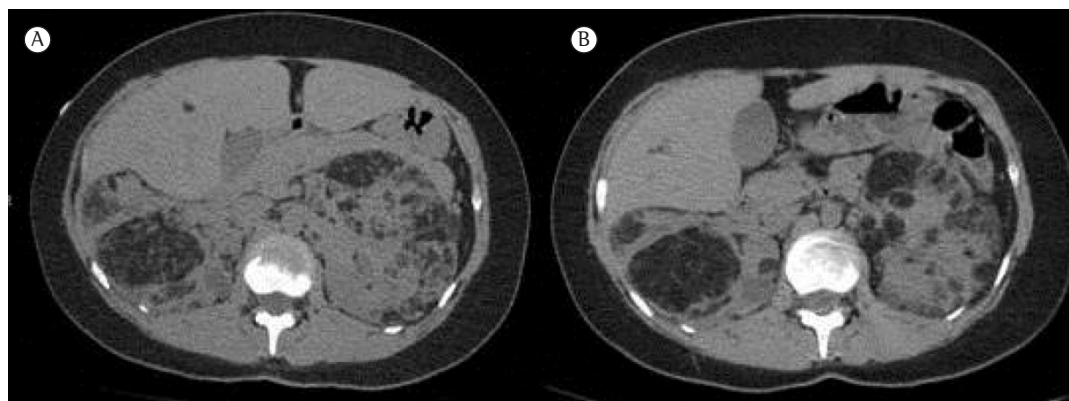


Figura 2 – TC de abdome antes do tratamento com sirolimo (em A) e após 12 meses de tratamento com o medicamento (em B), mostrando diminuição do volume dos angiomiolipomas renais bilaterais.

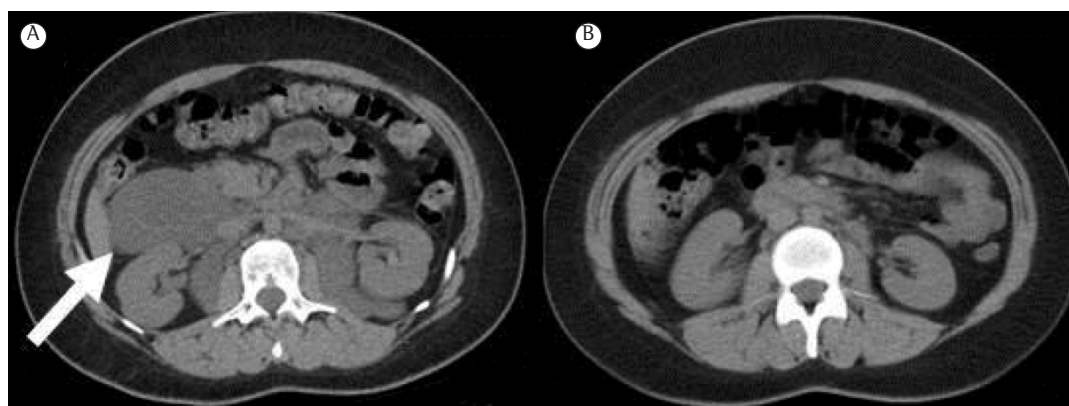


Figura 3 – TC de abdome antes do tratamento com sirolimo (em A) e após 12 meses de tratamento com o medicamento (em B), mostrando diminuição importante do volume dos linfangioleiomiomas retroperitoneais (seta branca).

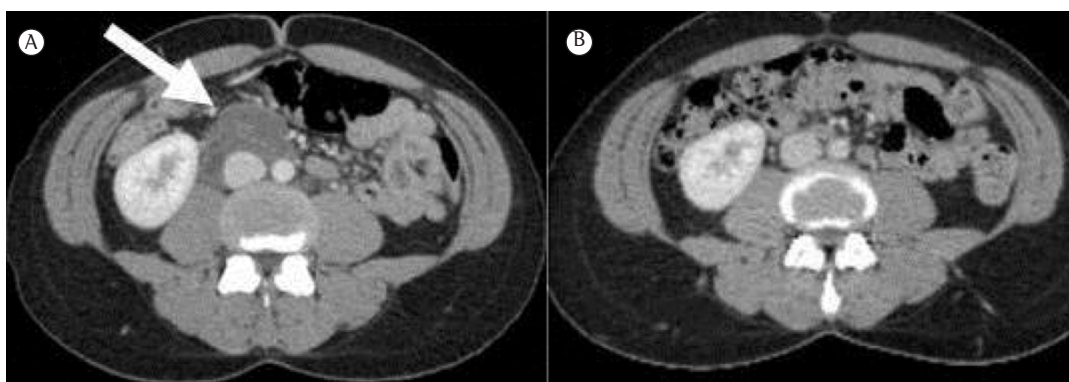


Figura 4 – TC de abdome antes do tratamento com sirolimo (em A) e após 6 meses de tratamento com o medicamento (em B), mostrando resolução de linfangioleiomioma abdominal (seta branca).

Durante a investigação, foi identificada uma massa retroperitoneal volumosa e heterogênea, de aproximadamente 18 cm de extensão. Realizou-se biópsia da massa abdominal, confirmando-se

o diagnóstico de linfangioleiomioma. A TC de tórax evidenciou cistos esparsos no parênquima pulmonar, ao passo que os resultados da prova de função pulmonar, incluindo a DLCO, foram

normais (Tabela 1). Foi iniciado o tratamento com sirolimo (2 mg/dia) devido à extensão da massa abdominal, com sintomas e risco de hemorragia. Após 6 meses de uso do medicamento, houve diminuição significativa do volume do linfangioleiomioma (Figura 4).

Discussão

Nos quatro casos de pacientes com LAM descritos acima, o uso de sirolimo (1-6 mg/dia) teve efeitos positivos, especialmente nas manifestações extrapulmonares, incluindo redução do volume de angiomiolipomas renais, de massas abdominais e de massas retroperitoneais, além de resolução do quilotórax.

Vários medicamentos já foram utilizados na tentativa de controlar a LAM, baseando-se nos diversos mecanismos envolvidos em sua fisiopatologia. A doxiciclina, apesar de sua ação no bloqueio de metaloproteinases, não é recomendada no momento, pois um estudo randomizado recente demonstrou ausência de efeito na função pulmonar.^(16,17) O bloqueio hormonal, com a utilização de progesterona e análogos de hormônio liberador de gonadotrofina, apresentou resultados controversos e também não é indicado no momento.^(18,19)

A mutação dos genes *TSC1* e *TSC2*, observada na LAM, está associada a desregulação e hiperativação da via do mTOR, que atua no controle da síntese proteica e do crescimento celular. Os inibidores de mTOR inibem a ativação e a proliferação de linfócitos T, que ocorrem em resposta ao estímulo de antígenos e de citocinas, ligando-se à proteína FKBP-12 para formar um complexo imunossupressor. Esse complexo liga-se ao mTOR, uma quinase regulatória importante, inibindo sua atividade, o que, em última análise, bloqueia a proliferação celular.

Evidências recentes têm demonstrado que os inibidores de mTOR são opções promissoras para pacientes com LAM e podem ser utilizados em casos de angiomiolipomas renais e linfangioleiomiomas de grande volume, bem como no controle do quilotórax e da ascite quilosa, além de serem benéficos para a função pulmonar, principalmente em pacientes com rápido declínio da capacidade respiratória e com limitação do fluxo aéreo não grave,^(20,22) como observado em nossa série de casos.

Embora o uso de sirolimo em pacientes com LAM seja promissor, algumas questões ainda

não estão plenamente definidas, tais como a necessidade de dosagem sérica da medicação (como ocorre em pacientes que receberam transplante renal ou pulmonar, por exemplo), o tempo de tratamento e sua segurança em longo prazo. Estudos recentes demonstraram que é possível usar a droga em doses mais baixas, a fim de reduzir os efeitos adversos, sem comprometer a resposta favorável.⁽²³⁾ Habitualmente, utilizam-se doses de 1 a 2 mg/dia; porém, em casos de angiomiolipomas renais volumosos, podem ser utilizadas doses iniciais maiores. Um estudo realizado por Yao et al. demonstrou que os efeitos favoráveis do sirolimo na função pulmonar mantiveram-se após um período prolongado de tratamento (cerca de três anos e meio) e que, embora sejam comuns os efeitos adversos, tais como hipercolesterolemia, aumento de infecções do trato respiratório, diarreia, estomatite, acne e outras alterações cutâneas, eles geralmente são de leve intensidade e não determinam a interrupção do tratamento.⁽²⁴⁾ Entretanto, ainda não está completamente estabelecido o risco de recidiva da doença após a suspensão da medicação.

Os inibidores de mTOR tornaram-se uma opção terapêutica importante em casos selecionados de LAM, especialmente em pacientes com manifestações extrapulmonares significativas, como angiomiolipomas renais, linfangioleiomiomas e derrames de origem quilosa. Entretanto, alguns pontos (tais como a dose ideal e a duração do tratamento) ainda precisam ser esclarecidos em estudos prospectivos futuros para que os inibidores de mTOR sejam definitivamente incorporados na abordagem da LAM.

Referências

1. Glassberg MK. Lymphangioleiomyomatosis. Clin Chest Med. 2004;25(3):573-82, vii. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccm.2004.05.003>
2. Johnson SR. Lymphangioleiomyomatosis. Eur Respir J. 2006;27(5):1056-65.
3. Johnson SR, Cordier JF, Lazor R, Cottin V, Costabel U, Harari S, et al. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis and management of lymphangioleiomyomatosis. Eur Respir J. 2010;35(1):14-26. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00076209>
4. Pacheco-Rodriguez G, Kristof AS, Stevens LA, Zhang Y, Crooks D, Moss J, Giles F. Filley Lecture. Genetics and gene expression in lymphangioleiomyomatosis. Chest. 2002;121(3 Suppl):56S-60S. http://dx.doi.org/10.1378/chest.121.3_suppl.56S
5. Matsui K, Beasley MB, Nelson WK, Barnes PM, Bechtle J, Falk R, et al. Prognostic significance of pulmonary lymphangioleiomyomatosis histologic score. Am

- J Surg Pathol. 2001;25(4):479-84. <http://dx.doi.org/10.1097/00000478-200104000-00007>
6. Pallisa E, Sanz P, Roman A, Majó J, Andreu J, Cáceres J. Lymphangioleiomyomatosis: pulmonary and abdominal findings with pathologic correlation. *Radiographics*. 2002;22 Spec No:S185-98. http://dx.doi.org/10.1148/radiographics.22.suppl_1.g02oc13s185
7. Hayashi T, Fleming MV, Stetler-Stevenson WG, Liotta LA, Moss J, Ferrans VJ, et al. Immunohistochemical study of matrix metalloproteinases (MMPs) and their tissue inhibitors (TIMPs) in pulmonary lymphangioleiomyomatosis (LAM). *Hum Pathol*. 1997;28(9):1071-8. [http://dx.doi.org/10.1016/S0046-8177\(97\)90061-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0046-8177(97)90061-7)
8. McCormack FX, Travis WD, Colby TV, Henske EP, Moss J. Lymphangioleiomyomatosis: calling it what it is: a low grade, destructive, metastasizing neoplasm. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(12):1210-2. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201205-0848OE>
9. Almoosa KF, Ryu JH, Mendez J, Huggins JT, Young LR, Sullivan EJ, et al. Management of pneumothorax in lymphangioleiomyomatosis: effects on recurrence and lung transplantation complications. *Chest*. 2006;129(5):1274-81. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.129.5.1274>
10. Yen KT, Putzke JD, Staats BA, Burger CD. The prevalence of acute response to bronchodilator in pulmonary lymphangioleiomyomatosis. *Respirology*. 2005;10(5):643-8. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1843.2005.00762.x>
11. Taveira-DaSilva AM, Hedin C, Stylianou MP, Travis WD, Matsui K, Ferrans VJ, et al. Reversible airflow obstruction, proliferation of abnormal smooth muscle cells, and impairment of gas exchange as predictors of outcome in lymphangioleiomyomatosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(6):1072-6. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.164.6.2102125>
12. Baldi BG, Albuquerque AL, Pimenta SP, Salge JM, Kairalla RA, Carvalho CR. Exercise performance and dynamic hyperinflation in lymphangioleiomyomatosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(4):341-8. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201203-0372OC>
13. Glasgow CG, Avila NA, Lin JP, Stylianou MP, Moss J. Serum vascular endothelial growth factor-D levels in patients with lymphangioleiomyomatosis reflect lymphatic involvement. *Chest*. 2009;135(5):1293-300. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.08-1160>
14. Young LR, Vandyke R, Gulleman PM, Inoue Y, Brown KK, Schmidt LS, et al. Serum vascular endothelial growth factor-D prospectively distinguishes lymphangioleiomyomatosis from other diseases. *Chest*. 2010;138(3):674-81. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.10-0573>
15. Baldi BG, Freitas CS, Araújo MS, Dias OM, Pereira DA, Pimenta SP, et al. Clinical course and characterisation of lymphangioleiomyomatosis in a Brazilian reference centre. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2014;31(2):129-35.
16. Chang WY, Cane JL, Kumaran M, Lewis S, Tattersfield AE, Johnson SR. A 2-year randomised placebo-controlled trial of doxycycline for lymphangioleiomyomatosis. *Eur Respir J*. 2014;43(4):1114-23. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00167413>
17. Pimenta SP, Baldi BG, Kairalla RA, Carvalho CR. Doxycycline use in patients with lymphangioleiomyomatosis: biomarkers and pulmonary function response. *J Bras Pneumol*. 2013;39(1):5-15. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132013000100002>
18. Baldi BG, Medeiros Junior P, Pimenta SP, Lopes RI, Kairalla RA, Carvalho CR. Evolution of pulmonary function after treatment with goserelin in patients with lymphangioleiomyomatosis. *J Bras Pneumol*. 2011;37(3):375-9. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132011000300015>
19. Harari S, Cassandro R, Chiodini I, Taveira-DaSilva AM, Moss J. Effect of a gonadotrophin-releasing hormone analogue on lung function in lymphangioleiomyomatosis. *Chest*. 2008;133(2):448-54. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.07-2277>
20. McCormack FX, Inoue Y, Moss J, Singer LG, Strange C, Nakata K, et al. Efficacy and safety of sirolimus in lymphangioleiomyomatosis. *N Engl J Med*. 2011;364(17):1595-606. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1100391>
21. Taveira-DaSilva AM, Hathaway O, Stylianou M, Moss J. Changes in lung function and chyloous effusions in patients with lymphangioleiomyomatosis treated with sirolimus. *Ann Intern Med*. 2011;154(12):797-805, W-292-3.
22. Neurohr C, Hoffmann AL, Huppmann P, Herrera VA, Ihle F, Leuschner S, et al. Is sirolimus a therapeutic option for patients with progressive pulmonary lymphangioleiomyomatosis? *Respir Res*. 2011;12:66. <http://dx.doi.org/10.1186/1465-9921-12-66>
23. Ando K, Kurihara M, Kataoka H, Ueyama M, Togo S, Sato T, et al. Efficacy and safety of low-dose sirolimus for treatment of lymphangioleiomyomatosis. *Respir Investig*. 2013;51(3):175-83. <http://dx.doi.org/10.1016/j.resinv.2013.03.002>
24. Yao J, Taveira-DaSilva AM, Jones AM, Julien-Williams P, Stylianou M, Moss J. Sustained effects of sirolimus on lung function and cystic lung lesions in lymphangioleiomyomatosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;190(11):1273-82. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201405-0918OC>

Formação de múltiplos nódulos pulmonares durante tratamento com leflunomida*

Formation of multiple pulmonary nodules during treatment with leflunomide

Gilberto Toshikawa Yoshikawa¹, George Alberto da Silva Dias¹, Satomi Fujihara¹,
Luigi Ferreira e Silva², Lorena de Britto Pereira Cruz³, Hellen Thais Fuzii⁴,
Roberta Vilela Lopes Koyama¹

Resumo

O comprometimento pulmonar é uma das manifestações extra-articulares da artrite reumatóide e pode ser devido à própria doença ou secundário às medicações utilizadas para seu tratamento. Este trabalho relata um caso de uma paciente de 60 anos de idade com diagnóstico de artrite reumatoide que evoluiu com múltiplos nódulos pulmonares durante o tratamento com leflunomida.

Descritores: Artrite reumatoide; Imunossupressores; Nódulo reumatoide; Pulmão.

Introdução

A artrite reumatoide (AR) é uma doença autoimune de etiologia desconhecida, caracterizada por poliartrite simétrica, podendo evoluir com deformidade e destruição das articulações.^(1,2) Quando compromete outros órgãos, a morbidade e a gravidade da doença são maiores, podendo diminuir a expectativa de vida em 5 a 10 anos.⁽¹⁾

As primeiras manifestações pulmonares foram descritas por Ellman e Ball,⁽³⁾ que descreveram fibrose pulmonar difusa em três pacientes com AR. Desde então, vários autores têm descrito a associação entre as manifestações pulmonares e a AR. Os fatores de risco para envolvimento pulmonar são: meia-idade, sexo masculino, artrite erosiva grave, títulos elevados de fator reumatóide, presença de nódulos subcutâneos, tabagismo, predisposição genética (HLA-DRB1) e outras manifestações extra-articulares da AR.^(4,5)

O envolvimento pulmonar é uma complicação grave da AR e pode se manifestar como uma doença das vias aéreas superiores, doença intersticial pulmonar, derrame pleural, bronquiólite obliterante, alveolite fibrosante, nódulos

reumatóides pulmonares, bronquiectasia, síndrome de Caplan, hemorragia pulmonar, pneumonia em organização, vasculites e infecções pulmonares.⁽⁶⁻⁹⁾

Relato de caso

Paciente branca, feminina, 60 anos, bibliotecária, natural e procedente de Belém (PA) com AR há aproximadamente 10 anos, de acordo com os critérios do *American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism* de 2010 para AR. Na ocasião do diagnóstico foi introduzido metotrexato, com aumento progressivo da dose até 15 mg/semana. Posteriormente, foi suspenso por intolerância gastrointestinal e, naquela ocasião, optou-se pela introdução da leflunomida (20 mg/dia) e deflazacorte (12 mg/dia). Durante esse período, evoluiu com melhora do quadro articular e, por conta própria, reduziu a leflunomida para 20 mg em dias alternados.

Há 8 anos, após trauma em região torácica, foi realizada radiografia de tórax como screening

1. Professor(a) Assistente. Universidade Federal do Pará, Belém (PA) Brasil.

2. Graduando em Medicina. Universidade Federal do Pará, Belém (PA) Brasil.

3. Professora Auxiliar. Universidade Federal do Pará, Belém (PA) Brasil.

4. Professora Adjunta II. Universidade Federal do Pará, Belém (PA) Brasil.

*Trabalho realizado na Universidade Federal do Pará, Belém (PA) Brasil.

Endereço para correspondência: Gilberto Yoshikawa. Avenida Senador Lemos, 443, Edifício Village Executive, sala 908/909, CEP 66050-000, Belém, PA, Brasil.

Tel. 55 91 3241-7905. E-mail: gyoshikawa@uol.com.br

Apoio financeiro: Nenhum.

Recebido para publicação em 8/5/2014. Aprovado, após revisão, em 24/11/2014.

para suspeita de fratura, sendo observado um nódulo pulmonar localizado na base pulmonar direita. A radiografia de tórax antes da introdução da leflunomida era normal. Baseando-se nesse achado, a paciente procurou um pneumologista, que prosseguiu na investigação. Os exames complementares revelavam: hemograma sem alteração; VHS de 65 mm/h; transaminases e escórias nitrogenadas normais; fator antinuclear negativo; PCR de 6,2 mg/l; sorologias para hepatites virais negativas; fator reumatoide positivo (443 UI/ml); anticorpo anticitoplasma de neutrófilos perinuclear e citoplasmático (p-ANCA e c-ANCA, do inglês *perinuclear* e *cytoplasmic antineutrophil cytoplasmic antibody*) negativos em várias ocasiões; broncoscopia normal com lavado broncoalveolar com ausência de bactérias pela bacterioscopia, culturas negativas e citologia oncótica com celularidade escassa e material com aspecto de autólise. A TC de tórax mostrou múltiplos nódulos pulmonares cavitados predominando em base pulmonar esquerda (Figura 1). A biópsia de um nódulo periférico evidenciou a presença de processo inflamatório agudo necrótico e supurativo. Nessa ocasião, optou-se pelo acompanhamento clínico e radiológico do caso.

Após cinco meses de acompanhamento dos nódulos pulmonares, a paciente evoluiu com dispneia aos grandes esforços acompanhada de tosse seca, sem febre. Uma nova broncoscopia evidenciou laringite e um nódulo na prega vocal direita. O aspecto endoscópico da árvore traqueobrônquica era normal; o lavado broncoalveolar apresentou pesquisa de BAAR negativa, bacterioscopia com frequentes bacilos gram-negativos (a cultura automatizada isolou

Klebsiella pneumoniae e *Pseudomonas fluorescens*), as culturas para micobactérias e fungos foram negativas, e a citologia oncótica indicou ausência de células neoplásicas. Naquela ocasião, foi instituída antibioticoterapia com clindamicina e fluconazol. Após broncoscopia com culturas negativas, introduziu-se prednisona (40 mg/dia) na tentativa de estabilizar o quadro. Entretanto, apesar da terapêutica instituída, nova TC de tórax evidenciou aumento dos nódulos pulmonares (Figura 2). Nesse momento, a paciente foi encaminhada para São Paulo para avaliação. Foi repetida a biópsia pulmonar (Figura 3) por videotoracoscopia, que demonstrou lesão inflamatória crônica, com centro exsudativo, em continuidade ao parênquima pulmonar (modificado por vasculite linfocitária), assim como cavitação central preenchida por exsudato fibrinoleucocitário e infiltrado linfocitário com tecido de granulação ao redor. As pesquisas de BAAR e de fungos foram negativas; a pesquisa de células neoplásicas foi negativa. Diante desse resultado, que afastou as hipóteses de doença neoplásica e infecciosa, optou-se pela suspensão da leflunomida. A corticoterapia sistêmica foi mantida, e introduziu-se azatioprina (1 mg/kg/dia). Após seis meses da suspensão da leflunomida, os nódulos pulmonares desapareceram. Até o momento, a paciente encontra-se fora de atividade de doença, em uso de abatacepte (500 mg/mês) e sem corticoterapia sistêmica há mais de um ano.

Discussão

Os nódulos reumatoides pulmonares são manifestações extra-articulares da AR.^(2,4) A

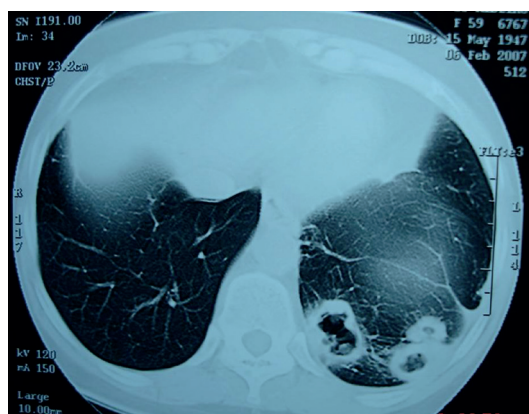


Figura 1 – TC de tórax mostrando opacidades nodulares cavitadas.

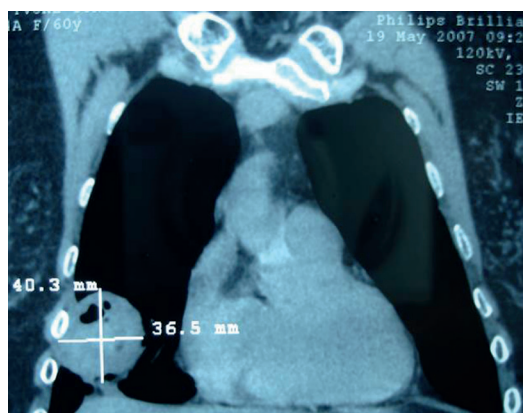


Figura 2 – TC de tórax mostrando opacidade nodular adjacente à superfície pleural, localizada no lobo inferior direito.

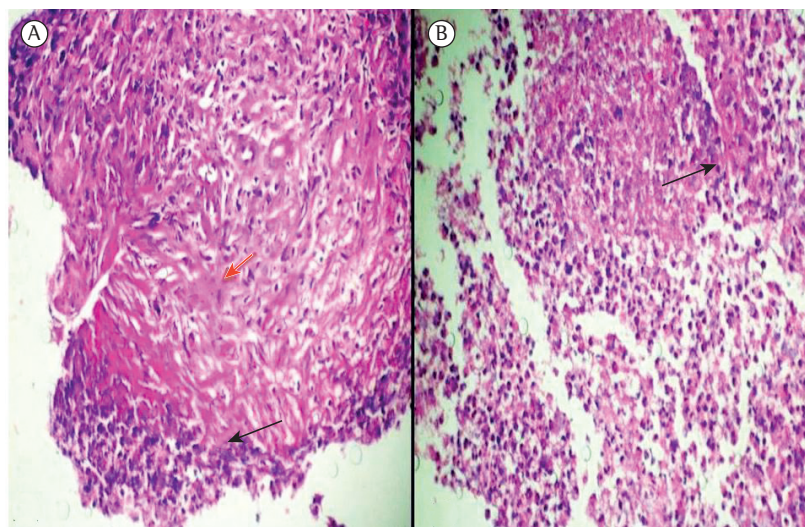


Figura 3 – Biópsia pulmonar. Em A, presença de fibrina e colágeno (seta vermelha), circundados por restos celulares (seta escura), com área de necrose. Em B, presença de infiltrado inflamatório, com células multinucleadas (seta escura) e presença de necrose central.

prevalência dos nódulos pulmonares varia: são detectados pela radiografia de tórax em apenas 1% dos pacientes com AR, enquanto na TCAR de tórax são identificados em até 20-22% e na biópsia pulmonar a céu aberto, em 32%.^(7,10-12)

Eles podem ser únicos ou múltiplos e variam de poucos milímetros até 7 cm de diâmetro. Na maioria das vezes, são assintomáticos ou produzem poucos sintomas pulmonares, embora possam causar tosse e escarros hemoptóicos, e tendem a comprometer ambos os pulmões. Localizam-se periféricamente, abaixo da pleura e podem escavar em aproximadamente um terço dos casos, causando hemoptises, fístulas broncopleurais, pneumotórax espontâneo, infecção secundária e abscesso.^(4,10,13)

O aparecimento de nódulos pulmonares em pacientes com AR é um problema diagnóstico, e as possibilidades de neoplasia maligna e tuberculose devem ser afastadas.^(10,13) Caracteristicamente, os nódulos que são decorrentes de neoplasia pulmonar são maiores que 10 mm de diâmetro e apresentam margens irregulares. Metástases também podem aparecer como múltiplos nódulos nos pulmões; porém, não foi observada nenhuma neoplasia primária no caso relatado.^(11,12,14)

Outras possibilidades diagnósticas são as infecções por micobactérias e fungos, que podem se manifestar como nódulos; contudo, a ausência de sintomas sistêmicos raramente é observada.⁽¹¹⁾

Um aspecto relevante no caso relatado é que os nódulos pulmonares, provavelmente, estavam relacionados ao uso da leflunomida, pois existem vários argumentos a favor dessa hipótese: a paciente em questão tinha história de AR de longa data, sem comprometimento pulmonar antes do tratamento com leflunomida; nódulos reumatoides pulmonares são menos frequentes em mulheres que em homens; nódulos pulmonares isolados podem aparecer durante o tratamento com leflunomida; e existem relatos de nódulos reumatoides periféricos e/ou pulmonares em pacientes em tratamento com leflunomida.^(8,15,16)

Referências

1. Zhu H, Deng FY, Mo XB, Qiu YH, Lei SF. Pharmacogenetics and pharmacogenomics for rheumatoid arthritis responsiveness to methotrexate treatment: the 2013 update. *Pharmacogenomics*. 2014;15(4):551-66. <http://dx.doi.org/10.2217/pgs.14.25>
2. Atzeni F, Boiardi L, Salli S, Benucci M, Sarzi-Puttini P. Lung involvement and drug-induced lung disease in patients with rheumatoid arthritis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2013;9(7):649-57. <http://dx.doi.org/10.1586/1744666X.2013.811173>
3. Ellman P, Ball RE. Rheumatoid disease with joint and pulmonary manifestations. *Br Med J*. 1948;2(4583):816-20. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.2.4583.816>
4. Chanin K, Vallejo-Manzur F, Sternbach GL, Fromm R, Varon J. Pulmonary manifestations of rheumatoid arthritis. *Hosp Physician*. 2001;37(7):23-8.
5. van Ede A, den Broeder A, Wagenaar M, van Riel P, Creemers MC. Etanercept-related extensive pulmonary nodulosis in a patient with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2007;34(7):1590-2.

6. Karadag F, Polatli M, Senturk T, Kacar F, Sen S, Cildag O. Cavitary necrobiotic nodule imitating malignant lung disease in a patient without articular manifestations of rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol*. 2003;9(4):246-52. <http://dx.doi.org/10.1097/01.rhu.0000081260.50171.bf>
7. Dawson JK, Graham DR, Lynch MP. Lung disease in patients with rheumatoid arthritis. *CPD Rheumatol*. 2002;3(2):38-42.
8. Gauhar UA, Gaffo AL, Alarcón GS. Pulmonary manifestations of rheumatoid arthritis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2007;28(4):430-40. <http://dx.doi.org/10.1055/s-2007-985664>
9. Rosa DJ, Paula EA, Bonfante HLM, Bonfante HL, Areal CE, Baião GS, et al. Accelerated nodulosis in rheumatoid arthritis during Leflunomide therapy [Article in Portuguese]. *Rev Bras Reumatol*. 2007;47(3):228-31. <http://dx.doi.org/10.1590/S0482-50042007000300015>
10. Burke GW, Carrington CB, Grinnan R. Pulmonary nodules and rheumatoid factor in the absence of arthritis. *Chest*. 1977;72(4):538-40. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.72.4.538>
11. Espinoza-Poblano E, Betancourt-Hernández L, Canizales-Cobos M, Careaga-Reyna G, Esparza-Pantoja J. Nódulos pulmonares necrobióticos en ausencia de artritis reumatoide. Reporte de un caso. *Neumol Cir Torax*. 2000;59(4):109-11.
12. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 10-2001. A 53-year-old woman with arthritis and pulmonary nodules. *N Engl J Med*. 2001;344(13):997-1004. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM200103293441308>
13. Kairalla RA. Manifestações pulmonares das doenças do tecido conectivo (DTC). In: Zamboni M, Pereira CAC, editors. *Pneumologia - Diagnóstico e Tratamento*. vol.1. São Paulo: Editora Atheneu; 2006. p. 235-44.
14. Alušik Š, Fanta J, Eis V, Mandys V, Pavlíček J. Formation of rheumatoid pulmonary nodules during the leflunomide treatment. *Case Rep Clin Pract Rev*. 2006;7(2):139-42.
15. Yachoui R, Ward C, Kreidy M. A rheumatoid nodule in an unusual location: mediastinal lymph node. *BMJ Case Rep*. 2013;2013. pii: bcr2013009516.
16. Rozin A, Yigla M, Guralnik L, Keidar Z, Vlodavsky E, Rozenbaum M, et al. Rheumatoid lung nodulosis and osteopathy associated with leflunomide therapy. *Clin Rheumatol*. 2006;25(3):384-8. <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-005-0024-1>

Aspergiloma pulmonar intracavitário: aspectos endoscópicos

Intracavitary pulmonary aspergilloma: endoscopic aspects

Evelise Lima¹, André Louis Lobo Nagy¹, Rodrigo Abensur Athanazio²

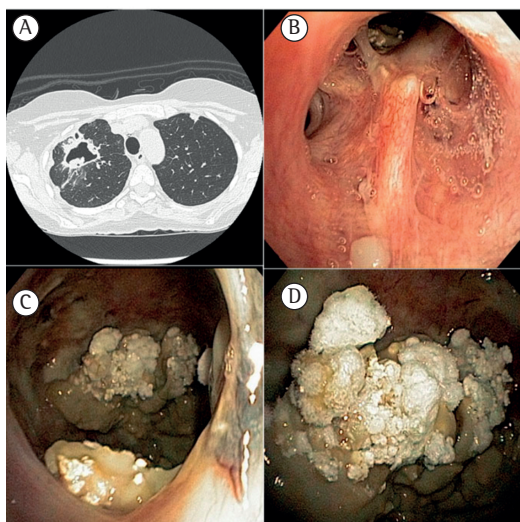


Figura 1 – Em A, TC de tórax com massa intracavitária sugestiva de *fungus ball*. Em B, óstio do lobo superior direito com destruição da arquitetura do segmento apical. Em C e D, massa esbranquiçada intracavitária com áreas necróticas e aspecto endoscópico sugestivo de infecção fúngica.

Paciente do sexo feminino, 49 anos, com diagnóstico de carcinoma de paratireoide desde 2007. Realizou tratamento cirúrgico e quimioterápico.

Após cinco anos, evoluiu com tosse e febre. Em TC de tórax foi observada lesão escavada de paredes finas no lobo superior direito. A broncoscopia com biópsia transbrônquica confirmou o diagnóstico de metástase pulmonar. Após tratamento com radioablação, manteve lesão escavada sequelar acompanhada radiologicamente.

Em TC de tórax de controle no ano de 2013, observou-se um aumento da lesão escavada, espessamento de suas paredes e imagem intracavitária sugestiva de bola fúngica.

A paciente foi submetida à nova broncoscopia, sendo visualizada alteração estrutural do segmento apical do lobo superior direito, com grande

cavidade contendo em seu interior massa extensa, irregular, vegetante, de coloração esbranquiçada.

Foram realizadas biópsias e lavado broncoalveolar que confirmaram o diagnóstico de infecção por *Aspergillus fumigatus*.

A paciente iniciou tratamento com antifúngico via oral e seguimento ambulatorial.

A aspergilose é uma doença multifacetada, cujas manifestações clínicas são determinadas pela resposta imune do hospedeiro; podem se apresentar de forma alérgica, saprofítica ou invasiva.

A aspergilose pulmonar invasiva emergiu como uma doença infecciosa de alta morbidade e mortalidade em imunodeprimidos e deve ser tratada precocemente. O voriconazol é indicado como tratamento de primeira escolha.

Em alguns casos pode ocorrer destruição parenquimatosa arquitetural extensa, permitindo a comunicação com a via aérea central e possibilitando a visualização endoscópica intracavitária; no entanto, esse é um achado raríssimo. Na literatura, os relatos de caso são limitados e citam os aspergilomas endobrônquicos. Endoscopicamente, massas esbranquiçadas de aspecto necrótico sugerem infecção fúngica. No entanto, o diagnóstico deve ser confirmado por documentação histopatológica e cultura positiva de material.

Leituras recomendadas

1. Schweer KE, Bangard C, Hekmat K, Cornely OA. Chronic pulmonary aspergillosis. *Mycoses*. 2014;57(5):257-70. <http://dx.doi.org/10.1111/myc.12152>
2. Patterson KC, Streck ME. Diagnosis and treatment of pulmonary aspergillosis syndromes. *Chest*. 2014;146(5):1358-68. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.14-0917>
3. Ma JE, Yun EY, Kim YE, Lee GD, Cho YJ, Jeong YY, et al. Endobronchial aspergilloma: report of 10 cases and literature review. *Yonsei Med J*. 2011;52(5):787-92. <http://dx.doi.org/10.3349/ymj.2011.52.5.787>

1. Médico(a) Assistente. Serviço de Endoscopia Respiratória, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

2. Médico Assistente. Serviço de Pneumologia, Instituto do Coração, hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Sinal do halo invertido em esquistossomose aguda

Reversed halo sign in acute schistosomiasis

Arthur Soares Souza Jr.¹, Antonio Soares Souza²,
Luciana Soares-Souza³, Gláucia Zanetti⁴, Edson Marchiori⁵

Ao Editor:

Um trabalhador rural de 35 anos de idade apresentava dispneia progressiva havia 15 dias. Nos últimos 5 dias, a dispneia havia sido acompanhada de tosse seca, mialgia, astenia e febre. O paciente também mencionou que havia nadado em águas naturais nos últimos 20 dias. O exame físico revelou hepatomegalia dolorosa leve e esplenomegalia. A radiografia de tórax mostrou infiltrados reticulonodulares bilaterais. A TCAR revelou áreas desiguais de atenuação em vidro fosco, espessamento irregular dos septos interlobulares, espessamento do interstício intralobular e pequenos nódulos confluentes. Halos invertidos nodulares (áreas arredondadas focais de opacidade em vidro fosco cercadas de anéis de consolidação mais ou menos completos) foram também observados nos lobos inferiores dos pulmões (Figura 1).

Exames de sangue revelaram leucocitose com eosinofilia. Os resultados do lavado broncoalveolar foram negativos. O paciente foi submetido a biópsia pulmonar a céu aberto. O exame histológico da amostra obtida por meio da biópsia revelou áreas de inflamação granulomatosa parenquimatosa, com aglomerados de histiócitos epitelioides, células gigantes e alguns eosinófilos. Além disso, essas áreas estavam cercadas de infiltrado crônico de células inflamatórias e numerosos ovos de esquistossomo (Figura 2). O diagnóstico final foi de esquistossomose aguda.

O paciente foi tratado com tiabendazol e oxamniquina, com melhora dos achados clínicos e de imagem ao longo dos dias seguintes. A TCAR realizada quatro meses após o tratamento não revelou alterações.

A esquistossomose é uma infecção helmíntica importante em regiões tropicais e subtropicais; estima-se que já tenha afetado 200 milhões de pessoas, com morbidade considerável e mortalidade ocasional.⁽¹⁻³⁾ Nessas regiões, tanto as populações nativas como os viajantes correm risco de infecção por *Schistosoma* spp.⁽²⁾ A infecção é adquirida por meio de contato direto com água doce contaminada.⁽²⁾ A propagação da infecção exige um hospedeiro intermediário – caracóis de água doce específicos para cada espécie de *Schistosoma* – cuja distribuição geográfica limita a distribuição do parasita.⁽³⁾ Os seres humanos são colonizados por três grandes espécies do parasita⁽¹⁾: *S. mansoni*, comum na África, no Oriente Médio e na América do Sul; *S. haematobium*, comum na África e no Oriente Médio; e *S. japonicum*, comum no Japão e na China.

A progressão da esquistossomose se dá em três fases, definidas pela migração do helminto: dermatite alérgica (cercariana), que ocorre durante a penetração de cercárias na pele; esquistossomose aguda, que ocorre durante a fase de oviposição; e esquistossomose crônica, causada pela formação de granulomas e fibrose ao redor dos ovos do helminto retidos na vasculatura pulmonar, o que pode resultar em arteriolite obliterante, hipertensão pulmonar e *cor pulmonale*.⁽¹⁾ Embora a apresentação clínica da esquistossomose aguda varie muito, a maioria dos indivíduos é assintomática. Os sintomas e sinais podem incluir febre, calafrios, fraqueza, perda de peso, cefaleia, náusea, vômito, diarreia, hepatomegalia e esplenomegalia. A doença é geralmente autolimitada, mas casos graves podem

1. Professor, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP – São José do Rio Preto, SP, Brasil

2. Professor Adjunto, Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP – São José do Rio Preto, SP, Brasil

3. Médica, Ultra X, São José do Rio Preto, SP, Brasil

4. Professora, Programa de Pós-Graduação em Radiologia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil; e Professora de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Petrópolis, Petrópolis, RJ, Brasil

5. Professor Titular Emérito, Universidade Federal Fluminense, Niterói, RJ, Brasil; e Professor Associado, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

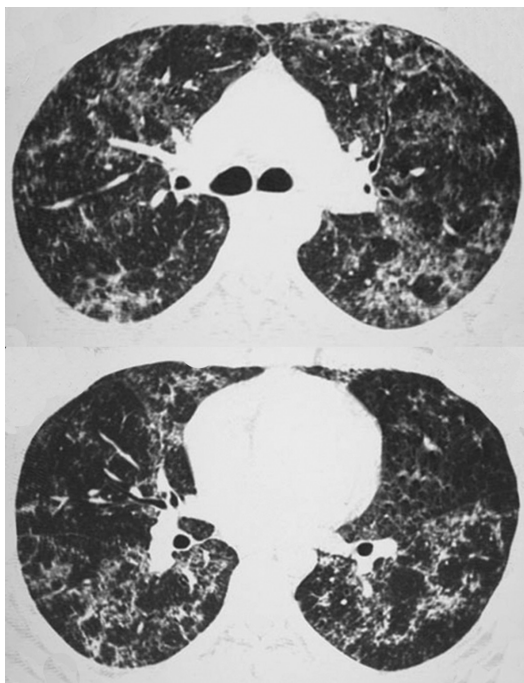


Figura 1 – TCAR mostrando áreas desiguais de atenuação em vidro fosco, pequenos nódulos e halos invertidos nodulares em ambos os lobos inferiores dos pulmões

resultar em morte.^(2,3) Pode haver eosinofilia pronunciada.⁽¹⁻³⁾

O diagnóstico de esquistossomose baseia-se em achados clínicos, na identificação de exposição a água contaminada em áreas endêmicas, na documentação de ovos nas fezes ou na sorologia positiva para *Schistosoma* sp.⁽⁴⁾ O diagnóstico e tratamento precoce da doença são importantes para evitar complicações tardias graves, tais como hipertensão pulmonar, *cor pulmonale* e fístulas arteriovenosas pulmonares.⁽¹⁾

O achado tomográfico mais comum em pacientes com esquistossomose pulmonar aguda é o de nódulos pulmonares pequenos (de 2 a 15 mm). Nódulos maiores são tipicamente cercados de sinais do halo. Também foram relatadas opacidades difusas, bilaterais, em vidro fosco com nódulos mal definidos. Linfonodopatia significativa e derrame pleural são achados muito raros.⁽¹⁻³⁾

Embora a pneumonia em organização seja considerada a causa mais frequente do sinal do halo invertido, aspectos morfológicos do halo, particularmente a presença de pequenos nódulos na parede ou no interior do halo invertido, são fortes indícios de um diagnóstico de doença granulomatosa ativa, especialmente tuberculose

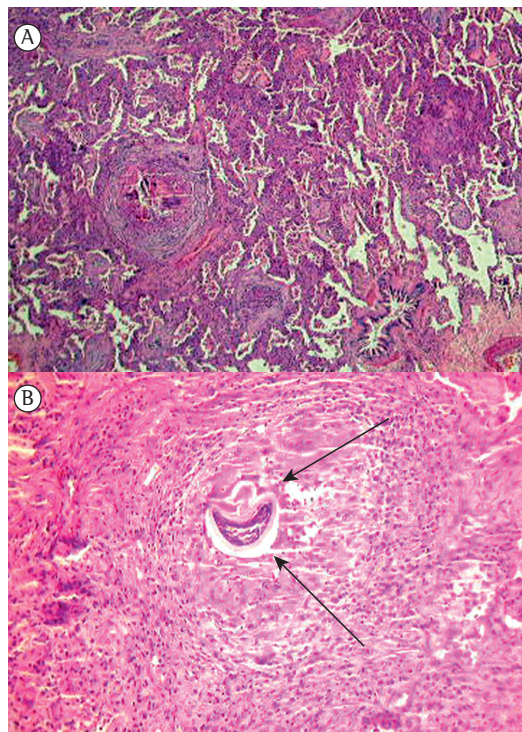


Figura 2 – Cortes histológicos: em A, áreas de inflamação granulomatosa e infiltração inflamatória dos septos alveolares (H&E; aumento: 40x); em B, ovos de esquistossomo (setas) dentro de um granuloma (H&E; aumento: 100x).

pulmonar ou sarcoidose pulmonar. A análise histopatológica já revelou a presença de granulomas na porção anelar do halo invertido ou dentro do halo.⁽⁴⁻⁶⁾ No presente caso, o sinal do halo invertido foi observado em um paciente com esquistossomose aguda.

Em suma, a esquistossomose deve ser levada em conta no diagnóstico diferencial de sinal do halo invertido nodular, particularmente em pacientes com história epidemiológica que sugira a presença da doença. No caso aqui apresentado, a análise de cortes histológicos mostrou que os nódulos estavam relacionados com a presença de granulomas.

Referências

1. Bastos Ade L, Brito IL. Acute pulmonary schistosomiasis: HRCT findings and clinical presentation. J Bras Pneumol. 2011;37(6):823-5. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132011000600018>
2. Soares Souza A Jr, Marchiori E, Maluf Cury P, Gasparetto EL, Escussato DL. Acute pulmonary schistosomiasis: correlation between the high-resolution CT and pathological findings [Article in Portuguese]. Rev Port Pneumol. 2007;13(5):741-4.

3. Nguyen LQ, Estrella J, Jett EA, Grunvald EL, Nicholson L, Levin DL. Acute schistosomiasis in nonimmune travelers: chest CT findings in 10 patients. *AJR Am J Roentgenol.* 2006;186(5):1300-3. <http://dx.doi.org/10.2214/AJR.05.0213>
4. Marchiori E, Zanetti G, Hochegger B, Irion KL. Re: Reversed halo sign: nodular wall as criteria for differentiation between cryptogenic organizing pneumonia and active granulomatous diseases. *Clin Radiol.* 2010;65(9):770-1. <http://dx.doi.org/10.1016/j.crad.2010.02.015>
5. Marchiori E, Zanetti G, Irion KL, Nobre LF, Hochegger B, Mançano AD, et al. Reversed halo sign in active pulmonary tuberculosis: criteria for differential diagnosis from cryptogenic organizing pneumonia. *AJR Am J Roentgenol.* 2011;197(6):1324-7. <http://dx.doi.org/10.2214/AJR.11.6543>
6. Marchiori E, Zanetti G, Hochegger B, Irion KL, Carvalho AC, Godoy MC. Reversed halo sign on computed tomography: state-of-the-art review. *Lung.* 2012;190(4):389-94. <http://dx.doi.org/10.1007/s00408-012-9392-x>

Carcinoma neuroendócrino de grandes células do pulmão diagnosticado a partir de múltiplas metástases cutâneas

Pulmonary large-cell neuroendocrine carcinoma presenting as multiple cutaneous metastases

Tiago Mestre¹, Ana Maria Rodrigues², Jorge Cardoso³

Ao Editor:

Descrevemos aqui o caso de um não fumante de 66 anos de idade com história de diabetes mellitus tipo 2, hipertensão e dislipidemia. O paciente foi encaminhado ao nosso hospital após o surgimento de quatro nódulos eritematosos dolorosos na face, couro cabeludo e tronco ao longo de um período de três semanas (Figura 1). A pesquisa de marcadores tumorais mostrou níveis elevados de procalcitonina (30,83 ng/ml; valor de referência, < 0,5 ng/ml), antígeno carboidrato 19-9 (2.700 U/ml; valor de referência, < 37 U/ml) e desidrogenase láctica (850 U/l; intervalo de referência, 313-618 U/l). O exame histopatológico dos dois nódulos revelou cordões e ninhos de grandes células pleomórficas com núcleos vesiculares e nucléolos proeminentes. Na análise imuno-histoquímica, as células tumorais mostraram-se positivas para cromogranina A, sinaptofisina e CD56 (Figura 2), e também para citoqueratina 7, enquanto foram negativas para CD20. A TC de tórax revelou uma massa de 4 cm no lobo inferior esquerdo (Figura 1). Os resultados da biópsia transbrônquica (por broncoscopia) confirmaram a hipótese diagnóstica de carcinoma neuroendócrino de grandes células (CNEGC) do pulmão. O paciente faleceu três meses após o diagnóstico.

As metástases cutâneas são um sinal de prognóstico ruim. Constituem o primeiro sinal de malignidade interna em apenas 0,8% dos casos. As neoplasias que se apresentam mais frequentemente como metástase cutânea são o câncer de mama em mulheres e o carcinoma de pulmão em homens. As metástases cutâneas podem ter uma multiplicidade de apresentações, sendo que os sítios mais frequentemente acometidos são o abdômen, o tórax, o couro cabeludo e a face.⁽¹⁾

Apenas 0,3% de todos os cânceres de pulmão são CNEGC, os quais raramente se apresentam como metástase cutânea. O típico paciente com CNEGC é do sexo masculino, é fumante e se encontra na sétima década de vida.⁽²⁾ Esse tipo de carcinoma tem evolução agressiva e produz metástases rapidamente. Porém, o CNEGC raramente se apresenta como síndromes endócrinas, metástases cutâneas ou envolvimento das estruturas vizinhas. Pode ocorrer nos pulmões, mamas, colo uterino, vesícula biliar, bexiga urinária e ovários, e também (raramente) no cólon.^(3,4) Há relato de apenas quatro casos de CNEGC apresentando-se como metástase cutânea, e a origem primária da neoplasia (pulmão, bexiga e reto, respectivamente) foi identificada em três desses casos.⁽³⁻⁵⁾ O caso no qual a origem não pôde ser identificada foi o único em que ocorreram múltiplas metástases cutâneas. Até onde sabemos, o nosso é o primeiro relato de múltiplas metástases cutâneas como sinal de apresentação de CNEGC do pulmão. Quando não há envolvimento extracutâneo, a excisão de metástases cutâneas de CNEGC deve ser considerada, pois poderia aumentar a sobrevida. Se há metástases internas, a quimioterapia deve ser considerada o tratamento de primeira linha, embora se tenha demonstrado que a mesma produz uma resposta fraca. A sobrevida após metástase cutânea varia de dois a cinco meses.⁽⁶⁾ É importante distinguir as metástases cutâneas de CNEGC do carcinoma de células de Merkel, uma lesão rara observada principalmente em áreas da pele que foram expostas ao sol.⁽³⁾ Neste, as células são geralmente menores e são positivas para citoqueratina 20.⁽³⁾

O caso aqui apresentado ajuda a esclarecer o comportamento biológico e o perfil imuno-

1. Residente em Dermatologia, Departamento de Dermatologia, Hospital Curry Cabral, Centro Hospitalar de Lisboa Central, Lisboa, Portugal

2. Consultora Sênior, Departamento de Dermatologia, Hospital Curry Cabral, Centro Hospitalar de Lisboa Central, Lisboa, Portugal

3. Diretor, Departamento de Dermatologia, Hospital Curry Cabral, Centro Hospitalar de Lisboa Central, Lisboa, Portugal

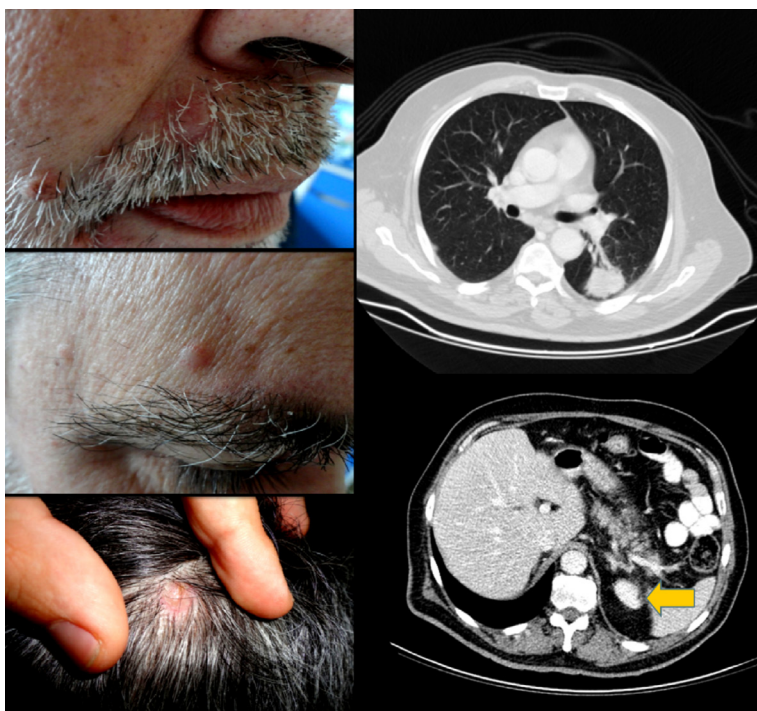


Figura 1 – Nódulos eritematosos dolorosos e eruptivos na face e couro cabeludo (fotografias à esquerda). A TC de tórax (à direita) revelou uma massa de 4 cm no lobo inferior esquerdo. Nota-se a presença de metástase na glândula suprarrenal esquerda (seta).

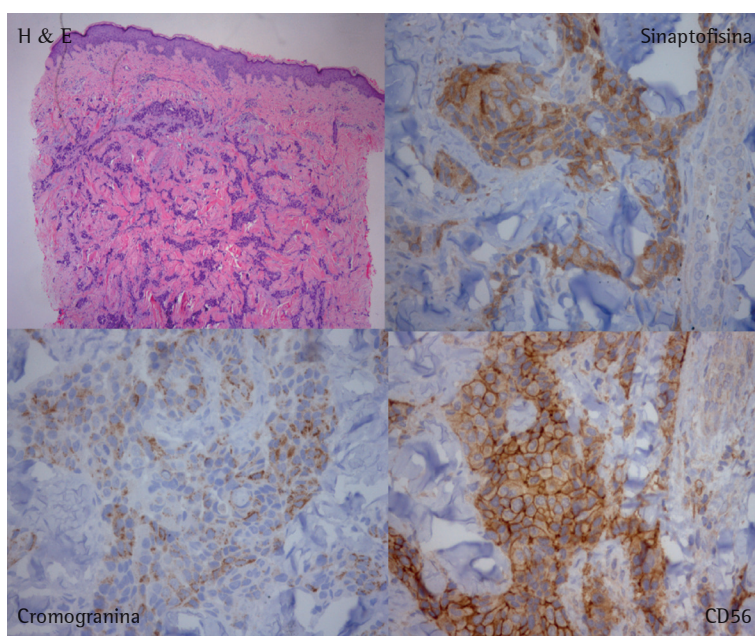


Figura 2 – Em cima, à esquerda, coloração histopatológica mostrando camadas de células tumorais pleomórficas com padrão de crescimento trabecular na derme (H&E; aumento, 100×). A coloração imuno-histoquímica para CD56 mostrou positividade para células tumorais em padrão citoplasmático (embaixo, à direita). As células tumorais foram focalmente positivas para cromogranina (embaixo, à esquerda) e sinaptofisina (em cima, à direita).

histoquímico do CNEGC do pulmão. Nossos achados também enfatizam a importância do reconhecimento precoce das metástases cutâneas para o diagnóstico preciso e o tratamento imediato e adequado.

Referências

1. Ardavanis A, Orphanos G, Ioannidis G, Rigatos G. Skin metastases from primary lung cancer. Report of three cases and a brief review. *In Vivo*. 2006;20(5):671-3.
2. Gustafsson BI, Kidd M, Chan A, Malfertheiner MV, Modlin IM. Bronchopulmonary neuroendocrine tumors. *Cancer*. 2008;113(1):5-21. <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.23542>
3. Shin MK, Choi CM, Oh YJ, Kim NI. CK20 Positive Large-cell Neuroendocrine Carcinoma Presenting with Skin Metastases. *Ann Dermatol*. 2011;23 Suppl 1:S20-4. <http://dx.doi.org/10.5021/ad.2011.23.S1.S20>
4. Yuan C, Keating B, Farricielli LA, Z Kuixing. Large-cell neuroendocrine carcinoma (LCNEC) without pulmonary symptoms diagnosed in a cutaneous metastasis. *Am J Case Rep*. 2014;15:97-102. <http://dx.doi.org/10.12659/AJCR.890094>
5. Lee WJ, Kim CH, Chang SE, Lee MW, Choi JH, Moon KC, et al. Cutaneous metastasis from large-cell neuroendocrine carcinoma of the urinary bladder expressing CK20 and TTF-1. *Am J Dermatopathol*. 2009;31(2):166-9. <http://dx.doi.org/10.1097/DAD.0b013e31818eba4c>
6. Beachkofsky TM, Wisco OJ, Osswald SS, Osswald MB, Hodson DS. Pulmonary cutaneous metastasis: a case report and review of common cutaneous metastases. *Cutis*. 2009;84(6):315-22.

Micobactérias não tuberculosas em espécimes respiratórios: significado clínico em um hospital terciário no norte de Portugal

Nontuberculous mycobacteria in respiratory specimens: clinical significance at a tertiary care hospital in the north of Portugal

Hans Dabó¹, Vanessa Santos¹, Anabela Marinho², Angélica Ramos³,
Teresa Carvalho³, Manuela Ribeiro³, Adelina Amorim²

Ao Editor:

As micobactérias não tuberculosas (MNT) são ubíquas no ambiente humano, sendo que mais de 150 espécies de MNT já foram descritas até hoje.⁽¹⁾ Quando inaladas por indivíduos suscetíveis, tais como os portadores de doenças pulmonares crônicas, as MNT podem levar a sintomas respiratórios crônicos, progressivos e às vezes fatais. Nas últimas três décadas, a incidência de isolamento de MNT em laboratório e de doenças pulmonares relacionadas vem aumentando, ultrapassando a da tuberculose em algumas áreas.^(1,2) Porém, é possível que o isolamento de MNT em espécimes respiratórios se deva à contaminação de espécimes ou à colonização transitória do paciente, não necessariamente indicando doença.⁽¹⁾

Relatamos aqui a incidência de isolamento de MNT no Serviço de Pneumologia do Centro Hospitalar de São João, um hospital universitário terciário localizado no Porto, segunda cidade mais populosa de Portugal. É o maior hospital da região norte e um dos três maiores do país. Analisamos retrospectivamente pacientes soronegativos para HIV nos quais MNT haviam sido isoladas em pelo menos um espécime respiratório entre janeiro de 2008 e dezembro de 2012. As amostras foram descontaminadas pelo método de N-acetil-L-cisteína-hidróxido de sódio e inoculadas em meio líquido Middlebrook 7H9 (BBL *Mycobacteria Growth Indicator Tube* [MGIT]; Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ, EUA), conforme as instruções do fabricante. As culturas positivas, incubadas e monitoradas em sistema automatizado de cultura (BACTEC MGIT

960; Becton Dickinson), foram examinadas por baciloscopia com coloração de Kinyoun para BAAR. Na presença de BAAR, utilizou-se o ensaio molecular para micobactérias comuns e espécies adicionais (GenoType *Mycobacterium* CM/AS; Hain Lifescience GmbH, Nehren, Alemanha). Foram coletados dados demográficos, clínicos, radiológicos e microbiológicos. A relevância clínica do isolamento em amostra respiratória foi definida segundo os atuais critérios da *American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America* (ATS/IDSA).⁽³⁾

Duzentos e dois pacientes foram incluídos neste estudo. Desses, 118 (58%) eram do sexo masculino. A média de idade foi de 64 anos (variação: 23-89 anos). Os principais fatores de risco identificados foram a doença pulmonar estrutural subjacente, tal como DPOC, em 73 pacientes (36%), bronquiectasias, em 62 (31%) e sequelas de tuberculose, em 40 (20%); e condições não pulmonares, tais como diabetes mellitus, em 18 pacientes (9%), doença do refluxo gastroesofágico, em 16 (8%) e uso de terapia de imunossupressão, em 12 (6%). Não havia disponibilidade de dados sobre exposição ambiental. Obteve-se um total de 407 isolados, sendo que as espécies foram identificadas em 378 (93%). Dos 407 isolados, 237 (58%) foram identificados como membros do complexo *Mycobacterium avium* (CMA) e 141 (35%) foram identificados como pertencentes a uma das outras 11 espécies de *Mycobacterium*, com os 29 restantes (7%) sendo identificados como micobactérias, mas não em nível de espécie (Tabela 1). Esses isolados foram obtidos de amostras de

1. Médico Interno. Serviço de Pneumologia, Centro Hospitalar de São João, EPE, Porto, Portugal.

2. Assistente Hospitalar. Serviço de Pneumologia, Centro Hospitalar de São João, EPE, Porto, Portugal.

3. Assistente Hospitalar. Serviço de Patologia Clínica, Centro Hospitalar de São João, EPE, Porto, Portugal.

Tabela 1 – Micobactérias não tuberculosas isoladas em espécimes respiratórios coletados de 202 pacientes.

Espécies de MNT	Número de isolados
CMA	237
<i>M. gordonae</i>	43
<i>M. peregrinum</i>	33
<i>M. chelonae</i>	26
<i>M. kansasii</i>	13
<i>M. abscessus</i>	12
<i>M. scrofulaceum</i>	8
<i>M. xenopi</i>	2
<i>M. malmoense</i>	1
<i>M. mucogenicum</i>	1
<i>M. lentiflavum</i>	1
<i>M. fortuitum</i>	1
<i>M. spp.</i>	29
TOTAL	407

MNT: micobactérias não tuberculosas; e CMA: complexo *Mycobacterium avium*.

escarro em 192 (95%) dos pacientes, de amostras de lavado brônquico em 13 (6%), de amostras de LBA em 7 (4%), de uma amostra de biópsia pulmonar em 1 (0,5%) e de uma amostra de aspirado gástrico em 1 (0,5%). O número de isolados aumentou a cada ano, de 52 em 2008 para 58 em 2009, 74 em 2010, 86 em 2011 e 137 em 2012. Dos 202 pacientes, 36 (18%) foram submetidos a tratamento para doença pulmonar relacionada a MNT, sendo que 32 (89%) deles preencheram os atuais critérios da ATS/IDSA para o diagnóstico. Entre os 36 pacientes tratados, a média de idade foi de 62 anos (intervalo: 32-89 anos) e 22 (61%) eram do sexo masculino. A doença pulmonar mais comum foi a DPOC, observada em 12 (33%) dos 36 pacientes, seguida de bronquiectasias, em 9 (25%), e sequelas de tuberculose, em 8 (22%). Houve 31 pacientes (86,1%) que apresentaram tosse, 29 (80,6%) que apresentaram produção de escarro e 23 (63,9%) que apresentaram dispneia. Os principais achados radiológicos foram bronquiectasias, nódulos e micronódulos. Entre os 36 pacientes tratados, as espécies de MNT identificadas foram CMA em 34 (94%), *M. kansasii* em 1 (3%) e *M. xenopi* em 1 (3%). Todos os pacientes foram tratados de acordo com as recomendações da ATS/IDSA.⁽³⁾ Os 34 pacientes com doença pulmonar causada pelo CMA foram tratados com rifampicina, etambutol e um macrolídeo (claritromicina ou azitromicina). O paciente com infecção pelo *M. kansasii* foi tratado com rifampicina, isoniazida

e etambutol. O paciente com infecção pelo *M. xenopi* foi tratado com rifampicina, etambutol e claritromicina. Após a conclusão do tratamento, houve recidiva em 5 (13,9%) dos 34 pacientes com infecção pelo CMA, sendo que 4 desses 5 haviam preenchido os critérios da ATS/IDSA. Em três desses casos, optou-se por submeter os pacientes a retratamento – 1 foi curado, 1 morreu de câncer de pulmão enquanto ainda estava em tratamento e 1 ainda está em tratamento no momento – e, em outro caso, optou-se por não tratar, pois o paciente havia sido diagnosticado com câncer avançado. Não houve recidiva em nenhum dos dois pacientes tratados para infecção por *M. kansasii* e *M. xenopi*, respectivamente. Em 2 (5,6%) dos 36 pacientes, houve reinfeção por outras espécies (*M. abscessus* e *M. scrofulaceum*, respectivamente) após a conclusão do tratamento, sendo que ambos os pacientes ainda estão em tratamento no momento.

Em Portugal, são escassos os estudos epidemiológicos. Em 2008, Marinho et al.⁽⁴⁾ publicaram um trabalho sobre 102 pacientes não infectados pelo HIV com MNT isoladas do sistema respiratório em nosso hospital ao longo de 7 anos (de 1997 a 2004). Naquele estudo, a maioria dos pacientes era do sexo masculino, a média de idade foi de 63 anos, e a maioria apresentava doença pulmonar subjacente, principalmente sequelas de tuberculose ou bronquiectasias. Os autores relataram que 16 (15,7%) dos pacientes foram tratados para doença pulmonar, sendo que 14 (88%) desses pacientes preencheram os critérios da ATS em uso na época.⁽⁴⁾ No presente estudo, identificamos quase o dobro desses pacientes ao longo de apenas 4 anos. O perfil demográfico de nossa amostra foi semelhante ao da amostra avaliada por Marinho et al.⁽⁴⁾ Em nosso estudo, as doenças pulmonares mais comuns foram DPOC e bronquiectasias. Embora os critérios utilizados para a definição de doença pulmonar tenham diferido entre os dois estudos, a proporção de pacientes tratados e dos que preencheram os respectivos critérios da ATS foi bastante semelhante. Em nosso estudo, as espécies de MNT mais frequentemente isoladas eram do CMA, o qual também apresentou a maior relevância clínica. Outros estudos realizados em Portugal também relataram o CMA como a espécie de MNT mais frequentemente isolada.⁽⁴⁻⁶⁾ Em um recente estudo epidemiológico mundial,⁽⁵⁾ as espécies de MNT mais frequentemente isoladas

foram *M. avium*, *M. gordonae*, *M. xenopi* e *M. fortuitum*. Em outro estudo de base hospitalar,⁽⁷⁾ 16% dos pacientes com MNT isoladas de espécimes respiratórios preencheram os atuais critérios da ATS/IDSA.

O rápido aumento da incidência de infecção por MNT em todo o mundo nos últimos anos provavelmente se deve à combinação de consciência crescente, melhoria das técnicas de cultura e moleculares para detecção de MNT, envelhecimento da população e aumento da prevalência de doenças pulmonares crônicas e de doenças que resultam em imunossupressão.^(1,2) Além disso, alguns autores sugerem que o declínio da incidência de tuberculose diminuiu a imunidade protetora antimicobacteriana cruzada associada à infecção por *M. tuberculosis*, o que de alguma forma promoveu um aumento da incidência de infecção por MNT.⁽²⁾

Nosso estudo apresenta algumas limitações. Como nossos dados foram coletados apenas de pacientes atendidos em um serviço de pneumologia, é possível que não sejam representativos da população em geral. O que nossos resultados indicam claramente é que as MNT são um problema emergente de saúde em nosso hospital e possivelmente na região norte de Portugal. Embora fosse aconselhável a realização de um estudo de base hospitalar para confirmação desses resultados e de estudos em maior escala para avaliação da magnitude do problema na região, os clínicos precisam estar cientes da

possibilidade de infecção por MNT, a qual pode ter consequências devastadoras para os pacientes se não for diagnosticada e tratada adequadamente.

Referências

1. Johnson MM, Odell JA. Nontuberculous mycobacterial pulmonary infections. *J Thorac Dis.* 2014;6(3):210-20. <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2013.12.24>
2. Kendall BA, Winthrop KL. Update on the epidemiology of pulmonary nontuberculous mycobacterial infections. *Semin Respir Crit Care Med.* 2013;34(1):87-94. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0033-1333567>
3. Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, Catanzaro A, Daley C, Gordin F, et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175(4):367-416. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200604-571ST>
4. Marinho A, Fernandes G, Carvalho T, Pinheiro D, Gomes I. Nontuberculous mycobacteria in non-AIDS patients. *Rev Port Pneumol.* 2008;14(3):323-37. [http://dx.doi.org/10.1016/S0873-2159\(15\)30241-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0873-2159(15)30241-5)
5. Hoefsloot W, van Ingen J, Andrejak C, Angeby K, Bauriaud R, Bemer P, et al. The geographic diversity of nontuberculous mycobacteria isolated from pulmonary samples: an NTM-NET collaborative study. *Eur Respir J.* 2013;42(6):1604-13. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00149212>
6. Amorim A, Macedo R, Lopes A, Rodrigues I, Pereira E. Non-tuberculous mycobacteria in HIV-negative patients with pulmonary disease in Lisbon, Portugal. *Scand J Infect Dis.* 2010;42(8):626-8. <http://dx.doi.org/10.3109/00365541003754485>
7. Panagiotou M, Papaioannou AI, Kostikas K, Paraskeua M, Velentza E, Kanellopoulou M, et al. The epidemiology of pulmonary nontuberculous mycobacteria: data from a general hospital in Athens, Greece, 2007-2013. *Pulm Med.* 2014;2014:894976. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/894976>

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.

Correspondência: Serão consideradas para publicação comentários e sugestões relacionadas a matéria anteriormente publicada, não ultrapassando 500 palavras no total.

Imagens em Pneumologia: o texto deve ser limitado ao máximo de 200 palavras, incluindo título, texto e até 3 referências. É possível incluir até o máximo de 3 figuras, considerando-se que o conteúdo total será publicado em apenas uma página.

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: Cileia 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: cileia38@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



Há 50 anos na Itália, nascia a marca Fluimucil e junto com ela uma nova classe terapêutica, a dos mucolíticos.

Alguns anos após o seu lançamento, Fluimucil tornou-se o principal produto da Zambon no mundo, permitindo-lhe expandir o seu mercado e tornar-se uma das maiores empresas farmacêuticas na Itália. Foram muitos sonhos realizados, muitos projetos patrocinados com a força que Fluimucil traz para a companhia até hoje.

A importância de Fluimucil ao longo do tempo é comprovada pela quantidade de pacientes tratados a cada ano, pela quantidade de prescrições médicas e, acima de tudo, pelas publicações médicas recentes envolvendo o produto. Todos estes fatores levaram Fluimucil à liderança mercadológica que contribuiu para o desenvolvimento contínuo de novos estudos. Isso mesmo! **Em 2014, foram dois novos estudos em DPOC com desfechos muito relevantes, que resultaram na inclusão do produto no principal guideline de tratamento da doença, o GOLD, em 2015.**

É por estas razões que temos aqui no Brasil um selo comemorativo com o símbolo do infinito. O que é infinito é para sempre, não tem fim. Pois para nós 50 anos representa apenas o começo e nós queremos muito mais!

*Obrigado por fazer parte
da construção desta marca!*

Fluimucil®
acetilcisteína



**APRESENTAÇÃO
EXCLUSIVA⁽³⁾**

**CONTÉM
ASPARTAME⁽²⁾**

1x AO DIA⁽²⁾



**RECOMENDAÇÃO NO GOLD PARA
TRATAMENTO FARMACOLÓGICO
DA DPOC – VERSÃO 2015⁽⁴⁾**

*outras apresentações disponíveis

FLUIMUCIL® ACETILCISTEÍNA É UM MEDICAMENTO. SEU USO PODE TRAZER RISCOS. PROCURE O MÉDICO E O FARMACEUTICO. LEIA A BULA.

Fluimucil®, acetilcisteína. Uso oral - Uso adulto: Comprimido efervescente 200 mg e 600 mg com 16 comprimidos efervescentes. **Indicações:** Dificuldade para expectorar e existência de muita secreção densa e viscosa, tais como: bronquite crônica e suas exacerbações, enfisema pulmonar, bronquite aguda, pneumonia, colapsos/atelectasias pulmonares, mucoviscidose/fibrose cística. Também é indicado como antídoto na intoxicação acidental ou voluntária por paracetamol. **Contraindicações:** Hipersensibilidade conhecida à acetilcisteína e/ou demais componentes de suas formulações. Fluimucil® comprimido efervescente: "Atenção fenilcetonúricos: contém fenilalanina". Estas substâncias podem causar reações alérgicas (possivelmente tardias). Registro MS.: 1.0084.0075

REFERÊNCIAS: 1. Documento interno: registro do produto Fluimucil na Itália, datado de 1965. 2. Bula do produto Fluimucil® Oral. 3. IMS PMB – produtos com a molécula acetilcisteína isolada na forma farmacêutica comprimidos efervescentes de 200mg e 600mg. Consulta em Janeiro de 2015. 4. Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of COPD. Updated January 2015. Pág. 36 Management Stable COPD

ATENDIMENTO AO CONSUMIDOR 0800.017.7011

203422 Anuncio Trade Fluimucil Mar/2015

**AO PERSISTIREM OS SINTOMAS
O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.**

Zambon
1906

Eventos 2015

NACIONAIS

XIX 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.smpct.org.br

8º Congresso do Centro-Oeste de Pneumologia e Tisiologia

Data: 26 e 27 de junho 2015

Local: Associação Médica de Brasília

Informações: sbdtd@amb.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 anormalias 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

