



Jornal Brasileiro de Pneumologia

Publicação Bimestral

J Bras Pneumol. v.41, número 4, p. 295-396 Julho/Agosto 2015

PUBLICAÇÃO OFICIAL DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

ASMA

Validação de escores de uso de dispositivos para inalação: valoração dos erros cometidos

DPOC

Análise de três diferentes fórmulas de predição de força muscular do quadríceps femoral em pacientes com DPOC

FIBROSE CÍSTICA

Melhora funcional em portadores de fibrose pulmonar idiopática submetidos a transplante pulmonar unilateral

IMAGEM

Alterações pulmonares induzidas pelo uso de cocaína: avaliação por TCAR de tórax

INTERSTÍCIO

Doença pulmonar em pacientes com artrite reumatoide: avaliação radiográfica e espirométrica

PEDIATRIA

Características clínicas de crianças e adolescentes brasileiros com asma grave resistente a terapia

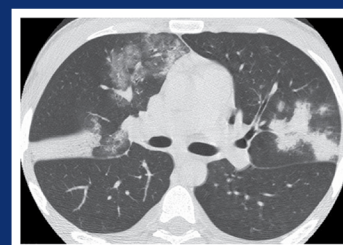
SONO

Distúrbios respiratórios do sono em pacientes com fibrose cística

TERAPIA INTENSIVA

Pico de fluxo de tosse reflexa como preditor de sucesso na extubação em pacientes neurológicos

DESTAQUE



PULMÃO DE CRACK

Free Full Text in English

www.jornaldepneumologia.com.br

A CIDADE MARAVILHOSA TE ESPERA DE BRAÇOS ABERTOS PARA NOSSO PRÓXIMO ENCONTRO

XXXVIII CONGRESSO BRASILEIRO DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA
IX CONGRESSO LUSO-BRASILEIRO DE PNEUMOLOGIA
XIV CONGRESSO BRASILEIRO DE ENDOSCOPIA RESPIRATÓRIA



XXXVIII Congresso Brasileiro de Pneumologia e Tisiologia
IX Congresso Luso-Brasileiro de Pneumologia
XIV Congresso Brasileiro de Endoscopia Respiratória

11 a 15 de outubro de 2016 • Riocentro, Rio de Janeiro/RJ

REALIZAÇÃO





Jornal Brasileiro de Pneumologia

Publicação Bimestral

J Bras Pneumol. v.41, número 4, p. 295-396 Julho/Agosto 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
Carlo 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 - Canadá
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 - Canadá
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
José Miguel Chatkin - Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre - RS
José Roberto de Brito Jardim - Universidade Federal de São Paulo, São Paulo - SP
José Roberto Lapa e Silva - Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro - RJ
Kevin Leslie - Mayo Clinic College of Medicine, Rochester, MN - USA
Luiz Eduardo Nery - Universidade Federal de São Paulo, São Paulo - SP
Marc Miravittles - Hospital Clinic, Barcelona - Espanha
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 - Canadá
Noé Zamel - University of Toronto, Toronto, ON - Canadá
Paul Noble - Duke University, Durham, NC - USA
Paulo Francisco Guerreiro Cardoso - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP
Paulo Pego Fernandes - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP
Peter J. Barnes - National Heart and Lung Institute, Imperial College, London - UK
Renato Sotto - Mayor - Hospital Santa Maria, Lisboa - Portugal
Richard W. Light - Vanderbilt University, Nashville, TN, USA
Rik Gosselink - University Hospitals Leuven - Bélgica
Robert Skomro - University of Saskatchewan, Saskatoon - Canadá
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: Mauricio Meireles Góes - MG, Alina Faria França de Oliveira - PE, Paulo Cesar de Oliveira - MG

COORDENADORES DOS DEPARTAMENTOS DA SBPT:

Ações Programáticas - Alcindo Cerci Neto - PR

Cirurgia Torácica - Darcy Ribeiro Pinto Filho - RS

Distúrbios Respiratórios do Sono - Marcelo Fouad Rabahi - GO

Endoscopia Respiratória - Mauro Musa Zamboni - RJ

Função Pulmonar - João Marcos Salge - SP

Imagem - Bruno Hochhegger - RS

Patologia Pulmonar - Ester Nei Aparecida Martins Coletta - SP

Pesquisa Clínica - Oliver Augusto Nascimento - SP

Pneumologia Pediátrica - Paulo Cesar Kussek - PR

Residência Médica - Alberto Cukier - SP

COORDENADORES DAS COMISSÕES CIENTÍFICAS DA SBPT:

Asma - Emilio Pizzichini - SC

Câncer Pulmonar - Teresa Yae Takagaki - SP

Circulação Pulmonar - Carlos Viana Poyares Jardim - SP

Doença Pulmonar Avançada - Dagoberto Vanoni de Godoy - RS

Doenças Intersticiais - José Antônio Baddini Martinez - SP

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

DPOC - Roberto Stirbulov - SP

Epidemiologia - Frederico Leon Arrabal Fernandes - SP

Fibrose Cística - Marcelo Bicalho de Fuccio - MG

Infeções Respiratórias e Micose - Mauro Gomes - SP

Pleura - Roberta Karla Barbosa de Sales - SP

Relações Internacionais - José Roberto de Brito Jardim - SP

Tabagismo - Luiz Carlos Corrêa da Silva - RS

Terapia Intensiva - Marco Antônio Soares Reis - MG

Tuberculose - Fernanda Carvalho de Queiroz Mello - RJ

SECRETARIA ADMINISTRATIVA DO JORNAL BRASILEIRO DE PNEUMOLOGIA

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

Assistente Editorial: Luana Maria Bernardes Campos. E-mail: jpnemo@jornaldepnemologia.com.br

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

Distribuição: Gratuita para sócios da SBPT e bibliotecas

Impresso em papel livre de ácidos

Atualmente disponível



Publicação Bimestral

J Bras Pneumol. v.41, número 4, p. 295-396 Julho/Agosto 2015

Sumário/Contents

EDITORIAL

295 - Tratamento da linfangioleiomiomatose e Camões
Treatment of lymphangioleiomyomatosis and Camões
 Rogério Rufino

297 - Avaliação da força do quadríceps como ferramenta para se estabelecer a conduta e o prognóstico em pacientes com DPOC
Assessing quadriceps muscle strength as a tool to determine the approach to and prognosis in COPD patients
 Luciana Dias Chiavegato

ARTIGOS ORIGINAIS / ORIGINAL ARTICLES

299 - Melhora funcional em portadores de fibrose pulmonar idiopática submetidos a transplante pulmonar unilateral
Functional improvement in patients with idiopathic pulmonary fibrosis undergoing single lung transplantation
 Adalberto Sperb Rubin, Douglas Zaione Nascimento, Letícia Sanchez, Guilherme Watte, Arthur Rodrigo Ronconi Holand, Derrick Alexandre Fassbind, José Jesus Camargo

305 - Análise de três diferentes fórmulas de predição de força muscular do quadríceps femoral em pacientes com DPOC
Analysis of three different equations for predicting quadriceps femoris muscle strength in patients with COPD
 Aline Gonçalves Nellessen, Leila Donária, Nidia Aparecida Hernandez, Fabio Pitta

313 - Validação de escores de uso de dispositivos para inalação: valoração dos erros cometidos
Validation of scores of use of inhalation devices: valuation of errors
 Letícia Zambelli-Simões, Maria Cleusa Martins, Juliana Carneiro da Cunha Possari, Greice Borges Carvalho, Ana Carla Carvalho Coelho, Sonia Lucena Cipriano, Regina Maria de Carvalho-Pinto, Alberto Cukier, Rafael Stelmach

323 - Alterações pulmonares induzidas pelo uso de cocaína: avaliação por TCAR de tórax
Cocaine-induced pulmonary changes: HRCT findings
 Renata Rocha de Almeida, Gláucia Zanetti, Arthur Soares Souza Jr., Luciana Soares de Souza, Jorge Luiz Pereira e Silva, Dante Luiz Escussato, Klaus Loureiro Irion, Alexandre Dias Mançano, Luiz Felipe Nobre, Bruno Hochhegger, Edson Marchiori

331 - Doença pulmonar em pacientes com artrite reumatoide: avaliação radiográfica e espirométrica
Pulmonary involvement in rheumatoid arthritis: evaluation by radiography and spirometry
 Alexandre Melo Kawassaki, Daniel Antunes Silva Pereira, Fernando Uliana Kay, Ieda Maria Magalhães Laurindo, Carlos Roberto Ribeiro Carvalho, Ronaldo Adib Kairalla

343 - Características clínicas de crianças e adolescentes brasileiros com asma grave resistente a terapia
Clinical characteristics of children and adolescents with severe therapy-resistant asthma in Brazil
 Andrea Mendonça Rodrigues, Cristian Roncada, Giovana Santos, João Paulo Heinzmann-Filho, Rodrigo Godinho de Souza, Mauro Henrique Moraes Vargas, Leonardo Araújo Pinto, Marcus Herbert Jones, Renato Tetelbom Stein, Paulo Márcio Pitrez



Sumário/Contents

351 - Distúrbios respiratórios do sono em pacientes com fibrose cística

Sleep-disordered breathing in patients with cystic fibrosis

Jefferson Veronezi, Ana Paula Carvalho, Claudio Ricachinsky, Anneliese Hoffmann, Danielle Yuka Kobayashi, Otavio Bejzman Piltcher, Fernando Antonio Abreu e Silva, Denis Martinez

358 - Pico de fluxo de tosse reflexa como preditor de sucesso na extubação em pacientes neurológicos

Reflex cough PEF as a predictor of successful extubation in neurological patients

Fernanda Machado Kutchak, Andressa Maciel Debesaitys, Marcelo de Mello Rieder, Carla Meneguzzi, Amanda Soares Skueresky, Luiz Alberto Forgiarini Junior, Marino Muxfeldt Bianchin

ARTIGO DE REVISÃO / REVIEW ARTICLE

365 - Identificação de mutações ativadoras no gene *EGFR*: implicações no prognóstico e no tratamento do carcinoma pulmonar de células não pequenas

Identifying activating mutations in the EGFR gene: prognostic and therapeutic implications in non-small cell lung cancer

Gabriel Lima Lopes, Edoardo Filippo de Queiroz Vattimo, Gilberto de Castro Junior

376 - Radioterapia estereotóxica extracraniana em câncer de pulmão: atualização

Stereotactic body radiotherapy in lung cancer: an update

Carlos Eduardo Cintra Vita Abreu, Paula Pratti Rodrigues Ferreira, Fabio Ynoe de Moraes, Wellington Furtado Pimenta Neves Jr, Rafael Gadia, Heloisa de Andrade Carvalho

EDUCAÇÃO EM IMAGEM / CONTINUING EDUCATION: IMAGING

388 - Consolidação densa

Dense consolidation

Edson Marchiori, Gláucia Zanetti, Bruno Hochhegger

SÉRIE DE CASOS / CASE SERIES

389 - Pneumonia por *Streptococcus pneumoniae* complicada por pericardite purulenta: uma série de casos

Streptococcus pneumoniae-associated pneumonia complicated by purulent pericarditis: case series

Catia Cillóniz, Ernesto Rangel, Cornelius Barlascini, Ines Maria Grazia Piroddi, Antoni Torres, Antonello Nicolini

IMAGENS EM PNEUMOLOGIA / IMAGES IN PULMONARY MEDICINE

395 - Embolia pulmonar por cimento ósseo

Pulmonary cement embolism

Manuel Lessa Ribeiro Neto, Marcel Lima Albuquerque, Daniela Barboza Santos Cavalcante, João Ricardo Maltez de Almeida

Tratamento da linfangioleiomiomatose e Camões

Treatment of lymphangioleiomyomatosis and Camões

Rogério Rufino¹

Em 1958, Laipply e Sherrick descreveram um caso de derrame quiloso e hiperplasia angiomatosa intratorácica, que seria posteriormente reconhecido como a primeira publicação a respeito da linfangioleiomiomatose (LAM).⁽¹⁾ Nesses 57 anos, muito foi somado ao conhecimento da LAM, que é uma doença crônica, multissistêmica, rara, de acometimento preferencial em mulheres, caracterizada pela formação de cistos (destruição pulmonar), derrame quiloso e lesões extrapulmonares como angiomiolipomas, tumores linfáticos e linfangioleiomiomas.⁽²⁾ A LAM pode ser classificada como uma doença autossômica dominante, causada pela mutação do *TSC1* ou *TSC2*, e apresentação clínica com déficit cognitivo, autismo, convulsões e lesões de hamartomas no cérebro, coração, pele, rim, olhos, pulmões ou fígado⁽²⁾; ou pode ser esporádica, em decorrência de mutação somática (sem transmissão para descendentes) no gene *TSC2*.⁽²⁾ Na sua patogenia, as células de LAM (células neoplásicas) possuem características de melanócitos e de células encontradas no músculo liso.⁽²⁾ A LAM é considerada uma neoplasia de baixo grau, destrutiva e com lesões metastáticas.⁽³⁾ O diagnóstico de LAM consegue ser estabelecido, em muitos casos, pelas seguintes características: cistos pulmonares com paredes finas na TCAR de tórax, história de esclerose tuberosa, LAM familiar ou pneumotórax; dosagem elevada de VEGF no sangue (≥ 800 pg/ml); presença de linfangioleiomiomas e angiomiolipomas na TC ou ressonância magnética de abdômen; derrame quiloso; ou presença de células de LAM e detecção de HMB-45 no material de biópsia pulmonar.⁽⁴⁾ O diagnóstico da LAM foi aprimorado nessas últimas décadas, e a proposta terapêutica foi modificada a partir de 2000, com a descrição da mutação do gene *TSC2*. A presença dessa mutação caracteriza-se com o aumento da síntese proteica e crescimento celular pela via de estimulação de *mammalian target of rapamycin* (mTOR).⁽⁵⁾ Medicamentos como o sirolimo ou everolimo foram avaliados para o uso na LAM, pois eles possuem

ação inibitória no mTOR, especificamente no complexo 1.⁽⁴⁾ Ou seja, eles poderiam reduzir ou controlar o excesso de estimulação desencadeado pelas mutações. Em 2008, publicou-se um estudo aberto no tratamento de LAM que evidenciava a redução de angiomiolipomas renais com o uso de sirolimo, assim como o retorno do crescimento tumoral após a sua suspensão.⁽⁵⁾ Atualmente, os inibidores de mTOR são considerados efetivos para as manifestações torácicas (quilotorax) e extratorácicas (angiomiolipoma) e auxiliares na estabilização da função pulmonar na LAM.⁽³⁾ Freitas et al.,⁽⁶⁾ na edição de maio-junho de 2015 do JBP, apresentam uma série de casos com manifestações extrapulmonares e a opção do uso de sirolimo para o controle da LAM. Os resultados são animadores, como demonstrado pelas imagens de redução do volume de angiomiolipomas renais, das massas abdominais e retroperitoneais e da resolução do quilotorax. Houve também a estabilização da função pulmonar. Essa primeira publicação brasileira demonstrou que o sirolimo é uma real opção terapêutica no controle da LAM. Outros aspectos questionados pelos autores e ainda sem resposta na literatura versam sobre a dosagem laboratorial de sirolimo, o tempo de uso e a segurança no longo prazo do tratamento.⁽⁶⁾ Temos então um período promissor de avanços na LAM. De fato, as doenças intersticiais, como a LAM, apresentam novidades terapêuticas. A fibrose pulmonar idiopática obteve um avanço terapêutico relevante recentemente com as primeiras drogas específicas para seu tratamento, aprovadas nos EUA: pirfenidona e nintedanibe.^(7,8) Na sarcoidose e na esclerose sistêmica, há novos medicamentos que estão sendo avaliados nos casos de refratariedade terapêutica.^(9,10) Além disso, o transplante de pulmão consolida-se como uma opção nas doenças intersticiais, como foi demonstrado no estudo de Rubin et al.,⁽¹¹⁾ publicado no presente número do JBP, cuja recuperação do volume pulmonar após o transplante pulmonar unilateral em pacientes com fibrose pulmonar idiopática foi, em média, de 620 ml no primeiro ano de seguimento, mas

¹ Disciplina de Pneumologia, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

a mortalidade antes de um ano de seguimento foi de 30%.

Estamos num processo de novos rumos terapêuticos. Assim, com os novos tratamentos das doenças intersticiais pulmonares, me referencio com o Canto VI de Os Lusíadas:

*Outras palavras tais lhe respondia
O Capitão, e logo, as velas dando,
Para as terras da Aurora se partia,
Que tanto tempo há já que vai buscando.
No piloto que leva não havia
Falsidade, mas antes vai mostrando
A navegação certa; e assim caminha
Já mais seguro do que dantes vinha.*
- Luís Vaz de Camões (1524 – 1579)

Referências

1. LAIPPLY TC, SHERRICK JC. Intrathoracic angiomatous hyperplasia associated with chronic chylothorax. *Lab Invest.* 1958;7(4):387-400.
2. Taveira-DaSilva AM, Moss J. Clinical features, epidemiology, and therapy of lymphangioleiomyomatosis. *Clin Epidemiol.* 2015;7:249-57. <http://dx.doi.org/10.2147/CLEP.S50780>
3. Xu KF, Lo BH. Lymphangioleiomyomatosis: differential diagnosis and optimal management. *Ther Clin Risk Manag.* 2014;10:691-700. <http://dx.doi.org/10.2147/TCRM.S50784>
4. Gupta N, Vassallo R, Wikenheiser-Brokamp KA, McCormack FX. Diffuse Cystic Lung Disease. Part I. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;191(12):1354-66. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201411-2094CI>
5. Bissler JJ, McCormack FX, Young LR, Elwing JM, Chuck G, Leonard JM, et al. Sirolimus for angiomatous complex or lymphangioleiomyomatosis. *N Engl J Med.* 2008;358(2):140-51. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa063564>
6. Freitas CS, Baldi BG, Araújo MS, Heiden GI, Kairalla RA, Carvalho CR. Use of sirolimus in the treatment of lymphangioleiomyomatosis: favorable responses in patients with different extrapulmonary manifestations. *J Bras Pneumol* 2015;41(3):275-80. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132015000004553>
7. King TE Jr, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, Fagan EA, Glaspole I, Glassberg MK, et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2014;370(22):2083-92. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1402582>
8. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2014;370(22):2071-82. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1402584>
9. Sweiss NJ, Lower EE, Mirsaeidi M, Dudek S, Garcia JG, Perkins D, et al. Rituximab in the treatment of refractory pulmonary sarcoidosis. *Eur Respir J.* 2014;43(5):1525-8. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00224513>
10. Bosello SL, De Luca G, Rucco M, Berardi G, Falcione M, Danza FM, et al. Long-term efficacy of B cell depletion therapy on lung and skin involvement in diffuse systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum.* 2015;44(4):428-36. <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2014.09.002>
11. Rubin AS, Nascimento DZ, Sanchez L, Watte G, Holand AR, Fassbind DA, et al. Functional improvement in patients with idiopathic pulmonary fibrosis undergoing single lung transplantation. *J Bras Pneumol.* 2015;41(4):299-304.

Avaliação da força do quadríceps como ferramenta para se estabelecer a conduta e o prognóstico em pacientes com DPOC

Assessing quadriceps muscle strength as a tool to determine the approach to and prognosis in COPD patients

Luciana Dias Chiavegato^{1,2}

Em uma recente revisão sistemática, Evans et al.⁽¹⁾ comparou 728 pacientes com DPOC e 440 indivíduos saudáveis em relação a *endurance* do quadríceps femoral. Os autores constataram que, de fato, os pacientes com DPOC apresentavam reduzida *endurance* do quadríceps, independente da atividade medida e solicitada. A disfunção muscular, presente nos pacientes com DPOC, tem se manifestado, dentre outras formas, pelo déficit da força muscular periférica, acometendo a musculatura dos membros superiores e, mais especificamente, o músculo quadríceps femoral.^(2,3) Essas perdas culminam em piora da funcionalidade e das atividades de vida diária, ao pensarmos em membros superiores, e pior condicionamento físico, quando pensamos em membros inferiores, o que leva a piora da qualidade de vida.⁽²⁻⁴⁾ A disfunção muscular é notável também em diversas outras pneumopatias, como a bronquiectasia,⁽⁵⁾ a fibrose cística,⁽⁶⁾ a fibrose pulmonar idiopática,⁽⁷⁾ entre outras. Entretanto, embora bastante abordada, as equações utilizadas e os valores preditivos para a população brasileira estavam, até bem recentemente, sendo calculados por equações propostas para populações distintas.

Neste volume do JBP, Nellessen et al.,⁽⁸⁾ num estudo envolvendo 56 pacientes com DPOC, elegantemente compararam as características e verificaram a concordância de três diferentes fórmulas de predição do pico de força muscular do quadríceps femoral – Neder et al.,⁽⁹⁾ Decramer et al.⁽¹⁰⁾ e Seymour et al.⁽¹¹⁾ – que levam em consideração fatores como idade, peso, gênero e até mesmo massa magra.⁽⁹⁻¹¹⁾ Nesse estudo,⁽⁸⁾ os autores procuraram trazer a aplicabilidade e a comparação das equações o mais próximo possível da nossa realidade como, por exemplo, em relação à adaptação da mensuração da composição corporal por meio da bioimpedância elétrica e à mensuração da força muscular dos extensores de joelho, fazendo uso de um dinamômetro

portátil. Os autores concluem que, embora não haja uma definição clara sobre um ponto de corte, um valor fixo, que determine o grau de fraqueza do quadríceps femoral, as fórmulas apresentaram-se estatisticamente equivalentes, embora a fórmula proposta por Neder et al.⁽⁹⁾ tenha apresentado um maior valor de pico de força e uma melhor concordância com as outras duas fórmulas estudadas.

É indispensável afirmar a relevância clínica desse artigo⁽⁸⁾ para profissionais que trabalham com pneumopatas, assim como já se encontram disponíveis equações preditivas para a distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos,⁽¹²⁻¹⁴⁾ *shuttle test*⁽¹⁵⁾ e para o cálculo da força muscular respiratória (pressões inspiratória e expiratória máximas),^(16,17) o estudo de Nellessen et al.⁽⁸⁾ vem compor este cenário. Além de maior facilidade para compararmos nossos dados com a comunidade científica internacional, poderemos, num futuro próximo, propor estudos multicêntricos com um excelente tamanho amostral: a população brasileira.

Não é tarefa fácil se propor a avaliar pacientes com DPOC no que tange ao condicionamento físico, funcionalidade e atividades de vida diária.⁽¹⁸⁾ Por esse motivo, devemos sempre nos amparar em estudos que nos apresentem, de forma consistente, equações preditivas e valores de referência que nos orientem no momento de propor novas intervenções terapêuticas a esses pacientes.^(3,4)

Culturalmente, temos certa dificuldade em citar estudos demonstrados em nossa própria população. Por outro lado, aumenta a importância, nos dias atuais, de uma maior visibilidade das revistas nacionais. Portanto, deixo aqui um convite: apreciem e façam uso não somente dos artigos apresentados pelo JBP como das demais revistas nacionais. Tenho certeza que

1. Programa de Mestrado e Doutorado em Fisioterapia, Universidade Cidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

2. Programa de Residência Multiprofissional com Concentração em Distúrbios Respiratórios Clínicos e Cirúrgicos, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

encontrarão excelentes abordagens e dados para compartilharem em seus futuros estudos.

Referências

1. Evans RA, Kaplovitch E, Beauchamp MK, Dolmage TE, Goldstein RS, Gillies CL, et al. S. Is quadriceps endurance reduced in COPD? a systematic review. *Chest*. 2015;147(3):673-84. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.14-1079>
2. Miranda EF, Malaguti C, Corso SD. Peripheral muscle dysfunction in COPD: lower limbs versus upper limbs. *J Bras Pneumol*. 2011;37(3):380-8. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132011000300016>
3. Maltais F, Decramer M, Casaburi R, Barreiro E, Burelle Y, Debigaré R, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update on limb muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189(9):15-62. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201402-0373ST>
4. Barreiro E, Bustamante V, Cejudo P, Gáldiz JB, Gea J, de Lucas P, Martínez-Llorens J, Ortega F, Puente-Maestu L, Roca J, Rodríguez-González Moro JM. Recommendations for the Evaluation and Treatment of Muscle Dysfunction in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Arch Bronconeumol*. 2015 Jun 10. [Epub ahead of print] <http://dx.doi.org/10.1016/j.arbr.2015.04.027>
5. van Zeller M, Mota PC, Amorim A, Viana P, Martins P, Gaspar L, et al. Pulmonary rehabilitation in patients with bronchiectasis: pulmonary function, arterial blood gases, and the 6-minute walk test. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2012;32(5):278-83. <http://dx.doi.org/10.1097/HCR.0b013e3182631314>
6. Burtin C, Van Remoortel H, Vrijnsen B, Langer D, Colpaert K, Gosselink R, et al. Impact of exacerbations of cystic fibrosis on muscle strength. *Respir Res*. 2013;14:46. <http://dx.doi.org/10.1186/1465-9921-14-46>
7. Mendoza L, Gogali A, Shrikrishna D, Cavada G, Kemp SV, Natanek SA, et al. Quadriceps strength and endurance in fibrotic idiopathic interstitial pneumonia. *Respirology*. 2014;19(1):138-43. <http://dx.doi.org/10.1111/resp.12181>
8. Nellessen AG, Donária L, Fernandes NA, Pitta F. Analysis of three different equations for predicting quadriceps femoris muscle strength in patients with COPD. *J Bras Pneumol*. 2015;41(4):305-312.
9. Neder JA, Nery LE, Shinzato GT, Andrade MS, Peres C, Silva AC. Reference values for concentric knee isokinetic strength and power in nonathletic men and women from 20 to 80 years old. *J Orthop Sports Phys Ther*. 1999;29(2):116-26. <http://dx.doi.org/10.2519/jospt.1999.29.2.116>
10. Decramer M, Gosselink R, Troosters T, Verschueren M, Evers G. Muscle weakness is related to utilization of health care resources in COPD patients. *Eur Respir J*. 1997;10(2):447-23. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.97.10020417>
11. Seymour JM, Spruit MA, Hopkinson NS, Natanek SA, Man WD, Jackson A, et al. The prevalence of quadriceps weakness in COPD and the relationship with disease severity. *Eur Respir J*. 2010;36(1):81-8. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00104909>
12. Soares MR, Pereira CA. Six-minute walk test: reference values for healthy adults in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2011;37(5):576-83. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132011000500003>
13. Dourado VZ, Vidotto MC, Guerra RL. Reference equations for the performance of healthy adults on field walking tests. *J Bras Pneumol*. 2011;37(5):607-14. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132011000500007>
14. Britto RR, Probst VS, de Andrade AF, Samora GA, Hernandez NA, Marinho PE, et al. Reference equations for the six-minute walk distance based on a Brazilian multicenter study. *Braz J Phys Ther*. 2013;17(6):556-63. <http://dx.doi.org/10.1590/S1413-35552012005000122>
15. 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. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132013000200010>
16. Neder JA, Andreoni S, Lerario MC, Nery LE. Reference values for lung function tests. II. Maximal respiratory pressures and voluntary ventilation. *Braz J Med Biol Res*. 1999;32(6):719-27. <http://dx.doi.org/10.1590/s0100-879x1999000600007>
17. Pessoa IM, Houri Neto M, Montemezzo D, Silva LA, Andrade AD, Parreira VF. Predictive equations for respiratory muscle strength according to international and Brazilian guidelines. *Braz J Phys Ther*. 2014;18(5):410-8. <http://dx.doi.org/10.1590/bjpt-rbf.2014.0044>
18. Amorim PB, Stelmach R, Carvalho CR, Fernandes FL, Carvalho-Pinto RM, Cukier A. Barriers associated with reduced physical activity in COPD patients. *J Bras Pneumol*. 2014;40(5):504-12. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132014000500006>

Melhora funcional em portadores de fibrose pulmonar idiopática submetidos a transplante pulmonar unilateral*

Functional improvement in patients with idiopathic pulmonary fibrosis undergoing single lung transplantation

Adalberto Sperb Rubin^{1,2}, Douglas Zaione Nascimento¹, Letícia Sanchez¹,
Guilherme Watted², Arthur Rodrigo Ronconi Holand¹,
Derrick Alexandre Fassbind¹, José Jesus Camargo^{1,2}

Resumo

Objetivo: Avaliar as alterações de função pulmonar no primeiro ano após transplante de pulmão unilateral em pacientes portadores de fibrose pulmonar idiopática (FPI). **Métodos:** Foi avaliada retrospectivamente a variação da função pulmonar de portadores de FPI submetidos a transplante pulmonar unilateral entre janeiro de 2006 e dezembro de 2012 no decorrer do primeiro ano após o procedimento. **Resultados:** Dos 218 pacientes submetidos a transplante pulmonar durante o período do estudo, 79 (36,2%) eram portadores de FPI. Desses 79 pacientes, 24 (30%) foram a óbito e 11 (14%) não realizaram espirometria ao final do primeiro ano. Dos 44 pacientes incluídos no estudo, 29 (66%) eram homens. A média de idade dos pacientes foi de 57 anos. Antes do transplante, as médias de CVF, VEF₁ e relação VEF₁/CVF foram de 1,78 l (50% do previsto), 1,48 l (52% do previsto) e 83%, respectivamente. No primeiro mês após o transplante, houve um aumento médio de 12% tanto na CVF (400 ml) como no VEF₁ (350 ml). No terceiro mês após o transplante, houve um aumento adicional médio de 5% (170 ml) na CVF e de 1% (50 ml) no VEF₁. Ao final do primeiro ano, a melhora funcional foi persistente, com um ganho médio de 19% (620 ml) na CVF e de 16% (430 ml) no VEF₁. **Conclusões:** O transplante pulmonar unilateral em portadores de FPI que sobrevivam por pelo menos um ano proporciona importante e progressivo benefício na sua função pulmonar no decorrer do primeiro ano. Este procedimento é uma importante alternativa terapêutica no manejo da FPI.

Descritores: Fibrose pulmonar; Testes de função respiratória; Transplante de pulmão.

Introdução

A fibrose pulmonar idiopática (FPI) é definida como uma forma específica de pneumonia intersticial fibrosante crônica, com caráter progressivo e fatal. Este prognóstico reservado está sempre associado à deterioração da função pulmonar,⁽¹⁾ e estima-se que a mediana de sobrevida após o diagnóstico seja de 2,8 a 4,8 anos.⁽²⁻⁶⁾ Embora alguns pacientes possam apresentar alguma estabilização na evolução da doença por tempo indeterminado, a grande maioria dos casos evolui e perde a função pulmonar ao longo do tempo. Há pouco tempo, constatou-se que a estratégia terapêutica mundialmente adotada, com o emprego de corticosteroides e imunossuppressores, poderia estar associada à maior mortalidade dessa

população.⁽⁷⁾ Diante da inefetividade das medidas terapêuticas atualmente disponíveis e da rápida e inexorável progressão da doença, o transplante pulmonar permanece com uma das únicas opções efetivas para o tratamento da FPI.^(1,4,8,9)

Realizado na Universidade de Toronto em 1983,^(10,11) o primeiro transplante pulmonar unilateral foi indicado para o tratamento da FPI, sendo bem sucedido e com longa sobrevida do paciente. Nos últimos anos, o transplante de pulmão vem aumentando sua parcela como indicação de tratamento da FPI, sendo que, em muitos centros, já é a principal indicação com essa finalidade.⁽¹²⁻¹⁵⁾ Os dados atuais de transplante pulmonar no tratamento da FPI

*Trabalho realizado no Pavilhão Pereira Filho, Santa Casa de Porto Alegre, e na Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.

1. Pavilhão Pereira Filho, Santa Casa de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.

2. Programa de Pós-Graduação em Pneumologia, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil. Endereço para correspondência: Adalberto Sperb Rubin. Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Rua Sarmento Leite, 245, Centro, CEP 90050-170, Porto Alegre, RS, Brasil.

Tel.: 55 51 3303-9000. E-mail: arubin@terra.com.br

Apoio financeiro: Nenhum.

Recebido para publicação em 20/03/2015. Aprovado, após revisão: 22/06/2015.

mostram inclusive um significativo impacto na sobrevida dessa população, com taxas de sobrevida em 1, 5 e 10 anos estimadas em 74%, 45% e 22%, respectivamente.⁽¹²⁾

Existem poucos estudos nacionais ou mesmo internacionais com um número expressivo de pacientes que quantifiquem o benefício na função pulmonar desses pacientes após o transplante.⁽¹⁴⁾ Uma estabilização ou uma melhora funcional em portadores de FPI, além de proporcionar alívio dos sintomas e melhora na qualidade de vida, está associada a menor mortalidade.⁽¹⁶⁾ O presente estudo busca avaliar a função pulmonar durante o primeiro ano após o transplante pulmonar em pacientes com FPI a fim de mostrar o real benefício funcional dessa estratégia terapêutica.

Métodos

Foram analisados retrospectivamente os prontuários de pacientes com FPI submetidos a transplante pulmonar no período entre janeiro de 2006 e dezembro de 2012, no serviço de transplante pulmonar da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, em Porto Alegre (RS). Todos os pacientes desta amostra realizaram transplantes unilaterais. Também foi avaliada a sobrevida dos pacientes do estudo ao final de um ano do transplante.

Amostra e critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos pacientes com diagnóstico de FPI segundo o último consenso da *American Thoracic Society*, *European Respiratory Society*, *Japanese Respiratory Society* e *Latin American Thoracic Association*.⁽¹⁾ O diagnóstico de FPI requer o preenchimento dos seguintes critérios: a) exclusão de outras causas conhecidas de doença intersticial pulmonar, por exemplo, exposição ocupacional ou doméstica, doença do tecido conjuntivo ou toxicidade por drogas; b) presença de padrão de pneumonia intersticial usual na TCAR em pacientes não submetidos a biópsia cirúrgica; e c) combinação dos achados sugestivos de FPI na TCAR com o padrão histopatológico compatível nos pacientes submetidos à biópsia pulmonar cirúrgica.

Os critérios radiológicos e histopatológicos seguiram as recomendações de diretrizes nacionais e internacionais,^(1,2,17,18) e todos os pacientes incluídos no estudo tiveram o diagnóstico histopatológico confirmado através da análise do pulmão retirado durante o transplante. As

análises radiológicas e histopatológicas foram realizadas pelos serviços de radiologia torácica e de patologia diagnóstica da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre.

Foram excluídos os pacientes que foram a óbito antes do primeiro ano de seguimento ou que não conseguiram realizar a avaliação funcional ao término do primeiro ano após o transplante.

Previamente ao transplante, os pacientes estavam em acompanhamento pneumológico pela equipe clínica do serviço de transplante pulmonar da instituição, seguindo-se as diretrizes nacionais e internacionais então vigentes para o tratamento de FPI.^(1,2) Todos os pacientes também foram submetidos a um programa de reabilitação pulmonar específico para pneumopatias intersticiais fibrosantes.

A escolha do pulmão a ser transplantado seguiu as normas das diretrizes internacionais para transplante pulmonar,⁽¹⁵⁾ sendo o grau de comprometimento de cada pulmão analisado previamente, bem como a compatibilidade com o tamanho do pulmão doador. O serviço tem como norma realizar, sempre que possível, somente o transplante pulmonar unilateral em portadores de FPI.

Provas funcionais

Todos os pacientes foram submetidos a provas funcionais respiratórias antes do transplante e no decorrer do primeiro ano de acompanhamento. Os testes foram realizados sempre no mesmo local – Laboratório de Função Pulmonar do Pavilhão Pereira Filho da Santa Casa de Porto Alegre – pela equipe de técnicos treinada em provas de função pulmonar. Todos os testes foram realizados com o equipamento MasterScreen IOS (Viasys Health Care Global, Loma Linda, CA, EUA), sendo avaliados os resultados obtidos no primeiro mês, terceiro mês e um ano após a data do transplante pulmonar. As provas funcionais foram realizadas conforme os critérios da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia e da *American Thoracic Society*,^(19,20) e os valores previstos seguiram as equações nacionais para a população brasileira.⁽²¹⁾

Os dados espirométricos avaliados foram CVF, VEF₁ e a relação VEF₁/CVF.

Análise estatística

Os dados foram apresentados em média e desvio-padrão. As variáveis funcionais foram

analisadas por intermédio do teste t pareado. O nível de significância adotado foi de 5% ($p \leq 0,05$). Para avaliar a diferença dos valores encontrados entre as provas funcionais foi utilizado o teste de Wilcoxon.

Resultados

No período do estudo, 218 pacientes foram submetidos a transplante pulmonar na Santa Casa de Porto Alegre e, desses, 79 (36,2%) eram portadores de FPI, todos submetidos a transplante pulmonar unilateral. Desses 79 pacientes, 35 pacientes foram excluídos: 24 (30%) foram a óbito antes do final do primeiro ano e 11 (14%) não realizaram espirometria ao final do primeiro ano. Na Tabela 1 estão os dados demográficos da população estudada ($N = 44$). Desse total, 29 (66%) eram homens e 15 (34%) eram mulheres. A média de idade dos pacientes foi de 57 anos. A média da CVF foi de 1,78 l (50% do previsto), a de VEF_1 foi de 1,48 l (52% do previsto) e a da relação VEF_1/CVF foi de 83%, valores esses associados a um distúrbio ventilatório restritivo, característico da fibrose pulmonar.

A Tabela 2 apresenta os dados referentes à função pulmonar dos 44 pacientes antes e após o transplante pulmonar. Podemos observar que, em 30 dias, já era possível verificar um aumento médio da CVF superior a 400 ml, o que correspondeu a um aumento médio de 12% em relação aos valores basais. O mesmo se pode observar em relação ao VEF_1 , com um aumento médio absoluto de 350 ml, correspondendo a um aumento médio também de 12%. Em 90 dias, persistiu a melhora funcional, com um aumento adicional médio de 170 ml na CVF, correspondendo a uma média de 5% de aumento em relação ao valor basal. Na medida do VEF_1 , o aumento

no intervalo entre o primeiro e o terceiro mês após o transplante foi, em média, de 50 ml, o que correspondeu a 1% no aumento médio. No final do ano em análise, quando comparados aos valores basais, a melhora média na CVF foi de 620 ml, correspondendo a 19% de incremento em um ano. Já no caso do VEF_1 , a melhora final foi, em média, de 430 ml, aproximadamente 16% de aumento em um ano.

Na Figura 1, o gráfico demonstra o incremento funcional, medido por CVF e VEF_1 , dos pacientes incluídos no estudo no decorrer do primeiro ano após o transplante pulmonar.

Do total de 79 pacientes transplantados, 13 (16%) foram a óbito nos primeiros 30 dias pós-transplante; 4 (5%) entre o primeiro e o terceiro mês e 7 (9%) entre o terceiro mês e o final do primeiro ano (Figura 2), totalizando 24 óbitos (30%).

Discussão

Os dados do presente estudo demonstram que pacientes portadores de FPI apresentam uma significativa melhora da função pulmonar no decorrer do primeiro ano após serem submetidos a transplante de pulmão unilateral. Essa melhora ocorre já no primeiro mês após o procedimento, com um aumento médio de 12% em relação aos valores pré-transplante, tanto na CVF quanto no VEF_1 . O mais significativo é que essa melhora persiste não só nos meses subsequentes, como no terceiro mês avaliado no presente estudo, mas mesmo até o final do primeiro ano de acompanhamento, com um incremento médio de 19% em relação aos valores basais. Isso ocorre mesmo se tratando de um transplante unilateral e se levando em conta que o pulmão remanescente persiste com a evolução do processo fibrótico que levou o paciente a ser incluído na lista para transplante pulmonar. Uma das limitações do estudo foi o fato de que 14% dos pacientes eletivos para o estudo não apresentaram provas funcionais ao final do primeiro ano do estudo e, portanto, os resultados observados se aplicam somente aos pacientes transplantados que realizaram todas as espirometrias necessárias. A sobrevida ao final do primeiro ano para todos os pacientes com FPI e transplantados foi de 70% no presente estudo.

Por se tratar de uma doença sem tratamento farmacológico comprovadamente eficaz quanto à melhora ou mesmo à estabilização da função

Tabela 1 – Características demográficas dos pacientes com fibrose pulmonar idiopática submetidos a transplante pulmonar unilateral incluídos no estudo.^a

Características	(N = 44)
Idade, anos ^b	57 (32-69)
Masculino/Feminino, %	66/34
VEF_1 , l	1,48 ± 0,48
VEF_1 , % predito	52 ± 17
CVF, l	1,78 ± 0,60
CVF, % predito	50 ± 18
VEF_1/CVF	83 ± 19

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

^bValor expresso em média (variação).

Tabela 2 – Função pulmonar dos pacientes estudados (N = 44) antes e depois do transplante pulmonar unilateral.

Variáveis	Lista de espera	Após o TxP			p ^a	p ^b	p ^c	p ^d	p ^e	p ^f	p ^g
		1º mês	3º mês	1º ano							
VEF ₁ , l	1,48 ± 0,48	1,83 ± 0,53	1,87 ± 0,55	1,91 ± 0,62	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,144	0,112	0,047	0,001
VEF ₁ , % predito	52 ± 17	64 ± 18	65 ± 19	68 ± 22	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,480	0,064	0,061	0,001
CVF, l	1,78 ± 0,60	2,22 ± 0,60	2,39 ± 0,68	2,40 ± 0,65	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,005	0,084	< 0,001
CVF, % predito	50 ± 18	62 ± 16	67 ± 18	69 ± 19	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,003	0,002	0,053	< 0,001
VEF ₁ /CVF	83 ± 19	84 ± 10	80 ± 12	80 ± 10	0,561	0,020	0,052	0,006	0,024	0,937	0,361

TxP: transplante pulmonar. ^aLista de espera vs. 1º mês. ^bLista de espera vs. 3º mês. ^cLista de espera vs. 1º ano. ^d1º mês vs. 3º mês. ^e1º mês vs. 1º ano. ^f3º mês vs. 1º ano. ^gTodo o período.

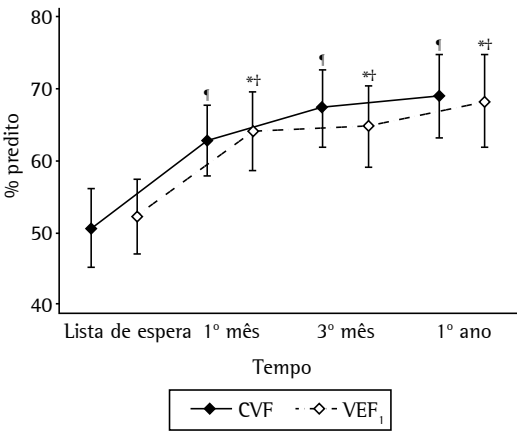


Figura 1 – Resposta funcional após o transplante pulmonar durante o primeiro ano de acompanhamento em 44 pacientes que sobreviveram ao longo de todo o período. TxP: transplante pulmonar. [†]Todas as comparações. ^{*}Lista de espera vs. 1º mês vs. 3º mês vs. 1º ano. [†]Todo o período.

pulmonar,⁽¹⁾ os resultados do presente estudo reforçam a indicação do transplante nessa população, sendo essa a única medida terapêutica com impacto nesse quesito.⁽¹⁰⁾ A gravidade e os índices de mortalidade elevados em pacientes com FPI incluídos em listas de transplante, muito superiores a de outras indicações, é mais um motivo para buscarmos essa alternativa para pacientes em estágio avançado da doença. Hayden et al.⁽²²⁾ encontraram uma sobrevida em seis meses de 38% e 81% para portadores de FPI e de enfisema pulmonar, respectivamente, após transplante pulmonar.

São poucos os estudos da literatura que avaliaram a melhora funcional após transplante pulmonar em portadores de FPI, e muitos deles

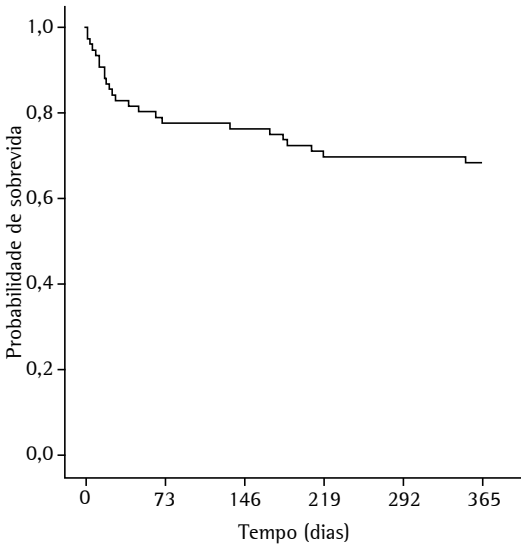


Figura 2 – Curva de sobrevida dos pacientes com fibrose pulmonar idiopática submetidos a transplante pulmonar unilateral durante o primeiro ano de acompanhamento (N = 79).

não apresentam dados completos.⁽²²⁻²⁴⁾ Tomaszek et al.⁽²⁵⁾ demonstraram que a melhora funcional também independe da idade na qual o paciente é submetido ao transplante. Chacon et al.⁽²⁶⁾ avaliaram 7 pacientes com FPI submetidos a transplante pulmonar unilateral. As provas de função pulmonar foram realizadas entre seis meses e 1 ano após o transplante, sendo observada uma melhora média de 92% na CVF e de 78% no VEF₁. Esses expressivos resultados não foram reproduzidos em outros centros.

Lanuza et al.⁽²⁷⁾ avaliaram a função pulmonar de 10 pacientes submetidos a transplante pulmonar,

sendo dois bilaterais e oito unilaterais. A indicação para transplante pulmonar foi fibrose pulmonar, em 1 paciente; fibrose cística, em 4; e DPOC, em 5. O aumento médio da função pulmonar três meses após o transplante foi de 58% e de 55% na CVF e no VEF₁, respectivamente, em relação aos valores basais.

Pêgo-Fernandes et al.⁽²⁸⁾ observaram uma melhora funcional semelhante na análise de um ano após o transplante, sendo que pacientes submetidos a transplante duplo tiveram um aumento maior da CVF em comparação àqueles submetidos a transplante unilateral.

Por se tratar de um estudo de coorte retrospectivo, limitações em decorrência do delineamento devem ser consideradas. Optamos por avaliar somente os valores espirométricos da população estudada, uma vez que nem sempre as medidas de volumes pulmonares e de difusão estavam disponíveis ou eram mesmo reprodutíveis. Todos os pacientes foram submetidos a transplante pulmonar pela mesma equipe cirúrgica, no mesmo local e com a mesma técnica. A realização e a análise somente de casos de transplantes unilaterais foi uma das limitações do estudo, visto que em vários centros internacionais existe a opção preferencial para o transplante bilateral, inclusive com benefícios em termos de sobrevida.⁽¹²⁾ A opção por realização de transplante unilateral (e não bilateral) se deve principalmente à escassez de doadores de pulmão, os quais não são suficientes para atender a demanda de pacientes em lista de espera. Desta forma, em caso de doadores com os dois pulmões viáveis, existe sempre a possibilidade de dois pacientes serem transplantados no mesmo momento, reduzindo o tempo de espera na lista de candidatos ao transplante, o que é crucial para a sobrevida da população de pacientes com doenças respiratórias graves em fase avançada. Os tratamentos medicamentosos disponíveis para FPI na época do estudo seguiam as normas internacionais, e consideramos não terem tido impactos nos desfechos funcionais analisados. De forma semelhante ao procedimento cirúrgico, todas as provas funcionais foram realizadas com o mesmo equipamento e pelos mesmos técnicos, tornando a análise mais homogênea.

Com os dados encontrados no presente estudo, concluímos que pacientes com FPI submetidos a transplante pulmonar unilateral apresentam uma importante melhora da função pulmonar no decorrer do primeiro ano de acompanhamento.

Esses dados são significativos, uma vez que a FPI apresenta progressão inexorável e a perda funcional está sempre presente, sendo um importante marcador de mau prognóstico. Novas modalidades terapêuticas, como a pirfenidona⁽²⁹⁾ e o nintedanibe,⁽³⁰⁾ ainda necessitam de uma avaliação mais precisa quanto ao impacto na sobrevida dessa população. O transplante pulmonar é considerado, até o presente momento, como a única alternativa terapêutica capaz de impactar de maneira significativa a progressão da doença, e sua indicação deve ser sempre discutida em casos cujo risco de insuficiência respiratória e mortalidade estiver próximo. Mais estudos são necessários, no entanto, para avaliar de forma mais robusta como a função pulmonar evolui após a realização de transplante pulmonar em portadores de FPI.

Referências

1. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(6):788-824. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.2009-040GL>
2. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes de Doenças Pulmonares Intersticiais da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. *J Bras Pneumol*. 2012;38(Suppl 2):S1-S133.
3. Coletta EN, Pereira CA, Ferreira RG, Rubin AS, Villela LS, Malheiros T, et al. Achados histológicos e sobrevida na fibrose pulmonar idiopática. *J Pneumol*. 2003;29(6):371-8. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-35862003000600009>
4. Thabut G, Mal H, Castier Y, Groussard O, Brugière O, Marrash-Chahla R, et al. Survival benefit of lung transplantation for patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003;126(2):469-75. [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5223\(03\)00600-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5223(03)00600-7)
5. Bjoraker JA, Ryu JH, Edwin MK, Myers JL, Tazelaar HD, Schroeder DR, et al. Prognostic significance of histopathologic subsets in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157(1):199-203. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.157.1.9704130>
6. Mogulkoc N, Brutsche MH, Bishop PW, Greaves SM, Horrocks AW, Egan JJ, et al. Pulmonary function in idiopathic pulmonary fibrosis and referral for lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(1):103-8. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.164.1.2007077>
7. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network, Raghu G, Anstrom KJ, King TE Jr, Lasky JA, Martinez FJ. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2012;366(21):1968-77. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1113354>
8. Elicker BM, Golden JA, Ordovas KG, Leard L, Golden TR, Hays SR. Progression of native lung fibrosis in lung transplant recipients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med*. 2010;104(3):426-33. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2009.10.019>

9. George TJ, Arnaoutakis GJ, Shah AS. Lung transplant in idiopathic pulmonary fibrosis. *Arch Surg*. 2011;146(10):1204-9. <http://dx.doi.org/10.1001/archsurg.2011.239>
10. Unilateral lung transplantation for pulmonary fibrosis. Toronto Lung Transplant Group. *N Engl J Med*. 1986;314(18):1140-5. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM198605013141802>
11. Meyer DM, Edwards LB, Torres F, Jessen ME, Novick RJ. Impact of recipient age and procedure type on survival after lung transplantation for pulmonary fibrosis. *Ann Thorac Surg*. 2005;79(3):950-7; discussion 957-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.athoracsurg.2004.08.076>
12. Christie JD, Edwards LB, Aurora P, Dobbels F, Kirk R, Rahmel AO, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-sixth Official Adult Lung and Heart-Lung Transplantation Report-2009. *J Heart Lung Transplant*. 2009;28(10):1031-49. <http://dx.doi.org/10.1016/j.healun.2009.08.004>
13. Yusen RD, Shearon TH, Qian Y, Kotloff R, Barr ML, Sweet S, et al. Lung transplantation in the United States, 1999-2008. *Am J Transplant*. 2010;10(4 Pt 2):1047-68.
14. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes para testes de função pulmonar. *J Pneumol*. 2002; 28(Suppl 3):S1-S238.
15. Montoya A, Mawulawde K, Houck J, Sullivan H, Lonchyna V, Blakeman B, et al. Survival and functional outcome after single and bilateral lung transplantation. Loyola Lung Transplant Team. *Surgery*. 1994;116(4):712-8.
16. Machuca TN, Schio SM, Camargo SM, Lobato V, Costa CD, Felicetti JC, et al. Prognostic factors in lung transplantation: the Santa Casa de Porto Alegre experience. *Transplantation*. 2011;91(11):1297-1303. <http://dx.doi.org/10.1097/TP.0b013e31821ab8e5>
17. Kotloff RM, Thabut G. Lung Transplantation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(2):159-71. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201101-0134C1>
18. Flaherty KR, Mumford JA, Murray S, Kazerooni EA, Gross BH, Colby TV, et al. Prognostic implications of physiologic and radiographic changes in idiopathic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168(5):543-8. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200209-1112OC>
19. American Thoracic Society; European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(2):277-304. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.165.2.ats01>
20. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J*. 2005;26(5):948-68. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.05.00035205>
21. 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>
22. Hayden AM, Robert RC, Kriett JM, Smith CM, Nicholson K, Jamieson SW. Primary diagnosis predicts prognosis of lung transplant candidates. *Transplantation*. 1993;55(5):1048-50. <http://dx.doi.org/10.1097/00007890-199305000-00019>
23. Algar FJ, Espinosa D, Moreno P, Illana J, Cerezo F, Alvarez A, et al. Results of lung transplantation in idiopathic pulmonary fibrosis patients. *Transplant Proc*. 2010;42(8):3211-3. <http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2010.05.046>
24. Bartels MN, Armstrong HF, Gerardo RE, Layton AM, Emmert-Aronson BO, Sonett JR, et al. Evaluation of pulmonary function and exercise performance by cardiopulmonary exercise testing before and after lung transplantation. *Chest*. 2011;140(6):1604-11. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.10-2721>
25. Tomaszek SC, Fibla JJ, Dierkhising RA, Scott JP, Shen KR, Wigle DA, et al. Outcome of lung transplantation in elderly recipients. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011;39(5):726-31. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejcts.2010.08.034>
26. Chacon RA, Corris PA, Dark JH, Gibson GJ. Comparison of the functional results of single lung transplantation for pulmonary fibrosis and chronic airway obstruction. *Thorax*. 1998;53(1):43-9. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.53.1.43>
27. Lanuza DM, Lefaiver C, Mc Cabe M, Farcas GA, Garrity E Jr. Prospective study of functional status and quality of life before and after lung transplantation. *Chest*. 2000;118(1):115-22. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.118.1.115>
28. Pêgo-Fernandes PM, Abrão FC, Fernandes FL, Caramori ML, Samano MN, Jatene FB. Spirometric assessment of lung transplant patients: one year follow-up. *Clinics (Sao Paulo)*. 2009;64(6):519-25. <http://dx.doi.org/10.1590/S1807-59322009000600006>
29. King TE Jr., Bradford WZ, Castro-Bernardini S, Fagan EA, Glaspole I, Glassberg MK, et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2014;370(22):2083-92. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1402582>
30. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2014;370(22):2071-82. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1402584>

Análise de três diferentes fórmulas de predição de força muscular do quadríceps femoral em pacientes com DPOC*

Analysis of three different equations for predicting quadriceps femoris muscle strength in patients with COPD

Aline Gonçalves Nellessen¹, Leila Donária¹,
Nidia Aparecida Hernandez¹, Fabio Pitta¹

Resumo

Objetivo: Comparar diferentes fórmulas de predição do pico de força muscular do quadríceps femoral (QF); investigar a concordância entre elas para identificar fraqueza muscular de QF em pacientes com DPOC; e verificar as diferenças nas características nos grupos de pacientes classificados com presença ou ausência dessa fraqueza de acordo com cada fórmula. **Métodos:** Cinquenta e seis pacientes com DPOC foram avaliados quanto ao pico de força muscular do QF por dinamometria (contração isométrica voluntária máxima de extensão de joelho). Os valores preditos foram calculados com três fórmulas: uma fórmula composta por idade-altura-peso-gênero (F-IAPG); uma por idade-peso-gênero (F-IPG); e uma por idade-massa magra-gênero (F-IMMG). **Resultados:** A comparação da porcentagem do predito obtida pelas fórmulas mostrou a F-IAPG com maiores valores do que os valores de F-IPG e F-IMMG, sem diferença entre as duas últimas. A F-IAPG apresentou concordância moderada com F-IPG e F-IMMG, enquanto essas últimas também apresentaram concordância moderada, mas menor, entre si. Do total de pacientes, a fraqueza muscular de QF (< 80% do predito) foi identificada por F-IAPG, F-IPG e F-IMMG em 59%, 68% e 70% dos pacientes, respectivamente ($p > 0,05$). Idade, massa magra e índice de massa corpórea são características que diferenciam pacientes com e sem fraqueza muscular de QF. **Conclusões:** As três fórmulas foram estatisticamente equivalentes para classificar pacientes com DPOC como portadores ou não de fraqueza muscular de QF. Entretanto, a F-IAPG apresentou maiores valores de pico de força do que F-IPG e F-IMMG, assim como maior concordância com as outras fórmulas.

Descritores: Doença pulmonar obstrutiva crônica; Força muscular; Músculo quadríceps; Valores de referência.

Introdução

Pacientes com DPOC apresentam alterações funcionais das vias aéreas e também do parênquima pulmonar, como aumento crônico da resposta inflamatória do trato respiratório, aumento de células inflamatórias em todo o tecido pulmonar e alterações estruturais relacionadas ao processo de injúria e reparação.^(1,2) Além das alterações pulmonares, a doença se caracteriza também por alterações de caráter sistêmico, como inflamação sistêmica e estresse oxidativo aumentado, alterações nutricionais, como perda de peso e caquexia, e disfunção generalizada dos músculos esqueléticos. A disfunção muscular também afeta os músculos respiratórios, principalmente os inspiratórios, tanto em termos estruturais quanto funcionais.⁽¹⁻⁴⁾

A disfunção muscular periférica pode ser definida como a perda de uma das duas principais propriedades do músculo, que são a capacidade de gerar força e a capacidade de *endurance* (ou resistência).⁽⁵⁾ A disfunção é representada por fraqueza muscular, redução da resistência muscular e presença de fadiga.^(3,6) Destaca-se que esses três fatores podem estar presentes simultaneamente. O declínio da força muscular dos membros inferiores, principalmente do músculo quadríceps femoral (QF), mostrou-se de duas a quatro vezes mais rápido em pacientes com DPOC do que em indivíduos saudáveis.⁽⁷⁾

A fraqueza muscular de QF na DPOC grave/muito grave é prevalente em cerca de 50%

*Trabalho realizado no Laboratório de Pesquisa em Fisioterapia Pulmonar, Departamento de Fisioterapia, Universidade Estadual de Londrina, Londrina (PR) Brasil.

1. Laboratório de Pesquisa em Fisioterapia Pulmonar, Departamento de Fisioterapia, Universidade Estadual de Londrina, Londrina (PR) Brasil.

Endereço para correspondência: Fabio Pitta. Laboratório de Pesquisa em Fisioterapia Pulmonar (LFIP), Departamento de Fisioterapia, Avenida Robert Koch, 60, Vila Operária, CEP 86038-350, Londrina, PR, Brasil.

Tel.: 55 43 3371-2477. E-mail: fabiopitta@uol.com.br

Apoio financeiro: Nenhum.

Submetido para publicação em 05/12/2014. Aprovado, após revisão, em 27/4/2015

dos pacientes.⁽⁸⁾ Esse comprometimento traz consequências clínicas importantes para essa população,^(4,5,9) uma vez que está associado com baixa tolerância ao exercício,⁽¹⁰⁾ redução na qualidade de vida,⁽¹¹⁾ maior utilização dos recursos de saúde⁽¹²⁾ e maior risco de mortalidade.⁽¹³⁾

Por esses motivos, é de suma importância avaliar a força muscular dos membros inferiores e identificar a presença de fraqueza muscular. Uma forma relativamente simples, de baixo custo e de fácil aplicação para quantificar a força muscular do QF é a avaliação do pico de força durante a contração isométrica voluntária máxima, que pode ser realizada por meio de dinamometria, inclusive com dinamômetro portátil.^(9,14) Sabe-se que a força muscular de membros inferiores está positivamente relacionada a variáveis como idade e peso corporal, e que homens apresentam uma maior força muscular quando comparados às mulheres.^(8,15) Para que se leve em consideração esses fatores de variação (idade, peso, gênero), faz-se necessário ter valores de referência (ou de normalidade) para se interpretar adequadamente a força muscular periférica. Porém, não há valores de referência universais para força muscular periférica, e a diferença entre as fórmulas de predição disponíveis não foi explorada em profundidade na literatura científica.

Levando essas informações em consideração, o objetivo do presente estudo foi comparar três diferentes fórmulas de predição do pico de força muscular do QF, as quais foram propostas por Neder et al.,⁽¹⁶⁾ Decramer et al.⁽¹²⁾ e Seymour et al.⁽⁸⁾ Objetivou-se também investigar a concordância entre elas para identificar fraqueza muscular de QF em pacientes com DPOC; e verificar as diferenças nas características dos pacientes classificados com presença ou ausência dessa fraqueza de acordo com as três fórmulas.

Métodos

Em um estudo transversal, foram incluídos 56 pacientes com DPOC recrutados durante a avaliação inicial de um programa de treinamento físico no Hospital Universitário da Universidade Estadual de Londrina, Londrina, PR, Brasil. Os critérios de inclusão para o presente estudo foram: diagnóstico clínico de DPOC, estabelecido conforme os critérios da *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD)⁽¹¹⁾; estabilidade clínica, sem infecções e exacerbações nos últimos 3 meses; ausência de doença cardíaca severa e/ou instável; ausência de

alterações osteoneuromusculares que limitassem as atividades físicas na vida diária; e não ter realizado treinamento físico no último ano. Os pacientes seriam excluídos caso não conseguissem realizar os testes propostos no estudo.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Londrina (nº 061/06). Todos os pacientes foram informados com relação aos procedimentos e assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido antes de sua participação no estudo.

A avaliação da função pulmonar (espirometria) foi realizada utilizando-se o espirômetro Spirobank, versão 3.6 (MIR, Roma, Itália), acoplado a um microcomputador. A técnica foi realizada de acordo com as diretrizes da *American Thoracic Society/ European Respiratory Society*,⁽¹⁷⁾ com aferição de VEF₁, CVF, índice VEF₁/CVF e ventilação voluntária máxima. Os valores de normalidade utilizados são os referentes à população brasileira.⁽¹⁸⁾

Os pacientes foram submetidos à avaliação da composição corporal por meio de um aparelho de bioimpedância elétrica (modelo 310, versão 5.2; Biodynamics Corporation, Seattle, WA, EUA). O teste foi realizado de acordo com o protocolo descrito por Lukaski et al.⁽¹⁹⁾ O aparelho fornece como desfechos o percentual de gordura corporal, o peso de gordura total, o peso de massa magra, o total de água corporal, a porcentagem da massa magra e a taxa metabólica basal. Os valores de referência utilizados foram os descritos por Kyle et al.⁽²⁰⁾ e são específicos para pacientes com insuficiência respiratória crônica.

A força muscular periférica, representada pelo pico de força muscular isométrica de extensores de joelho, foi avaliada por meio do dinamômetro portátil MicroFET 2 (Hoggan Health Industries, West Jordan, UT, EUA), modo *High Threshold*.⁽²¹⁾ O dinamômetro portátil foi fixado a um aparelho multiestação (CRW 1000; Embrex, Brusque, Brasil), com fixação do ângulo de avaliação em 60° de flexão de joelho, pois esse é o ângulo articular em que o músculo QF desenvolve a maior força muscular, ou seja, ângulo no qual o maior torque é desenvolvido pelo músculo.^(22,23) O paciente foi posicionado sentado, com apoio para as costas, postura ereta, 90° de flexão de quadril e mãos sobre os respectivos membros inferiores (coxa; Figura 1).⁽⁷⁾ A avaliação foi composta por contração isométrica voluntária máxima de QF (extensão de joelho) com duração de seis segundos. Foram realizadas no mínimo quatro e no máximo dez

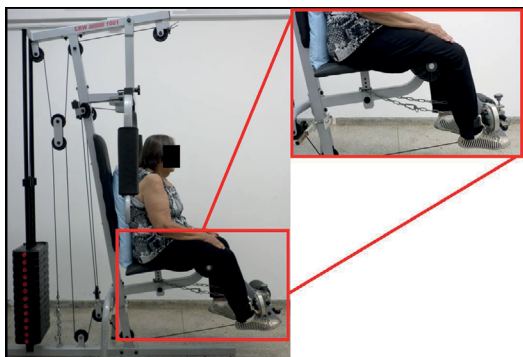


Figura 1 – Avaliação do pico de força do músculo quadríceps femoral por meio da técnica de contração isométrica voluntária máxima da extensão do joelho – dinamômetro portátil (MicroFET 2; Hoggan Health Industries, West Jordan, UT, EUA) fixado ao braço do banco extensor de joelho do aparelho multiestação e posicionado superiormente à articulação do tornozelo do membro dominante do paciente.

medidas de cada membro inferior avaliado. Essa variação de número de medidas ocorreu para que a última medida não fosse a de maior valor durante o teste e para que os três valores mais altos diferissem em menos de 5%. Para análise foi considerado o maior valor.⁽⁷⁾ O teste foi realizado por um avaliador devidamente treinado, com encorajamento verbal padronizado e vigoroso durante a manobra, com o objetivo de estimular o paciente a desempenhar um esforço máximo durante todo o tempo de contração muscular. Os valores de referência aplicados foram os propostos por Neder et al.⁽¹⁶⁾ – valores desenvolvidos com uma população brasileira (I) – Decramer et al.⁽¹²⁾ – população belga (II) – e Seymour et al.⁽⁸⁾ – população inglesa (III). Os pacientes foram classificados como tendo presença de fraqueza (< 80% do predito) ou ausência de fraqueza (≥ 80% do predito), de acordo com a porcentagem do predito de cada fórmula.⁽²⁴⁾ As fórmulas de predição são as seguintes:

$$-1,53 \times \text{idade} + 133 \times h + 0,75 \times \text{peso} + 34,44 \times \text{gênero} - 66,44 \text{ (I)}$$

sendo idade em anos, altura (h) em m, peso em kg e gênero (homem = 1, mulher = 0).

$$-2,21 \times \text{idade} + 1,78 \times \text{peso} + 55,9 \times \text{gênero} + 124 \text{ (II)}$$

sendo idade em anos, peso em kg e gênero (homem = 1, mulher = 0).

$$56,2 - 0,30 \times \text{idade} + 0,68 \times \text{massa magra} - 0,15 \times h - 3,42 \text{ (se mulher) (III)}$$

sendo idade em anos, massa magra em kg e altura (h) em cm.

Análise estatística

Para a análise da normalidade na distribuição dos dados foi utilizado o teste de Shapiro-Wilk. As variáveis que apresentaram distribuição normal foram expressas em média e desvio padrão; caso contrário, expressas em mediana e intervalo interquartil (25-75%). As variáveis categóricas foram expressas em frequência absoluta e relativa.

Para comparar a média da porcentagem do predito das três fórmulas foi utilizado o teste de Friedman com pós-teste de Dunn, enquanto o teste de qui-quadrado foi utilizado para comparar as proporções de pacientes classificados como com presença ou ausência de fraqueza muscular de QF de acordo com as três diferentes fórmulas. Os testes t de Student não pareado ou Mann-Whitney e o teste de qui-quadrado (variáveis categóricas) foram utilizados para realizar a comparação das características dos pacientes classificados como tendo ou não fraqueza muscular de QF de acordo com as três fórmulas de predição. Para verificar a correlação entre a idade e a força muscular periférica, tanto em valores absolutos quanto em porcentagem do predito, foram utilizados os coeficientes de correlação de Pearson ou Spearman. Para verificar o grau de concordância entre as fórmulas foi utilizado o coeficiente de kappa (par a par).⁽²⁵⁾ O nível de significância estatística utilizado para todos os testes foi de $p < 0,05$. Os softwares utilizados para a análise estatística e disposição gráfica foram o *Statistical Package for the Social Sciences*, versão 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA) e o GraphPad Prism, versão 6 (GraphPad Software Inc., La Jolla, CA, EUA).

Resultados

A Tabela 1 descreve as características gerais dos pacientes incluídos na amostra ($n = 56$). Não ocorreram exclusões. Em geral, a amostra foi caracterizada por obstrução moderada a muito grave das vias aéreas, idade de 66 ± 9 anos e baixa porcentagem dos valores preditos de massa magra.

Como esperado, os pacientes classificados como não tendo fraqueza muscular de QF de acordo com as três fórmulas tinham pico de força mais alto do que pacientes classificados com presença de fraqueza, tanto em Newton-metro

(N m) quanto em kg (Tabela 2). Os pacientes que apresentavam fraqueza muscular de QF pelas fórmulas de Neder et al.⁽¹⁶⁾ e Decramer et al.⁽¹²⁾ tinham menor idade quando comparados aos pacientes sem fraqueza. A idade não apresentou correlação com a força muscular de QF em valores absolutos ($r = -0,06$, $p = 0,7$ para N m; e $r = -0,07$, $p = 0,6$ para kg) e apresentou correlação

fraca com a porcentagem do predito das fórmulas de Neder et al.⁽¹⁶⁾ e Decramer et al.⁽¹²⁾ ($r = 0,32$, $p = 0,02$; e $r = 0,38$, $p = 0,004$, respectivamente). Os pacientes classificados com presença de fraqueza muscular de QF pela fórmula de Decramer et al.⁽¹²⁾ apresentaram índice de massa corporal (IMC) caracterizado como sobrepeso e menor massa magra em porcentagem dos valores preditos.

Tabela 1 - Características gerais da amostra.^a

Características	(N = 56)
Gênero, H/M	33/23
Idade, anos	66 ± 9
IMC, kg.m ⁻²	26 [20-30]
Massa magra, kg	45 ± 10
Massa magra, % do predito	66 ± 10
VEF ₁ , L	1,0 [0,8-1,5]
VEF ₁ , % do predito	44 ± 17
CVF,L	2,2 [1,6-2,7]
CVF, % do predito	66 ± 15
VEF ₁ /CVF, %	51 [39-67]
GOLD, I/II/III/IV	1/20/23/12
PF do músculo QF, N m	89 ± 29
PF do músculo QF, kg	29 ± 10

H: homens; M: mulheres; IMC: índice de massa corpórea; GOLD: *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*; PF: pico de força; QF: quadríceps femoral; e N m: Newton-metro. ^aDados apresentados em frequência absoluta, média ± dp ou mediana [intervalo interquartil], a depender da normalidade na distribuição dos mesmos.

A função pulmonar (VEF₁ em L) não apresentou correlação com a porcentagem do predito das fórmulas de Neder et al.,⁽¹⁶⁾ Decramer et al.⁽¹²⁾ e Seymour et al.⁽⁸⁾ ($r = 0,05$, $p = 0,7$; $r = -0,12$, $p = 0,3$; e $r = 0,29$, $p = 0,03$, respectivamente); porém, houve correlação moderada do VEF₁ em L com a força muscular de QF em valores absolutos ($r = 0,50$, $p < 0,001$ para N m; e $r = 0,50$, $p < 0,001$ para kg).

A proporção de pacientes que atingiu um valor inferior a 80% do predito na força muscular de QF pelas fórmulas de Neder et al.,⁽¹⁶⁾ Decramer et al.⁽¹²⁾ e Seymour et al.⁽⁸⁾ foi respectivamente de 59%, 68% e 70%, sem diferença estatisticamente significante (Figura 2). Entretanto, a comparação do pico de força em porcentagem do predito mostrou que a fórmula de Neder et al.⁽¹⁶⁾ apresentou maiores valores quando comparada às fórmulas de Decramer et al.⁽¹²⁾ e Seymour et al.⁽⁸⁾ (75 [63-90] % do predito vs. 69 [56-86] % do predito e 67 [57-86] % do predito, respectivamente; $p = 0,002$). O

Tabela 2 - Comparação entre as características dos pacientes classificados como tendo ou não fraqueza muscular de quadríceps femoral pelas três fórmulas.^a

Características	Neder et al. ⁽¹⁶⁾		Decramer et al. ⁽¹²⁾		Seymour et al. ⁽⁸⁾	
	< 80% do predito	≥ 80% do predito	< 80% do predito	≥ 80% do predito	< 80% do predito	≥ 80% do predito
	(n = 33)	(n = 23)	(n = 38)	(n = 18)	(n = 41)	(n = 15)
Gênero, H/M	19/14	14/9	24/14	9/9	21/20	12/3
Idade, anos	64 ± 7	70 ± 9*	64 ± 8	70 ± 9*	65 ± 8	68 ± 10
IMC, kg.m ⁻²	24 [20-30]	26 [21-30]	27 [20-32]	22 [19-26]*	26 [20-30]	23 [19-29]
MM, kg	45 ± 10	45 ± 9	47 ± 10	41 ± 8*	44 ± 10	47 ± 9
MM, % do predito	66 ± 11	66 ± 9	64 ± 10	70 ± 10*	63 [57-75]	67 [62-76]
VEF ₁ , L	1,1 [0,8-1,5]	1,1 [0,8-1,5]	1,1 [0,8-1,5]	1,0 [0,7-1,5]	1,1 [0,8-1,5]	1,2 [0,9-1,7]
VEF ₁ , % do predito	42 ± 15	48 ± 20	44 ± 17	47 ± 18	44 ± 16	47 ± 20
CVF,L	2 [1,6-3,0]	2,1 [1,6-2,7]	2,1 [1,7-2,8]	2,3 [1,6-2,7]	2,1 [1,6-2,7]	2,4 [2,0-3,4]
CVF, % do predito	67 ± 16	67 ± 15	67 ± 16	66 ± 14	66 ± 15	68 ± 16
VEF ₁ /CVF, %	50 [39-63]	64 [40-69]	51 [38-67]	59 [44-67]	52 ± 14	53 ± 17
GOLD, I/II/III/IV	0/10/15/8	1/10/8/4	0/14/14/10	1/6/9/2	0/14/18/9	1/6/5/3
PF do músculo QF, N m	76 ± 23	107 ± 27*	83 ± 25	100 ± 34*	76 ± 21	121 ± 20*
PF do músculo QF, kg	25 ± 8	35 ± 9*	27 ± 8	33 ± 11*	25 ± 7	40 ± 7*

H: homens; M: mulheres; IMC: índice de massa corporal; MM: massa magra; GOLD: *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*; PF: pico de força; QF: quadríceps femoral; e N m: Newton-metro. ^aDados apresentados em frequência absoluta, média ± dp ou mediana [intervalo interquartil], a depender da normalidade na distribuição dos mesmos. * $p \leq 0,05$ vs. < 80% do predito.

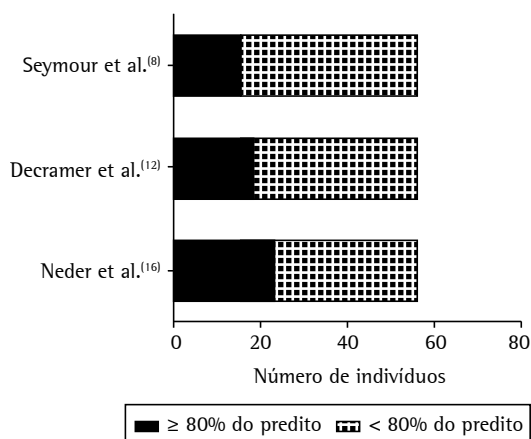


Figura 2 – Comparação do número de pacientes que apresentaram ou não fraqueza muscular de quadríceps femoral de acordo com as três fórmulas de predição do estudo.

pico de força em porcentagem do predito pelas fórmulas de Decramer et al.⁽¹²⁾ e Seymour et al.⁽⁸⁾ não apresentou diferença estatisticamente significativa (Figura 3).

A respeito da concordância entre as fórmulas, a fórmula de Neder et al.⁽¹⁶⁾ apresentou concordância moderada com as fórmulas de Decramer et al.⁽¹²⁾ e Seymour et al.⁽⁸⁾ (kappa = 0,66, IC95%: 0,42-0,82; e kappa = 0,62, IC95%: 0,41-0,83, respectivamente). A concordância entre as fórmulas de Decramer et al.⁽¹²⁾ e Seymour et al.⁽⁸⁾ também foi moderada, porém menor (kappa = 0,52, IC95%: 0,28-0,76).

Discussão

O presente estudo mostrou que as três fórmulas estudadas — de Neder et al.,⁽¹⁶⁾ Decramer et al.⁽¹²⁾ e Seymour et al.⁽⁸⁾ — apresentaram semelhança para a caracterização dos pacientes com DPOC como tendo ou não fraqueza muscular de QF (< 80% do predito e ≥ 80% do predito, respectivamente). Porém, a fórmula de predição de Neder et al.⁽¹⁶⁾ evidenciou maior valor do pico de força em porcentagem do predito em comparação às outras duas fórmulas, além de apresentar maior concordância com elas.

A fórmula proposta por Neder et al.⁽¹⁶⁾ fundamentou-se em uma pesquisa realizada com 96 indivíduos brasileiros saudáveis com uma ampla faixa de variação de idade (20 a 80 anos), com aleatorização de 15 indivíduos para cada faixa etária. A avaliação da força muscular foi realizada com dinamômetro isocinético, com unidade de medida em N m. A fórmula apresenta

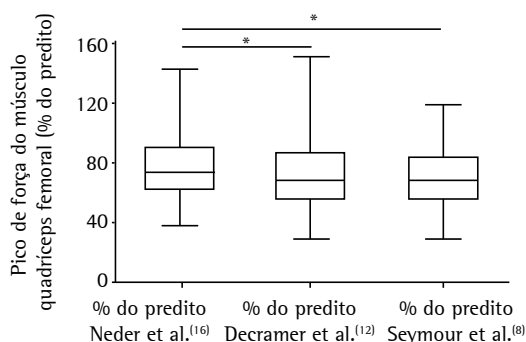


Figura 3 – Comparação do pico de força do músculo quadríceps femoral em porcentagem dos valores preditos obtidos pelas três fórmulas de predição. *p < 0,002.

um alto coeficiente de determinação da sua análise de regressão, que explica 81% da variância total, e utiliza variáveis simples como o gênero, a idade, a altura e o peso, que são consideradas medidas simples e de baixo custo que podem ser realizadas em ambientes clínicos.

A fórmula proposta por Seymour et al.⁽⁸⁾ leva em consideração o gênero, a idade, a altura e a massa magra, dificultando o seu uso na prática clínica por tornar necessária a avaliação da massa magra corporal (por bioimpedância corporal ou *dual-energy X-ray absorptiometry*). Para seu desenvolvimento, foi avaliada a força muscular periférica em 212 indivíduos saudáveis com idade entre 40 a 90 anos por meio de uma célula de carga, com unidade de medida em kg. A faixa etária envolvida é mais restrita; porém, a aplicabilidade dessa fórmula para pacientes com DPOC é adequada, pois a maior parte dos pacientes com DPOC encontra-se nessa faixa etária.⁽²⁶⁾ A fórmula apresenta um coeficiente modesto de determinação da sua análise de regressão, que explica 50% da variância total.

A fórmula proposta por Decramer et al.⁽¹²⁾ leva em consideração o gênero, a idade e o peso, e a sua unidade de medida é N m. As informações sobre a fórmula são restritas, pois não é informado qual é o número de indivíduos avaliados na pesquisa, a faixa etária da amostra e o valor do coeficiente de determinação, o que limita o entendimento sobre sua aplicabilidade. Os autores do estudo foram contatados para que fornecessem essas informações, porém não houve resposta.

No presente estudo observamos que a porcentagem de pacientes classificados com

presença de fraqueza muscular de QF variou de 59% a 70%; no entanto, a literatura mostra que a proporção de pacientes com DPOC mais grave, população semelhante à da amostra incluída no presente estudo, que apresentam fraqueza muscular é de aproximadamente 50%.^(7,8,15) Porém, não há uma definição concreta sobre um ponto de corte para determinar fraqueza muscular de QF, e nem mesmo as diretrizes mais atualizadas sobre disfunção muscular periférica em pacientes com DPOC⁽⁹⁾ indicam um ponto de corte para determinação de presença ou ausência de fraqueza muscular. Essa ausência de uma definição sobre o que caracteriza a presença de fraqueza muscular possivelmente explica essa diferença. Seymour et al.⁽⁸⁾ utilizaram em seu estudo outro ponto de corte para determinar a presença ou ausência de fraqueza muscular, porém a unidade de medida utilizada foi o kg, impossibilitando a sua utilização no presente estudo, pois as demais fórmulas estudadas utilizam a unidade de medida N m. Os pacientes classificados com presença de fraqueza muscular de QF no presente estudo são semelhantes aos sem fraqueza no que diz respeito à obstrução das vias aéreas, classificação da GOLD⁽¹⁾ e gênero. Seymour et al.⁽⁸⁾ afirmam não haver diferença em relação à proporção de pacientes classificados com presença de fraqueza muscular quando levados em consideração o gênero e a gravidade da doença de acordo com a GOLD.

No presente estudo, a fórmula de Neder et al.⁽¹⁶⁾ gerou maior valor de pico de força em porcentagem do predito do que as outras duas fórmulas. Há claros indícios de que pacientes brasileiros com DPOC apresentam melhor desempenho no teste de caminhada de seis minutos e maior nível de atividade física na vida diária do que pacientes da Europa^(27,28) e mesmo da América Latina.⁽²⁹⁾ Sabe-se também que a força muscular do QF é um fator determinante para o desempenho no teste de caminhada de seis minutos,⁽¹⁰⁾ além de apresentar correlação moderada com o nível de atividade física diária.⁽¹²⁾ Então, pode-se levantar a hipótese de que pacientes brasileiros também teriam força muscular de QF superior à de outras populações. Esses fatores podem explicar por que a fórmula de Neder et al.,⁽¹⁶⁾ desenvolvida com indivíduos brasileiros, gera maiores valores na presente amostra e por isso parece ser mais aplicável à população brasileira do que as fórmulas desenvolvidas com populações de outros países.

Tal hipótese merece investigações futuras; porém, já se sabe que, idealmente, os valores de referência a serem utilizados devem ser baseados em uma população o mais próxima possível da população que está sendo estudada.⁽³⁰⁾ O presente estudo parece corroborar esse conceito, indicando a fórmula de Neder et al.⁽¹⁶⁾ como a mais aplicável para a população brasileira. Novos estudos com outras populações, como as de origem das outras duas fórmulas estudadas, inglesa e belga, podem confirmar isso.

Uma possível explicação para o fato de os pacientes classificados como sem fraqueza muscular de QF de acordo com as fórmulas de Neder et al.⁽¹⁶⁾ e Decramer et al.⁽¹²⁾ serem mais velhos é que, nas três fórmulas analisadas, o coeficiente multiplicativo da idade é negativo, sendo menor nas fórmulas de Neder et al.⁽¹⁶⁾ e Decramer et al.⁽¹²⁾ Em outras palavras, essas fórmulas preveem que quanto maior a idade do paciente, menor será a força muscular esperada. Outro fator que pode explicar esse achado é que a idade não se correlacionou com a força muscular do QF em valores absolutos nos pacientes do presente estudo, porém apresentou correlação moderada e positiva com a porcentagem do predito das fórmulas de Neder et al.⁽¹⁶⁾ e Decramer et al.⁽¹²⁾ Quanto ao fato de os pacientes com fraqueza muscular de QF terem apresentado maior IMC, salienta-se que eles também apresentaram menor massa magra quando comparados aos pacientes sem fraqueza. Isso está em acordo com resultados prévios da literatura que mostram que a massa magra tem relação com a força muscular de membros inferiores.⁽³¹⁾

Uma limitação do presente estudo é que a amostra contempla apenas um único paciente com DPOC leve, o que pode afetar a capacidade de generalização dos nossos resultados para esse subgrupo; no entanto, pacientes com doença leve não eram o alvo da presente investigação, pois a possibilidade de disfunção muscular de QF nesse subgrupo é menor, embora exista. Outra limitação foi a avaliação do pico de força por meio de um dinamômetro portátil, e não por métodos de contração involuntária estimulada ou de dinamometria computadorizada. Entretanto, o método empregado no presente estudo envolveu o uso de um dinamômetro portátil “fixado” em uma cadeira de avaliação, de forma a simular a posição e metodologia da contração voluntária máxima realizada em dinamometria computadorizada. Já

foi mostrado previamente que esse método se correlaciona fortemente com o padrão ouro e é altamente reprodutível,⁽³²⁾ além de não trazer prejuízos significativos à acurácia da medida.⁽³³⁾ Por fim, não foi viável realizar o cálculo de sensibilidade e especificidade de cada fórmula, pois não havia no presente estudo um método considerado padrão ouro (ou de referência) para determinação da real presença de fraqueza muscular em cada paciente.

Os resultados deste estudo têm como principal implicação clínica o fato de apontar ao fisioterapeuta a fórmula que melhor identifica a presença ou ausência de fraqueza muscular de QF em pacientes brasileiros com DPOC, facilitando a prática clínica desses profissionais. A identificação de fraqueza muscular nesses pacientes auxilia o fisioterapeuta a estabelecer o melhor plano de tratamento de forma individualizada.

Conclui-se que, em pacientes com DPOC, as três fórmulas foram estatisticamente equivalentes para caracterizar os pacientes como apresentando ou não fraqueza muscular de QF. Os pacientes caracterizados pela presença de fraqueza muscular de QF pelas fórmulas de Neder et al.⁽¹⁶⁾ e Decramer et al.⁽¹²⁾ são mais novos, enquanto os pacientes classificados com presença dessa fraqueza de acordo com a fórmula de Decramer et al.⁽¹²⁾ apresentaram menor proporção de massa magra e maior IMC. A fórmula de predição de Neder et al.⁽¹⁶⁾ evidenciou maior valor do pico de força em porcentagem do predito em comparação às demais, além de apresentar maior concordância com as demais fórmulas. Esses resultados reforçam que, sempre que disponível (como é o caso do Brasil), recomenda-se utilizar uma fórmula de predição que seja baseada em uma população o mais próxima possível da população alvo.

Referências

1. Global Strategy for Chronic Obstructive Lung Disease [homepage on the Internet]. Bethesda: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. [cited 2014 Sep 15]. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease; 2014 Available from: <http://www.goldcopd.org/Guidelines/guidelines-resources.html>
2. Agustí AG, Noguera A, Saulea J, Sala E, Pons J, Busquets X. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2003;21(2):347-60. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.03.00405703>
3. Miranda EF, Malaguti C, Corso SD. Peripheral muscle dysfunction in COPD: lower limbs versus upper limbs. *J Bras Pneumol*. 2011;37(3):380-8. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132011000300016>
4. Dourado VZ, Tanni SE, Vale SA, Faganello MM, Sanchez FF, Godoy I. Systemic manifestations in chronic obstructive pulmonary disease. *J Bras Pneumol*. 2006;32(2):161-71.
5. Gea J, Agustí A, Roca J. Pathophysiology of muscle dysfunction in COPD. *J Appl Physiol* (1985). 2013;114(9):1222-34. <http://dx.doi.org/10.1152/jappphysiol.00981.2012>
6. Gea J, Orozco-Levi M, Barreiro E, Ferrer A, Broquetas J. Structural and functional changes in the skeletal muscles of COPD patients: the "compartments" theory. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2001;56(3):214-24.
7. Hopkinson NS, Tennant RC, Dayer MJ, Swallow EB, Hansel TT, Moxham J, et al. A prospective study of decline in fat free mass and skeletal muscle strength in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res*. 2007;8:25. <http://dx.doi.org/10.1186/1465-9921-8-25>
8. Seymour JM, Spruit MA, Hopkinson NS, Natanek SA, Man WD, Jackson A, et al. The prevalence of quadriceps weakness in COPD and the relationship with disease severity. *Eur Respir J*. 2010;36(1):81-8. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00104909>
9. Maltais F, Decramer M, Casaburi R, Barreiro E, Burelle Y, Debigaré R, et al. An official American Thoracic Society/ European Respiratory Society statement: update on limb muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189(9):e15-62. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201402-0373ST>
10. Gosselink R, Troosters T, Decramer M. Peripheral muscle weakness contributes to exercise limitation in COPD. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;153(3):976-80. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.153.3.8630582>
11. Mostert R, Goris A, Weling-Scheepers C, Wouters EF, Schols AM. Tissue depletion and health related quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*. 2000;94(9):859-67. <http://dx.doi.org/10.1053/rmed.2000.0829>
12. Decramer M, Gosselink R, Troosters T, Verschueren M, Evers G. Muscle weakness is related to utilization of health care resources in COPD patients. *Eur Respir J*. 1997;10(2):417-23. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.97.10020417>
13. Swallow EB, Reyes D, Hopkinson NS, Man WD, Porcher R, Cetti EJ, et al. Quadriceps strength predicts mortality in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2007;62(2):115-20. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2006.062026>
14. Robles PG, Mathur S, Janaudis-Ferreira T, Dolmage TE, Goldstein RS, Brooks D. Measurement of peripheral muscle strength in individuals with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2011;31(1):11-24. <http://dx.doi.org/10.1097/HCR.0b013e3181ebf302>
15. Gosselink R, Troosters T, Decramer M. Distribution of muscle weakness in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *J Cardiopulm Rehabil*. 2000;20(6):353-60. <http://dx.doi.org/10.1097/00008483-200011000-00004>
16. Neder JA, Nery LE, Shinzato GT, Andrade MS, Peres C, Silva AC. Reference values for concentric knee isokinetic strength and power in nonathletic men and women from 20 to 80 years old. *J Orthop Sports Phys Ther*. 1999;29(2):116-26. <http://dx.doi.org/10.2519/jospt.1999.29.2.116>
17. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur*

- Respir J. 2005;26(2):319-38. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.05.00034805>
18. 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>
19. Lukaski HC, Bolonchuk WW, Hall CB, Siders WA. Validation of tetrapolar bioelectrical impedance method to assess human body composition. *J Appl Physiol* (1985). 1986;60(4):1327-32.
20. Kyle UG, Pichard C, Rochat T, Slosman DO, Fitting JW, Thiebaud D. New bioelectrical impedance formula for patients with respiratory insufficiency: comparison to dual-energy X-ray absorptiometry. *Eur Respir J*. 1998;12(4):960-6. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.98.12040960>
21. O'Shea SD, Taylor NF, Paratz JD. Measuring muscle strength for people with chronic obstructive pulmonary disease: retest reliability of hand-held dynamometry. *Arch Phys Med Rehabil*. 2007;88(1):32-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.apmr.2006.10.002>
22. Lienhard K, Lauermaun SP, Schneider D, Item-Glatthorn JF, Casartelli NC, Maffiuletti NA. Validity and reliability of isometric, isokinetic and isoinertial modalities for the assessment of quadriceps muscle strength in patients with total knee arthroplasty. *J Electromyogr Kinesiol*. 2013;23(6):1283-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jelekin.2013.09.004>
23. Thorstensson A, Grimby G, Karlsson J. Force-velocity relations and fiber composition in human knee extensor muscles. *J Appl Physiol*. 1976;40(1):12-6.
24. Sillen MJ, Franssen FM, Delbressine JM, Vaes AW, Wouters EF, Spruit MA. Efficacy of lower-limb muscle training modalities in severely dyspnoeic individuals with COPD and quadriceps muscle weakness: results from the DICES trial. *Thorax*. 2014;69(6):525-31. <http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2013-204388>
25. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*. 1977;33(1):159-74. <http://dx.doi.org/10.2307/2529310>
26. Menezes AM, Jardim JR, Pérez-Padilla R, Camelier A, Rosa F, Nascimento O, et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease and associated factors: the PLATINO Study in São Paulo, Brazil. *Cad Saude Publica*. 2005;21(5):1565-73. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X2005000500030>
27. Pitta F, Breyer MK, Hernandez NA, Teixeira D, Sant'Anna TJ, Fontana AD, et al. Comparison of daily physical activity between COPD patients from Central Europe and South America. *Respir Med*. 2009;103(3):421-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2008.09.019>
28. Hernandez NA, Teixeira Dde C, Probst VS, Brunetto AF, Ramos EM, Pitta F. Profile of the level of physical activity in the daily lives of patients with COPD in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2009;35(10):949-56.
29. Casanova C, Celli BR, Barria P, Casas A, Cote C, de Torres JP, et al. The 6-min walk distance in healthy subjects: reference standards from seven countries. *Eur Respir J*. 2011;37(1):150-6. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00194909>
30. Holland AE, Spruit MA, Troosters T, Puhan MA, Pepin V, Saey D, et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society technical standard: field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur Respir J*. 2014;44(6):1428-46. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00150314>
31. Allaire J, Maltais F, Doyon JF, Noël M, LeBlanc P, Carrier G, et al. Peripheral muscle endurance and the oxidative profile of the quadriceps in patients with COPD. *Thorax*. 2004;59(8):673-8. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2003.020636>
32. Probst VS, Troosters T, Heuzel K, Van Bael J, Decramer M, Gosselink R. Comparison of 2 devices for measuring quadriceps force in COPD patients [abstract]. *Eur Respir J*. 2004;24(Suppl 48):666s.
33. Stark T, Walker B, Phillips JK, Fejer R, Beck R. Hand-held dynamometry correlation with the gold standard isokinetic dynamometry: a systematic review. *PM R*. 2011;3(5):472-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pmrj.2010.10.025>

Validação de escores de uso de dispositivos para inalação: valoração dos erros cometidos*

Validation of scores of use of inhalation devices: valuation of errors

Letícia Zambelli-Simões¹, Maria Cleusa Martins², Juliana Carneiro da Cunha Possari³, Greice Borges Carvalho⁴, Ana Carla Carvalho Coelho⁵, Sonia Lucena Cipriano⁶, Regina Maria de Carvalho-Pinto⁷, Alberto Cukier⁷, Rafael Stelmach⁷

Resumo

Objetivo: Validar dois escores para medir a habilidade de pacientes em utilizar inaladores pressurizados (IPs) ou inaladores de pó (IPos), verificar os erros mais comuns na sua utilização e identificar os pacientes que necessitam de um programa educacional para o uso desses dispositivos. **Métodos:** Este estudo foi realizado em três etapas: validação da confiabilidade dos escores de uso dos dispositivos inalatórios; validação do conteúdo dos escores utilizando-se uma amostra de conveniência; e realização de testes para a validação de critério e a validação discriminante desses instrumentos em pacientes que preenchiam os critérios de inclusão do estudo. **Resultados:** A amostra de conveniência foi composta por 16 pacientes, e houve discordância interobservador em 19% e 25% para os escores de IPo e IP, respectivamente. Após a análise de expertos no assunto, os escores sofreram modificações e foram aplicados em 72 pacientes. A dificuldade mais relevante no uso de ambos os dispositivos foi a manutenção da capacidade pulmonar total após inspiração profunda. O grau de correlação dos escores por observador foi de 0,97 ($p < 0,0001$). Houve boa concordância interobservador na classificação dos pacientes como aptos/não aptos para uso de IPo (50%/50% e 52%/58%; $p < 0,01$) e de IP (49%/51% e 54%/46%; $p < 0,05$). **Conclusões:** Os escores validados permitem identificar e corrigir os erros da técnica inalatória ao longo das consultas e, em consequência, melhorar o manejo dos dispositivos para inalação.

Descritores: Asma; Inaladores de pó seco; Inaladores dosimetrados, Estudos de validação.

Introdução

A asma é uma doença crônica inflamatória que limita o fluxo aéreo e pode impedir que os pacientes exerçam suas atividades diárias adequadamente.⁽¹⁾ O tratamento farmacológico é essencial⁽²⁾ e tem como objetivo alcançar e manter o controle clínico da doença.⁽¹⁾ A inalação é a via mais utilizada para o tratamento da asma porque permite que os medicamentos alcancem seletivamente os pulmões, com maior concentração do fármaco nas vias aéreas, reduzindo os efeitos adversos sistêmicos.^(1,3,4)

Apenas metade dos asmáticos utiliza, de fato e corretamente, a medicação prescrita.⁽⁵⁾ Destaca-se que o baixo índice de adesão está relacionado ao desconhecimento e/ou à dificuldade de administração dos medicamentos para inalação.⁽³⁾ Tais aspectos podem ser melhorados se a educação em asma ocorrer, sendo ela um componente estratégico para o controle da doença.⁽⁶⁾

A utilização incorreta dos inaladores pode acarretar o insucesso terapêutico por diminuir a concentração do fármaco nas vias aéreas^(7,8)

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

1. Programa de Pós-Graduação em Ciências, Departamento de Fisiopatologia Experimental, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

2. Divisão de Farmácia, Instituto Central, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

3. Programa de Pós-Graduação em Assuntos Regulatórios. São Paulo (SP) Brasil.

4. Centro de Atenção Psicossocial Pró-Saúde Mental II Álcool e Drogas - Vila Madalena, São Paulo (SP) Brasil.

5. Escola de Enfermagem, Universidade Federal da Bahia, Salvador (BA) Brasil.

6. Serviço de Farmácia, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

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

Endereço para correspondência: Letícia Zambelli Simões. Avenida Presidente Wilson, 227, apto. 1B, Itararé, CEP 11320-001, São Vicente, SP, Brasil.

Tel.: 55 13 98132-3860. E-mail: zadelle@hotmail.com

Apoio financeiro: Nenhum.

Recebido para publicação em 22/10/2014. Aprovado, após revisão, em 26/5/2015.

e contribuir para a não adesão ao tratamento, dificultando o controle clínico da asma.⁽⁹⁾

A frequência de uso incorreto de inalador pressurizado (IP) varia entre 14% e 90%, com uma média estimada de 50%,⁽¹⁰⁾ acarretando deposição pulmonar do medicamento inferior a 20%. Um estudo com pacientes que faziam uso de corticoterapia inalatória ou oral apontou que mais de 50% dos pacientes que não eram aderentes ao tratamento apresentavam maior uso de broncodilatadores e nebulizações, além do aumento no número de hospitalizações.⁽¹¹⁾

A utilização de instrumentos (ou escores) que meçam e pontuem as dificuldades dos pacientes durante o uso dos seus medicamentos para inalação pode ser útil para reduzi-las. Ao utilizar esses instrumentos, o profissional de saúde pode elaborar um programa educacional direcionado para os principais erros cometidos pelo paciente, revertendo assim a baixa adesão ao tratamento. Existem alguns escores que avaliam o uso correto desses inaladores em portadores de moléstias pulmonares.⁽¹²⁾ Alguns deles avaliam os erros na utilização desses dispositivos para inalação; porém, não existe um escore considerado padrão-ouro com essa finalidade. Tal instrumento poderia ser um diferencial na avaliação de pacientes que utilizam esses dispositivos.⁽¹³⁾

Leal⁽¹³⁾ desenvolveu um escore para avaliação das dificuldades dos pacientes no uso de IPs; tal escore pontua acertos e erros na utilização dos dispositivos, promovendo a valoração dos erros. A partir daquele instrumento, Santos et al.⁽³⁾ desenvolveram escores para a avaliação de inaladores de pó (IPo) e IP. Esses instrumentos ainda não estão validados e são utilizados em nosso hospital para a mensuração da qualidade da técnica de uso dos dispositivos para inalação por pacientes asmáticos⁽³⁾ e portadores de DPOC.

A validação de um instrumento permite verificar a congruência entre o escore que é utilizado para realizar uma mensuração e a realidade que é medida, aumentando a confiabilidade do mesmo.⁽¹⁴⁾ Ao se utilizar instrumentos validados para medir a técnica de inalação de pacientes asmáticos, serão obtidos resultados mais fidedignos e com maior garantia da qualidade dos dados.

Os objetivos do presente estudo foram validar os escores para a avaliação da técnica de uso de IPs e IPo em português do Brasil, verificar quais erros são mais comuns durante a utilização desses dispositivos e identificar quais pacientes

necessitam de sessões de treinamento para essa utilização.

Métodos

Trata-se de um estudo aberto e prospectivo desenvolvido em um hospital universitário de referência. O presente estudo foi aprovado pelo comitê de ética da instituição. Os pacientes foram selecionados de acordo com os seguintes critérios de inclusão: apresentar diagnóstico de asma de acordo com os critérios da *Global Initiative for Asthma*,⁽¹⁵⁾ estar em seguimento ambulatorial por pelo menos dois anos, ter idade entre 15 e 65 anos, ter cursado no mínimo quatro anos do ensino fundamental, ter sua capacidade auditiva preservada e concordar em participar do estudo, assinando o termo de consentimento livre e esclarecido. Pacientes que já haviam participado de programas educacionais sobre a utilização de medicamentos para asma foram excluídos.

O estudo foi realizado em três etapas. Inicialmente, foi realizada a validação da confiabilidade dos escores de uso dos inaladores (etapa 1) e a de seu conteúdo (etapa 2). Na etapa 3 foram realizados os testes para a validação de critério e a validação discriminante desses novos instrumentos.

Na etapa 1, dois farmacêuticos convidados (cegos em relação à metodologia do estudo) avaliaram simultaneamente a técnica de uso dos inaladores. Aplicaram os escores para IPo e IP, elaborados por Santos et al.,⁽³⁾ para elencar os erros apresentados. Esses escores detalham o passo a passo da técnica para cada tipo de inalador. O paciente recebe um ponto a cada etapa executada de modo correto, e, quando a técnica é feita de modo incorreto, o paciente não recebe pontos. Se o paciente comete erros graves, esses são subtraídos. A pontuação determina se o paciente está apto ou não para utilizar o dispositivo para inalação. Os farmacêuticos foram treinados quanto à correta utilização dos escores acima referidos, seguindo as diretrizes do III Consenso Brasileiro de Manejo da Asma.⁽¹⁶⁾ Para essa avaliação foram utilizados os seguintes medicamentos: a) IP: dipropionato de beclometasona 250 µg e salbutamol 100 µg; b) IPo: budesonida 200 µg e formoterol + budesonida (6/200 ou 12/400 µg; cápsulas inalatórias); e xinafoato de salmeterol 50 µg (Diskus®). Os farmacêuticos propuseram alterações

para facilitar e agilizar o preenchimento dos instrumentos utilizados.

Na etapa 2, os escores oriundos da etapa anterior foram avaliados por expertos com o objetivo de mensurar o conteúdo desses instrumentos. O grupo de expertos foi constituído por três pneumologistas, dois pneumopediatras e dois alergistas, todos com sólida experiência no uso de inaladores.

As modificações propostas foram julgadas quanto à pertinência dos itens medidos pelos escores preliminares, avaliando-se a necessidade de inclusões, exclusões ou alterações para melhorar a acurácia dos escores modificados. Depois que as alterações foram sistematizadas por consenso, procedeu-se à elaboração de novos escores para IPs e IPo.

Na etapa 3, novos pacientes utilizando IPo, IP ou ambos foram convidados a participar do estudo, de forma aleatória, para uma avaliação individual, obedecidos os mesmos critérios de elegibilidade das etapas anteriores. Foi-lhes solicitado, sem nenhuma orientação prévia, que utilizassem inaladores contendo placebo e que realizassem a mesma técnica da sua rotina de tratamento. Cada paciente foi avaliado simultaneamente por outros dois farmacêuticos, cegos em relação às modificações realizadas, utilizando os escores derivados das etapas 1 e 2, sendo vetado qualquer tipo de contato entre os avaliadores sobre os valores emitidos. Após as avaliações, todos os pacientes foram orientados sobre o modo correto do uso dos inaladores.

A mediana e o intervalo interquartil dos escores obtidos nessa fase permitiram a determinação dos valores de corte e a divisão dos pacientes em dois grupos: pacientes aptos e pacientes não aptos a utilizar os dispositivos para inalação. Os pacientes não aptos foram então encaminhados ao programa de atenção farmacêutica existente em nossa instituição.

Para as etapas 1 e 2 foi utilizada uma amostra de conveniência baseada em estudos de validação anteriores.^(14,17-19) Para a etapa 3 calculamos a amostra baseados na hipótese de que a associação entre os escores pontuados pelos farmacêuticos seria de pelo menos 60%. Considerando um poder de 0,95 e um erro tipo I de 0,05, a amostra indicada foi de 31 avaliações para cada tipo de inalador. Os resultados obtidos nas etapas 1 e 2 foram descritos de forma qualitativa. Na etapa 3, os valores médios dos escores foram

comparados entre os observadores, avaliando-se as concordâncias e divergências individualmente. Os principais erros observados pelos avaliadores foram descritos de acordo com sua frequência.

Na etapa 3, a análise descritiva dos valores absolutos dos escores para cada dispositivo, por observador, foi realizada usando o programa *Statistical Package for the Social Sciences*, versão 18 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA). Os graus de correlação entre os escores e por observador foram avaliados utilizando-se o coeficiente alfa de Cronbach. Após a avaliação de normalidade, a comparação entre os escores por observador foi realizada através do teste de Mann-Whitney (*rank sum*) e sua correlação pelo teste de Spearman, utilizando o programa SigmaStat, versão 3 (Systat Software Inc., San Jose, CA, EUA). O teste do qui-quadrado foi utilizado para avaliar a concordância dos grupos de pacientes (aptos ou não aptos para utilização dos inaladores) entre os avaliadores. Consideraram-se como significativos valores de $p < 0,05$.

Resultados

Participaram das etapas 1 e 2 do estudo 16 pacientes. Farmacêuticos em conjunto identificaram a necessidade de alterações em determinados campos dos escores e propuseram duas modificações preliminares: a retirada da pontuação geral dada ao paciente e a retirada do campo de sugestões para diminuir o número de folhas do escore. Foi criado um escore com uma única tabela para a avaliação da técnica do uso dos inaladores, com os acertos/erros que os pacientes poderiam cometer. A discordância entre os avaliadores na etapa 1 ocorreu em 19% e 25% em relação aos escores para IPo e IP, respectivamente, indicando não somente erros dos pacientes mas também erros de interpretação dos farmacêuticos avaliadores. Essas discordâncias foram consideradas aceitáveis na aplicação dos escores e proporcionalmente pouco significativas, sendo esclarecidas e dirimidas na etapa seguinte.

Na avaliação dos escores pelos expertos, foram sugeridas e acatadas duas modificações no escore para IPo: acrescentar um campo sobre a posição da cabeça do paciente (ângulo maior ou menor que 90°), sendo atribuído um ponto para “ângulo menor que 90°” e zero para “ângulo maior que 90°”; e o significado da sigla CPT, adicionado ao final do escore.

Em relação ao escore para IP, os especialistas fizeram oito sugestões de modificações que foram acatadas: o item “agitação do dispositivo” foi alterado de “3 vezes” para “2 vezes ou mais”; o campo “modo” foi alterado para “modo de uso”; a pontuação do item “dentro da boca com espaçador” foi alterada para um ponto por ser tão correto quanto à forma de utilização do inalador no item “fora da boca sem espaçador”; no campo “momento”, foi adicionado o item “inspiração rápida”; os itens “junto ao acionamento” e “logo depois do acionamento” possuem o mesmo peso e foram unificados; o item “só jogar na boca ou não inspirar” foi alterado para “acionamento direto na boca e não inspirar”; no campo “profundidade” o item “não completamente” foi modificado para “insuficiente”, enquanto o item “adequadamente” foi alterado para “suficiente”; e o campo “intervalo” foi alterado para “intervalo entre os acionamentos”. Os escores resultantes foram considerados mais práticos por avaliadores e expertos (Quadro 1).

O novo escore para IP manteve a pontuação total máxima (nove pontos), mas houve um aumento na pontuação do escore novo para IPo (seis pontos). De acordo com a literatura,^(3,20) para se considerar que um paciente conhece e domina a utilização correta do tipo de inalador, o escore obtido por ele pode apresentar uma variação aceitável de 20%. Isso significa uma pontuação mínima de 7,2 e de 4,8 para os escores para IP e IPo, respectivamente; entretanto, não está definido se essa variação (desvio-padrão) leva em consideração se o paciente foi treinado anteriormente para o uso do inalador.

Participaram da etapa 3 do estudo 72 pacientes, com média de idade de 41 anos, sendo 82% do sexo feminino. Esses pacientes geraram 89 avaliações, sendo 39 pacientes avaliados com o escore para a técnica de uso de IP e 50 pacientes com o escore para a de IPo. Essas avaliações permitiram elencar as principais dificuldades/erros dos pacientes no uso de dispositivos para inalação.

O erro mais relevante entre os pacientes avaliados quanto ao uso de ambos os tipos de inaladores foi a falta de manutenção da CPT após a inspiração profunda. Observou-se um maior número de erros entre os pacientes com o uso do IP (Tabela 1). O intervalo entre as doses < 60 s, a manutenção da CPT < 10 s após a inalação, a velocidade da inspiração inadequada, o uso inadequado do IP sem espaçador e a ausência

de realização de expiração antes da inalação foram erros cometidos em mais de 50% dos testes realizados.

Entre os pacientes que utilizaram IPo, os erros mais comuns foram a manutenção da CPT < 10 s, a ausência de expiração antes da inalação e a velocidade inadequada da inspiração (em 75%, 62% e 57%, respectivamente), conforme demonstrado na Tabela 2.

De uma amostra de 72 pacientes, 60 pacientes não realizaram a pausa inspiratória de maneira correta; 58 pacientes realizaram a inspiração muito rápida; e 6 pacientes não sincronizaram o início da inspiração com o acionamento do dispositivo.

Nas mensurações para o escore para IP realizadas na etapa 3, os valores encontrados por avaliador, em mediana, foram 4 e 5 pontos para os observadores 1 e 2, respectivamente, conforme mostrado na Tabela 3. Para o escore para IPo, as medianas foram de 4,5 e 5,0 pontos para os dois avaliadores, respectivamente.

O grau de correlação entre os escores avaliados por observador, utilizando-se o coeficiente alfa de Cronbach, foi de 0,97. Essa correlação foi estatisticamente significativa usando-se a correlação de Spearman ($p < 0,0001$), como se observa na Figura 1. O teste de Mann-Whitney confirmou que os valores atribuídos aos escores pelos dois avaliadores não foram estatisticamente diferentes. Houve grande semelhança entre os avaliadores, indicando a validade de critério.

Foram encaminhados ao programa de educação pacientes com valor de escore < 4 pontos tanto para os escores para IP quanto para IPo. Esse foi o menor valor inteiro da mediana de avaliação concordante entre os dois observadores. Para a validação discriminante, encontrou-se uma concordância entre os grupos de pacientes aptos e de não aptos (necessitando de um programa de educação) indicados pelo observador 1 e pelo observador 2, tanto para o escore para IPo (50%/50% e 52%/58%; $p < 0,01$) quanto para o escore para IP (49%/51% e 54%/46%; $p < 0,05$).

Discussão

O presente estudo possibilitou a validação de conteúdo, de critério e de discriminante dos escores para IPo e IP, permitindo também elencar as maiores dificuldades encontradas pelos pacientes no uso dos dispositivos para inalação

no tratamento da asma, além de determinar uma nota de corte, classificando os pacientes como aptos a utilizar seus inaladores ou identificar aqueles que necessitavam ser encaminhados para um programa educacional.

No melhor do nosso conhecimento atual, encontramos na literatura pesquisada um estudo que validou escores para IP para pacientes asmáticos⁽¹²⁾ e, no caso de escores para IPo,

somente um estudo com pacientes com DPOC.⁽²¹⁾ Além disso, segundo Basheti et al.⁽²²⁾ apesar de o uso de check-lists para um inalador específico ser o método mais viável de avaliação, existem poucas evidências para avaliar a importância relativa dos diferentes critérios. As divergências dos sistemas de pontuação para o mesmo dispositivo para inalação em diferentes estudos dificultam a comparação direta dos resultados. Considerando

Quadro 1 – Escores modificados e aprovados pelos expertos (etapa 2) e validados para uso em português do Brasil (etapa 3).

ESCORE DA TÉCNICA DO INALADOR PRESSURIZADO (IP)			
Nome do paciente _____		RG _____	Data _____
Coloque a mão no tórax do paciente			
Solicite que ele faça uma inspiração e depois uma expiração profunda			
Use esta observação na avaliação do critério profundidade			
Critérios			Pontos
Agitação (2 ou mais vezes)	Não		0
	Sim		1
	Erros	Não agitar	-4
		Retirar tambor/canister do aplicador	-1
Posições	Errada		0
	Certa		1
	Erros	Retirar o espaçador	-4
Expiração (antes: inspirar profundamente e depois expirar profundamente)	Sim		1
	Não		0
	Erro	Expirar dentro do espaçador	-2
Modo de Uso	Dentro da boca, sem o espaçador		0
	Fora da boca, sem o espaçador		1
	Dentro da boca, com espaçador		1
	Fora da boca, com espaçador		0
	Erros	Usar espaçador irregularmente	-2
		Boca aberta, no modo dentro	-2
Movimento (inspiração rápida)	Antes do spray		0
	Junto ou logo depois do acionamento		1
	Erros	Respiração nasal	-8
		Completar a inspiração antes do acionamento	-4
		Acionamento direto na boca e não inspirar	-4
		Inspirar muito depois do acionamento	-4
		Inspirar irregularmente/entrecortada	-2
		Respirar superficialmente no espaçador	-1
Velocidade	Rápida ou < 3 s		0
	Lenta ou ≥ 3 s		1
Profundidade	Insuficiente		0
	Suficiente		1
Manutenção da CPT	< 10 s		0
	10 s ou mais		1
Intervalo (entre os acionamentos)	2x	< 60 s	0
		60 s ou mais	1
	Dar dois jatos ou mais		-4
			Total

CPT: capacidade pulmonar total.

Quadro 1 – Continuação...

ESCORE DA TÉCNICA DO INALADOR DE PÓ (IPo)		
Nome do paciente _____	RG _____	Data _____
Coloque a mão no tórax do paciente		
Solicite que ele faça uma inspiração e depois uma expiração profunda		
Use esta observação na avaliação do critério profundidade		
	Critérios	Pontos
Preparo da dose (acionamento do inalador)	Errado	0
	Certo	1
Expiração (antes: inspirar profundamente e depois: expirar profundamente)	Não	0
	Sim	1
	Erros Respiração nasal	-4
	Expirar dentro do inalador	-2
Velocidade	Rápida OU < 3 s	1
	Lenta ou ≥ 3 s	0
	Erros Inspirar irregularmente	-2
	Inspirar levemente	-1
Profundidade	Não completamente	0
	Adequadamente	1
Manutenção da CPT	< 10 s	0
	10 s ou mais	1
Posição da cabeça	Ângulo > 90°	0
	Ângulo < 90°	1
		Total

CPT: capacidade pulmonar total.

Tabela 1 – Proporção de erros realizados pelos pacientes na avaliação do escore da técnica do inalador pressurizado.

Critérios avaliados	Erros, %
Intervalo entre as doses < 60 s (paciente orientado a aguardar 60 s entre uma dose e outra)	89
Manutenção da CPT < 10 s após a inalação (paciente orientado a prender a respiração por 10 s após a inalação)	83
Fluxo inspiratório inadequado (inspiração rápida e/ou curta)	81
Uso inadequado do IP sem o espaçador (para os pacientes que utilizavam o espaçador)	73
Ausência de expiração antes da inalação (não expirar antes do uso do IP)	59
Agitação do inalador apenas uma vez (paciente orientado a agitar o IP no mínimo 2 vezes)	32
Não agitar o inalador (paciente orientado a agitar o IP no mínimo 2 vezes)	31
Manobra inspiratória incompleta (paciente não realiza uma inspiração profunda)	18
Posição do IP inadequada (paciente orientado a sentar-se de modo que suas pernas formem um ângulo de 90° com o chão)	10
Ausência de sincronização entre o acionamento do IP e início da inspiração (paciente não sincroniza o disparo do IP com o início da inspiração)	8
Respiração nasal (paciente realiza a respiração nasal durante a inalação)	5
Acionamento do inalador direto na boca e ausência de inspiração (paciente orientado a distanciar o IP três dedos da boca e realizar a inspiração após o acionamento)	5
Outros	9,5

IP: inalador pressurizado

que o nosso estudo validou escores tanto para IP quanto para IPo para pacientes asmáticos, os resultados obtidos nos permitiram pontuar erros em ambos e tratá-los de forma personalizada,

de modo que todos os pacientes puderam ser orientados sobre o modo correto de utilização desses dispositivos com base em seus erros de execução da técnica.

Tabela 2 – Proporção de erros realizados pelos pacientes na avaliação do escore da técnica do inalador de pó.

Critérios avaliados	Erros, %
Manutenção da CPT <10 s (paciente orientado a prender a respiração por 10 s após a inalação)	75
Ausência de expiração antes da inalação (não expirar antes do uso do IPo)	62
Fluxo inspiratório inadequado (inspiração rápida e/ou curta)	57
Profundidade incompleta (paciente não realiza uma inspiração profunda)	21
Preparo da dose incorreta (paciente não coloca a cápsula dentro do IPo e/ou não fura a cápsula antes de realizar a inalação)*	18
Inspirar levemente (paciente não realiza uma inspiração profunda)	5
Expirar dentro do IPo (paciente realiza a expiração com o IPo na boca)	3
Respiração nasal (paciente realiza a respiração nasal durante a inalação)	2
Inspirar irregularmente (paciente não consegue realizar a inspiração de modo contínuo)	2

IPo: inalador de pó. *Relativo ao tipo de IPo utilizado no estudo (adaptação).

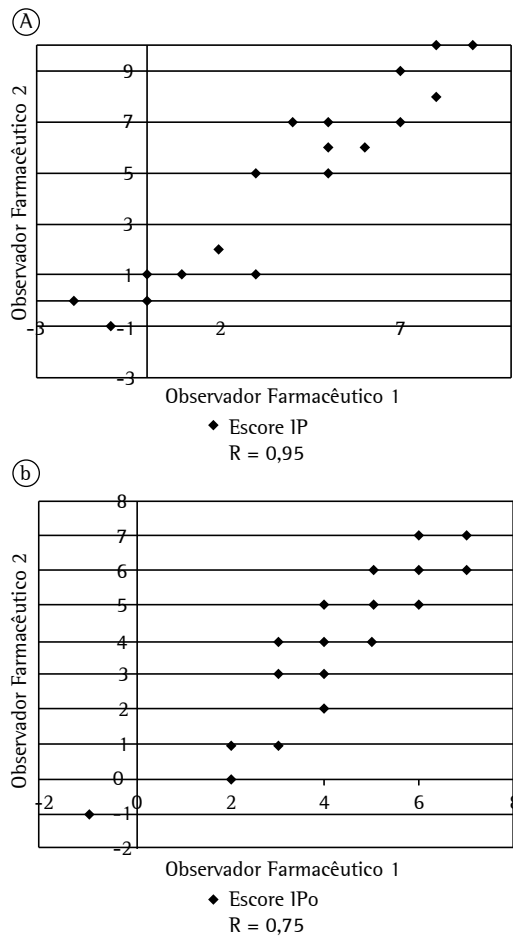


Figura 1 – Correlação intraobservador. Em A, escore para inalador pressurizado (IP). Em B, escore para inalador de pó (IPo).

Nossos achados corroboram outros estudos já publicados na literatura.^(9,23,24) A capacidade de prender a respiração por mais de 10 s após a inalação foi a dificuldade mais importante entre os pacientes do nosso estudo, tanto para IP como

para IPo (83% e 75%, respectivamente). Manzella et al.⁽¹²⁾ avaliaram a técnica inalatória e relataram que 69% dos pacientes avaliados não prendiam a respiração por no mínimo 10 s. Uma revisão que compilou resultados de 12 estudos (955 pacientes incluídos) classificou os erros mais cometidos pelos pacientes, sendo que a dificuldade de prender a respiração por 10 s após a inalação ocorria em 26% da população. Esse tempo determinado de prender a respiração é importante para que ocorra uma maior sedimentação das partículas do medicamento nos pulmões.⁽²⁵⁾

O autor da revisão também relatou que 50% dos pacientes faziam a pausa de tempo necessária entre as doses. No nosso estudo, esse foi o erro mais frequentemente (89%) encontrado em relação ao escore para IP. Esse passo da técnica é importante para garantir que uma maior quantidade do medicamento alcance as vias aéreas.⁽¹²⁾

A velocidade de inalação inadequada, terceira dificuldade mais comumente encontrada em nosso estudo para IP, foi igualmente relatada por McFadden como a terceira dificuldade mais frequentemente observada em 12 estudos, sendo que, no total, 19% dos pacientes realizavam a inalação de forma muito rápida. Esse erro é grave, pois quanto mais devagar é a taxa de medicamento inalado, maior será a deposição pulmonar desse medicamento com o uso de IP.⁽²⁵⁾

Em relação ao IPo, a ausência de expiração antes da inalação foi verificada em 62% dos casos, sendo a segunda dificuldade mais frequente para esse tipo de inalador. O volume pulmonar existente no início da inspiração interfere na deposição da droga e é por isso que se recomenda a realização da expiração antes do início da inalação.⁽²⁶⁾

Tabela 3 – Valores dos escores encontrados por instrumento de acordo com o observador.

Valores	IPo		IP	
	Avaliador 1	Avaliador 2	Avaliador 1	Avaliador 2
Mediana (II)	4,5 (4,0/6,0)	5,0 (3,0/5,0)	4,0 (–0,5/6,0)	5,0 (1,0/6,5)
Mínimo/Máximo	–1/7	–1/7	–12/9	–13/10

IPo: inalador de pó; IP: inalador pressurizado; e II: intervalo interquartil.

A velocidade de inspiração inadequada foi o terceiro erro mais comumente encontrado (57%) no uso de IPo. No caso desses dispositivos para inalação, a saída do medicamento é decorrente do fluxo inspiratório que o paciente realiza. Se o fluxo (volume/tempo) for menor que o necessário, as doses inaladas serão reduzidas, e esse é um fator importante para o insucesso terapêutico.^(8,27)

Sandrini et al.⁽²⁸⁾ analisaram o uso de IP em uma amostra de pacientes, classificando a técnica de inalação em correta, pouco errada, com erro intermediário e muito errada. Os autores classificaram a técnica de 48% dos pacientes como não correta. Os erros mais encontrados foram colocação do inalador dentro da boca (68,0%); inspiração antes de acionar o jato (15,5%); inspiração rápida (11,0%); e inspiração pelo nariz (9,0%). Esses erros também foram encontrados em nossos pacientes, mesmo com o modo de avaliação diferente do utilizado naquele estudo.

Dalcin et al.⁽²⁴⁾ e Souza et al.⁽²⁹⁾ utilizaram listas ou fichas de controle para verificar a utilização adequada dos inaladores pelos pacientes em seus trabalhos. Souza et al.⁽²⁹⁾ encontraram que 54,5% dos pacientes avaliados que faziam uso de IPo não realizavam a expiração antes da inalação de forma adequada. Esse achado corrobora o nosso, pois esse foi o segundo erro mais comumente encontrado na avaliação de nossos pacientes. Já Dalcin et al.⁽²⁴⁾ encontraram um maior número de erros nos pacientes que utilizavam IP quando comparados aos que usavam outros inaladores, sendo esse achado também igual ao nosso.

É fato que, nos trabalhos acima citados,^(12,23,25,28,29) os instrumentos utilizados permitiram aos autores quantificar e classificar os erros cometidos pelos pacientes. Comparando as técnicas de inalação para o uso de IP e IPo publicadas no III Consenso de Asma⁽¹⁶⁾ e nas Diretrizes para o Manejo de Asma de 2012,⁽¹⁾ verifica-se que as orientações não diferem tecnicamente das utilizadas em nossa instituição. Entretanto, verificamos que os escores utilizados no presente estudo, além de especificarem o passo a passo da técnica de inalação, são uma

ferramenta para que o profissional de saúde possa mensurar, de forma objetiva e matemática, os erros cometidos pelos pacientes. Além disso, eles possibilitam verificar se o paciente está apto ou não a utilizar seu inalador através da especificação de uma nota de corte. Isso também permite que o profissional de saúde acompanhe objetivamente a evolução do paciente quanto a sua técnica de inalação.

Nossos resultados demonstram que a proporção de erros no escore para IP foi maior do que no para IPo. Essa diferença na proporção de erro entre os dispositivos pode estar associada à maior facilidade na compreensão da técnica de uso de IPo em detrimento àquela de IP por parte dos pacientes. Destacamos que Lavorini et al.⁽²¹⁾ realizaram uma revisão da literatura com 47 artigos que analisavam a técnica do uso do IPo. Os resultados demonstram que o uso incorreto de inaladores influencia a eficácia da droga, e os autores destacam que a avaliação do uso correto dos inaladores ainda é considerada irrelevante por muitos profissionais de saúde.⁽²¹⁾

Em um estudo realizado em 2011 na Bahia, foram avaliados os erros que os pacientes cometiam ao utilizar os seus inaladores; encontrou-se baixa proporção de erros na técnica inalatória. Tais resultados foram associados ao acompanhamento em um centro de referência em asma que os pacientes daquele estudo recebiam; eles participavam de periódicas orientações e revisões acerca da técnica inalatória, realizadas por uma equipe multiprofissional.⁽⁵⁾

Como limitação do estudo, pode-se indicar a falta de seguimento dos pacientes avaliados após o mesmo. Tal acompanhamento poderia permitir que se determinasse a evolução da técnica do uso dos inaladores pelos pacientes. Um viés do presente estudo ocorreu porque os pacientes apresentaram um alto índice de erros ao utilizarem IP (mediana de 4 e 5 pontos para os avaliadores 1 e 2, respectivamente), distantes dos valores teóricos de 7,2 pontos sugeridos pela literatura.^(3,20) Como os resultados obtidos pelos dois avaliadores foram altamente concordantes

usando uma nota de corte menor que 4 pontos, sugerindo boa acurácia do escore, pode-se inferir que os observadores classificaram muitos pacientes como aptos para o uso do IP apesar de não terem atingido a pontuação mínima prevista em teoria (20% de 9 pontos máximos). Isso reforça a necessidade de reavaliação do uso do inalador a cada consulta e a utilização sequencial desse escore em uma grande amostra populacional.

Estes novos escores permitirão a execução de programas educacionais, propostos em diretrizes e estratégias para o tratamento da asma.^(15,30,31) Segundo esses documentos, os pacientes precisam receber treinamento contínuo sobre a técnica de inalação para que se possa garantir a utilização correta do inalador. O farmacêutico, por meio da atenção farmacêutica, pode orientar o paciente quanto ao manejo dos dispositivos para inalação e, ao utilizar nossos escores, pode quantificar os acertos/erros e mensurar se o paciente alcança e mantém o ideal de 80% de correção na técnica ao longo do programa de educação. Os escores no presente estudo demonstraram ser capazes de especificar em qual passo os pacientes estão errando, permitindo direcionar o programa educativo durante o acompanhamento sem repetir o que paciente já sabe.

A inalação é a via mais utilizada para o tratamento da asma, e a realização de uma técnica correta na utilização dos dispositivos está diretamente relacionada à eficácia terapêutica do medicamento. Sendo assim, a execução correta da técnica de inalação é essencial para que o tratamento farmacológico seja eficaz.⁽³⁾ Acreditamos que o presente estudo, ao validar escores objetivos para o uso de IP e de IPo que especificam as maiores dificuldades encontradas pelos pacientes no uso dos dispositivos e uma nota de corte, assim como classifica os pacientes como aptos a utilizar seus inaladores ou não, pode ser de relevância clínica. O profissional de saúde será capaz, por meio desses escores validados, de identificar e corrigir os erros do paciente ao longo das consultas e, consequentemente, melhorar o manejo dos inaladores.

Agradecimentos

Agradecemos a Tamara Ferreti, Edilma Reis e o setor de Farmácia Clínica da Divisão de Farmácia do Instituto Central da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo a colaboração na realização do presente estudo.

Referências

1. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o Manejo da Asma 2012. J Bras Pneumol. 2012;38(Suppl 1):S1-S46.
2. Sarinho E, Queiroz GR, Dias ML, Queiroz e Silva AJ. Asthma-related hospitalizations and lack of outpatient follow-up treatment. J Bras Pneumol. 2007;33(4):365-71. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132007000400004>
3. Santos Dde O, Martins MC, Cipriano SL, Pinto RM, Cukier A, Stelmach R. Pharmaceutical care for patients with persistent asthma: assessment of treatment compliance and use of inhaled medications. J Bras Pneumol. 2010;36(1):14-22.
4. Newman SP. Aerosol deposition considerations in inhalation therapy. Chest. 1985;88(2 Suppl):152S-160S. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.88.2.152S>
5. Coelho AC, Souza-Machado A, Leite M, Almeida P, Castro L, Cruz CS, et al. Use of inhaler devices and asthma control in severe asthma patients at a referral center in the city of Salvador, Brazil. J Bras Pneumol. 2011;37(6):720-8.
6. Prabhakaran L, Lim G, Abisheganaden J, Chee CB, Choo YM. Impact of an asthma education programme on patients' knowledge, inhaler technique and compliance to treatment. Singapore Med J. 2006;47(3):225-31.
7. Inhaler Error Steering Committee, Price D, Bosnic-Anticevich S, Briggs A, Chrystyn H, Rand C, et al. Inhaler competence in asthma: common errors, barriers to use and recommended solutions. Respir Med. 2012;107(1):37-46.
8. Virchow JC, Crompton GK, Dal Negro R, Pedersen S, Magnan A, Seidenberg J, et al. Importance of inhaler devices in the management of airway disease. Respir Med. 2008;102(1):10-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2007.07.031>
9. Oliveira PD, Menezes AM, Bertoldi AD, Wehrmeister FC, Macedo SE. Assessment of inhaler techniques employed by patients with respiratory diseases in southern Brazil: a population-based study. J Bras Pneumol. 2014;40(5):513-20. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132014000500007>
10. Giraud V, Roche N. Misuse of corticosteroid metered-dose inhaler is associated with decreased asthma stability. Eur Respir J. 2002;19(2):246-51. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.02.00218402>
11. Heaney LG, Horne R. Non-adherence in difficult asthma: time to take seriously. Thorax. 2012;67(3):268-70. <http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2011-200257>
12. Manzella BA, Brooks CM, Richards JM Jr, Windsor RA, Soong S, Bailey WC. Assessing the use of metered dose of inhalers by adults with asthma. J Asthma. 1989;26(4):223-30. <http://dx.doi.org/10.3109/02770908909073253>
13. Leal OM. Análise de fatores potencialmente agravantes da asma brônquica em pacientes tratados com corticosteróides sistêmicos (thesis). São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 1998.
14. Pasquali L. Psychometrics. Rev Esc Enferm USP. 2009;43(spe):992-9. <http://dx.doi.org/10.1590/S0080-62342009000500002>
15. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Bethesda: National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute; 2014.
16. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. III Consenso Brasileiro de Manejo da Asma. J Bras Pneumol. 2002;28(Suppl 1):S1-S57.

17. Camelier A, Rosa FW, Salmi C, Nascimento OA, Cardoso F, Jardim JR. Using the Saint George's Respiratory Questionnaire to evaluate quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease: validating a new version for use in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2006;32(2):114-22. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132006000200006>
18. Borges MC, Ferraz E, Pontes SM, Cetlin Ade C, Caldeira RD, Silva CS, et al. Development and validation of an asthma knowledge questionnaire for use in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2010;36(1):8-13. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132010000100004>
19. 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>
20. Delgado AB, Lima ML. Contributo para a validação concorrente de uma medida de adesão aos tratamentos. *Psicol Saude Doenças*. 2001;2(2):81-100.
21. Tommelein E, Mehuys E, Van Hees T, Adriaens E, Van Bortel L, Christiaens T, et al. Effectiveness of pharmaceutical care for patients with chronic obstructive pulmonary disease (PHARMACOP): a randomized controlled trial. *Br J Clin Pharmacol*. 2014;77(5):756-66. <http://dx.doi.org/10.1111/bcp.12242>
22. Basheti IA, Bosnic-Anticevich SZ, Armour CL, Reddel HK. Checklists for powder inhaler technique: a review and recommendations. *Respir Care*. 2014;59(7):1140-54. <http://dx.doi.org/10.4187/respcare.02342>
23. Laube BL, Janssens HM, de Jongh FH, Devadason SG, Dhand R, Diot P, et al. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies. *Eur Respir J*. 2011;37(6):1308-31. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00166410>
24. Dalcin Pde T, Grutcki DM, Laporte PP, Lima PB, Menegotto SM, Pereira RP. Factors related to the incorrect use of inhalers by asthma patients. *J Bras Pneumol*. 2014;40(1):13-20. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132014000100003>
25. McFadden ER Jr. Improper patient techniques of metered dose inhalers: clinical consequences and solutions to misuse. *J Allergy Clin Immunol*. 1995;96(2):278-83. [http://dx.doi.org/10.1016/S0091-6749\(95\)70206-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0091-6749(95)70206-7)
26. Souza LS. Aerosolterapia na asma da criança. *J Pediatr (Rio J)*. 1998;74(3):189-204. <http://dx.doi.org/10.2223/JPED.428>
27. Fink JB, Rubin BK. Problems with inhaler use: a call for improved clinician and patient education. *Respir Care*. 2005;50(10):1360-74; discussion 1374-5.
28. Sandrini A, Jacomossi A, Farensin SM, Fernandes AL, Jardim JR. Aprendizado do uso do inalador dosimetrado após explicação por pneumologista. *J Pneumol*. 2001;27(1):7-10. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-35862001000100003>
29. Souza ML, Meneghini AC, Ferraz E, Vianna EO, Borges MC. Knowledge of and technique for using inhalation devices among asthma patients and COPD patients. *J Bras Pneumol*. 2009;35(9):824-31. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132009000900002>
30. Lavorini F, Magnan A, Dubus JC, Voshaar T, Corbetta L, Broeders M, et al. Effect of incorrect use of dry powder inhalers on management of patients with asthma and COPD. *Respir Med*. 2008;102(5):593-604. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2007.11.003>
31. British Thoracic Society [homepage on the Internet]. London: British Thoracic Society [cited 2014 Mar 12]. British Guideline on the management of asthma. 2012. Available from: www.brit-thoracic.org.uk/

Alterações pulmonares induzidas pelo uso de cocaína: avaliação por TCAR de tórax*

Cocaine-induced pulmonary changes: HRCT findings

Renata Rocha de Almeida¹, Gláucia Zanetti^{1,2}, Arthur Soares Souza Jr.³,
Luciana Soares de Souza⁴, Jorge Luiz Pereira e Silva⁵, Dante Luiz Escuissato⁶,
Klaus Loureiro Irion⁷, Alexandre Dias Mançano⁸, Luiz Felipe Nobre⁹,
Bruno Hochhegger¹⁰, Edson Marchiori^{1,11}

Resumo

Objetivo: Avaliar achados em TCAR de tórax de 22 pacientes com doença pulmonar induzida pelo uso de cocaína. **Métodos:** Foram incluídos pacientes com idades variando de 19 a 52 anos. As TCAR foram avaliadas por dois radiologistas, de forma independente, e os casos discordantes foram resolvidos por consenso. O critério de inclusão foi a presença de anormalidades na TCAR temporalmente relacionadas ao uso de cocaína, sem outros fatores causais justificáveis. **Resultados:** Oito pacientes (36,4%) apresentavam quadro clínico-tomográfico compatível com “pulmão de crack”, e esses casos foram estudados separadamente. Os achados tomográficos predominantes nesse subgrupo de pacientes foram opacidades em vidro fosco, em 100% dos casos; consolidações, em 50%; e sinal do halo, em 25%. Em 12,5% dos casos, observou-se espessamento septal liso, enfisema paraseptal, nódulos centrolobulares e padrão de árvore em brotamento. Dentre os outros 14 pacientes (63,6%), observou-se barotrauma em 3 casos, apresentando-se como pneumomediastino, pneumotórax, e hemopneumotórax, respectivamente. Talcose foi diagnosticada em 3 pacientes, caracterizada como massas conglomeradas peri-hilares, distorção arquitetural e enfisema. Outros padrões encontrados com menor frequência foram pneumonia em organização e enfisema bolhoso, observados em 2 pacientes cada; e infarto pulmonar, embolia séptica, pneumonia eosinofílica e edema pulmonar cardiogênico, em 1 paciente cada. **Conclusões:** As alterações pulmonares induzidas pelo uso de cocaína são múltiplas e inespecíficas, e sua suspeita diagnóstica depende, na maioria dos casos, de uma cuidadosa correlação clínico-radiológica.

Descritores: Cocaína; Transtornos relacionados ao uso de cocaína; Tomografia computadorizada por raios X; Pneumopatias.

Introdução

A cocaína é um alcaloide encontrado nas folhas de um arbusto da família Erythroxylaceae, o arbusto da coca (*Erythroxylum coca*).⁽¹⁾ É a segunda droga ilícita mais consumida e traficada no mundo, depois da maconha.^(2,3) A prevalência de “uso na vida” de cocaína nas 108 maiores cidades do Brasil, em 2005, foi de 2,9%.⁽³⁾ Em 2012, um inquérito realizado pela Fundação

Oswaldo Cruz com aproximadamente 25.000 pessoas estimou o número de usuários de crack no Brasil em 0,81%, ou seja, cerca de 370 mil usuários.⁽⁴⁾

A cocaína é a droga ilícita mais consumida entre pacientes atendidos nos serviços de urgência e a causa mais frequente de mortes relacionadas com o abuso de drogas.^(1,5) Vários problemas

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

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

2. Faculdade de Medicina de Petrópolis, Petrópolis (RJ) Brasil.

3. Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, São José do Rio Preto (SP) Brasil.

4. Ultra-X, São José do Rio Preto, São José do Rio Preto (SP) Brasil.

5. Departamento de Medicina e Apoio Diagnóstico, Universidade Federal da Bahia, Salvador (BA) Brasil.

6. Departamento de Clínica Médica, Universidade Federal do Paraná, Curitiba (PR) Brasil.

7. Liverpool Heart and Chest Hospital NHS Foundation Trust, Liverpool, United Kingdom.

8. Radiologia Anchieta, Hospital Anchieta, Taguatinga (DF) Brasil.

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

10. Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.

11. Universidade Federal Fluminense, Niterói (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.

Submetido para publicação em 09/02/2015. Aprovado, após revisão, em 07/04/2015.

respiratórios têm sido temporalmente associados ao uso agudo ou crônico de cocaína.^(6,7) Desta forma, o diagnóstico de doenças pulmonares induzidas pelo seu uso é um desafio para clínicos e radiologistas, especialmente em hospitais urbanos.

Embora alguns estudos já tenham relatado as alterações pulmonares causadas pela cocaína em radiografias de tórax (RXT), poucos trabalhos descreveram os achados encontrados na TC.

O objetivo do presente estudo foi, através da análise de TCAR de tórax de 22 pacientes com alterações pulmonares relacionadas temporalmente ao uso de cocaína, avaliar os achados tomográficos mais frequentes, suas características morfológicas e a distribuição das lesões no parênquima pulmonar. Além disso, foram estudados alguns aspectos epidemiológicos desses pacientes.

Métodos

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Antonio Pedro da Universidade Federal Fluminense, em Niterói (RJ). O estudo foi retrospectivo, não sendo necessário o consentimento informado dos pacientes. Foi realizado um estudo observacional descritivo retrospectivo das TCAR de tórax de 22 pacientes com alterações pulmonares induzidas pelo uso de cocaína, reunidas aleatoriamente, através de contatos pessoais com radiologistas e pneumologistas de sete instituições diferentes, localizadas em seis estados do Brasil. Dezoito pacientes eram do sexo masculino e 4 eram do sexo feminino, com idades variando de 19 a 52 anos.

Os pacientes foram avaliados quanto à via de uso da droga, ao tipo de cocaína utilizada e à presença de SIDA. O diagnóstico foi baseado na associação entre os achados tomográficos e a relação temporal com o uso da cocaína, excluindo-se outras possíveis causas.

Dentre os casos estudados, foram identificados pacientes com diferentes tipos de acometimento pulmonar, apresentando diferentes síndromes clínicas decorrentes do uso da droga. Com o objetivo de agrupar mais eficientemente os pacientes e seus achados de imagem, foi definido um subgrupo de 8 casos que apresentaram características da síndrome de “pulmão de crack”, caracterizada por insuficiência respiratória associada a alterações de opacidade pulmonar, temporalmente relacionadas ao uso de crack e sem outro fator causal identificável, com rápida

resolução do quadro após a descontinuação do uso da droga.⁽⁸⁻¹⁰⁾

As TCAR de tórax, devido às múltiplas instituições envolvidas, foram realizadas em diferentes tomógrafos, utilizando-se a técnica de alta resolução, com cortes desde os ápices até as bases pulmonares. Os exames foram avaliados por dois observadores, de forma independente, e os resultados discordantes foram resolvidos por consenso.

Em relação ao padrão das alterações, foram analisados os seguintes achados tomográficos: opacidades em vidro fosco, consolidações, espessamento dos septos interlobulares, padrão de pavimentação em mosaico, nódulos, pequenos nódulos parenquimatosos, nódulos centrolobulares, padrão de árvore em brotamento, escavação, sinal do halo, enfisema parasseptal, bolhas apicais, enfisema bolhoso, massas e distorção arquitetural. Os critérios de definição desses achados e a terminologia utilizada são aqueles preconizados no glossário de termos da Sociedade Fleischner⁽¹¹⁾ e nos consensos do Colégio Brasileiro de Radiologia⁽¹²⁾ e do Departamento de Imagem da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia.⁽¹³⁾ Foi avaliada ainda a presença de derrame pleural, pneumotórax, pneumomediastino ou quaisquer outros achados associados.

Foi também analisada a distribuição desses padrões quanto à lateralidade (bilateral, esquerdo ou direito), assim como quanto aos sentidos axial (central, periférica ou randômica) e crânio-caudal (superior, média, inferior ou difusa). As lesões foram definidas como centrais se predominavam no terço interno dos pulmões; periféricas, se predominavam no terço externo; e randômicas, sem distribuição preferencial. A distribuição crânio-caudal das lesões foi caracterizada como superior, localizando-se preferencialmente acima do nível do arco aórtico; média, entre os níveis do arco aórtico e da carina; inferior, abaixo do nível da carina; e difusa, quando acometiam as regiões sem predomínio identificável entre elas.

Resultados

Aspectos clínicos e epidemiológicos

Foram avaliados 22 pacientes com doença pulmonar relacionada ao uso de cocaína, sendo 18 (81,81%) do sexo masculino e 4 (18,18%) do feminino. Todos os pacientes eram adultos, com idades variando de 19 a 52 anos (média de 32

anos). A via de utilização da droga foi a inalatória (fumadores ou “cheiradores”), em 19 casos (86,36%), e intravenosa, em 3 casos (13,63%). Houve relatos do uso isolado de crack em 9 casos e do uso de outros tipos da droga, incluindo o cloridrato de cocaína e a cocaína de base livre, em 11 casos. Dois pacientes relataram o uso combinado de crack com outras formas de cocaína. A prevalência de SIDA foi de 22,72% (n = 5).

Aspectos tomográficos

Foram identificados achados compatíveis com a síndrome clínico-tomográfica de “pulmão de crack” em 8 casos. As outras formas de acometimento torácico foram barotrauma (n = 3), doença intersticial por talco (n = 3), pneumonia em organização (n = 2), enfisema bolhoso (n = 2), e infarto pulmonar, embolia séptica, edema pulmonar cardiogênico e pneumonia eosinofílica crônica, em 1 caso cada (Tabela 1). Essas alterações foram divididas clinicamente em agudas (“pulmão de crack”, barotrauma, infarto pulmonar, embolia séptica e edema pulmonar cardiogênico) ou crônicas (talco, pneumonia em organização, pneumonia eosinofílica crônica e enfisema bolhoso).

“Pulmão de crack”

O achado tomográfico mais frequente nos 8 pacientes classificados no subgrupo de “pulmão de crack” foi o de opacidades em vidro fosco, presentes em 100% dos casos. Em 4 deles (50%), notou-se também a presença de consolidações (Figura 1), configurando o sinal do halo em 2 desses casos (25%). Em 1 caso (12,5%), observou-se o padrão de pavimentação em mosaico. Em outro caso (12,5%), havia a presença concomitante de nódulos centrolobulares, alguns com padrão de árvore em brotamento. Enfisema parasseptal nos ápices pulmonares foi observado em 1 caso (12,5%; Tabela 2). Embora tenha sido comum a associação de padrões tomográficos, observou-se o predomínio de opacidades em vidro fosco em todos os casos analisados. Em relação à distribuição, o envolvimento foi bilateral em todos os 8 casos. Quanto à localização no eixo axial, houve predomínio periférico em 5 casos e houve predomínio central nos 3 restantes. Não houve casos com distribuição randômica. Considerando-se o comprometimento no sentido crânio-caudal, observaram-se lesões predominando

Tabela 1 – Distribuição de frequência das complicações pulmonares induzidas pelo uso de cocaína (n = 22).

Complicações	n	%
“Pulmão de crack”	8	36,36
Barotrauma	3	13,63
Doença intersticial por talco	3	13,63
Pneumonia em organização	2	9,09
Enfisema bolhoso	2	9,09
Infarto pulmonar	1	4,54
Embolia séptica	1	4,54
Edema cardiogênico	1	4,54
Pneumonia eosinofílica	1	4,54

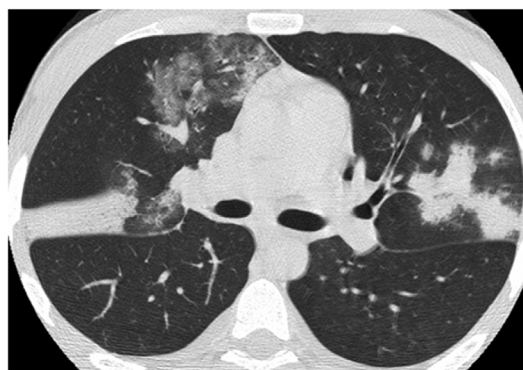


Figura 1 – “Pulmão de crack”. Homem de 24 anos com história de uso recente de crack. TCAR mostrando consolidações associadas a opacidades em vidro fosco.

Tabela 2 – Distribuição de frequência dos achados na TCAR no parênquima pulmonar dos pacientes com “pulmão de crack” (n = 8).

Achados tomográficos	n	% ^a
Opacidades em vidro fosco	8	100,0
Consolidações	4	50,0
Consolidações com sinal do halo	2	25,0
Espessamento septal liso	1	12,5
Padrão de pavimentação em mosaico	1	12,5
Enfisema parasseptal	1	12,5
Nódulos centrolobulares	1	12,5
Padrão de árvore em brotamento	1	12,5

^aA soma dos percentuais é maior que 100%, uma vez que alguns pacientes apresentavam achados associados.

no terço superior, em 2 casos; no terço inferior, em 2 casos; e houve acometimento difuso, em 4 casos. Em nenhum caso observou-se o predomínio no terço médio.

Complicações menos frequentes

Barotrauma foi encontrado em 3 pacientes. Dois deles relataram o uso da droga por via inalatória,

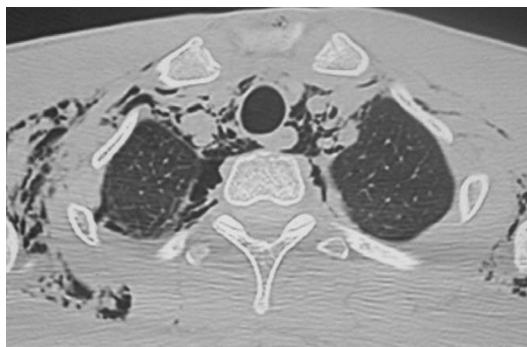


Figura 2 – Barotrauma. Homem de 23 anos que apresentou dor torácica sem história de trauma. A TCAR mostra o ar livre dissecando as estruturas mediastinais e as partes moles da região cervical.

e o outro relatou o uso pelas vias inalatória e injetável. Houve formação de pneumomediastino (Figura 2), pneumotórax e hemopneumotórax espontâneo em 1 paciente, respectivamente. Três pacientes desenvolveram talcose. Um deles relatou o uso da via inalatória e os outros 2 relataram o uso da via venosa. Todos apresentaram massas pulmonares conglomeradas nas regiões perihilares, associadas a distorção arquitetural e enfisema (Figura 3). Em 1 dos usuários da via venosa, observou-se aumento de densidade no interior das massas, enquanto havia também pequenos nódulos parenquimatosos no parênquima adjacente no outro usuário.

A pneumonia em organização foi observada em 2 pacientes. Ambos relataram o uso de cocaína por via inalatória e apresentaram, na TCAR, consolidações de distribuição central e periférica associadas a distorção arquitetural. O diagnóstico foi feito através de biópsia pulmonar. Enfisema bolhoso foi encontrado em 2 pacientes que fumavam cocaína; 1 deles relatou o uso combinado com maconha. Nesse paciente, a TCAR mostrou volumosas bolhas de enfisema nos ápices pulmonares associadas a distorção arquitetural. Um paciente desenvolveu infarto pulmonar e relatou o uso da via inalatória para o consumo de cocaína. Em sua TCAR havia consolidação subpleural de formato triangular com base pleural. O diagnóstico de infarto pulmonar foi comprovado pelo quadro clínico associado ao padrão cintilográfico.

O paciente com achados tomográficos compatíveis com embolia séptica usava a via venosa para o consumo da droga; os achados na TCAR foram nódulos pulmonares predominantemente periféricos, a maior parte deles com escavação



Figura 3 – Talcose. Homem de 35 anos usuário de cocaína por via venosa. As TCAR nos planos axial (em A) e sagital (em B) mostram massas conglomeradas perihilares bilaterais, de limites irregulares, associadas a distorção arquitetural e a áreas hipertransparentes que correspondem a enfisema, predominando nas porções superiores. Também são observados pequenos nódulos parenquimatosos.

em seu interior (Figura 4). O edema cardiogênico foi observado em 1 paciente, que relatara o uso de cocaína por via inalatória; sua TCAR mostrava opacidades em vidro fosco intercaladas com espessamento liso de septos interlobulares, configurando o padrão de pavimentação em mosaico, associado a derrame pleural bilateral e aumento da área cardíaca. O paciente com pneumonia eosinofílica relatou o uso de crack por via inalatória. Ele apresentava eosinofilia periférica e pulmonar. Na TCAR, observavam-se áreas com atenuação em vidro fosco e distribuição periférica.

Discussão

A cocaína é a segunda droga ilícita (superada apenas pela maconha) mais consumida no Brasil e

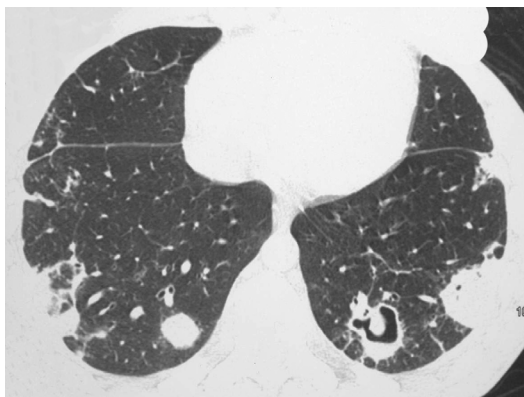


Figura 4 – Embolia séptica. Homem de 20 anos usuário de cocaína injetável, apresentando febre, tosse e escarro purulento. A TCAR mostra múltiplos nódulos, alguns deles escavados, nas regiões periféricas dos pulmões.

no mundo e está relacionada a inúmeros problemas de saúde, dentre eles, aqueles referentes ao aparelho respiratório.^(5,14,15) No entanto, ainda há dificuldades na identificação do uso da droga na prática clínica, representando um desafio diagnóstico. Por esse motivo, a literatura é escassa em séries de casos específicas sobre o assunto, limitando-se basicamente ao estudo do perfil dos usuários e a sintomatologia, principalmente relacionada a alterações psicológicas e comportamentais.^(14,16)

Devido ao comprometimento pulmonar dos usuários, a radiologia torácica adquire um papel fundamental na avaliação destes pacientes. Os grandes estudos prospectivos direcionados para a investigação radiológica dessas alterações são raros e limitam-se a séries sobre RXT.^(17,18) Considerando-se apenas a literatura referente à TC, os estudos são ainda mais escassos e concentram-se em relatos de caso e estudos de revisão.

Em relação ao perfil dos usuários de cocaína no Brasil e na América do Sul, a incidência é maior no sexo masculino, na faixa etária entre 25 e 35 anos.^(19,20) Os dados encontrados em nossa casuística são comparáveis aos da literatura, com maior incidência no sexo masculino (80,95%), acometendo principalmente adultos jovens (média de idade de 32 anos).

A forma de cocaína mais utilizada atualmente é o crack, principalmente por seu intenso efeito eufórico, desencadeado em poucos minutos, e pelo custo mais baixo.^(15,16,21) Em nosso estudo, o tipo de cocaína mais utilizada também foi o crack, em 11 casos (50%), e, em 2 desses casos,

houve relatos do uso combinado de crack com outras formas de cocaína.

A cocaína pode ser usada pelas vias inalatória (fumadores ou “cheiradores”) e/ou intravenosa.⁽⁵⁾ A via mais utilizada atualmente é a inalatória, principalmente o fumo de crack ou de cocaína de base livre.⁽¹⁵⁾ A preferência da via inalatória em detrimento da intravenosa nas últimas décadas ocorreu principalmente pelo crescimento da transmissão do HIV pela via injetável.⁽²²⁾ Em nosso estudo, 86,36% referiram o uso da cocaína pela via inalatória, e apenas 13,63% relataram o uso de cocaína intravenosa, o que é compatível com os dados da literatura brasileira e mundial.

No Brasil, a cocaína base ainda é utilizada pela via inalatória (fumada) em pelo menos duas outras variações, denominadas “merla” e “oxi”.⁽²³⁾ A “merla” contém ácidos obtidos de baterias de carro, às vezes combinados com diferentes solventes orgânicos. A “oxi”, ou cocaína oxidada, é sintetizada através da mistura de restos da pasta de cocaína com gasolina ou querosene e cal virgem. A “oxi” tornou-se popular como uma substância alternativa que pode ser vendida a um preço muito baixo, sendo seu uso disseminado em todo o Brasil.⁽²³⁾

Há relação entre o uso de cocaína e a presença de infecção pelo HIV e SIDA,⁽⁵⁾ devido à maior exposição a práticas sexuais de risco e à transmissão decorrente da via injetável.⁽¹⁹⁾ A prevalência de SIDA na nossa casuística foi de 22,7%.

O diagnóstico de comprometimento pulmonar induzido pelo uso de cocaína é baseado principalmente na história de exposição à droga, em exames radiológicos compatíveis e na exclusão de outras causas justificáveis para os achados.⁽²⁴⁾ Embora a história do uso de cocaína seja um dado de extrema importância para se estabelecer o nexo causal, raramente é fornecido espontaneamente pelo paciente ou seus responsáveis, dificultando o diagnóstico. Muitas vezes esse dado só é obtido retrospectivamente, após uma anamnese dirigida e, apesar de 25-60% dos usuários de crack apresentarem sintomas respiratórios após fumar a droga, poucos procuram assistência médica por esse motivo.^(18,24) Na maioria dos casos estudados em nosso estudo, o paciente só mencionou o uso de cocaína em uma fase tardia da investigação.

Alguns achados no exame físico podem sugerir o diagnóstico, tais como pontas dos dedos queimadas, resultantes da manipulação

dos tubos de vidro usados para fumar a droga, ou a presença de escarro preto, característico do uso de crack, atribuído à inalação de resíduos de carvão de butano ou de algodão embebido em álcool, queimado para acender a cocaína.^(5,24)

A frequência das complicações pulmonares causadas pelo uso de cocaína não é conhecida; entretanto, um amplo espectro de alterações foi descrito em revisões de literatura.^(5,8,24-28) São elas: “pulmão de crack”, edema pulmonar, hemorragia alveolar, doença intersticial, hipertensão pulmonar, pneumonia em organização, enfisema, barotrauma, infecção, câncer de pulmão, infarto pulmonar, doença eosinofílica, pneumonia aspirativa e pneumonia lipóidica, entre outros.^(5,8,24-28)

Em nosso estudo, foram avaliadas as TCAR de 22 pacientes, e o achado mais frequentemente encontrado foi o de “pulmão de crack”, presente em 8 casos, seguido por barotrauma e talcose, presentes em 3 casos cada. Observou-se também o padrão de pneumonia em organização e enfisema bolhoso, em 2 casos cada. Ainda, com prevalência de 1 caso cada, foram encontrados infarto pulmonar, embolia séptica, edema cardiogênico e pneumonia eosinofílica. Deve ser considerado, contudo, que nenhum achado radiológico, isoladamente, é diagnóstico de alteração pulmonar por uso de cocaína. A maioria dos achados nos exames de imagem são inespecíficos e devem ser correlacionados com a história de uso da droga.⁽²⁴⁾

O termo “pulmão de crack” refere-se a uma síndrome pulmonar aguda que ocorre após a inalação de cocaína de base livre e está associada a febre, hipoxemia, hemoptise, insuficiência respiratória e presença de infiltrados alveolares difusos ricos em eosinófilos.^(5,14,24,28) Como hemorragia alveolar, pneumonite de hipersensibilidade, doença eosinofílica e síndrome do desconforto respiratório agudo podem ser radiologicamente indistinguíveis, o desenvolvimento de insuficiência respiratória relacionada a opacidades bilaterais, combinado ao uso de cocaína e com resolução rápida após a cessação de seu uso, tem sido chamado de “pulmão de crack”.^(5,8-10,24)

Os achados encontrados na TCAR dos pacientes com “pulmão de crack” são opacidades em vidro fosco, consolidações, nódulos no espaço aéreo, espessamento liso dos septos interlobulares e, em alguns casos, configurando o padrão de pavimentação em mosaico.^(5,15,28) Na literatura,

não foram encontradas séries de casos abrangentes que estudaram as alterações tomográficas mais frequentes nos pacientes com “pulmão de crack” e sua distribuição no parênquima pulmonar. Em nosso estudo, observamos distribuição bilateral em todos os casos, predominantemente periférica no eixo axial e difusa no eixo crânio-caudal.

O barotrauma é outra complicação frequentemente relacionada ao fumo de crack e à inalação de cocaína em pó.⁽²⁹⁾ Ocorre um aumento da pressão nas vias aéreas após fumar devido a fortes episódios de tosse ou à produção intencional de uma manobra de Valsalva para aumentar a absorção e maximizar o efeito da droga.⁽²⁹⁾ O barotrauma pode se manifestar como pneumotórax, pneumomediastino, pneumopericárdio ou enfisema subcutâneo e geralmente é diagnosticado pela RXT.^(5,29) A TCAR pode auxiliar no diagnóstico quando a RXT não é conclusiva.⁽³⁰⁾ O achado de pneumomediastino em pacientes jovens sem história de trauma deve levar a suspeita do uso de cocaína inalada.⁽²⁷⁾ Não encontramos dados a respeito da frequência de cada forma de barotrauma na literatura. Em nosso estudo, observamos 3 casos de barotrauma, 1 de pneumomediastino e 2 de pneumotórax, 1 deles associado a hemotórax.

Talco, sílica, celulose e outros adulterantes são adicionados à cocaína vendida nas ruas.⁽⁶⁾ Tanto a inalação quanto a injeção intravenosa da cocaína adulterada com talco podem causar doença intersticial pulmonar.⁽⁸⁾ A talcose por inalação aparece na TCAR como nódulos centrolobulares ou subpleurais, massas conglomeradas e linfonodomegalias.^(8,31,32) A talcose por via venosa pode se manifestar como pequenos nódulos de distribuição difusa com aumento de densidade, áreas de atenuação em vidro fosco, enfisema panacinar com predomínio nos lobos inferiores e massas conglomeradas peri-hilares, podendo conter áreas com aumento de densidade em seu interior.^(31,33) Nos 3 pacientes que apresentaram talcose em nosso estudo, foram identificadas massas pulmonares conglomeradas nas regiões peri-hilares, associadas a distorção arquitetural e enfisema. Em 1 caso, observou-se aumento de densidade no interior dessas massas, e, em outro, havia também pequenos nódulos no parênquima adjacente.

A pneumonia em organização tem sido relatada em jovens fumadores de crack.⁽⁵⁾ Em nosso estudo, os 2 pacientes com pneumonia em

organização, confirmada por biópsia pulmonar, apresentavam na TCAR consolidações de distribuição central e periférica com a presença de distorção arquitetural. O enfisema pulmonar bolhoso é relatado em 2-4% dos usuários de cocaína e de outras drogas por via intravenosa, com predomínio na região superior dos pulmões e tipicamente acometendo homens jovens.⁽⁵⁾ Em nossa casuística, ambos os pacientes com enfisema bolhoso apresentaram volumosas bolhas de enfisema nos ápices pulmonares associadas à distorção arquitetural. A embolia pulmonar séptica e a pneumonia adquirida na comunidade estão entre as complicações pulmonares infecciosas mais comuns observadas em usuários de drogas intravenosas.⁽⁵⁾ Os padrões tomográficos observados na pneumonia adquirida na comunidade podem ser variáveis e são frequentemente relacionados com o agente causador⁽³⁴⁾; já os êmbolos sépticos caracteristicamente aparecem na TCAR como múltiplos nódulos pulmonares distribuídos periféricamente, em diferentes fases de escavação, que representam as áreas de infarto séptico.^(8,35,36) Esse padrão foi observado em 1 paciente de nossa casuística.

Nosso estudo apresentou algumas limitações. Primeiramente, o estudo foi retrospectivo; segundo, as técnicas de TCAR variaram amplamente, dado a origem multicêntrica dos casos estudados. Outra limitação importante do presente estudo e de qualquer outro relacionado a usuários de drogas é que, em determinados casos, há dificuldades para que se estabeleça com segurança o nexo de causalidade entre o uso de cocaína e os padrões tomográficos. Muitos desses indivíduos fizeram ou fazem uso de outras drogas ilícitas por via inalatória ou intravenosa. Assim, comprimidos de uso oral, quando triturados e injetados em veia periférica também podem causar talcose pulmonar. Em outros casos, o uso adicional de maconha pode causar lesões pulmonares bolhosas. A despeito dessas limitações, o presente estudo incluiu a maior série de pacientes com alterações pulmonares induzidas pelo uso de cocaína identificadas pela TCAR já publicada.

Em conclusão, o tipo de alteração pulmonar mais encontrado foi o “pulmão de crack”. Outras complicações torácicas relacionadas ao uso de cocaína com grande prevalência foram o barotrauma e a talcose, seguidos por enfisema bolhoso e pneumonia em organização, havendo ainda casos de infarto pulmonar, embolia séptica,

edema pulmonar cardiogênico e pneumonia eosinofílica. As alterações pulmonares induzidas pelo uso de cocaína são inespecíficas e devem ser correlacionadas temporalmente com o uso da droga, após a exclusão de outras causas.

Referências

1. Karila L, Petit A, Lowenstein W, Reynaud M. Diagnosis and consequences of cocaine addiction. *Curr Med Chem*. 2012;19(33):5612-8. <http://dx.doi.org/10.2174/092986712803988839>
2. United Nations Office on Drugs and Crime [homepage on the Internet]. Vienna: UNODC. [cited 2013 Aug 2]. World drug report 2012. [Adobe Acrobat document, 112p.]. Available from: http://www.unodc.org/documents/data-and-analysis/WDR2012/WDR_2012_web_small.pdf
3. Carlini EA, editor. II Levantamento domiciliar sobre o uso de drogas psicotrópicas no Brasil: estudo envolvendo as 108 maiores cidades do país: 2005. São Paulo: Centro Brasileiro de Informação sobre Drogas Psicotrópicas e Universidade Federal de São Paulo; 2006. 468p.
4. Pimentel J. Estudo da Fiocruz estima alcance do crack nas capitais brasileiras [monograph on the Internet]. Rio de Janeiro: Portal DSS Brasil; 2013 [cited 2015 Jan 15]. Available from: <http://dssbr.org/site/2013/10/estudo-da-fiocruz-estima-alcance-do-crack-nas-capitais-brasileiras>
5. Restrepo CS, Carrillo JA, Martínez S, Ojeda P, Rivera AL, Hatta A. Pulmonary complications from cocaine and cocaine-based substances: imaging manifestations. *Radiographics*. 2007;27(4):941-56. <http://dx.doi.org/10.1148/rg.274065144>
6. Tashkin DP. Airway effects of marijuana, cocaine, and other inhaled illicit agents. *Curr Opin Pulm Med*. 2001;7(2):43-61. <http://dx.doi.org/10.1097/00063198-200103000-00001>
7. Riezzo I, Fiore C, De Carlo D, Pascale N, Neri M, Turillazzi E, et al. Side effects of cocaine abuse: multiorgan toxicity and pathological consequences. *Curr Med Chem*. 2012;19(33):5624-46. <http://dx.doi.org/10.2174/092986712803988893>
8. Gotway MB, Marder SR, Hanks DK, Leung JW, Dawn SK, Gean AD, et al. Thoracic complications of illicit drug use: an organ system approach. *Radiographics*. 2002;22 Spec No:S119-35. http://dx.doi.org/10.1148/radiographics.22.suppl_1.g02oc01s119
9. Kissner DG, Lawrence WD, Selis JE, Flint A. Crack lung: pulmonary disease caused by cocaine abuse. *Am Rev Respir Dis*. 1987;136(5):1250-2. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm/136.5.1250>
10. Forrester JM, Steele AW, Waldron JA, Parsons PE. Crack lung: an acute pulmonary syndrome with a spectrum of clinical and histopathologic findings. *Am Rev Respir Dis*. 1990;142(2):462-7. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm/142.2.462>
11. 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>
12. Souza Jr AS, Araujo Neto CA, Jasinovodolinsky D, Marchiori E, Kavakama J, Irion KL, et al. Terminologia para a descrição de tomografia computadorizada de tórax (sugestões iniciais para um consenso brasileiro). *Radiol Bras*. 2002;35(2):125-8. <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-39842002000200016>

13. 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>
14. Duailibi LB, Ribeiro M, Laranjeira R. Profile of cocaine and crack users in Brazil. *Cad Saude Publica*. 2008;24 Suppl 4:s545-57. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X2008001600007>
15. Hui P, Walker B, Levy RD. Patient with fever, hypoxemia, and pulmonary consolidations. *Chest*. 2012;142(5):1348-51. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.12-0482>
16. Oliveira LG, Nappo SA. Characterization of the crack cocaine culture in the city of São Paulo: a controlled pattern of use [Article in Portuguese]. *Rev Saude Publica*. 2008;42(4):664-71. <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-89102008000400012>
17. Eurman DW, Potash HI, Eyler WR, Paganussi PJ, Beute GH. Chest pain and dyspnea related to "crack" cocaine smoking: value of chest radiography. *Radiology*. 1989;172(2):459-62. <http://dx.doi.org/10.1148/radiology.172.2.2748826>
18. Leece P, Rajaram N, Woolhouse S, Millson M. Acute and chronic respiratory symptoms among primary care patients who smoke crack cocaine. *J Urban Health*. 2013;90(3):542-51. <http://dx.doi.org/10.1007/s11524-012-9780-9>
19. Osimani ML, Garibotto L, Scarlatta L, Latorre L, Chiparelli H, Vidal J. VIH, Hepatitis B, Hepatitis C y VDRH en usuarios de cocaína no inyectable en Uruguay. *Adicciones*. 2005;17(2):157-62.
20. Pascale A, Hynes M, Cumsille F, Bares C. Consumo de pasta base de cocaína en América del Sur: revisión de los aspectos epidemiológicos y médico-toxicológicos [monograph on the Internet]. Washington DC: Organización de los Estados Americanos; 2014 [cited 2014 Oct 15]. [Adobe Acrobat document, 28p.]. Available from: www.cicad.oas.org/oid/pubs/pbc.pdf
21. Pomara C, Cassano T, D'Errico S, Bello S, Romano AD, Riezzo I, et al. Data available on the extent of cocaine use and dependence: biochemistry, pharmacologic effects and global burden of disease of cocaine abusers. *Curr Med Chem*. 2012;19(33):5647-57. <http://dx.doi.org/10.2174/092986712803988811>
22. Baldwin GC, Choi R, Roth MD, Shay AH, Kleerup EC, Simmons MS, et al. Evidence of chronic damage to the pulmonary microcirculation in habitual users of alkaloidal ("crack") cocaine. *Chest*. 2002;121(4):1231-8. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.121.4.1231>
23. Bastos FI, Mendes A, Duarte Pdo C, Bertoni N. Smoked crack cocaine in contemporary Brazil: the emergence and spread of 'oxi'. *Addiction*. 2011;106(6):1191-2. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1360-0443.2011.03427.x>
24. Mançano A, Marchiori E, Zanetti G, Escuissato DL, Duarte BC, Apolinário Lde A. Pulmonary complications of crack cocaine use: high-resolution computed tomography of the chest. *J Bras Pneumol*. 2008;34(5):323-7. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132008000500012>
25. Bailey ME, Fraire AE, Greenberg SD, Barnard J, Cagle PT. Pulmonary histopathology in cocaine abusers. *Hum Pathol*. 1994;25(2):203-7. [http://dx.doi.org/10.1016/0046-8177\(94\)90279-8](http://dx.doi.org/10.1016/0046-8177(94)90279-8)
26. Herculiani PP, Pires-Neto RC, Bueno HM, Zorzetto JC, Silva LC, Santos AB, et al. Effects of chronic exposure to crack cocaine on the respiratory tract of mice. *Toxicol Pathol*. 2009;37(3):324-32. <http://dx.doi.org/10.1177/0192623308330790>
27. Mangi AA, Mullins ME, McCloud TC. Pneumomediastinum associated with recent cocaine use: Report of two cases and review of the literature. *App Radiol*. 2000;29(11):50-2.
28. de Almeida RR, de Souza LS, Mançano AD, Souza AS Jr, Irion KL, Nobre LF, et al. High-resolution computed tomographic findings of cocaine-induced pulmonary disease: a state of the art review. *Lung*. 2014;192(2):225-33. <http://dx.doi.org/10.1007/s00408-013-9553-6>
29. Kloss BT, Broton CE, Rodriguez E. Pneumomediastinum from nasal insufflation of cocaine. *Int J Emerg Med*. 2010;3(4):435-7. <http://dx.doi.org/10.1007/s12245-010-0205-9>
30. Alnas M, Altayeh A, Zaman M. Clinical course and outcome of cocaine-induced pneumomediastinum. *Am J Med Sci*. 2010;339(1):65-7. <http://dx.doi.org/10.1097/MAJ.0b013e3181c371da>
31. Marchiori E, Lourenço S, Gasparetto TD, Zanetti G, Mano CM, Nobre LF. Pulmonary talcosis: imaging findings. *Lung*. 2010;188(2):165-71. <http://dx.doi.org/10.1007/s00408-010-9230-y>
32. Marchiori E, Souza Júnior AS, Müller NL. Inhalational pulmonary talcosis: high-resolution CT findings in 3 patients. *J Thorac Imaging*. 2004;19(1):41-4. <http://dx.doi.org/10.1097/00005382-200401000-00008>
33. Siddiqui MF, Saleem S, Badireddi S. Pulmonary talcosis with intravenous drug abuse. *Respir Care*. 2013;58(10):e126-8. <http://dx.doi.org/10.4187/respcare.02402>
34. Sharma S, Maycher B, Eschun G. Radiological imaging in pneumonia: recent innovations. *Curr Opin Pulm Med*. 2007;13(3):159-69. <http://dx.doi.org/10.1097/MCP.0b013e3280f3bfff4>
35. Goswami U, Brenes JA, Punjabi GV, LeClaire MM, Williams DN. Associations and outcomes of septic pulmonary embolism. *Open Respir Med J*. 2014;8:28-33. <http://dx.doi.org/10.2174/1874306401408010028>
36. Ye R, Zhao L, Wang C, Wu X, Yan H. Clinical characteristics of septic pulmonary embolism in adults: a systematic review. *Respir Med*. 2014;108(1):1-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2013.10.012>

Doença pulmonar em pacientes com artrite reumatoide: avaliação radiográfica e espirométrica*

Pulmonary involvement in rheumatoid arthritis:
evaluation by radiography and spirometry

Alexandre Melo Kawassaki¹, Daniel Antunes Silva Pereira¹, Fernando Uliana Kay²,
Ieda Maria Magalhães Laurindo³, Carlos Roberto Ribeiro Carvalho⁴,
Ronaldo Adib Kairalla¹

Resumo

Objetivo: Determinar se métodos diagnósticos de baixa complexidade podem fornecer informações relevantes sobre doença pulmonar em pacientes com artrite reumatoide (AR). **Métodos:** Pacientes com AR foram selecionados aleatoriamente para um estudo transversal envolvendo avaliação clínica pulmonar, oximetria de pulso (SpO₂) em repouso, radiografia de tórax e espirometria. **Resultados:** Um total de 246 pacientes foi submetido à avaliação completa. Metade dos pacientes na amostra relatou história de tabagismo. A proporção de pacientes com resultados anormais na espirometria, radiografia de tórax e SpO₂ foi de, respectivamente, 30%, 45% e 13%. Resultados normais em radiografia de tórax, espirometria e SpO₂ foram observados simultaneamente em apenas 41% dos pacientes com AR. História de tabagismo foi associada a achados espirométricos anormais, de doença pulmonar obstrutiva e de doença pulmonar restritiva, assim como radiografia de tórax anormal e com padrão intersticial. Na comparação dos pacientes com exames normais (n = 101) com aqueles com exames com alguma alteração (n = 145), houve uma diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos em relação a idade e história de tabagismo. Interessantemente, sinais de doença de vias aéreas foram observados em quase metade dos pacientes com relato de baixa exposição ao tabagismo ou de nunca ter sido fumante. **Conclusões:** O comprometimento pulmonar na AR pode ser identificado através de uma combinação de métodos diagnósticos simples, seguros e de baixo custo. Nossos resultados sugerem que pacientes com AR e sinais de acometimento pulmonar devem ser avaliados quanto a possíveis anormalidades pulmonares, mesmo na ausência de sintomas respiratórios.

Descritores: Artrite reumatoide; Doenças pulmonares intersticiais; Espirometria; Radiografia torácica; Obstrução das vias respiratórias.

Introdução

A artrite reumatoide (AR) é um distúrbio inflamatório sistêmico com prevalência de 0,5% a 2% na população geral.⁽¹⁾ Dependendo do método de triagem utilizado, até 50% dos pacientes apresentam comprometimento pulmonar. Entretanto, a maioria dos casos tem uma apresentação subclínica.^(2,3) Estudos recentes relataram altas taxas de mortalidade em pacientes com pneumonia intersticial usual, uma forma grave de doença pulmonar intersticial (DPI).⁽⁴⁾

Foi proposto que pacientes com AR devem ser triados para DPI, mediante o uso de radiografias de tórax e testes de função pulmonar (TFP).⁽⁵⁾ Porém, não há consenso (principalmente do ponto de vista de métodos ou combinações de métodos) em relação à triagem adequada para doença pulmonar parenquimatosa em pacientes com AR. Historicamente, estudos avaliando radiografias de tórax em pacientes com AR detectaram anormalidades em apenas

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

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

2. Instituto de Radiologia – InRad – Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

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

4. Divisão de Pneumologia, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Endereço para correspondência: Alexandre de Melo Kawassaki. Instituto do Coração, Diretoria de Pneumologia, Avenida Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44, 5º andar, CEP 05403-900, São Paulo, SP, Brasil.

Tel: 55 11 2661-5695. E-mail: amkawassaki@yahoo.com.br

Apoio Financeiro: Nenhum.

Recebido para publicação em 09/12/2014. Aprovado, após revisão, em 23/3/2015.

1,6-6% dos pacientes,⁽⁶⁻⁸⁾ enquanto estudos mais recentes relataram frequências maiores, variando de 19% a 29%.^(3,9) Os aparelhos de radiografia atualmente disponíveis oferecem melhor avaliação por imagem, em razão de ferramentas avançadas de análise de imagem e técnicas de aquisição mais recentes, tais como radiografia digital,⁽¹⁰⁾ do que os aparelhos convencionais.⁽¹¹⁾

Embora a TCAR de tórax seja mais sensível do que a radiografia de tórax, aquela detectando 50% das anormalidades,^(12,13) ela não é recomendada como ferramenta de triagem para comprometimento pulmonar em pacientes com AR, pois a doença é altamente prevalente e as anormalidades pulmonares em pacientes com AR são muitas vezes mínimas.⁽⁵⁾ Em um estudo recente envolvendo 356 pacientes recém-diagnosticados com AR, Mori et al. constataram que apenas 15% apresentavam anormalidades relevantes na TCAR,⁽¹⁴⁾ sugerindo que a TCAR não deve ser realizada rotineiramente após o diagnóstico de AR.

A espirometria é uma ferramenta barata e prontamente disponível para a graduação da gravidade do comprometimento pulmonar e pode ser aplicada em larga escala. Estudos empregando espirometria detectaram anormalidades, principalmente padrões obstrutivos e restritivos, em aproximadamente 30% dos pacientes com AR.⁽¹⁾ Embora uma baixa DLCO seja um marcador precoce e confiável de comprometimento pulmonar,⁽¹⁵⁾ a ferramenta diagnóstica necessária para a determinação da DLCO não está amplamente disponível.

Nossa proposta é que uma combinação de avaliações clínicas, incluindo o uso de oximetria de pulso, radiografia de tórax e espirometria, propiciaria medições acessíveis que fornecem informações relevantes sobre doença pulmonar em pacientes com AR. Portanto, realizamos uma avaliação transversal de triagem em uma amostra de conveniência de pacientes com AR a fim de avaliar a prevalência de sinais de doença pulmonar em AR. Avaliamos também as correlações entre anormalidades em exames de imagem, achados de TFP, características clínicas, SpO₂ e tabagismo.

Métodos

População de estudo

Entre junho de 2009 e janeiro de 2011, pacientes com AR que estavam em

acompanhamento regular na Clínica de Artrite Reumatoide do Departamento de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, uma instituição de nível terciário (hospital-escola) na cidade de São Paulo (SP), foram aleatoriamente encaminhados para avaliação pulmonar. Os pacientes foram encaminhados independentemente da presença de sintomas respiratórios ou de doença pulmonar conhecida. Todos os pacientes encaminhados tinham diagnóstico de AR de acordo com os critérios estabelecidos em 1987 pelo *American College of Rheumatology*.⁽¹⁶⁾ Os pacientes foram excluídos caso não conseguissem realizar as manobras espirométricas ou não completassem os exames necessários.

Cada paciente encaminhado encontrou-se com o mesmo pneumologista, que reuniu dados demográficos e clínicos (idade, sexo, tempo de início da doença, exposições ocupacionais ou ambientais, e tabagismo). As exposições ambientais foram definidas como presença de mofo, pássaros ou travesseiros/edredons/colchões de penas na residência, enquanto as exposições ocupacionais foram definidas como presença de fumos tóxicos ou poeira industrial no ambiente de trabalho. O tabagismo foi categorizado em “nunca fumante”, “ex-fumante” e “fumante atual”. A carga tabágica (em maços-ano) também foi documentada. Com base nos diversos resultados relacionados ao tabagismo,^(17,18) a exposição à fumaça do tabaco (EFT) foi classificada como ausente, baixa (< 10 maços-ano) ou alta (≥ 10 maços-ano).

O protocolo do projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas e está em conformidade com as diretrizes estabelecidas pela *World Medical Association* na Declaração de Helsinki. Todos os participantes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido.

Oximetria de pulso

Utilizando-se um oxímetro de pulso (Onyx Fingertip Pulse Oximeter, modelo 9500; Nonin Inc., Plymouth, MN, EUA), a SpO₂ (em repouso, em ar ambiente) foi medida no mesmo dia da avaliação clínica. Com base nos valores da SpO₂, os pacientes foram classificados como apresentando “oxigenação normal” (SpO₂ ≥ 95%), “hipoxemia leve” (SpO₂ entre 88% e 94%) ou “hipoxemia grave” (SpO₂ < 88%), sendo esta última uma indicação para oxigenoterapia.⁽¹⁹⁾

Características clínicas

A dispneia foi quantificada com base na escala de dispneia do *Medical Research Council*.⁽²⁰⁾ Essa escala é composta por cinco afirmações que descrevem quase toda a gama de deficiência respiratória, indo de nenhuma deficiência a incapacidade total.⁽²⁰⁾ Os pacientes classificados como grau 1 ou 2 são considerados em forma, aqueles classificados como grau 3 ou 4 são considerados portadores de dispneia moderada, e aqueles classificados como grau 5 são considerados portadores de dispneia grave.⁽²¹⁾ As informações sobre nódulos reumatóides subcutâneos, fator reumatoide (FR) e perfil de anticorpos antinucleares (AAN), bem como sobre uso atual e pregresso de drogas antirreumáticas modificadoras de doença e drogas anti-inflamatórias, foram obtidas por meio da revisão dos prontuários. Nas análises estatísticas, os potenciais fatores de confusão previstos foram nódulos reumatóides subcutâneos e síndrome de Sjögren.

Radiografias de tórax

As radiografias de tórax foram realizadas com um sistema de radiografia digital via detector de selênio. As imagens foram adquiridas nas incidências posteroanterior e lateral, em inspiração máxima. As imagens radiográficas de tórax foram analisadas de forma independente por um pneumologista e um radiologista, ambos com experiência em distúrbios respiratórios. Embora nenhum dos avaliadores estivesse cegado para o diagnóstico de AR, ambos estavam cegados para os dados clínicos. As discordâncias foram resolvidas por consenso, quando possível. Os avaliadores analisaram a presença de anormalidades pulmonares utilizando a seguinte escala de confiança de cinco pontos: 1 = definitivamente normal; 2 = mais provavelmente normal; 3 = ambíguo; 4 = mais provavelmente anormal; e 5 = definitivamente anormal.⁽²²⁾ Os pulmões foram considerados hiperinsuflados caso 2 dos 3 seguintes critérios fossem satisfeitos: retificação do diafragma, hemidiafragma abaixo do 10º arco costal posterior e aumento do espaço retroesternal.⁽²³⁾ O volume pulmonar foi considerado diminuído caso o hemidiafragma estivesse acima do 9º arco costal posterior.⁽²³⁾ Anormalidades parenquimatosas foram definidas como presença de padrão alveolar; opacidades intersticiais nodulares; opacidades intersticiais reticulares; nódulo ou massa pulmonar

isolada; provável nódulo calcificado; nódulos múltiplos; cavitação; opacidades resultantes de cicatriz fibrótica; atelectasia lobar; atelectasia segmentar; ou hiperinsuflação isolada.⁽²³⁾ Também foram analisadas distorções arquiteturais e sinais de cardiopatia, tais como aumento do coração ou do átrio esquerdo. Os principais perfis observados nas radiografias de tórax foram hiperinsuflação, padrões intersticiais, perda de volume e anormalidades diversas (Figura 1). Em pacientes com AR, hiperinsuflação e padrões intersticiais são geralmente associados a comprometimento pulmonar causado pela própria AR, enquanto perda de volume e anormalidades diversas não o são.

Espirometria pré- e pós-broncodilatador

A espirometria pré- e pós-broncodilatador foi realizada com um espirômetro Koko (PFT; nSpire Health, Longmont, CO, EUA), conforme descrito anteriormente.⁽²⁴⁾ Os valores (de referência) previstos foram baseados em estudos anteriores na população brasileira.⁽²⁵⁾ A classificação e a gradação dos resultados foram baseadas nas diretrizes da *American Thoracic Society/European Respiratory Society*.⁽²⁶⁾

- doença obstrutiva – definida como relação $VEF_1/CVF < 0$ limite inferior de normalidade (LIN), com $CVF \geq LIN$ (sendo que pacientes com relação $VEF_1/CVF < LIN$ e $CVF < LIN$ nos testes pré-broncodilatador mas com normalização da CVF após o teste de reversibilidade também foram incluídos nesta categoria)
- possível doença restritiva – definida como relação $VEF_1/CVF \geq LIN$, com $CVF < LIN$ e sem normalização pós-broncodilatador da CVF
- doença mista – definida como relação $VEF_1/CVF < LIN$, com $CVF < LIN$, CVF pós-broncodilatador $< LIN$ e sem reversibilidade ao broncodilatador
- doença não classificada – definida como todos os outros padrões

Análise estatística

Os dados contínuos foram expressos em médias ou medianas, com os intervalos observados. Os dados categóricos foram expressos em porcentagens. A concordância interobservador relativa aos escores das radiografias de tórax foi avaliada utilizando-se a estatística kappa.

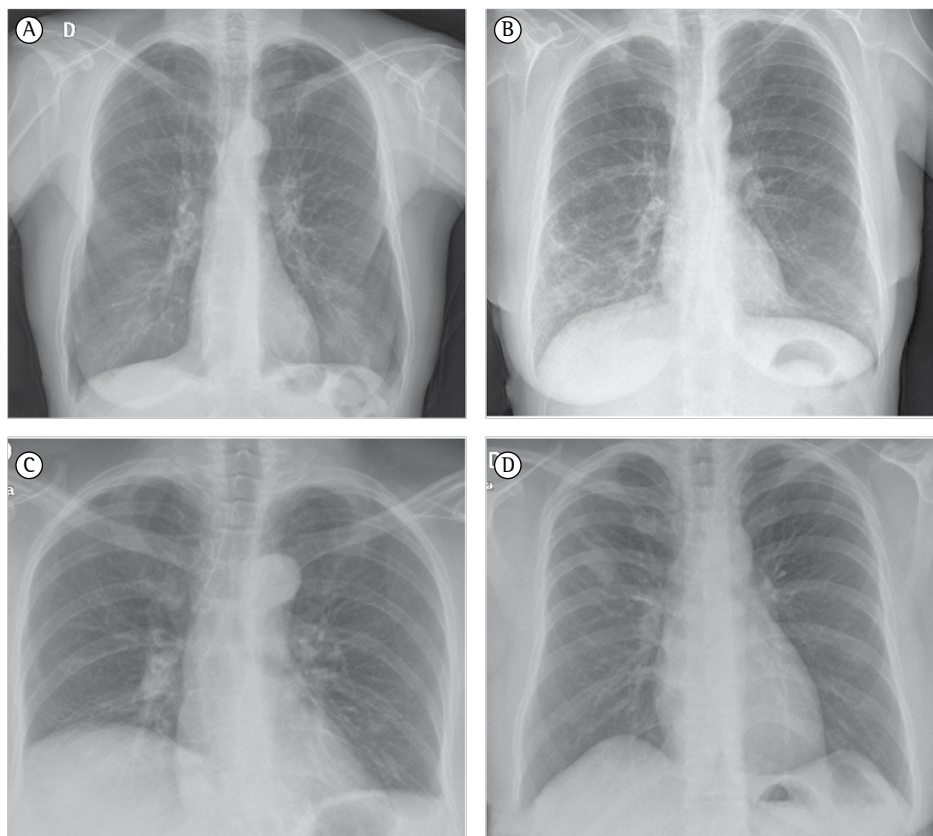


Figura 1 – Padrões da radiografia de tórax: (A) hiperinsuflação; (B) intersticial, caracterizado por opacidades reticulares ou nodulares, espessamento do interstício broncovascular ou periférico e distorção arquitetural; (C) perda de volume, caracterizada por atelectasia ou tamanho pulmonar pequeno, sem anormalidades parenquimatosas; e (D) anormalidades diversas, definidas como qualquer anormalidade pulmonar não descrita acima, tais como nódulos, massas, consolidação e cavitação.

A comparação de subgrupos foi realizada utilizando-se teste não pareado para variáveis contínuas com distribuição normal ou utilizando-se o teste *rank-sum* de Wilcoxon quando a suposição de normalidade não foi atendida. Utilizou-se o teste do qui-quadrado (estatística χ^2) para avaliar a independência entre variáveis categóricas, e foi calculado o risco relativo (RR), com seu correspondente intervalo de confiança de 95%. As estimativas ajustadas foram calculadas utilizando-se ANOVA. Todos os valores relatados são *two-sided* e não foram ajustados para comparações múltiplas. Utilizou-se o coeficiente de correlação produto-momento de Pearson para medir a força das associações entre as variáveis contínuas paramétricas. O nível de significância estatística adotado foi de $p < 0,05$. Todas as análises estatísticas foram realizadas utilizando-se OpenEpi (Open Source Epidemiologic

Statistics for Public Health, Atlanta, GA, EUA; <http://www.openepi.com>) e Stata, versão 13 (StataCorp LP, College Station, TX, EUA).

Resultados

Características dos pacientes

Dos 975 pacientes em acompanhamento ativo no Ambulatório de Artrite Reumatoide durante o período de estudo, 288 foram submetidos a avaliações iniciais. Desses 288 pacientes, 246 (86%) passaram por avaliações completas e foram incluídos na análise final. Como se pode observar na Tabela 1, a média de idade foi de 56 ± 10 anos, e 85% dos pacientes eram do sexo feminino. O tempo médio de doença foi de 16 anos. Oito pacientes (3,2%) apresentavam história de tuberculose pulmonar. Pouco mais da metade da população relatou fumar (48,8%

eram nunca fumantes), e 14,1% relataram alta EFT. No momento da inclusão no estudo, 17,3% dos pacientes eram fumantes atuais (4% com baixa EFT e 13,3% com alta EFT) e 33,7% eram ex-fumantes (12,6% com baixa EFT e 20,9% com alta EFT). Dos 246 pacientes avaliados, 180 (73%) eram positivos para FR. Os dados relativos aos AAN estavam disponíveis para 172 pacientes, 85 (49,4%) dos quais eram positivos para AAN. Embora a SpO_2 tenha sido normal na maioria (86,6%) dos pacientes, observaram-se hipoxemia leve em 12,6% e hipoxemia grave (que é indicação de oxigenoterapia) em 0,8%. Com base no escore da escala de dispneia do *Medical Research Council*, a maioria dos pacientes (82,1%) foi considerada em forma.

Os pacientes foram estratificados de acordo com os resultados dos exames: aqueles com resultados normais em radiografia de tórax, espirometria e SpO_2 ($n = 101$); e aqueles com

anormalidades em qualquer um desses testes ($n = 145$). Ao compararmos esses dois grupos, constatamos que anormalidades significativas foram mais comuns no sexo masculino, nos pacientes idosos, nos pacientes positivos para FR, nos fumantes alguma vez na vida (principalmente nos fumantes atuais) e nos pacientes com história de exposição à azatioprina (Tabela 1). Além disso, foram comparados pacientes com baixa ou nenhuma EFT e aqueles com alta EFT (Tabela 2). Em todas essas comparações, houve ajuste para potenciais fatores de confusão.

Espirometria pré- e pós-broncodilatador

A espirometria foi normal em 69,9% da amostra (Tabela 3). Foram observados padrões obstrutivos e restritivos em 11%, padrões mistos em 4,9% e padrões não classificados em 2,8%. Tipicamente, os testes anormais revelaram gravidade leve. A EFT cumulativa (maços-ano) apresentou correlação

Tabela 1 – Comparação entre portadores de artrite reumatoide com e sem anormalidades em exames de triagem para anormalidades pulmonares, ajustada para fatores de confusão (nódulos reumatoides e síndrome de Sjögren).^a

Características	Sem anormalidades ($n = 101$)	Qualquer anormalidade ^b ($n = 145$)	p
Sexo feminino	89 (88)	120 (82,8)	0,007
Idade, anos	54,3 $\pm$ 10,4	58,0 $\pm$ 10,6	0,013
Positivo para FR	73 (72,3)	107 (73,8)	0,002
Tempo de doença, anos	16,9 $\pm$ 10,7	16,2 $\pm$ 10,2	0,07
Tabagismo			
Alguma vez na vida	38 (37,6)	88 (60,7)	< 0,0001
Atual	10 (9,9)	33 (22,8)	0,0005
Ex-fumante	28 (27,7)	55 (37,9)	0,086
Exposições			
Mofo	23 (22,8)	31 (21,4)	0,66
Pássaros	18 (17,8)	23 (15,9)	0,88
Travesseiro de penas	12 (11,9)	16 (11,0)	0,80
Ocupacional	8 (7,9)	21 (14,5)	0,34
Drogas			
Metotrexato	88 (87,1)	138 (95,2)	0,11
Cloroquina	83 (82,2)	110 (75,9)	0,35
Leflunomida	67 (66,3)	104 (71,7)	0,18
Sulfassalazina	48 (47,5)	63 (43,4)	0,47
Azatioprina	21 (20,8)	36 (24,8)	0,046
Biológicos	37 (36,6)	34 (23,4)	0,18
Categoria da escala de dispneia do MRC			
Em forma	85 (84,2)	117 (80,7)	0,24
Dispneia moderada	16 (15,8)	27 (18,6)	0,23
Dispneia grave	0	1 (0,7)	0,80

FR: fator reumatoide; e MRC: *Medical Research Council*. ^aValores expressos em n (%) ou em média $\pm$ dp. Em qualquer um dos três exames diagnósticos aplicados (radiografia de tórax, espirometria ou oximetria de pulso).

negativa e estatisticamente significativa, embora fraca, com CVF em porcentagem do previsto, VEF₁ em porcentagem do previsto, relação VEF₁/CVF em porcentagem do previsto e relação VEF₁/CVF em valores absolutos (Figura 2).

Radiografias de tórax

As radiografias de tórax foram normais em 136 (55,3%) dos pacientes; hiperinsuflação esteve presente em 61 (24,8%); padrão intersticial foi observado em 36 (14,6%); perda de volume, em 6 (2,4%); e anormalidades diversas, nos 7 (2,8%) restantes. A concordância interobservador foi considerada moderada (kappa = 0,4).

Métodos combinados

Apenas 41% dos pacientes apresentaram radiografias de tórax normais, achados espirométricos normais e SpO₂ normal (Tabela 4). Em 43,9% dos pacientes, as radiografias de

tórax e os achados espirométricos foram normais. Anormalidades apenas nas radiografias de tórax foram mais comuns do que anormalidades apenas na espirometria (26% vs. 11,4%). Em razão de lesões parenquimatosas ou hiperinsuflação, 30% das radiografias de tórax foram classificadas como “definitivamente anormais”. Dos 61 pacientes com hiperinsuflação observada na radiografia de tórax, 38 (62,3%) apresentaram achados espirométricos normais, enquanto a espirometria mostrou padrão obstrutivo em 16 (26,2%), padrão misto em 5 (8,2%) e padrão restritivo em apenas 2 (3,3%). Entre os 36 pacientes cujas radiografias de tórax mostraram padrão intersticial, os achados espirométricos foram normais em 18 (50,0%), mostraram padrão restritivo em 11 (30,6%), mostraram padrão misto em 3 (8,3%) e mostraram padrão obstrutivo em 2 (5,6%).

Ao analisarmos dispneia, identificamos uma associação entre nível moderado a alto de dispneia

Tabela 2 – Comparação entre portadores de artrite reumatoide com baixa ou nenhuma exposição à fumaça do tabaco e aqueles com alta exposição à fumaça do tabaco, ajustada para fatores de confusão (nódulos reumatoides e síndrome de Sjögren).^a

Característica	Baixa ou nenhuma EFT (n = 161)	Alta EFT (n = 85)	p
Sexo feminino	138 (86)	71 (83,5)	0,50
Idade, anos	54,9 ± 11,2	59,5 ± 9,0	0,006
Positivo para FR	116 (72,0)	64 (75,3)	0,79
Tempo de doença, anos	16,6 ± 10,3	16,3 ± 10,5	
Anormalidades			
Na espirometria	39 (24,2)	35 (41,2)	0,05
Nas radiografias de tórax	59 (36,6)	51 (60,0)	< 0,001
Na oximetria de pulso	15 (9,3)	18 (21,2)	0,02
Exposições			
Mofo	34 (21,1)	20 (23,5)	0,39
Pássaros	29 (18,0)	12 (14,1)	0,56
Travesseiro de penas	16 (9,9)	12 (14,1)	0,40
Ocupacional	16 (9,9)	13 (15,3)	0,15
Drogas			
Metotrexato	145 (90,1)	81 (95,3)	0,11
Cloroquina	130 (80,8)	63 (74,1)	0,35
Leflunomida	114 (70,8)	57 (67,1)	0,26
Sulfassalazina	67 (41,6)	44 (51,8)	0,20
Azatioprina	34 (21,1)	23 (27,1)	0,54
Biológicos	48 (29,8)	23 (27,1)	0,71
Categoria da escala de dispneia do MRC			
Em forma	138 (85,7)	64 (75,3)	0,03
Dispneia moderada	23 (14,3)	20 (23,5)	0,06
Dispneia grave	0	1 (1,2)	-

EFT: exposição à fumaça do tabaco; FR: fator reumatoide; e MRC: *Medical Research Council*. ^aValores expressos em n (%) ou em média ± dp.

e SpO₂ baixa (p = 0,002; RR = 2,42; IC95%: 1,39-4,20). Porém, a dispneia não mostrou associação com achados anormais em radiografias de tórax ou espirometria.

Alta EFT apresentou associações positivas significativas com padrão obstrutivo na espirometria (p = 0,02; RR = 2,18; IC95%: 1,09-4,38), com padrão restritivo na espirometria (p =

0,045; RR = 2,04; IC95%: 1,005-4,139) e com achados espirométricos anormais em geral (p = 0,006; RR = 1,70; IC95%: 1,17-2,46). Entretanto, 46,4% dos pacientes com padrões espirométricos obstrutivos relataram baixa ou nenhuma EFT. Alta EFT também se associou positivamente com padrão intersticial nas radiografias de tórax (p = 0,01; RR = 2,12, IC95%: 1,16-3,85) e com achados anormais em geral nas radiografias de tórax (p = 0,0005; RR = 1,63, IC95%: 1,25-2,14). Embora nenhuma associação significativa tenha sido identificada entre alta EFT e hiperinsuflação observada nas radiografias de tórax, 55,7% dos pacientes cujas radiografias de tórax mostraram hiperinsuflação relataram baixa ou nenhuma EFT.

Tabela 3 – Características espirométricas.^a

Achados espirométricos	(n = 246)
Padrão	
Normal	172 (69,9)
Obstrutivo	28 (11,4)
Restritivo	27 (11,0)
Misto	12 (4,9)
Não especificado	7 (3)
Responsividade ao broncodilatador	24 (9,8)
Anormalidades	74 (30,1)
Gravidade das anormalidades ^b	
Leve	57 (77,0)
Moderada	15 (20,3)
Grave	2 (2,7)

^aValores expressos em n (%). ^bn = 74.

Discussão

Constatamos que a espirometria e as radiografias de tórax frequentemente detectaram anormalidades pulmonares em pacientes com AR, indicando que, dada sua viabilidade e disponibilidade, essas ferramentas baratas de triagem devem ser incorporadas à nossa prática

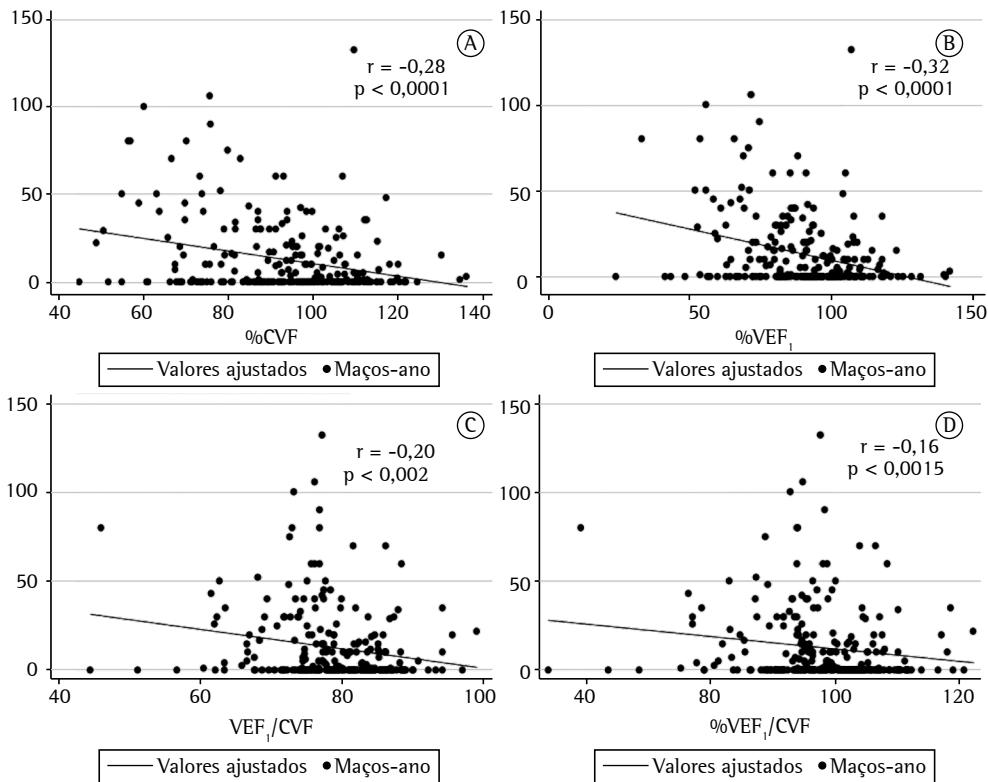


Figura 2 – Correlações entre carga tabágica e parâmetros espirométricos, mostrando que a quantidade maços-ano de tabagismo correlacionou-se negativamente com CVF em porcentagem do previsto (A), VEF₁ em porcentagem do previsto (B), relação VEF₁/CVF em porcentagem do previsto (D) e relação VEF₁/CVF em valores absolutos (C).

Tabela 4 – Métodos de triagem combinados.^a

Estado dos pacientes	(N = 246)
Radiografia de tórax normal e espirometria normal	108 (42,2)
Radiografia de tórax anormal e espirometria normal	64 (27,2)
Radiografia de tórax normal e espirometria anormal	28 (11,4)
Radiografia de tórax anormal e espirometria anormal	46 (18,7)
Hiperinsuflação na radiografia de tórax	61 (24,8)
Achados espirométricos normais ^b	38 (62,3)
Padrão obstrutivo na espirometria ^b	16 (26,2)
Padrão restritivo na espirometria ^b	2 (3,3)
Padrão intersticial na radiografia de tórax	36 (14,6)
Achados espirométricos normais ^c	18 (50,0)
Padrão restritivo na espirometria ^c	11 (30,6)
Padrão obstrutivo na espirometria ^c	2 (5,6)
Qualquer anormalidade ^d	145 (58,9)

^aValores expressos em n (%). ^bn = 61. ^cn = 36. ^dEm qualquer um dos três exames diagnósticos aplicados (radiografia de tórax, espirometria ou oximetria de pulso).

como exames de rotina para pacientes com AR. A análise combinada com as três ferramentas diagnósticas avaliadas (radiografia de tórax, espirometria e oximetria de pulso) revelou anormalidades em 59% dos pacientes de nossa amostra, sugerindo que o comprometimento pulmonar é prevalente e facilmente diagnosticado em pacientes com AR tratados em um hospital de nível terciário. Morrison et al. utilizaram radiografias de tórax e TFP para avaliar 104 pacientes com AR e relataram anormalidades em 53,8%, principalmente doença pleural (em 30%) e tuberculose (em 44%).⁽⁹⁾ Quando os pacientes com história de tabagismo ou com doença pulmonar concomitante foram excluídos, os autores encontraram anormalidades em 19,2% dos pacientes.

Cortet et al. compararam TFP e TCAR na triagem para comprometimento pulmonar em 68 pacientes consecutivos com AR.⁽¹¹⁾ Por meio da espirometria, os autores detectaram anormalidades pulmonares em 32% dos pacientes, observando padrões obstrutivos em 20% e padrão restritivo em 12%. Utilizando TCAR, os mesmos autores detectaram anormalidades pulmonares em 80,9% dos pacientes: bronquiectasia, em 30,5%; nódulos pulmonares, em 28%; aprisionamento aéreo, em 25%; atenuação em vidro fosco, em 17,1%; faveolamento, em 2,9%; e derrame pleural, em 1,5%. Em nosso estudo, observamos anormalidades por meio da

espirometria em 30% dos pacientes (padrão obstrutivo em 11,4% e padrão restritivo em 11%), semelhante aos 32% relatados no estudo de Cortet et al.⁽¹¹⁾ Notamos também que anormalidades pulmonares nas radiografias de tórax foram comuns (presentes em 45% dos pacientes), incluindo hiperinsuflação (em 25%) e padrão intersticial (em 15%). As diferenças entre as frequências observadas nas radiografias de tórax e as detectadas por TCAR podem ser atribuídas à melhor sensibilidade da TCAR em comparação à radiografia de tórax. Um estudo recente realizado no Brasil relatou anormalidades pulmonares na TCAR em 55% dos 71 pacientes com AR e não encontrou nenhuma correlação entre doença pulmonar e dispneia,⁽²⁷⁾ resultado que é compatível com nossos achados e com os da literatura. Doyle et al. recentemente publicaram resultados um pouco diferentes para pacientes com AR que tinham sido submetidos a TCAR para avaliação de sintomas respiratórios ou triagem de câncer.⁽²⁸⁾ Esses autores observaram diferenças estatisticamente significativas entre pacientes com e sem anormalidades pulmonares intersticiais, em relação a idade, dispneia, tabagismo e achados espirométricos. A diferença significativa em dispneia pode ser explicada pelos critérios de inclusão utilizados pelos autores. Por exemplo, a TCAR de tórax foi utilizada apenas em pacientes em que havia indicação clínica para sua realização, o que efetivamente excluiu pacientes com DPI assintomática, introduzindo assim um viés de seleção.

Nosso achado de que a dispneia não se correlacionou com as anormalidades observadas na espirometria ou nas radiografias de tórax pode ser explicado por anormalidades subclínicas, já que a maioria das anormalidades observadas na espirometria era leve e a prevalência de espirometria normal foi alta mesmo quando a radiografia de tórax foi anormal. Outra possibilidade é que pacientes com AR sejam fisicamente limitados pelo acometimento osteoarticular. Nossos achados são compatíveis com os de um estudo recente realizado por Mohd Noor et al.,⁽²⁹⁾ que relataram que, embora 92% dos 63 pacientes com AR avaliados não tenham apresentado dispneia, 95% e 71% desses pacientes, respectivamente, apresentaram anormalidades pulmonares nos TFP e na TCAR. Portanto, em pacientes com AR, não é aconselhável esperar até que os sintomas se desenvolvam para realizar a avaliação pulmonar.

Diversos fatores de risco têm sido associados a comprometimento pulmonar em AR, incluindo

sexo masculino, idade avançada, tabagismo, positividade para FR, positividade para AAN e exposição prévia a penicilamina ou a sais de ouro.^(7,28,30,31) No presente estudo, após o ajuste para potenciais fatores de confusão, constatou-se que o risco de comprometimento pulmonar em AR foi maior em pacientes do sexo masculino, pacientes idosos, pacientes com história de EFT (principalmente tabagismo atual), pacientes positivos para FR e pacientes com história de exposição à azatioprina. Esses achados são compatíveis com os da literatura. É possível que idade avançada e EFT prolongada ajam em sinergia para promover lesão pulmonar em pacientes com AR. Ainda não está claro se o tempo de doença é um fator de risco para comprometimento pulmonar em AR.^(27,30) Em nosso estudo, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos quanto ao tempo de doença. Até o momento, a exposição à azatioprina não foi associada a comprometimento pulmonar em AR, e a azatioprina é frequentemente prescrita para pacientes com DPI no Brasil. Portanto, acreditamos que nosso achado (de que a exposição à azatioprina aumenta o risco de comprometimento pulmonar em AR) representa uma associação espúria.

Outros estudos em pacientes com AR demonstraram uma associação entre tabagismo e doença das vias aéreas,⁽¹⁴⁾ bem como entre tabagismo e DPI.⁽¹⁵⁾ No presente estudo, constatou-se uma correlação negativa (fracamente) significativa entre EFT (maços-ano) e função pulmonar, sugerindo que o tabagismo desempenha de fato um papel na doença pulmonar associada à AR. Também se observou uma associação entre alta EFT e anormalidades nas radiografias de tórax, embora não se tenha encontrado nenhuma associação entre alta EFT e hiperinsuflação observada nas radiografias de tórax. A maioria dos casos em que se observou tal hiperinsuflação ocorreu em nunca fumantes ou em fumantes leves, assim como aproximadamente metade dos casos em que a espirometria mostrou padrão obstrutivo. Esses resultados indicam que a doença das vias aéreas é comum entre pacientes com AR e não está criticamente associada à EFT. Entretanto, é evidente que a EFT desempenha um papel importante no aumento da lesão pulmonar em AR. Em nossa amostra de pacientes com AR, aqueles com alta EFT muitas vezes apresentaram anormalidades em espirometria, radiografia de tórax e oximetria de pulso, e houve uma

correlação negativa entre EFT e parâmetros de função pulmonar, como mostra a Figura 2.

Ao analisarmos os achados espirométricos pós-broncodilatador, constatamos que o grupo de pacientes com resposta positiva não foi homogêneo em relação ao diagnóstico. Em 11 pacientes, a espirometria mostrou padrão obstrutivo: 2 apresentavam asma; 5 apresentavam suspeita de DPOC; 3 apresentavam doença pulmonar associada à AR; e 1 não quis passar por avaliação adicional. Em 5 pacientes, a espirometria mostrou padrão misto: 2 apresentavam hiperinsuflação e suspeita de DPOC; 1 apresentava bronquiolite; 1 apresentava história de tuberculose pulmonar; e 1 apresentava possível DPOC e DPI associada à bronquiolite respiratória. Oito pacientes apresentaram hiper-responsividade brônquica. Como se pode observar, a espirometria não melhorou o diagnóstico diferencial.

No presente estudo, a maioria dos pacientes cujas radiografias de tórax mostraram anormalidades apresentou achados espirométricos normais. Há duas explicações possíveis para isso: o fato de o acometimento pulmonar leve ser comum em pacientes com AR, conforme evidenciado pela relativa infrequência de hipoxemia nesses pacientes; e o fato de alguns pacientes com AR apresentarem doença das vias aéreas e do parênquima pulmonar, o que pode levar a achados espirométricos normais. Este último fato talvez explique porque os achados espirométricos podem ser normais em pacientes que apresentam hiperinsuflação nas radiografias de tórax, pois não se espera que anormalidades intersticiais leves sejam diagnosticadas por radiografia de tórax. Esperávamos que o padrão obstrutivo na espirometria fosse incomum entre os pacientes cujas radiografias de tórax mostraram padrão intersticial, da mesma forma que esperávamos que o padrão restritivo na espirometria fosse um achado incomum em pacientes cujas radiografias de tórax mostraram hiperinsuflação.

Outro achado interessante do presente estudo é que a prevalência de anormalidades nas radiografias de tórax foi de 45%, o que é muito maior do que os 1,6-6% descritos anteriormente.⁽⁶⁻⁸⁾ Isso pode ser atribuído a uma série de fatores: viés de seleção, pois nossos pacientes foram convidados por um médico a passar por avaliação pulmonar; em nosso estudo, algumas radiografias de tórax podem não ter sido realizadas em inspiração máxima; nosso método de avaliação de radiografias de tórax,

com análise de hiperinsuflação e categorização dos achados em “ambíguos”, “mais provavelmente anormais” ou “definitivamente anormais”, diferiu do empregado em outros estudos; e o desempenho diagnóstico possivelmente superior dos sistemas de radiografia digital,⁽²²⁾ que podem propiciar melhor visualização das estruturas pulmonares periféricas do que os sistemas de radiografia convencional.⁽¹¹⁾ Acreditamos que os dois últimos fatores representam as explicações mais prováveis para a relativamente alta prevalência de anormalidades nas radiografias de tórax encontrada em nosso estudo, já que a prevalência de anormalidades na espirometria foi semelhante entre nosso estudo e estudos anteriores^(12,32) e que a proporção de radiografias de tórax classificadas como “definitivamente anormais” em nosso estudo (30%) é de fato compatível com os achados de estudos mais recentes avaliando radiografias de tórax em pacientes com AR.^(3,9) Mesmo se excluíssemos o padrão perda de volume (causado por inspiração insuficiente), nossa frequência de anormalidades seria de 42,3%, bem acima do esperado. Zrour et al. avaliaram radiografias de tórax em 75 pacientes com AR e observaram anormalidades em 29,3%.⁽³⁾ Como identificamos anormalidades parenquimatosas em 17,4% de nossos pacientes e anormalidades do volume pulmonar em 27,2%, acreditamos que a discrepância entre nossos achados e os dos autores citados acima é atribuível ao fato de termos incluído hiperinsuflação em nossa análise dos achados nas radiografias de tórax, o que não foi feito no estudo realizado por Zrour et al.⁽³⁾ No presente estudo, a concordância interobservador foi considerada moderada, o que não foi totalmente inesperado, pois há muito tempo se sabe que diferenças interobservador quanto à classificação de radiografias são bastante variadas.⁽³³⁾

Nosso estudo apresenta algumas limitações. Primeiro, este estudo transversal baseou-se em uma amostra de pacientes atendidos na clínica de reumatologia de um centro de referência de nível terciário. Portanto, é provável que os pacientes recrutados constituam uma população com doença mais avançada ou difícil de tratar, o que pode representar viés de seleção. Além disso, não avaliamos a prevalência de crepitações, embora sua importância como marcador de DPI associada à AR tenha sido avaliada anteriormente.⁽¹⁵⁾ Ademais, como buscamos realizar medições simples, objetivas e independentes do observador, não foram realizados ecocardiogramas. Portanto,

insuficiência cardíaca crônica pode ter sido erroneamente identificada como DPI. Além do mais, como as anormalidades não foram avaliadas por meio de TCAR de tórax, nosso estudo pode ter subestimado a frequência de comprometimento pulmonar em pacientes com AR, embora nosso objetivo tenha sido avaliar o desempenho de exames diagnósticos de baixa complexidade em pacientes com AR. Por fim, apenas 29,5% dos pacientes incluídos na avaliação inicial estavam em acompanhamento regular. Porém, como o convite para participar do estudo foi aleatório, acreditamos que nossa amostra de pacientes é representativa da população-alvo.

Em conclusão, a AR é um distúrbio inflamatório sistêmico comum e a doença pulmonar associada à AR é comum. Estudos mostraram que o comprometimento pulmonar está presente em até 50% de todos os pacientes com AR,^(2,3) e a prevalência de AR no Brasil é de 1%.⁽³⁴⁾ Esse teórico acometimento pulmonar em até 0,25-0,5% da população provavelmente consiste em anormalidades insignificantes ou leves na maioria dos pacientes. Diante dessas observações, a triagem de rotina por TCAR e TFP não é recomendada,⁽⁵⁾ pois o número de pacientes necessitando de tal triagem seria enorme, tornando essa estratégia inviável. Porém, o comprometimento pulmonar associado à AR é uma fonte de morbidade e mortalidade substanciais para os pacientes afetados,⁽⁵⁾ e a progressão da doença foi descrita em aproximadamente 60% dos casos,⁽¹⁵⁾ o que torna necessária a implementação de uma estratégia adequada de triagem.

Acreditamos que pacientes assintomáticos com sinais de acometimento pulmonar devem ser submetidos a uma investigação adicional com TCAR e TFP, incluindo a determinação da DLCO e dos volumes pulmonares estáticos. Entretanto, é importante observar que anormalidades radiográficas e nos TFP podem não levar a doença progressiva em todos os casos.⁽³⁵⁾

Agradecimentos

Os autores agradecem a Marianne Karel Verçosa Kawassaki e João Marcos Salge a imprescindível assistência técnica.

Referências

1. Cortet B, Perez T, Roux N, Flipo RM, Duquesnoy B, Delcambre B, et al. Pulmonary function tests and high resolution computed tomography of the lungs in patients

- with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1997;56(10):596-600. <http://dx.doi.org/10.1136/ard.56.10.596>
2. Cortet B, Flipo RM, Rémy-Jardin M, Coquerelle P, Duquesnoy B, Rémy J, et al. Use of high resolution computed tomography of the lungs in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1995;54(10):815-9. <http://dx.doi.org/10.1136/ard.54.10.815>
 3. Zrour SH, Touzi M, Bejia I, Golli M, Rouatbi N, Sakly N, et al. Correlations between high-resolution computed tomography of the chest and clinical function in patients with rheumatoid arthritis. Prospective study in 75 patients. *Joint Bone Spine.* 2005;72(1):41-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2004.02.001>
 4. Kim EJ, Elicker BM, Maldonado F, Webb WR, Ryu JH, Van Uden JH, et al. Usual interstitial pneumonia in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Eur Respir J.* 2010;35(6):1322-8. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00092309>
 5. Kim EJ, Collard HR, King TE Jr. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: the relevance of histopathologic and radiographic pattern. *Chest.* 2009;136(5):1397-405. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.09-0444>
 6. Stack BH, Grant IW. Rheumatoid interstitial lung disease. *Br J Chest.* 1965;59(4):202-11. [http://dx.doi.org/10.1016/S0007-0971\(65\)80050-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0007-0971(65)80050-X)
 7. Lamblin C, Bergoin C, Saelens T, Wallaert B. Interstitial lung diseases in collagen vascular diseases. *Eur Respir J Suppl.* 2001;32:69s-80s.
 8. Gabbay E, Tarala R, Will R, Carroll G, Adler B, Cameron D, et al. Interstitial lung disease in recent onset rheumatoid arthritis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;156(2 Pt 1):528-35. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.156.2.9609016>
 9. Morrison SC, Mody GM, Benatar SR, Meyers OL. The lungs in rheumatoid arthritis--a clinical, radiographic and pulmonary function study. *Afr Med J.* 1996;86(7):829-33.
 10. Schaefer-Prokop C, Uffmann M, Eisenhuber E, Prokop M. Digital radiography of the chest: detector techniques and performance parameters. *J Thorac Imaging.* 2003;18(3):124-37. <http://dx.doi.org/10.1097/00005382-200307000-00002>
 11. Ramli K, Abdullah BJ, Ng KH, Mahmud R, Hussain AF. Computed and conventional chest radiography: a comparison of image quality and radiation dose. *Australas Radiol.* 2005;49(6):460-6. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1673.2005.01497.x>
 12. Dawson JK, Fewins HE, Desmond J, Lynch MP, Graham DR. Fibrosing alveolitis in patients with rheumatoid arthritis as assessed by high resolution computed tomography, chest radiography, and pulmonary function tests. *Thorax.* 2001;56(8):622-7. <http://dx.doi.org/10.1136/thorax.56.8.622>
 13. Crestani B. The respiratory system in connective tissue disorders. *Allergy.* 2005;60(6):715-34. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.2005.00761.x>
 14. Mori S, Koga Y, Sugimoto M. Different risk factors between interstitial lung disease and airway disease in rheumatoid arthritis. *Respir Med.* 2012;106(11):1591-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2012.07.006>
 15. Gochuico BR, Avila NA, Chow CK, Novero LJ, Wu HP, Ren P, et al. Progressive preclinical interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *Arch Intern Med.* 2008;168(2):159-66. <http://dx.doi.org/10.1001/archinternmed.2007.59>
 16. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1988;31(3):315-24. <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780310302>
 17. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2007;356(8):775-89. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa063070>
 18. Tashkin DP, Celli B, Senn S, Burkhart D, Kesten S, Menjoge S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2008;359(15):1543-54. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0805800>
 19. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease [homepage on the Internet]. Bethesda: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. [cited 2014 Dec 1]. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease - Revised 2011. [Adobe Acrobat document, 80p.]. Available from: <http://www.goldcopd.org/guidelines-global-strategy-for-diagnosis-management.html>
 20. Stenton C. The MRC breathlessness scale. *Occup Med (Lond).* 2008;58(3):226-7. <http://dx.doi.org/10.1093/occmed/kqm162>
 21. Wedzicha JA, Bestall JC, Garrod R, Garnham R, Paul EA, Jones PW. Randomized controlled trial of pulmonary rehabilitation in severe chronic obstructive pulmonary disease patients, stratified with the MRC dyspnoea scale. *Eur Respir J.* 1998;12(2):363-9. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.98.12020363>
 22. Garmer M, Hennigs SP, Jäger HJ, Schrick F, van de Loo T, Jacobs A, et al. Digital radiography versus conventional radiography in chest imaging: diagnostic performance of a large-area silicon flat-panel detector in a clinical CT-controlled study. *AJR Am J Roentgenol.* 2000;174(1):75-80. <http://dx.doi.org/10.2214/ajr.174.1.1740075>
 23. Goodman LR, Felson B. Felson's principles of chest roentgenology. 3rd ed. Goodman LR, editor. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2007.
 24. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J.* 2005;26(2):319-38. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.05.00034805>
 25. 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>
 26. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J.* 2005;26(5):948-68. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.05.00035205>
 27. Skare TL, Nakano I, Escuissato DL, Batistetti R, Rodrigues Tde O, Silva MB. Pulmonary changes on high-resolution computed tomography of patients with rheumatoid arthritis and their association with clinical, demographic, serological and therapeutic variables. *Rev Bras Reumatol.* 2011;51(4):325-30, 336-7.
 28. Doyle TJ, Dellaripa PF, Batra K, Frits ML, Iannaccone CK, Hatabu H, et al. Functional impact of a spectrum of interstitial lung abnormalities in rheumatoid arthritis. *Chest.* 2014;146(1):41-50. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.13-1394>
 29. Mohd Noor N, Mohd Shahrir MS, Shahid MS, Abdul Manap R, Shahizon Azura AM, Azhar Shah S. Clinical and high resolution computed tomography characteristics of patients with rheumatoid arthritis lung disease.

- Int J Rheum Dis. 2009;12(2):136-44. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1756-185X.2009.01376.x>
30. Mori S, Cho I, Koga Y, Sugimoto M. Comparison of pulmonary abnormalities on high-resolution computed tomography in patients with early versus longstanding rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2008;35(8):1513-21.
31. Perez T, Remy-Jardin M, Cortet B. Airways involvement in rheumatoid arthritis: clinical, functional, and HRCT findings. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157(5 Pt 1):1658-65. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.157.5.9710018>
32. Vergnenègre A, Pugnere N, Antonini MT, Arnaud M, Melloni B, Treves R, et al. Airway obstruction and rheumatoid arthritis. *Eur Respir J*. 1997;10(5):1072-8. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.97.10051072>
33. Laney AS, Petsonk EL, Attfield MD. Intramodality and Intermodality Comparisons of Storage Phosphor Computed Radiography and Conventional Film-Screen Radiography in the Recognition of Small Pneumoconiotic Opacities. *Chest*. 2011;140(6):1574-80. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.11-0629>
34. Mota LM, Cruz BA, Brenola CV, Pereira IA, Rezende-Fronza LS, Bertolo MB, et al. Guidelines for the diagnosis of rheumatoid arthritis. *Rev Bras Reumatol*. 2013;53(2):141-57.
35. Antin-Ozerkis D, Evans J, Rubinowitz A, Homer RJ, Matthay RA. Pulmonary manifestations of rheumatoid arthritis. *Clin Chest Med*. 2010;31(3):451-78. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccm.2010.04.003>

Características clínicas de crianças e adolescentes brasileiros com asma grave resistente a terapia*

Clinical characteristics of children and adolescents with severe therapy-resistant asthma in Brazil

Andrea Mendonça Rodrigues¹, Cristian Roncada¹, Giovana Santos²,
João Paulo Heinzmann-Filho¹, Rodrigo Godinho de Souza²,
Mauro Henrique Moraes Vargas¹, Leonardo Araújo Pinto³, Marcus Herbert Jones³,
Renato Tetelbom Stein³, Paulo Márcio Pitrez³

Resumo

Objetivo: Descrever as principais características clínicas, a função pulmonar, as características radiológicas e o perfil inflamatório do escarro induzido de crianças e adolescentes com asma grave resistente a terapia (AGRT) tratados em um centro de referência do sul do Brasil. **Métodos:** Foram analisadas retrospectivamente crianças e adolescentes de 3-18 anos com diagnóstico de AGRT não controlada acompanhados durante pelo menos 6 meses e tratados com doses elevadas de corticoide inalatório associado a um β_2 -agonista de longa duração. Foram coletados prospectivamente dados relativos ao controle da doença, função pulmonar, teste cutâneo para alérgenos, perfil inflamatório do escarro induzido, TC de tórax e pHmetria esofágica. **Resultados:** Foram analisados 21 pacientes (média de idade: $9,2 \pm 2,98$ anos). Dos 21, 18 (86%) eram atópicos. A maioria apresentava asma não controlada e função pulmonar basal próxima do normal. Em 4 e 7 pacientes, o escarro induzido revelou-se eosinofílico e neutrofílico, respectivamente, e 67% dos pacientes que repetiram o exame apresentaram mudança no perfil inflamatório. Dos 8 pacientes que receberam omalizumabe (um anticorpo anti-IgE), 7 (87,5%) apresentaram melhora importante da qualidade de vida, com redução importante das exacerbações e hospitalizações. **Conclusões:** Crianças com AGRT apresentam função pulmonar próxima do normal e padrão inflamatório das vias aéreas variável durante o seguimento clínico, com importante resposta clínica ao omalizumabe. A AGRT em crianças difere da AGRT em adultos, e são necessários mais estudos para esclarecer os mecanismos da doença.

Descritores: Alergia e imunologia; Inflamação; Escarro; Testes de função respiratória.

Introdução

A asma é uma doença crônica das vias aéreas inferiores que acomete cerca de 300 milhões de pessoas em todo o mundo (em 60% dos casos, crianças), com mais de 250.000 óbitos por ano.⁽¹⁾ Em alguns países em desenvolvimento, particularmente na América Latina, a prevalência de asma em crianças é elevada.⁽²⁾ Atualmente, um dos aspectos mais importantes da asma é o comprometimento da qualidade de vida do paciente. Isso ocorre especificamente em indivíduos com doença não controlada e está mais associado

aos casos de maior gravidade, com elevados custos para a sociedade.⁽³⁾

A asma de difícil controle em crianças representa o maior desafio clínico, com prevalência estimada em 0,5% na população escolar (aproximadamente 5% das crianças com asma).⁽⁴⁾ Crianças com asma de difícil controle apresentam exacerbações frequentes, sintomas diários e piora da qualidade de vida, com grande impacto no atendimento médico, além de perda escolar, hospitalizações e custos financeiros para

*Trabalho realizado no Instituto de Pesquisas Biomédicas, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul – PUCRS – Porto Alegre (RS) Brasil.

1. Programa de Pós-Graduação em Pediatria e Saúde da Criança, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul – PUCRS – Porto Alegre (RS) Brasil.

2. Instituto de Pesquisas Biomédicas, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul – PUCRS – Porto Alegre (RS) Brasil.

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

Endereço para correspondência: Paulo Márcio Pitrez. Instituto de Pesquisas Biomédicas da PUCRS, Avenida Ipiranga, 6690, CEP 90610-000, Porto Alegre, RS, Brasil.

Tel./Fax: 55 51 3320-3353 ou 3320-3312. E-mail: pmpitrez@pucrs.br

Apoio financeiro: Nenhum.

Recebido para publicação em 27/10/2014. Aprovado, após revisão, em 25/2/2015.

a família e sociedade. Crianças com asma de difícil controle são aquelas nas quais a doença permanece não controlada mesmo com doses altas de corticoide inalatório e outros medicamentos controladores.⁽⁵⁾

Nesse grupo de pacientes, a apresentação clínica mais complexa e difícil de tratar é a asma grave resistente à terapia farmacológica (AGRT), que exige uma abordagem minuciosa. Crianças com AGRT requerem uma avaliação sistemática para exclusão de outras doenças pulmonares crônicas, correção da técnica inalatória, avaliação da adesão ao tratamento e manejo de comorbidades e fatores ambientais importantes. As poucas alternativas de tratamento para esses pacientes são o omalizumabe (um anticorpo anti-IgE) e o corticoide oral contínuo.⁽⁶⁾ Infelizmente, a AGRT em crianças é ainda muito pouco entendida e parece ser diferente da AGRT em adultos.⁽⁷⁾ Existem poucos estudos descrevendo especificamente as características clínicas de crianças com AGRT^(8,9) e analisando em maior detalhe os mecanismos responsáveis por essa apresentação tão grave da doença.⁽¹⁰⁻¹²⁾ Além disso, não existem estudos descrevendo a AGRT em crianças de países em desenvolvimento, e deve-se levar em conta que países de tamanho continental, como o Brasil, apresentam elevada prevalência de asma grave.⁽¹³⁾ Assim, o objetivo do presente estudo foi descrever retrospectivamente as principais características clínicas, a função pulmonar, as características radiológicas e a inflamação das vias aéreas de crianças e adolescentes com AGRT acompanhados em um centro de referência no sul do Brasil.

Métodos

Foram analisados retrospectivamente crianças e adolescentes acompanhados durante pelo menos 6 meses, em visitas mensais, em um centro de referência de um hospital terciário no sul do Brasil, todas elas com diagnóstico de AGRT.⁽⁷⁾ Os critérios de inclusão dos pacientes foram os seguintes: 1) crianças e adolescentes de 3-18 anos com diagnóstico de asma; 2) uso de, no mínimo, 800 µg de budesonida ou equivalente associada a β_2 -agonista de longa duração; 3) manejo adequado das comorbidades tratáveis (particularmente rinossinusite crônica e refluxo gastroesofágico); 4) técnica de inalação adequada, verificada em cada consulta realizada durante o período inicial de 6 meses; 5) boa adesão ao tratamento, avaliada pela equipe assistencial; e,

finalmente, 6) preenchimento de pelo menos um dos seguintes critérios de ausência de controle da doença: a) sintomas crônicos (tosse, sibilos ou dispneia); b) três ou mais exacerbações nos últimos meses; c) necessidade frequente de β_2 -agonista de curta duração; d) função pulmonar reduzida e não reversível com tratamento; ou e) necessidade de uso de corticoide oral contínuo. Foram excluídos crianças e adolescentes com diagnóstico de outras doenças (fibrose cística, bronquiolite obliterante pós-infecciosa, imunodeficiências, cardiopatias congênitas etc.) ou alteração cognitiva importante. Foram realizados teste do suor e coleta de sangue para hemograma, plaquetas, imunoglobulinas e anti-HIV. Foram considerados obesos os pacientes com índice de massa corpórea acima do percentil 95 das curvas dos *Centers for Disease Control and Prevention* dos EUA.⁽¹⁴⁾

Espirometrias foram realizadas em todas as consultas, sempre com os pacientes sem sintomas de exacerbação ou infecção respiratória viral. Foram escolhidas a primeira espirometria feita no centro de referência e outra, realizada 6 meses após a otimização do tratamento, sempre com o paciente sem sintomas de infecção respiratória viral. Os procedimentos técnicos e os critérios de aceitabilidade e reprodutibilidade dos exames seguiram as recomendações da *American Thoracic Society* e da *European Respiratory Society* para crianças.⁽¹⁵⁾ Foi usado um espirômetro Koko (Ferraris Respiratory, Louisville, CO, EUA). A CVF, o VEF₁, a relação VEF₁/CVF e o FEF_{25-75%} foram apresentados na forma de escore Z, com os valores de referência da *Global Lung Initiative*.⁽¹⁶⁾ Considerou-se que houve resposta ao broncodilatador quando houve pelo menos 10% de aumento do VEF₁.

Os pacientes foram submetidos a teste cutâneo para aeroalérgenos (IPI ASAC Brasil®, São Paulo, Brasil) no início da avaliação clínica. O teste cutâneo foi realizado no antebraço, com gotas únicas (a cada 2 cm) de soro fisiológico, histamina, e os diluentes do extrato de *Dermatophagoides pteronyssinus*, *D. farinae*, *Blomia tropicalis*, alérgenos de barata, epitélio de cão, epitélio de gato, fungos e gramíneas. O extrato de *Aspergillus fumigatus* era incluído em casos de IgE total > 2.000 UI/ml ou de IgE total = 1.000-2.000 UI/ml e presença de bronquiectasias na TC de tórax. Posteriormente, realizava-se um teste cutâneo de puntura para cada alérgeno com um dispositivo que limita o grau de penetração na pele. A leitura era feita 15-20 min depois.

Na ausência de pápula, o teste era considerado negativo; a presença de pápulas com diâmetro ≥ 3 mm indicava teste positivo. O paciente era considerado atópico se apresentasse resposta positiva a pelo menos um alérgeno.

Realizou-se indução de escarro no início do acompanhamento e 3–6 meses depois. O procedimento era controlado por espirometria. Eram realizadas quatro nebulizações de 5 min de duração com solução salina hipertônica (4,5%). O procedimento terminava aos 20 min ou se houvesse queda do $VEF_1 \geq 20\%$. O paciente era instruído a tossir e a depositar o escarro em um recipiente ao final de cada nebulização. Grumos de escarro eram então imediatamente separados e diluídos em PBS de Dulbecco e DTT e filtrados com um filtro de 60 μ m. Após centrifugação a 2.000 rpm durante 2 min, o sobrenadante era removido e o precipitado ressuspensionado em 1 ml de PBS de Dulbecco. O exame citológico diferencial era realizado em lâminas coradas com May-Grünwald-Giemsa após a citocentrifugação da suspensão (a 500 rpm durante 5 min). Eram contadas 400 células, e os resultados eram expressos em porcentagem. Amostras com $> 20\%$ de células epiteliais escamosas foram consideradas provenientes de vias aéreas superiores e descartadas. As amostras de escarro com $\leq 20\%$ de células epiteliais escamosas foram classificadas em paucigranulocíticas ($< 2\%$ de eosinófilos e $< 54\%$ de neutrófilos), eosinofílicas ($> 2\%$ de eosinófilos e $< 54\%$ de neutrófilos), neutrofílicas ($< 2\%$ de eosinófilos e $> 54\%$ de neutrófilos) ou mistas ($> 2\%$ eosinófilos e $> 54\%$ de neutrófilos).⁽¹⁷⁾

Durante o acompanhamento clínico, todos os pacientes foram submetidos a TC de tórax (por indicação da equipe médica assistencial) e avaliados por um médico radiologista. A pHmetria esofágica foi solicitada pela equipe assistencial, e todos os exames foram interpretados pelo mesmo gastroenterologista pediátrico. Foram considerados portadores de doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) os pacientes que apresentaram pelo menos uma das características a seguir: 1) pelo menos um episódio de refluxo com duração > 20 min; 2) associação temporal de mais de 50% de sinais e sintomas e episódios de refluxo ácido; 3) índice de refluxo $> 10\%$; ou 4) média de duração dos episódios de refluxo durante o sono (índice ZMD) $> 3,8$ min/episódio.

Nas consultas médicas, o *Asthma Control Test* (ACT) era aplicado nos pacientes com mais de 12 anos de idade. O ACT possui cinco itens que dizem respeito aos sintomas, uso de medicação de alívio e efeito da asma nas atividades diárias; uma pontuação < 20 no ACT significa asma não controlada.⁽¹⁸⁾ Só foram incluídos os resultados do ACT dos pacientes com mais de cinco avaliações consecutivas em visitas clínicas.

As variáveis categóricas foram apresentadas em forma de frequências absolutas e relativas. As variáveis contínuas foram apresentadas em forma de média e desvio-padrão ou mediana e intervalo interquartil, conforme a distribuição da variável. Para a comparação das variáveis da função pulmonar, foi utilizado o teste t de Student para variáveis dependentes, conforme a distribuição da variável. O valor de significância foi de $p < 0,05$.

Para a inclusão dos pacientes, foram explicados os objetivos da pesquisa e foi solicitada a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido pela criança e pelos pais ou responsáveis. O estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da instituição.

Resultados

Foram selecionados 21 crianças e adolescentes com AGRT, 10 (47,6%) das quais eram do sexo masculino. A média de idade foi de $9,2 \pm 2,98$ anos. As características dos pacientes são apresentadas na Tabela 1. Dos 21 pacientes, 2 (9,5%) utilizavam corticoide oral contínuo. Todos os pacientes incluídos apresentavam sintomas de asma quase todos os dias (incluindo sintomas noturnos e sintomas durante o exercício) e exacerbações frequentes. Metade dos pacientes apresentava história de mais de uma hospitalização por causa da doença, com grande comprometimento da qualidade de vida (a própria e a dos familiares). Os níveis séricos de IgE total variaram bastante; 12 (63,2%) de 19 pacientes apresentaram valores > 500 UI/ml.

O omalizumabe foi utilizado em 8 pacientes (38,1%) e foi suspenso mais de 12 meses depois em apenas 1 deles, pois não apresentou resposta clínica ao medicamento. Todos os outros pacientes apresentaram melhora clínica importante, sem apresentar mais hospitalizações ou exacerbações frequentes. Dos 8 pacientes que receberam omalizumabe, 3 (37,5%) ficaram assintomáticos. Não houve relato de eventos adversos nesses

Tabela 1 – Características das crianças e adolescentes com asma grave resistente a terapia.^a

Variáveis	Pacientes (N = 21)
Sexo masculino, n (%)	10 (47,6)
Idade, anos	9,20 ± 2,98
História familiar de asma	21 (100,0)
Tabagismo domiciliar	8 (38,0)
Rinite alérgica	21 (100,0)
Dermatite atópica	4 (19,0)
Obesidade	5 (23,8)
Início dos sintomas, anos	1,14 ± 0,95
Sintomas de DRGE	3 (14,3)
Uso de corticoide oral contínuo	5 (23,8)
Uso de montelucaste	6 (25,6)
História de hospitalização	11 (52,4)
IgE sérica, UI/ml ^b	
< 30	0 (0,0)
30-500	7 (36,8)
> 500	12 (63,2)
Resposta ao broncodilatador	6 (25,6)
pHmetria alterada ^c	6 (60,0)

DRGE: doença do refluxo gastroesofágico. ^aValores expressos em n (%) ou média ± dp. ^bn = 19. ^cn = 10.

pacientes. Por não serem atópicos, por terem menos de 6 anos de idade ou por apresentarem IgE total sérica fora dos limites indicados, 13 dos 21 pacientes não receberam omalizumabe. Somente 1 paciente do estudo utilizava macrolídeo contínuo. Por ter menos de 6 anos de idade, o paciente em questão não recebeu omalizumabe e, mesmo atópico, apresentou melhora clínica com azitromicina contínua (três vezes por semana).

Em 17 (85%) de 20 pacientes, o teste cutâneo mostrou-se positivo. Os alérgenos mais frequentes foram os ácaros da poeira doméstica e os alérgenos de barata. Alérgenos de cães e gatos não foram comuns. O teste de *A. fumigatus* foi realizado em 5 pacientes, e todos apresentaram resultados negativos (Figura 1).

No tocante à função pulmonar, todos os pacientes apresentavam curva fluxo-volume dentro dos limites da normalidade ou distúrbio ventilatório obstrutivo leve. Essa variação foi encontrada nos mesmos pacientes na segunda avaliação de espirometria, aproximadamente 6 meses depois da primeira, quando foram avaliadas as curvas pré-broncodilatador. Das variáveis de função pulmonar, a CVF mostrou-se menor após a otimização do tratamento. Não houve diferença significativa entre as duas medidas no tocante às

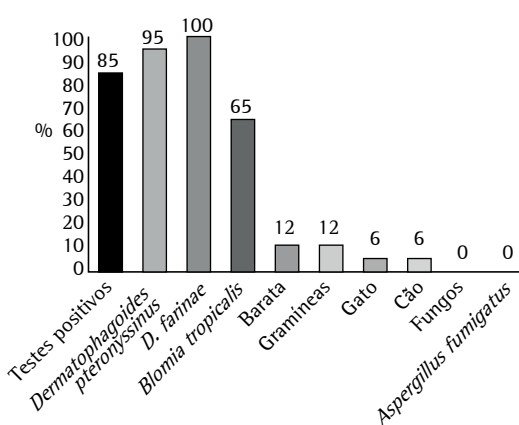


Figura 1 – Proporção de pacientes com asma grave resistente a terapia (n = 20) com resultado positivo no teste cutâneo (primeira coluna preta) e de alérgenos específicos nesses pacientes (n = 17). O teste de *Aspergillus fumigatus* foi realizado em apenas 5 pacientes.

variáveis mais relacionadas à doença obstrutiva brônquica (Figura 2).

Foram realizadas dez pHmetrias esofágicas. Seis (60%) revelaram DRGE, mas apenas 1 paciente pareceu apresentar melhora clínica da asma após o início do tratamento com omeprazol, já com terapia inalatória otimizada para a asma.

A indução de escarro foi realizada em 18 pacientes, porém só foi bem-sucedida em 13 (73%). Nos demais, a amostra foi insuficiente ou proveio das vias aéreas superiores. Dos 13 pacientes nos quais a indução de escarro foi bem-sucedida, 2 apresentaram fenótipo inflamatório paucigranulocítico, 4 apresentaram fenótipo inflamatório eosinofílico e 7 apresentaram fenótipo inflamatório neutrofílico (Figura 3). Dos 6 pacientes nos quais o exame de escarro foi repetido com sucesso, 4 (67%) apresentaram alteração do perfil inflamatório (de eosinofílico para neutrofílico, de neutrofílico para paucigranulocítico, de paucigranulocítico para neutrofílico e de eosinofílico para misto). A indução de escarro não resultou em eventos adversos relevantes em nenhum dos pacientes.

A TC de tórax foi realizada em 16 pacientes. Foram encontradas bronquiectasias discretas em apenas 1 paciente. Dez apresentaram aprisionamento aéreo, atelectasias e espessamento brônquico. Opacidades em vidro fosco foram observadas em 2 pacientes, e hérnia de hiato foi um achado ocasional em 1 paciente. Três (18,8%) dos 16 pacientes apresentaram TC de tórax sem alterações.

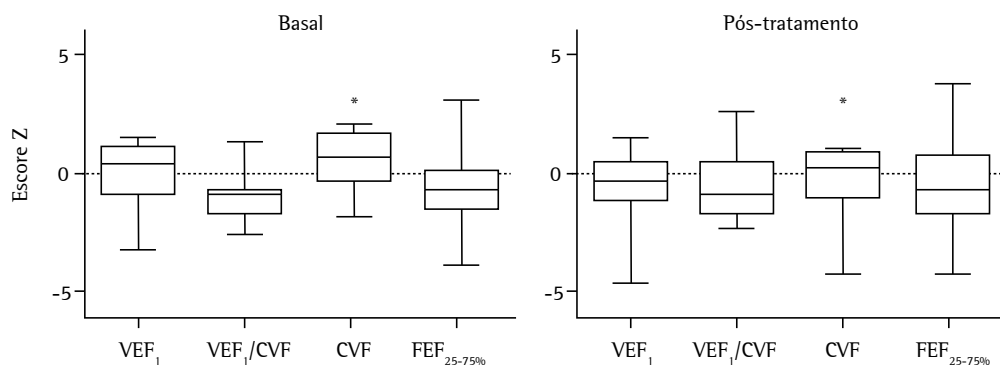


Figura 2 – Função pulmonar das crianças e adolescentes com asma grave resistente a terapia (n = 21) no início da avaliação clínica e 6 meses após a otimização do tratamento. As variáveis são de curvas pré-broncodilatador e estão expressas em escore Z dos valores de referência da *Global Lung Initiative*. *p = 0,015

No tocante ao ACT, 6 pacientes eram maiores de 12 anos e foram avaliados com o instrumento mais de cinco vezes consecutivas. A Figura 4 mostra o predomínio de asma não controlada (pontuação < 20 no ACT) nas visitas médicas, mesmo com a otimização do tratamento no período.

Discussão

A asma grave tem sido amplamente estudada em adultos na última década, com múltiplos fenótipos/endótipos descritos e com apresentação clínica complexa e de difícil manejo.^(7,19,20) Há poucos estudos descrevendo as características clínicas de crianças com AGRT,^(8,9) nenhum deles envolvendo populações de crianças em países em desenvolvimento. Dos poucos mecanismos da AGRT estudados em crianças, destacam-se reduzida resposta linfocitária do tipo Th2, expressão aumentada de IL-33 e expressão reduzida de IL-10.⁽¹⁰⁻¹²⁾ É importante destacar que, embora a AGRT afete uma proporção pequena da população de crianças com asma, esse grupo de pacientes apresenta um importante comprometimento da qualidade de vida, com elevados custos (diretos e indiretos) para a sociedade, o que justifica futuros investimentos em pesquisa nesses pacientes. Nosso estudo descreve, pela primeira vez, o fenótipo clínico de AGRT em crianças e adolescentes provenientes de zonas urbanas de uma grande metrópole do sul do Brasil.

No presente estudo, a maioria das crianças apresentava asma atópica (85% dos casos), com início precoce da doença, e uma proporção não desprezível (quase 25%) era obesa, achados

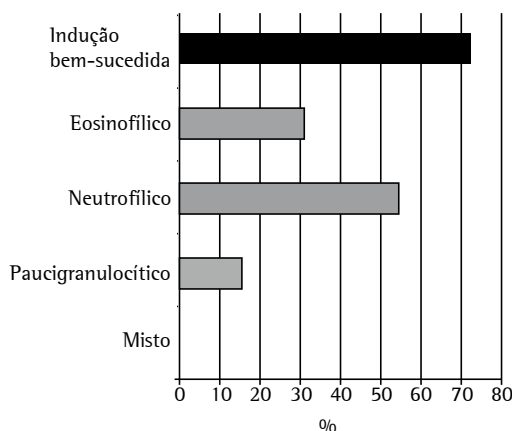


Figura 3 – Taxa de sucesso nos 18 pacientes submetidos a indução de escarro e proporção dos perfis inflamatórios nos pacientes nos quais a indução foi bem-sucedida (n = 13).

semelhantes àqueles em crianças com AGRT em países desenvolvidos.^(8,9) Adultos com asma grave parecem apresentar um número maior e combinações mais complexas de fenótipos do que crianças com asma grave.^(8,9,20) Em nosso estudo, os alérgenos mais comuns foram os ácaros da poeira doméstica e os alérgenos de barata. Alérgenos de cães, gatos e fungos mostraram-se pouco frequentes nessa população, o que já foi demonstrado por nosso grupo em um estudo anterior de crianças com asma provenientes da mesma região.⁽²¹⁾ As alterações observadas na TC de tórax foram compatíveis com doença obstrutiva brônquica inflamatória crônica, compatíveis com asma grave, e não contribuíram muito para o diagnóstico. A indicação formal de TC de tórax para todos os pacientes com asma tem sido questionada em crianças com AGRT.⁽⁷⁾

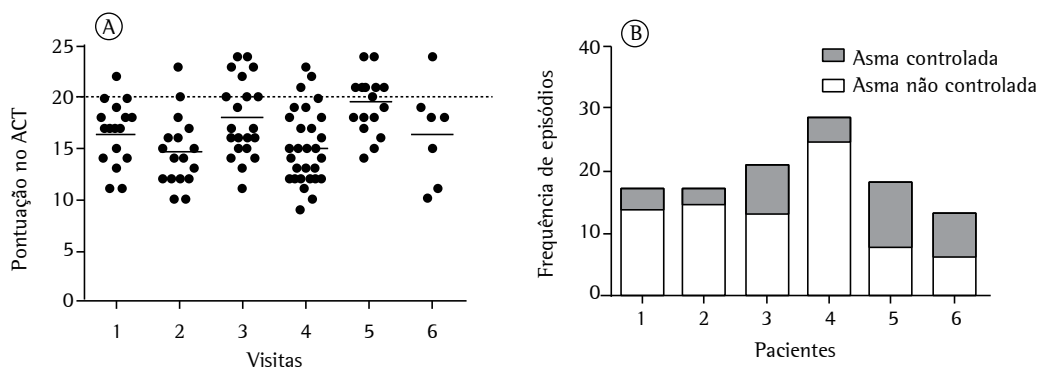


Figura 4 – Em A, mediana (barras horizontais cheias) da pontuação no *Asthma Control Test* (ACT) em pacientes avaliados consecutivamente pelo instrumento em visitas médicas. Em B, frequência de eventos em que os pacientes foram considerados portadores de asma controlada (pontuação ≥ 20 no ACT) ou não controlada (pontuação < 20 no ACT) em visitas consecutivas nas quais o instrumento foi aplicado ($n = 6$).

Os achados mais interessantes do nosso estudo foram em relação às características da função pulmonar desses pacientes e ao perfil inflamatório das vias aéreas. As espirometrias realizadas quando os pacientes não apresentavam exacerbações mostraram discretas alterações obstrutivas na maioria dos casos. A asma grave em adultos está muito associada a alterações importantes da função pulmonar, que não são observadas em crianças, como já se descreveu anteriormente.^(22,23) Do ponto de vista da história natural da doença, parece que o comprometimento funcional pulmonar começa a ser mais relevante no início da idade adulta. Isso não significa que alterações histopatológicas, tais como o remodelamento brônquico, não surjam cedo na vida, particularmente na idade pré-escolar, e que já não estejam presentes, portanto, na idade escolar e adolescência, como demonstrado em estudos prévios com biópsias transbrônquicas.^(24,25) Com função pulmonar basal próxima do normal e ausência de controle da doença nesses pacientes, é necessário compreender melhor os mecanismos obstrutivos a fim de utilizar novas terapias. Uma hipótese para explicar esse achado é que crianças com AGRT apresentam excessiva labilidade de tônus broncomotor, o que explicaria as poucas alterações espirométricas, não obstante os sintomas frequentes.

O escarro induzido permite a avaliação não invasiva da inflamação das vias aéreas inferiores na asma, tendo sido explorado em estudos sobre crianças com asma.^(26,27) Obtivemos amostras adequadas para análise em 72% dos casos, com um perfil inflamatório bastante variável, com predomínio de escarro neutrofílico. Além disso,

ao contrário do que se costuma observar em adultos, nossos resultados, junto com achados de outro estudo,⁽¹⁷⁾ parecem mostrar que o perfil inflamatório de crianças com asma grave pode variar com o tempo. Isso pode ser explicado pelo componente neutrofílico, possivelmente secundário às frequentes infecções respiratórias virais (muitas vezes subclínicas) nessa faixa etária. Como o escarro induzido em adultos apresenta características mais estáveis do que o escarro induzido em crianças, a indução de escarro não é comumente indicada no manejo de crianças com asma grave.⁽⁷⁾ Porém, pode ser uma ferramenta clínica útil em pacientes específicos, particularmente naqueles com um fenótipo não atópico neutrofílico.

Uma comorbidade bastante estudada em crianças com asma grave é a DRGE. Asma grave e DRGE coexistem frequentemente.^(6,28) Poucos (14%) de nossos pacientes apresentaram queixas específicas de DRGE. Porém, a pHmetria esofágica revelou que um número maior parecia apresentar DRGE. Os resultados da pHmetria esofágica devem ser sempre interpretados com cuidado, e correlações clínicas devem ser estabelecidas. Ainda não está claro se esses pacientes devem ou não ser tratados com medicamentos para DRGE. No entanto, o tratamento da DRGE em crianças com asma grave parece não resultar em melhora clínica respiratória e não é comumente indicado.⁽⁶⁾ Atualmente, em nosso centro de referência, a pHmetria esofágica nesse grupo de pacientes é solicitada apenas para aqueles com elevada suspeita clínica e sintomas que sugerem a presença de DRGE.

Crianças com AGRT são um grande desafio clínico, pois a proporção de pacientes com doença não controlada é alta, não obstante o uso de doses elevadas de corticoide. Nesses indivíduos, deve-se alcançar o melhor nível de controle possível e minimizar os potenciais efeitos adversos do corticoide, sem se esquecer de que, devido às características heterogêneas da doença, o sucesso terapêutico varia.⁽¹⁾ Crianças com AGRT costumam apresentar resposta ruim aos corticoides e, por isso, necessitam de doses elevadas. Uma alternativa que surgiu na última década para esse grupo de pacientes é o omalizumabe, um anticorpo anti-IgE monoclonal humanizado que bloqueia um dos domínios da cadeia pesada da porção Fc da IgE livre. Essa alta afinidade com a porção Fc da IgE compete com os receptores celulares de mastócitos e basófilos, inibindo a resposta inflamatória.^(6,29) Em crianças com AGRT, o omalizumabe reduz as doses de corticoide, exacerbações e hospitalizações, inclusive em populações urbanas norte-americanas mais carentes.^(29,30) Em nosso estudo, 7 (88%) de 8 crianças apresentaram resposta clínica ao omalizumabe (segundo critério da equipe médica), com redução das exacerbações e sem hospitalizações após o início do tratamento. Não houve nenhum evento adverso relativo ao uso do omalizumabe nesses pacientes durante o período estudado. Um recente estudo de vida real, multicêntrico, realizado na França, mostrou que crianças com asma grave que receberam omalizumabe apresentaram redução de 72% das exacerbações.⁽³¹⁾

Os pacientes de nosso estudo sem indicação de omalizumabe (em virtude da faixa etária, do nível de IgE ou da ausência de sensibilização a alérgenos) foram submetidos a teste terapêutico com macrolídeo (azitromicina) contínuo, e somente 1 paciente apresentou resposta clínica. Em nosso centro de referência, não se usa nenhuma outra terapia alternativa, como antifúngicos, imunomoduladores ou medicamentos citotóxicos. As diretrizes internacionais mais recentes de asma grave em adultos e crianças não recomendam o uso de macrolídeos ou outros fármacos alternativos.⁽⁷⁾

A maior limitação de nosso estudo é seu caráter descritivo e retrospectivo. No entanto, como o objetivo era descrever pela primeira vez uma amostra de crianças com AGRT de um país em desenvolvimento, acreditamos que não seja uma limitação tão relevante, particularmente porque todos os dados e variáveis foram coletados

prospectivamente em um banco de dados pelos autores durante as visitas médicas.

Concluindo, nosso estudo é o primeiro a descrever uma amostra de crianças e adolescentes com AGRT provenientes de uma área urbana de um país em desenvolvimento. Embora as características clínicas dessas crianças e adolescentes são semelhantes às de crianças e adolescentes de países desenvolvidos, os mecanismos e fatores de risco das formas mais graves devem ser mais bem estudados, particularmente a função pulmonar, a inflamação brônquica e a resposta imune, em estudos longitudinais e multicêntricos maiores.

Referências

1. Global Initiative for Asthma [homepage on the Internet]. Bethesda: Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2014; c2014 [cited 2014 Oct 27]. [Adobe Acrobat document, 148p.]. Available from: <http://www.ginasthma.org/>
2. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. *Lancet*. 1998;351(9111):1225-32. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(97\)07302-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(97)07302-9)
3. Asher I, Pearce N. Global burden of asthma among children. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014;18(11):1269-78. <http://dx.doi.org/10.5588/ijtld.14.0170>
4. Lang A, Carlsen KH, Haaland G, Devulapalli CS, Munthe-Kaas M, Mowinkel P, et al. Severe asthma in childhood: assessed in 10 year olds in a birth cohort study. *Allergy*. 2008;63(8):1054-60. Erratum in: *Allergy*. 2009;64(5):822. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.2008.01672.x>
5. Hedlin G, Bush A, Lødrup Carlsen K, Wennergren G, De Benedictis FM, Melén E, et al. Problematic severe asthma in children, not one problem but many: a GA2LEN initiative. *Eur Respir J*. 2010;36(1):196-201. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00104809>
6. Bush A, Saglani S. Management of severe asthma in children. *Lancet*. 2010;376(9743):814-25. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61054-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61054-9)
7. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J*. 2014;43(2):343-73. Erratum in: *Eur Respir J*. 2014;43(4):1216. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00202013>
8. Payne DN, Qiu Y, Zhu J, Peachey L, Scallan M, Bush A, et al. Airway inflammation in children with difficult asthma: relationships with airflow limitation and persistent symptoms. *Thorax*. 2004;59(10):862-9. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2003.017244>
9. Bossley CJ, Saglani S, Kavanagh C, Payne DN, Wilson N, Tsartsali L, et al. Corticosteroid responsiveness and clinical characteristics in childhood difficult asthma. *Eur Respir J*. 2009;34(5):1052-9. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00186508>
10. Bossley CJ, Fleming L, Gupta A, Regamey N, Frith J, Oates T, et al. Pediatric severe asthma is characterized by eosinophilia and remodeling without T(H)2 cytokines. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(4):974-82.e13.

11. Saglani S, Lui S, Ullmann N, Campbell GA, Sherburn RT, Mathie SA, et al. IL-33 promotes airway remodeling in pediatric patients with severe steroid-resistant asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(3):676-685.e13.
12. Gupta A, Dimeloe S, Richards DF, Chambers ES, Black C, Urry Z, et al. Defective IL-10 expression and in vitro steroid-induced IL-17A in paediatric severe therapy-resistant asthma. *Thorax*. 2014;69(6):508-15. <http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2013-203421>
13. Lai CK, Beasley R, Crane J, Foliaki S, Shah J, Weiland S, et al. Global variation in the prevalence and severity of asthma symptoms: phase three of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax*. 2009;64(6):476-83. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2008.106609>
14. Centers for Disease Control and Prevention [homepage on the Internet]. Atlanta: CDC. [cited 2014 Oct 27]. Clinical Growth Charts. Available from: http://www.cdc.gov/growthcharts/clinical_charts.htm
15. Loeb JS, Blower WC, Feldstein JF, Koch BA, Munlin AL, Hardie WD. Acceptability and repeatability of spirometry in children using updated ATS/ERS criteria. *Pediatr Pulmonol*. 2008;43(10):1020-4. <http://dx.doi.org/10.1002/ppul.20908>
16. Lung Function in Growth and Aging: a united worldwide approach. Global Lung Function Initiative [homepage on the Internet]. Perth: the Initiative. 2013 [cited 2014 Oct 27]. Available from: <http://www.lungfunction.org>
17. Fleming L, Tsartsali L, Wilson N, Regamey N, Bush A. Sputum inflammatory phenotypes are not stable in children with asthma. *Thorax*. 2012;67(8):675-81. <http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2011-201064>
18. 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>
19. 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>
20. Wenzel S. Severe asthma: from characteristics to phenotypes to endotypes. *Clin Exp Allergy*. 2012;42(5):650-8. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2222.2011.03929.x>
21. Luisi F, Pinto LA, Marostica L, Jones MH, Stein RT, Pitrez PM. Persistent pulmonary function impairment in children and adolescents with asthma. *J Bras Pneumol*. 2012;38(2):158-66.
22. Jenkins HA, Cherniack R, Szeffler SJ, Covar R, Gelfand EW, Spahn JD. A comparison of the clinical characteristics of children and adults with severe asthma. *Chest*. 2003;124(4):1318-24. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.124.4.1318>
23. Bacharier LB, Strunk RC, Mauger D, White D, Lemanske RF Jr, Sorkness CA. Classifying asthma severity in children: mismatch between symptoms, medication use, and lung function. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170(4):426-32. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200308-1178OC>
24. Saglani S, Payne DN, Zhu J, Wang Z, Nicholson AG, Bush A, et al. Early detection of airway wall remodeling and eosinophilic inflammation in preschool wheezers. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(9):858-64. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200702-2120C>
25. Payne DN, Rogers AV, Adelroth E, Bandi V, Guntupalli KK, Bush A, et al. Early thickening of the reticular basement membrane in children with difficult asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(1):78-82. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200205-4140C>
26. Gibson PG, Henry RL, Thomas P. Noninvasive assessment of airway inflammation in children: induced sputum, exhaled nitric oxide, and breath condensate. *Eur Respir J*. 2000;16(5):1008-15.
27. Lex C, Payne DN, Zacharasiewicz A, Li AM, Wilson NM, Hansel TT, et al. Sputum induction in children with difficult asthma: safety, feasibility, and inflammatory cell pattern. *Pediatr Pulmonol*. 2005;39(4):318-24. <http://dx.doi.org/10.1002/ppul.20159>
28. Thakkar K, Boatright RO, Gilger MA, El-Serag HB. Gastroesophageal reflux and asthma in children: a systematic review. *Pediatrics*. 2010;125(4):e925-30. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2009-2382>
29. Fried AJ, Oettgen HC. Anti-IgE in the treatment of allergic disorders in pediatrics. *Curr Opin Pediatr*. 2010;22(6):758-64. <http://dx.doi.org/10.1097/MOP.0b013e3283404201>
30. Busse WW, Morgan WJ, Gergen PJ, Mitchell HE, Gern JE, Liu AH, et al. Randomized trial of omalizumab (anti-IgE) for asthma in inner-city children. *N Engl J Med*. 2011;364(11):1005-15. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1009705>
31. Deschildre A, Marguet C, Salleron J, Pin I, Rittié JL, Derelle J, et al. Add-on omalizumab in children with severe allergic asthma: a 1-year real life survey. *Eur Respir J*. 2013;42(5):1224-33. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00149812>

Distúrbios respiratórios do sono em pacientes com fibrose cística*

Sleep-disordered breathing in patients with cystic fibrosis

Jefferson Veronezi^{1,2}, Ana Paula Carvalho³, Claudio Ricachinewsky⁴,
Anneliese Hoffmann⁴, Danielle Yuka Kobayashi⁵, Otavio Bejzman Piltcher⁶,
Fernando Antonio Abreu e Silva⁷, Denis Martinez^{1,2,8}

Resumo

Objetivo: Testar a hipótese de que a gravidade da doença em pacientes com fibrose cística (FC) correlaciona-se com maior risco de apneia do sono. **Métodos:** Um total de 34 pacientes com FC foram submetidos a avaliação clínica e funcional, polissonografia portátil, espirometria e dosagem de IL-1 β . **Resultados:** As médias do índice de apneia e hipopneia (IAH), da SpO₂ em ar ambiente e da pontuação na Escala de Sonolência de Epworth foram de 4,8 $\pm$ 2,6, 95,9 $\pm$ 1,9% e 7,6 $\pm$ 3,8, respectivamente. Dos 34 pacientes, 19 eram eutróficos, 6 apresentavam risco nutricional e 9 apresentavam desnutrição. No modelo multivariado para prever o IAH, permaneceram significativos o estado nutricional (β = -0,386; p = 0,014), a SpO₂ (β = -0,453; p = 0,005) e a pontuação na Escala de Sonolência de Epworth (β = 0,429; p = 0,006). O modelo explicou 51% da variação do IAH. **Conclusões:** Os maiores determinantes de apneia do sono foram o estado nutricional, a SpO₂ e a sonolência diurna. Esse conhecimento representa não somente uma oportunidade de definir o risco clínico de apresentar apneia do sono, mas também de atuar na prevenção e tratamento da doença.

Descritores: Fibrose cística; Oxigenação; Apneia do sono tipo obstrutiva.

Introdução

A hipoxemia é comum em pacientes com fibrose cística (FC) avançada, principalmente durante o sono *rapid eye movement*.⁽¹⁾ Embora a hipoxemia seja mais relevante em crianças do que em adultos, pois aquelas têm um sono *rapid eye movement* mais longo do que estes,⁽²⁾ os dados relativos à SpO₂ em crianças com FC são escassos.⁽³⁾

Em pacientes com FC, a hipóxia alveolar crônica é a causa mais provável de hipertensão pulmonar, que piora a sobrevida.⁽⁴⁾ Além disso, na FC, ocorre redução da eficiência do sono,⁽⁵⁾

o que afeta a qualidade de vida. A instituição de ventilação não invasiva melhora a ventilação alveolar, controlando a hipercapnia e prevenindo episódios de dessaturação durante o sono.⁽⁶⁾

Um estudo envolvendo crianças com FC mostrou que 57% apresentavam síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS).⁽⁷⁾ Em um estudo com adultos, o índice de apneia e hipopneia (IAH) de pacientes com FC foi semelhante ao de controles saudáveis.⁽⁸⁾

Piper et al. mostraram significativas associações entre o VEF₁ e transtornos do sono. O VEF₁ tem

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

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

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

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

4. Unidade de Pneumologia Infantil, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS) Brasil.

5. Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

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

7. Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS) Brasil.

8. Programa de Pós-Graduação em Cardiologia e Ciências Cardiológicas, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS) Brasil.

Endereço para correspondência: Jefferson Veronezi. Rua Marcelo Gama, 629/202, São João, CEP 90540-040, Porto Alegre, RS, Brasil. Tel.: 55 51 2101-8000. E-mail: jeffveronezi@ig.com.br ou jeffersonveronezi@gmail.com

Apoio financeiro: Este estudo recebeu apoio financeiro do Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (FIPE/HCPA).

Recebido para publicação em 11/12/2014. Aprovado, após revisão, em 14/5/2015.

correlação positiva com a duração e eficiência do sono e negativa com a duração e número de despertares.⁽⁹⁾

Em pacientes com FC, a SAOS pode estar associada à obstrução das vias aéreas superiores causada por rinossinusite crônica e polipose nasal. Em um estudo, a TC confirmou o diagnóstico de rinossinusite crônica em 93,54% dos pacientes com FC.⁽¹⁰⁾

Especula-se que a hipóxia influencia a regulação da inflamação pulmonar na FC, ativando citocinas, entre elas a IL-1 β .⁽¹¹⁾ A relação de biomarcadores inflamatórios plasmáticos com a função pulmonar e a história de hospitalizações permanece pouco explorada.⁽¹²⁾

O objetivo deste estudo foi investigar sintomas e sinais que permitam prever o IAH e distúrbios respiratórios do sono em pacientes com FC internados para tratamento clínico.

Métodos

Trata-se de um estudo transversal de pacientes consecutivos com FC. Foram incluídos 34 pacientes de 6 a 33 anos de idade, com diagnóstico de FC baseado em pelo menos duas dosagens de cloreto no suor (concentrações > 60 mEq/l) e/ou identificação de duas mutações relacionadas com a FC.⁽¹³⁾ Os pacientes foram recrutados dentre aqueles internados para tratamento clínico no Centro de Referência do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, em Porto Alegre (RS), entre julho de 2010 e setembro de 2012. Foram excluídos os pacientes que usavam substâncias psicotrópicas, aqueles que apresentavam descompensação pulmonar com indicação de oxigenoterapia e aqueles que haviam sido internados para a realização de ressecção pulmonar, bem como gestantes e transplantados. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Os pacientes eram convidados a participar do estudo e, caso consentissem, eram submetidos, no momento de maior estabilidade clínica, a avaliação clínica e funcional, medição da SpO₂ e avaliação por meio da Escala de Sonolência de Epworth (ESE). Além disso, calculava-se o índice de massa corpórea (IMC) e dosava-se a IL-1 β . Os pacientes foram também submetidos a avaliação das imagens de TC por meio do sistema de pontuação de Lund-Mackay, avaliação da gravidade da doença por meio do sistema de

pontuação de Shwachman-Kulczycki, avaliação da função pulmonar e polissonografia portátil.

A SpO₂ em ar ambiente foi mensurada por meio de um oxímetro de pulso (SB220; Rossmax International Ltd, Taipei, Taiwan), com os pacientes em repouso, na posição de Fowler a 45°. A SpO₂ foi registrada após 30 s de leitura livre de artefatos e da estabilização do valor (em porcentagem).

A coleta de amostras de sangue para a dosagem de IL-1 β foi realizada entre 10h00 e 12h00. O sangue foi centrifugado durante 5 min a 5.000 rpm e transferido para microtubos, os quais foram armazenados em um freezer a -80°C até o momento da análise (que foi realizada em no máximo 20 meses após a coleta das amostras). Os níveis plasmáticos de IL-1 β foram determinados por meio do *Human IL-1 β TiterZyme® Enzyme Immunoassay Kit* (Enzo Life Sciences, Inc., Farmingdale, NY, EUA), de acordo com as instruções do fabricante, e foram expressos em pg/ml.

A avaliação nutricional foi realizada por uma nutricionista vinculada à equipe de pesquisa, a partir dos dados de peso, estatura e idade dos pacientes. O método usado para a obtenção dessas medidas já foi minuciosamente descrito em outro estudo.⁽¹⁴⁾

Para pacientes com idade $\leq$ 19 anos, foram calculados os percentis do IMC e do índice estatura/idade, de acordo com os critérios da Organização Mundial da Saúde.⁽¹⁵⁾ Os pacientes com idade > 19 anos foram avaliados pelo IMC. O estado nutricional foi determinado conforme Stallings et al.⁽¹⁶⁾ Crianças e adolescentes com IMC $\geq$ percentil 50 foram consideradas bem nutridas. No tocante a pacientes adultos, mulheres com IMC $\geq$ 22 kg/m² e homens com IMC $\geq$ 23 kg/m² foram considerados eutróficos.

A pontuação nos sistemas de Lund-Mackay e de Shwachman-Kulczycki⁽¹⁷⁾ foi avaliada pelos pneumologistas e otorrinolaringologistas assistentes. A pontuação de Lund-Mackay varia de 0 a 24 pontos.⁽¹⁸⁾ Em indivíduos abaixo dos 12 anos, nos quais os seios esfenoidais, e/ou frontais estão ausentes ou pouco desenvolvidos, a pontuação máxima passa de 24 para 16 pontos.

Polissonografia portátil

A polissonografia portátil foi realizada com o aparelho Somnocheck Effort (Weinmann GmbH, Hamburgo, Alemanha), que tem categorização SCOPER⁽¹⁹⁾ de 0,4,1x,2,4,2 e que foi validado

anteriormente em nosso serviço.⁽²⁰⁾ O aparelho avaliou o fluxo aéreo e o ronco por meio de uma cânula nasal conectada ao transdutor de pressão; a FC e a SpO_2 por meio de um oxímetro de pulso; os movimentos torácicos por meio de um sensor piezoelétrico e a posição no leito por meio de um sensor de posição. Os dados foram registrados no período das 23h00 às 7h00, e as informações foram analisadas por um pesquisador treinado.

A duração da apneia-hipopneia foi definida de acordo com a idade: pelo menos 5 s em crianças de até 12 anos ou pelo menos 10 s em indivíduos com mais de 12 anos. Os eventos centrais foram definidos pela ausência de movimentação torácica e os obstrutivos pela presença de esforço ventilatório.⁽²¹⁾ Os eventos foram classificados em eventos de apneia quando o fluxo aéreo foi menor que 10% e em eventos de hipopneia quando houve redução de pelo menos 50% no fluxo aéreo acompanhada de dessaturação de 3% e/ou despertar autônomo, indicado por um aumento da FC (de 6 bpm ou mais).⁽²²⁾

O IAH foi calculado por meio da divisão do total de apneias e hipopneias pelo número de horas de registro sem artefatos.⁽²¹⁾ Foram considerados casos de apneia do sono as crianças com IAH > 1 evento respiratório por hora de sono⁽²³⁾ e os indivíduos maiores de 12 anos com IAH > 5 eventos/h.⁽²²⁾

ESE

A ESE é um instrumento de autorrelato sobre a possibilidade de cochilar em oito situações diferentes, tais como sentado num carro ou assistindo à televisão. A pontuação para cada um dos oito itens varia de 0 (nunca cochilaria) a 3 (grande chance de cochilar). A pontuação total varia de 0 a 24; uma pontuação ≥ 10 indica sonolência diurna excessiva.⁽²⁴⁾ Para os pacientes com menos de 12 anos de idade, usamos a ESE adaptada para crianças.

Função pulmonar

A espirometria foi realizada com um espirômetro Jaeger-v4.31a (Jaeger, Würzburg, Alemanha). Foram mensurados a CVF, o VEF_1 , a relação VEF_1/CVF e o $FEF_{25-75\%}$. O teste foi realizado de acordo com as normas da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia.⁽²⁵⁾

Análise estatística

As variáveis quantitativas foram descritas por média e desvio-padrão ou mediana e intervalo interquartil. As variáveis qualitativas foram descritas por frequências absolutas e relativas. Para avaliar a normalidade das variáveis contínuas, foi usado o teste de Shapiro-Wilk.

O teste t de Student foi usado para comparar médias, e o teste de correlação de Pearson foi usado para avaliar a associação entre as variáveis contínuas. Para controle de fatores de confusão, foi usada a análise de regressão linear multivariada. Em virtude do pequeno tamanho da amostra, para manter os modelos dentro das regras de parcimônia, foram usadas como regressores apenas as variáveis idade, estado nutricional, pontuação na ESE, VEF_1 e SpO_2 em ar ambiente. As variáveis sem significância foram removidas do modelo. A colinearidade foi estudada com o objetivo de verificar a existência de correlação ou associação entre regressores. O nível de significância adotado foi de 5% ($p \leq 0,05$).

Resultados

Foram selecionados 88 pacientes entre julho de 2010 e setembro de 2012. Após exclusões, perdas e recusas, foram incluídos 41 pacientes. Destes, 7 tiveram menos de 4 h de registro na polissonografia e foram, portanto, excluídos. A amostra final consistiu em 34 pacientes (Figura 1).

A média de idade foi de $15,9 \pm 7,0$ anos, e a maioria dos pacientes era do sexo masculino. Além disso, 8 tinham idade < 12 anos e 26 tinham idade ≥ 12 anos. A média do VEF_1 pós-broncodilatador foi de $71 \pm 31\%$ do previsto, e a média da SpO_2 foi de $95,9 \pm 1,9\%$. Do total de pacientes, 9 (26,47%) apresentaram desnutrição, todos eles crianças. A média do IMC foi de $18,3 \pm 2,4$ kg/m² entre os adultos e de $16,8 \pm 2,1$ kg/m² entre as crianças. As características gerais dos pacientes estão apresentadas na Tabela 1.

Foram observadas correlações com significância estatística entre o IAH e a idade e entre o IAH e o estado nutricional ($r = 0,379$; $p = 0,027$ e $r = -0,347$; $p = 0,04$, respectivamente). As demais correlações estão expressas na Tabela 2.

No modelo de regressão linear múltipla, a idade apresentou colinearidade com o VEF_1 e foi, portanto, excluída. Embora a SpO_2 em ar ambiente não tivesse apresentado valor estatisticamente

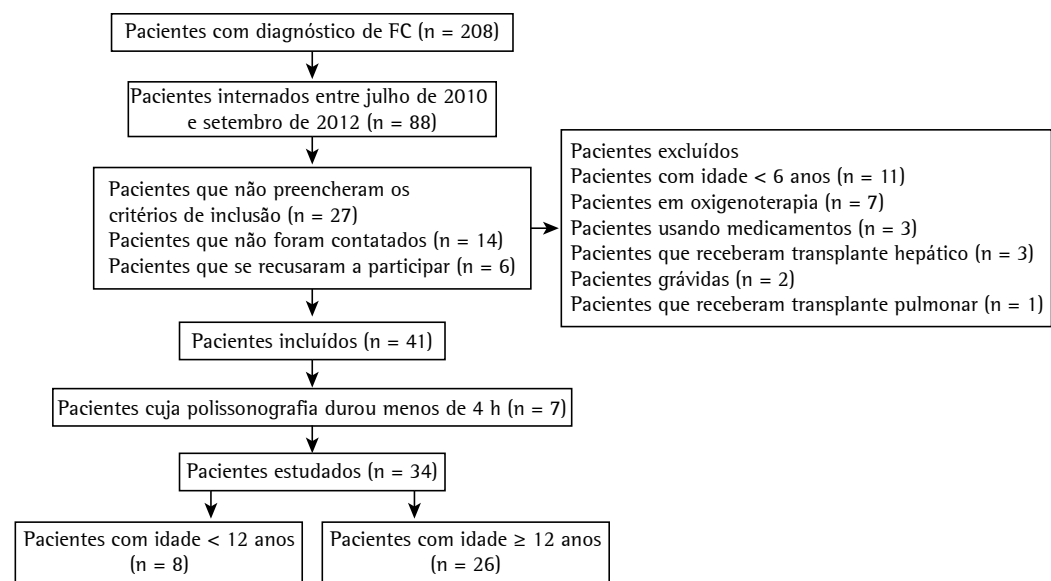


Figura 1 – Fluxograma de seleção de pacientes. FC: fibrose cística.

Tabela 1 – Características da amostra.^a

Variáveis	(N = 34)
Idade, anos	15,9 ± 7,0 (6-33)
Masculino/feminino, n/n	20/14
Idade ao diagnóstico, anos ^b	1 (1-24)
IMC, kg/m ²	18,3 ± 2,4 (14-23)
SpO ₂ , %	95,9 ± 1,9 (92-99)
SpO ₂ média, %	94,8 ± 2,2 (89-97)
SpO ₂ mínima, %	86,0 ± 4,9 (84-89)
VEF ₁ pós-BD, % do previsto	70,9 ± 30,9 (12-100)
IL-1β, pg/ml	93,9 ± 41,9 (33-219)
IAH	4,80 ± 2,60 (2,63-7,26)
IAH pediátrico	4,93 ± 2,00 (2-8)
IAH adulto	4,76 ± 2,80 (0,80-11)
S-K, pontos	72,5 ± 12,8 (40-100)
L-M, pontos	15,5 ± 5,0 (3-24)
ESE, pontos	7,6 ± 3,8 (0-16)
Estado nutricional, % de casos	
Eutrofia	19
Risco nutricional	6
Desnutrição	9
Diabetes, % de casos	4

IMC: índice de massa corpórea; BD: broncodilatador; IAH: índice de apneia e hipopneia; S-K: sistema de pontuação de Shwachman-Kulczycki; L-M: sistema de pontuação de Lund-Mackay; e ESE: Escala de Sonolência de Epworth.
^aValores expressos em média ± dp (variação), exceto onde indicado. ^bValor expresso em mediana (intervalo interquartil).

significativo, optou-se por mantê-la na análise em virtude de sua relevância clínica.

A Tabela 3 apresenta os resultados das três variáveis que foram incluídas na análise

multivariada; após o ajuste, o estado nutricional ($p = 0,014$), a pontuação na ESE ($p = 0,006$) e a SpO₂ em ar ambiente ($p = 0,005$) permaneceram significativos. O modelo foi capaz de explicar 51% da variância do IAH ($r^2 = 0,51$).

Discussão

Este estudo obteve um modelo capaz de prever o IAH em pacientes com FC. Três variáveis clínicas de fácil obtenção são úteis para levantar a suspeita de apneia do sono, uma condição que pode agravar o quadro clínico de pacientes com FC.

A amostra foi selecionada no momento da internação para tratamento de rotina. Nas exacerbações da FC, a qualidade do sono é prejudicada. A avaliação dos pacientes em seu melhor estado clínico, no 12º dia de tratamento, aproximadamente, evita a inclusão de casos nos quais a apneia do sono – um risco de longo prazo – é irrelevante diante do risco imediato.

A alta prevalência de SAOS em nossos pacientes pediátricos vai ao encontro dos achados de Amin et al., que compararam pacientes com FC a controles saudáveis.⁽²⁶⁾ Como a polipose nasal é uma das causas da SAOS,⁽¹⁰⁾ buscamos, por meio da TC dos seios da face, avaliar os seios paranasais. No entanto, a pontuação obtida por meio do sistema de Lund-Mackay não apresentou correlação com o IAH.

Os pacientes com SAOS e tosse são propensos a lesões das vias aéreas superiores com dano

Tabela 2 – Variáveis que se associaram com o índice de apneia e hipopneia na análise multivariada.

Variáveis	r	p
Idade	0,379	0,027*
Estado nutricional	-0,347	0,044*
SpO ₂	-0,188	0,288
SpO ₂ média	-0,333	0,054
SpO ₂ mínima	-0,223	0,205
VEF ₁ pós-BD	-0,060	0,736
Pontuação no S-K	0,017	0,924
Pontuação no L-M	-0,173	0,336
IL-1β	0,130	0,535
Pontuação na ESE	0,505	0,054

BD: broncodilatador; S-K: sistema de pontuação de Shwachman-Kulczycki; L-M: sistema de pontuação de Lund-Mackay; e ESE: Escala de Sonolência de Epworth.
*p < 0,05.

Tabela 3 – Regressão linear múltipla.

Variáveis	β	p
Risco nutricional	-0,386	0,014*
SpO ₂	-0,453	0,005*
Pontuação na ESE	0,429	0,006*

ESE: Escala de Sonolência de Epworth. *p < 0,05.

epitelial e inflamação com infiltração de neutrófilos resultante do ronco e frequentes episódios de obstrução das vias aéreas.⁽²⁷⁾ Isso poderia resultar em aumento dos tecidos moles que circundam a orofaringe, diminuindo o diâmetro das vias aéreas superiores e modificando o padrão da coluna aérea.⁽²⁸⁾ Não observamos, entretanto, correlação entre o IAH e a tosse ou entre o IAH e a IL-1β.

Em nosso estudo, quanto maior foi a SpO₂ na vigília e em ar ambiente, menor foi o IAH. Porém, não houve correlação entre o VEF₁ e o IAH. Da mesma forma, Ramos et al. não observaram correlação entre transtornos do sono e gravidade da doença pulmonar.⁽⁷⁾

No estudo de Perin et al.,⁽⁸⁾ a SpO₂ na vigília foi semelhante à encontrada em nosso estudo (95,1% vs. 95,9%). No entanto, a média da SpO₂ noturna foi diferente (92,0% vs. 94,8%). Isso provavelmente ocorreu em virtude das características diferentes das amostras (apenas adultos vs. adultos e pacientes pediátricos). No estudo de Perin et al.,⁽⁸⁾ apenas 2 pacientes (3,9%) preencheram critérios polissonográficos para o diagnóstico de SAOS. Essa discrepância entre os achados se deve provavelmente a diferenças entre os métodos de avaliação.

Os dados relativos ao IAH no presente estudo estão coerentes com os encontrados no estudo de Fauroux et al.,⁽²⁹⁾ que avaliaram pacientes adultos e pediátricos com FC. Naquele estudo, o IMC dos adultos foi de 19 ± 2 kg/m², e o das crianças foi de 17 ± 2 kg/m²; o IAH da amostra geral foi de 4.3 ± 4.0 eventos/h.⁽²⁹⁾ Os adultos em nossa amostra apresentaram IMC de $18,3 \pm 2,4$ kg/m² e IAH de $4,7 \pm 2,8$ eventos/h. Embora os pacientes naquele estudo tenham apresentado um VEF₁ inferior ao dos nossos pacientes (41% vs. 70% do previsto), apresentavam um bom estado nutricional. A sonolência, medida pela pontuação na ESE, foi semelhante à observada em nosso estudo (8.6 ± 3.4 vs. $7,6 \pm 3,8$).⁽²⁹⁾

Em 2008, Gregório et al. avaliaram 38 crianças com suspeita de apneia do sono.⁽³⁰⁾ O IAH por eles descrito foi muito próximo do que encontramos nas crianças do presente estudo ($4,7 \pm 2,8$ vs. $4,9 \pm 2,0$). A SpO₂ basal naquele estudo foi de $98 \pm 0,8\%$, pois portadores de doença pulmonar crônica foram excluídos da amostra.⁽³⁰⁾ No entanto, durante o sono, os pacientes apresentaram SpO₂ mínima de $84,3 \pm 10,5\%$.⁽³⁰⁾ Assim, a gravidade da apneia do sono medida pelo IAH neste estudo é coerente com a encontrada em estudos com polissonografia em laboratório.

A obesidade é um fator de risco de SAOS,⁽³¹⁾ mas a maioria das crianças com FC não é obesa. Em nossa amostra, 56% eram eutróficos, 18% estavam em risco nutricional e 26% estavam desnutridos; quanto mais próximos da eutrofia, maior foi o IAH, o que está de acordo com a literatura.

O presente estudo tem algumas limitações. Primeiro, o delineamento transversal não nos permite determinar relação causal entre as variáveis independentes estudadas e a apneia do sono. Como prova de conceito, e não por indicação terapêutica, uma intervenção com pressão positiva contínua nas vias aéreas permitiria observar prospectivamente se o controle da apneia do sono reverteria as alterações observadas no estado nutricional, na sonolência e na SpO₂ em vigília e em ar ambiente. Isso, porém, está fora do escopo do presente estudo. Segundo, os pacientes com FC não foram comparados a um grupo controle. Obter um grupo controle para estudos envolvendo pacientes com FC é um desafio que a maioria dos estudos não consegue superar. Estudos envolvendo pacientes com asma grave podem representar um bom modelo, mas

são escassos na literatura. Terceiro, a inclusão de crianças e adultos tornou a amostra pouco homogênea. No entanto, além de permitir o uso da idade nas equações de regressão, nossa amostra tem a vantagem de permitir que se avalie uma gama maior de apresentações clínicas, na medida em que a FC evolui com a idade. Quarto, a avaliação das adenoides e tonsilas, por meio de radiografia de perfil do pescoço e videonasofibroscopia, não foi realizada.

Além das limitações supracitadas, é importante mencionar que a polissonografia portátil não permite a avaliação do sono. Detectar despertares apenas por meio do aumento da FC pode subestimar o IAH.⁽²²⁾ Uma queda de 30% na SpO₂ é um critério válido para a definição de hipopneia em indivíduos sem pneumopatia. A utilização desse critério em indivíduos com FC pode ter superestimado o número de hipopneias, já que quedas da SpO₂ podem ocorrer espontaneamente, em virtude de hipoventilação ou de alterações regionais da relação ventilação/perfusão, sem obstrução parcial da faringe. Não obstante essas limitações, os resultados relativos ao IAH no presente estudo estão de acordo com os de relatos prévios.

Outra limitação do presente estudo é a alta taxa de perdas de polissonografia portáteis. Em nossa experiência com pacientes que buscam diagnóstico de apneia do sono, as perdas são inferiores a 10%; porém, no presente estudo, as perdas foram de 17%. Em crianças, a perda foi de 33%, isto é, 4 de 12 voluntários recrutados. Dentre os adultos, apenas 3 retiraram a cânula, o oxímetro ou ambos por desconforto. Isso sugere que estudos envolvendo polissonografia portátil não são adequados para populações com menos de 12 anos de idade.

O pequeno tamanho da amostra limita o número de variáveis que podem ser usadas em um modelo multivariado. Com 34 casos, o máximo aceitável são três variáveis. Modelos de regressão logística binária, que preveem a presença ou ausência de apneia do sono, poderiam fornecer informações de utilidade imediata. Seria de interesse para os clínicos conhecer a razão de chances relativa a cada um dos achados na suspeita de apneia do sono. Tentamos definir valores críticos com curva ROC e testamos diversos modelos de regressão logística binária. Entretanto, os modelos revelaram-se instáveis, e nenhuma variável independente foi significativa. Isso

provavelmente se deve à perda de informação que inevitavelmente ocorre quando variáveis contínuas são transformadas em binárias (mais ainda com apenas 34 casos).

Em suma, os resultados do presente estudo mostram que, em pacientes com FC, os achados clínicos que mais se associam ao risco de apneia do sono são o estado nutricional, a SpO₂ em vigília e em ar ambiente e a sonolência. Esse modelo explica 51% da variância do IAH e oferece aos clínicos a chance de prever casos de pacientes que apresentarão apneia do sono significativa.

Referências

1. Muller NL, Francis PW, Gurwitz D, Levison H, Bryan AC. Mechanism of hemoglobin desaturation during rapid-eye-movement sleep in normal subjects and in patients with cystic fibrosis. *Am Rev Respir Dis*. 1980;121(3):463-9.
2. Marcus CL. Sleep-disordered breathing in children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(1):16-30. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.164.1.2008171>
3. van der Giessen L, Bakker M, Joosten K, Hop W, Tiddens H. Nocturnal oxygen saturation in children with stable cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2012;47(11):1123-30. <http://dx.doi.org/10.1002/ppul.22537>
4. Tonelli AR. Pulmonary hypertension survival effects and treatment options in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2013;19(6):652-61. <http://dx.doi.org/10.1097/MCP.0b013e3283659e9f>
5. Dancy DR, Tullis ED, Heslegrave R, Thornley K, Hanly PJ. Sleep quality and daytime function in adults with cystic fibrosis and severe lung disease. *Eur Respir J*. 2002;19(3):504-10. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.02.00088702>
6. Milross MA, Piper AJ, Norman M, Becker HF, Willson GN, Grunstein RR, et al. Low-flow oxygen and bilevel ventilatory support: effects on ventilation during sleep in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(1):129-34. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.163.1.2005130>
7. Ramos RT, Salles C, Daltro CH, Santana MA, Gregório PB, Acosta AX. Sleep architecture and polysomnographic respiratory profile of children and adolescents with cystic fibrosis. *J Pediatr (Rio J)*. 2011;87(1):63-9. <http://dx.doi.org/10.1590/S0021-75572011000100011>
8. Perin C, Fagundes SC, Casarotto FC, Pinotti AF, Menna Barreto SS, Dalcin Pde T. Sleep findings and predictors of sleep desaturation in adult cystic fibrosis patients. *Sleep Breath*. 2012;16(4):1041-8. <http://dx.doi.org/10.1007/s11325-011-0599-5>
9. Piper AJ, Bye PT, Grunstein RR. Sleep and breathing in cystic fibrosis. *Sleep Med Clin*. 2007;2:87-97. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsmc.2006.11.012>
10. Boari L, de Castro Júnior NP. Diagnosis of chronic rhinosinusitis in patients with cystic fibrosis: correlation between anamnesis, nasal endoscopy and computed tomography. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2005;71(6):705-10.
11. Krueger JM, Rector DM, Churchill L. Sleep and cytokines. *Sleep Med Clin*. 2007;2(2):161-69. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsmc.2007.03.003>
12. Ngan DA, Wilcox PG, Aldaabil M, Li Y, Leipsic JA, Sin DD, et al. The relationship of systemic inflammation

- to prior hospitalization in adult patients with cystic fibrosis. *BMC Pulm Med*. 2012;12:3. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2466-12-3>
13. O'Sullivan BP, Freedman SD. Cystic fibrosis. *Lancet*. 2009;373(9678):1891-904. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60327-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60327-5)
 14. Pereira JS, Forte GC, Simon MI, Drehmer M, Behling EB. Perfil nutricional de pacientes com fibrose cística em um centro de referência no sul do Brasil. *Clin Biomed Res (P Alegre)*. 2011;31(2):131-7.
 15. World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization [cited 2014 Dec 11]. The WHO Child Growth Standards. Available from: <http://www.who.int/childgrowth/>
 16. Stallings VA, Stark LJ, Robinson KA, Feranchak AP, Quinton H; Clinical Practice Guidelines on Growth and Nutrition Subcommittee, et al. Evidence-based practice recommendations for nutrition-related management of children and adults with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency: results of a systematic review. *J Am Diet Assoc*. 2008;108(5):832-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jada.2008.02.020>
 17. Shwachman H, kulczycki LL. Long-term study of one hundred five patients with cystic fibrosis; studies made over a five- to fourteen-year period. *AMA J Dis Child*. 1958;96(1):6-15. <http://dx.doi.org/10.1001/archpedi.1958.02060060008002>
 18. Lund VJ, Mackay IS. Staging in rhinosinusitis. *Rhinology*. 1993;31(4):183-4.
 19. Collop NA, Tracy SL, Kapur V, Mehra R, Kuhlmann D, Fleishman SA, et al. Obstructive sleep apnea devices for out-of-center (OOC) testing: technology evaluation. *J Clin Sleep Med*. 2011;7(5):531-48. <http://dx.doi.org/10.5664/jcsm.1328>
 20. Tonelli de Oliveira AC, Martinez D, Vasconcelos LF, Gonçalves SC, Lenz MC, Fuchs SC, et al. Diagnosis of obstructive sleep apnea syndrome and its outcomes with home portable monitoring. *Chest*. 2009;135(2):330-6. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.08-1859>
 21. Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson A Jr, Quan S, editors. The AASM Manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2007.
 22. Ayappa I, Rapoport BS, Norman RG, Rapoport DM. Immediate consequences of respiratory events in sleep disordered breathing. *Sleep Med*. 2005;6(2):123-30. <http://dx.doi.org/10.1016/j.sleep.2004.08.005>
 23. Kuhle S, Urschitz MS, Eitner S, Poets CF. Interventions for obstructive sleep apnea in children: a systematic review. *Sleep Med Rev*. 2009;13(2):123-31. <http://dx.doi.org/10.1016/j.smrv.2008.07.006>
 24. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*. 1991;14(6):540-5.
 25. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes para Testes de Função Pulmonar. *J Pneumol*. 2002;28(Suppl 3):S1-S238.
 26. Amin R, Bean J, Burcklow K, Jeffries J. The relationship between sleep disturbance and pulmonary function in stable pediatric cystic fibrosis patients. *Chest*. 2005;128(3):1357-63.
 27. Birring SS, Ing AJ, Chan K, Cossa G, Matos S, Morgan MD, et al. Obstructive sleep apnoea: a cause of chronic cough. *Cough*. 2007;3:7. <http://dx.doi.org/10.1186/1745-9974-3-7>
 28. Mello Junior CF, Guimarães Filho HA, Gomes CA, Paiva CC. Radiological findings in patients with obstructive sleep apnea. *J Bras Pneumol*. 2013;39(1):98-101. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132013000100014>
 29. Fauroux B, Pepin JL, Boelle PY, Cracowski C, Murriss-Espin M, Nove-Josserand R, et al. Sleep quality and nocturnal hypoxaemia and hypercapnia in children and young adults with cystic fibrosis. *Arch Dis Child*. 2012;97(11):960-6. <http://dx.doi.org/10.1136/archdischild-2011-300440>
 30. Gregório PB, Athanazio RA, Bitencourt AG, Neves FB, Terse R, Hora F. Symptoms of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome in children. *J Bras Pneumol*. 2008;34(6):356-61. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132008000600004>
 31. Tauman R, Ivanenko A, O'Brien LM, Gozal D. Plasma C-reactive protein levels among children with sleep-disordered breathing. *Pediatrics*. 2004;113(6):e564-9. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.113.6.e564>

Pico de fluxo de tosse reflexa como preditor de sucesso na extubação em pacientes neurológicos*

Reflex cough PEF as a predictor of successful extubation in neurological patients

Fernanda Machado Kutchak^{1,2}, Andressa Maciel Debesaitys²,
Marcelo de Mello Rieder^{2,3}, Carla Meneguzzi², Amanda Soares Skueresky³,
Luiz Alberto Forgiarini Junior^{3,4}, Marino Muxfeldt Bianchin⁵

Resumo

Objetivo: Avaliar o uso do pico de fluxo de tosse reflexa (PFTR) como preditor do sucesso da extubação de pacientes neurológicos candidatos a desmame da ventilação mecânica. **Métodos:** Estudo transversal com 135 pacientes ventilados mecanicamente por mais de 24 h na UTI do Hospital Cristo Redentor, em Porto Alegre (RS). Foram medidos o PFTR, o índice de respiração rápida e superficial, a P_{lmáx} e a P_{Emáx}, bem como parâmetros ventilatórios, hemodinâmicos e clínicos. **Resultados:** A média de idade dos pacientes foi de 47,8 ± 17 anos. A taxa de insucesso na extubação foi de 33,3%. O PFTR < 80 l/min apresentou risco relativo de 3,6 (IC95%: 2,0-6,7), e a pontuação final na Escala de Coma de Glasgow apresentou risco relativo de 0,64 (IC95%: 0,51-0,83). A partir de 8 pontos, cada aumento de 1 ponto diminuiu em 36% o risco de insucesso na extubação. **Conclusões:** O PFTR e a pontuação na Escala de Coma de Glasgow são preditores independentes de falha na extubação em pacientes neurológicos internados na UTI.

Descritores: Desmame; Unidades de terapia intensiva; Tosse.

Introdução

A ventilação mecânica (VM) é uma importante ferramenta no tratamento da insuficiência respiratória em pacientes com doenças agudas ou crônicas agudizadas; entretanto, o desmame da VM deve ocorrer assim que houver a resolução do fator que a motivou.⁽¹⁾ Testes de triagem podem ser usados para a tomada de decisão sobre o desmame da VM e a extubação, que têm sido consideravelmente estudados nas últimas décadas.⁽¹⁾

A falha no desmame da VM é frequentemente atribuída à troca gasosa prejudicada, à fadiga dos músculos respiratórios e ao desequilíbrio entre a carga respiratória e a demanda ventilatória; entretanto, em pacientes com lesões neurológicas, a incapacidade de proteção da via aérea pode ser um dos motivos.^(2,3)

O parâmetro mais comumente utilizado para avaliar a capacidade de ventilação espontânea e o potencial para desmame da VM é a relação entre a FR e o volume corrente, denominada índice de respiração rápida e superficial (IRRS).⁽⁴⁾ Embora seja amplamente utilizado, o IRRS não tem se mostrado um parâmetro preditor fidedigno para pacientes com lesões neurológicas.⁽⁵⁻¹⁰⁾ Em tais pacientes, as falhas na extubação parecem estar mais associadas à incapacidade de proteger a via aérea do que à capacidade de ventilação espontânea.⁽¹¹⁾

Distúrbios neurológicos agudos são o principal motivo pelo qual se inicia a VM invasiva em 20% dos pacientes admitidos na UTI (doença neuromuscular em 10% e coma ou disfunção

*Trabalho realizado na Unidade de Terapia Intensiva, Hospital Cristo Redentor, Porto Alegre (RS) Brasil.

1. Universidade do Vale do Rio dos Sinos – UNISINOS – São Leopoldo (RS) Brasil.

2. Unidade de Terapia Intensiva, Hospital Cristo Redentor, Porto Alegre (RS) Brasil.

3. Curso de Fisioterapia, Centro Universitário Metodista, Instituto Porto Alegre (RS) Brasil.

4. Programa de Pós-Graduação em Biociências e Reabilitação, Centro Universitário Metodista, Instituto Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.

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

Endereço para correspondência: Fernanda Machado Kutchak. Unidade de Terapia Intensiva, Hospital Cristo Redentor, Rua Domingos Rubbo, 20, CEP 91040-000, Porto Alegre, RS, Brasil.

Tel. 55 51 9136-5947. E-mail: fkutchak@unisinos.br

Apoio financeiro: Nenhum.

Recebido para publicação em 20/10/2014. Aprovado, após revisão, em 20/4/2015.

do sistema nervoso central em 10%).⁽¹²⁾ Logo, são necessários parâmetros mais precisos para a tomada de decisão do desmame nessa população.

A mensuração da efetividade ou força da tosse antes da extubação, por meio do pico de fluxo de tosse voluntária com a glote aberta, tem sido estudada como um dos parâmetros preditores da capacidade de proteção das vias aéreas após a extubação em pacientes críticos, sendo uma medida importante para a definição da capacidade de proteção das vias aéreas.⁽¹³⁻¹⁸⁾ Entretanto, existem diferenças fisiológicas na ativação motora de músculos expiratórios e acessórios durante a produção do fluxo aéreo na tosse voluntária e reflexa; a tosse reflexa apresenta uma ação harmônica e simultânea desses músculos, gerando dois ou mais PFE de menor amplitude em comparação com a tosse voluntária.⁽¹⁹⁾

O objetivo do presente estudo foi avaliar o uso do pico de fluxo de tosse reflexa (PFTR) como preditor do sucesso da extubação de pacientes neurológicos candidatos a desmame da VM.

Métodos

Trata-se de um estudo transversal realizado na UTI do Hospital Cristo Redentor, em Porto Alegre (RS), no período de janeiro de 2011 a junho de 2013. O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Grupo Hospitalar Conceição (Protocolo nº 10-150).

Os critérios de inclusão de pacientes foram os seguintes: estar em VM durante mais de 24 h; ter sido submetido a VM em virtude de um diagnóstico neurológico e ser candidato ao desmame da VM.

Os critérios de inclusão no protocolo de extubação foram os seguintes: oxigenação adequada, com $\text{FiO}_2 < 0,4$; estabilidade hemodinâmica ($\text{FC} < 130$ bpm); pressão arterial média > 60 mmHg com uso mínimo ou sem o uso de vasopressor; temperatura axilar $< 37,5^\circ\text{C}$; nível de hemoglobina > 8 g/dl; pontuação ≥ 8 na Escala de Coma de Glasgow e equilíbrio ácido-básico e eletrolítico.

A PImáx e a PEmáx foram mensuradas com um manovacuômetro digital (MVD-500 v.1.1; Globalmed, Porto Alegre, Brasil), sendo registrado o melhor valor obtido por três repetições consecutivas de esforço inspiratório e expiratório com oclusão de 30 s da válvula unidirecional. O IRRS foi mensurado imediatamente antes do teste de

respiração espontânea (TRE), por meio de um ventilômetro conectado ao tubo orotraqueal. A avaliação da Escala de Coma de Glasgow e a mensuração do PFTR foram realizadas pela equipe de fisioterapia da UTI do Hospital Cristo Redentor, imediatamente antes do início do TRE, estando o paciente posicionado com a cabeça elevada a 45° .

O PFTR foi medido com um medidor portátil de pico de fluxo (Mini-Wright AFS; Clement Clarke International Limited, Harlow, Inglaterra). O medidor foi conectado ao tubo orotraqueal por meio de uma peça em forma de T com válvula unidirecional para permitir a inspiração livre e a expiração pelo interior do instrumento. Para desencadear o reflexo de tosse, foi realizado um estímulo mecânico por meio da introdução por via nasal de uma sonda de aspiração nº 8; quando o estímulo acima da glote não era suficiente para provocar a tosse, a sonda era introduzida no tubo orotraqueal, através do orifício frontal da peça em forma de T, a fim de estimular os receptores traqueais.

O TRE foi realizado por meio de um tubo T com suplementação de oxigênio (FiO_2 máxima de 40%) durante 30 min. A extubação era considerada malograda quando havia necessidade de reintubação em menos de 48 h. As variáveis clínicas e demográficas foram extraídas dos prontuários dos pacientes. A necessidade de reintubação era determinada pelo médico assistente, e os motivos da reintubação foram extraídos dos prontuários dos pacientes.

Foi utilizado o programa *Statistical Package for the Social Sciences*, versão 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA) para a análise estatística. A normalidade da distribuição dos dados foi verificada por meio do teste de Kolmogorov-Smirnov. As variáveis contínuas foram expressas em médias e desvios-padrão ou em medianas e intervalos interquartis, ao passo que as variáveis categóricas foram expressas em porcentagem. Para a comparação entre os grupos, foram usados o teste t de Student ou o teste de Mann-Whitney (para variáveis contínuas) e o teste do qui-quadrado de Pearson ou o teste exato de Fisher (para variáveis categóricas). O risco relativo foi calculado para avaliar a associação entre variáveis preditivas. Variáveis com valor de $p < 0,2$ foram incluídas na análise multivariada para comparar índices de sucesso e insucesso da extubação. Para avaliar a capacidade preditora do PFTR, da Escala de

Coma de Glasgow e do IRRS, foram mensuradas a sensibilidade, a especificidade e a acurácia por meio da curva ROC. O nível de significância estatística adotado foi de $p < 0,05$.

Resultados

Foram incluídos no estudo 135 pacientes neurológicos extubados entre janeiro de 2011 e junho de 2013. A média de idade dos pacientes foi de $47,8 \pm 17$ anos. Houve predomínio de pacientes do gênero masculino (71,1%), e a taxa de insucesso na extubação foi de 33,3%.

O diagnóstico clínico mais comum foi o de traumatismo cranioencefálico, em 62 pacientes (47%), seguido de hemorragia subaracnoidea (em 35,6%), hemorragia intracraniana (em 11,4%) e pós-operatório de tumor cerebral (em 6,1%). As demais características clínicas da amostra são apresentadas na Tabela 1. Dos pacientes que foram reintubados, 7% o foram em virtude do rebaixamento do nível de consciência, 31% o foram em virtude de acúmulo de secreção brônquica e 62% o foram em virtude da inabilidade de manter a proteção da via aérea.

Quanto aos parâmetros ventilatórios, hemodinâmicos e de troca gasosa relativos ao TRE, não houve diferença estatisticamente significativa entre os pacientes nos quais a extubação foi realizada com sucesso e aqueles nos quais a extubação falhou (Tabela 2). Por outro lado, houve diferença estatisticamente significativa entre

os dois grupos de pacientes quanto ao tempo de internação na UTI, o tempo de internação hospitalar e a mortalidade (Tabela 3).

Um PFTR < 80 l/min e a pontuação na Escala de Coma de Glasgow mostraram-se preditores independentes de falha na extubação. O PFTR < 80 l/min apresentou risco relativo de 3,6 (IC95%: 2,0-6,7; $p < 0,001$), e a pontuação final na Escala de Coma de Glasgow apresentou risco relativo de 0,64 (IC95%: 0,51-0,83; $p < 0,001$). A partir de 8 pontos na Escala de Coma de Glasgow, cada ponto a mais diminuiu em 36% o risco de insucesso. Da mesma forma, a curva ROC mostrou que o PFTR e a pontuação na Escala de Coma de Glasgow são bons preditores do sucesso da extubação (Figura 1). É interessante notar que o IRRS apresentou baixa acurácia em nossa amostra de pacientes.

Discussão

O presente estudo mostrou que o PFTR pode ser um preditor de sucesso da extubação de pacientes neurológicos em processo de desmame da VM.

Sabe-se que 20% dos indivíduos internados na UTI necessitam de suporte ventilatório em virtude de algum tipo de intercorrência neurológica aguda.⁽¹⁰⁾ Embora haja relatos de sucesso na extubação de tais pacientes, é importante avaliar o estado mental e a capacidade de proteção das vias aéreas nessa população.⁽²⁰⁾ Estudos indicam

Tabela 1 – Características epidemiológicas, clínicas e ventilatórias dos 135 pacientes estudados.^a

Variáveis	Total	Sucesso na extubação	Insucesso na extubação	p
	(n = 135)	(n = 90)	(n = 45)	
Idade, anos	47,80 ± 17,01	48,17 ± 17,50	49,82 ± 16,93	0,875 ^b
Gênero masculino, n (%)	96 (71,10)	66 (73,30)	30 (66,70)	0,561 ^c
APACHE II	18,87 ± 5,41	18,20 ± 5,70	20,40 ± 4,40	0,024 ^b
ECG na admissão	7,77 ± 2,14	7,94 ± 2,12	7,20 ± 2,16	0,79 ^b
ECG na extubação	9,69 ± 1,12	10,07 ± 0,93	8,90 ± 0,51	< 0,001 ^b
PEEP, cmH ₂ O	5,27 ± 0,46	5,25 ± 0,45	5,31 ± 0,47	0,516
FiO ₂ , %	34 ± 0,49	34 ± 0,41	34 ± 0,63	0,921 ^b
VC, ml	522 ± 134	535 ± 135,40	493 ± 121	0,180 ^b
Duração da VM, dias ^d	8,62 ± 5,70	7,21 ± 4,85	11,46 ± 6,26	< 0,001 ^d
Plmáx, cmH ₂ O ^d	65,22 ± 23,81	70,43 ± 22,30	54,80 ± 23,53	< 0,001 ^d
PEmáx, cmH ₂ O ^d	69,10 ± 43,87	75,65 ± 48,80	55,73 ± 27,59	0,003 ^d
IRRS, ciclos/min/l ^d	46,34 ± 17,79	43,86 ± 16,76	51,30 ± 18,92	0,028 ^d
PFTR	102,09 ± 41,13	115,34 ± 38,95	75,76 ± 31,23	< 0,001 ^b

APACHE II: *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation* II; ECG: Escala de Coma de Glasgow; PEEP: *positive end-expiratory pressure* (pressão expiratória final positiva); VC: volume corrente; VM: ventilação mecânica; PFTR: pico de fluxo de tosse reflexa; e IRRS: índice de respiração rápida e superficial. ^aValores expressos em média ± dp. ^bTeste t de Student. ^cTeste do qui-quadrado de Pearson. ^dTeste de Mann-Whitney.

Tabela 2 – Parâmetros ventilatórios, hemodinâmicos e de troca gasosa medidos durante o teste de respiração espontânea (aos 30 min).^a

Variáveis	Sucesso na extubação	Insucesso na extubação	p ^b
	(n = 90)	(n = 45)	
PAS, mmHg	138 ± 22	140 ± 16	0,411
PAD, mmHg	80 ± 11	81 ± 8,90	0,677
FC, bpm	89 ± 12	88 ± 12	0,838
FR, ciclos/min	23 ± 8,90	25 ± 3,80	0,359
Gases arteriais, pH	7,40 ± 0,31	7,40 ± 0,03	0,436
PaCO ₂ , mmHg	40 ± 6,20 (5,37 ± 0,83)	39 ± 5,47 (5,16 ± 0,73)	0,177
PaO ₂ , mmHg	117 ± 35 (15,60 ± 4,67)	125 ± 31 (16,67 ± 4,13)	0,243
SaO ₂ , %	98 ± 1,51	98 ± 1,75	0,230
PaO ₂ /FiO ₂	346 ± 116	356 ± 112	0,507

PAS: pressão arterial sistólica; e PAD: pressão arterial diastólica. ^aValores expressos em média ± dp. ^bTeste t de Student.

Tabela 3 – Desfechos nos pacientes nos quais a extubação foi realizada com sucesso e naqueles nos quais a extubação falhou.^a

Variáveis	Sucesso na extubação	Insucesso na extubação	p
	(n = 90)	(n = 45)	
Tempo de permanência na UTI ^b	12 (7-17)	17 (14-23)	< 0,001 ^c
Tempo de permanência no hospital ^b	25 (17-30)	30 (21-52)	0,009 ^c
Desfecho da hospitalização			0,017 ^d
Alta	77 (85,6)	29 (64,4)	
Óbito	4 (4,4)	9 (20) ^e	
Transferência	9 (10)	7 (15)	
Desfecho da internação na UTI			< 0,001 ^d
Alta	84 (93,3)	38 (84,4)	
Óbito	1 (1,1)	6 (13,6) ^e	
Transferência	5 (5,6)	1 (2,2)	
PAVM	32 (35,5)	24 (53,3)	0,027

PAV: pneumonia associada à ventilação mecânica. ^aValores expressos em n (%), exceto onde indicado. ^bValores expressos em mediana (intervalo interquartil). ^cTeste U de Mann-Whitney. ^dTeste do qui-quadrado de Pearson. ^eAssociação estatisticamente significativa com resíduos ajustados padronizados (nível de significância de 5%).

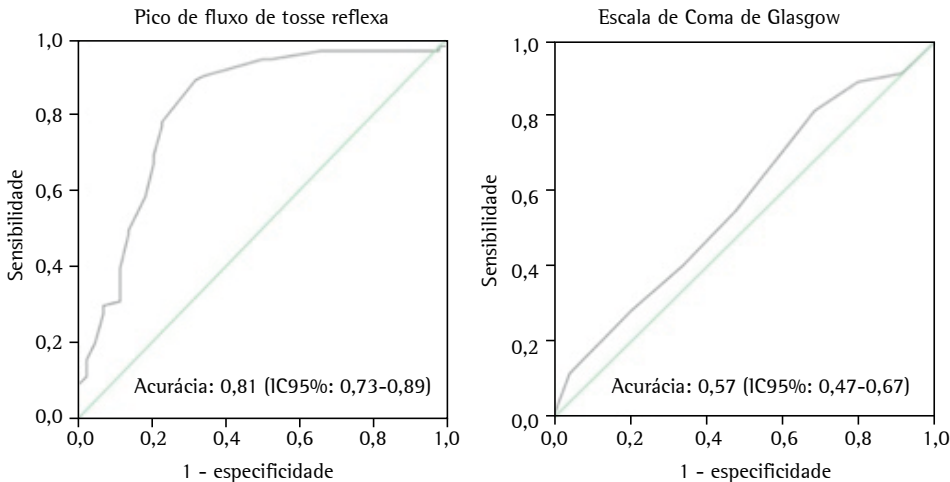


Figura 1 – Acurácia do pico de fluxo de tosse reflexa e da pontuação na Escala de Coma de Glasgow como preditores do sucesso da extubação de pacientes neurológicos internados na UTI.

que pacientes com traumatismo cranioencefálico e hemorragia subaracnoidea têm de 20 a 45% de chance de apresentarem diagnóstico de pneumonia associada à VM, que está diretamente relacionada com o tempo prolongado de UTI e a mortalidade.^(14,15) Em nosso estudo, a pneumonia associada à VM foi mais comum nos pacientes cuja extubação falhou do que naqueles cuja extubação foi realizada com sucesso.

Sabe-se que a falha na extubação está associada ao aumento do tempo de VM, da incidência de pneumonia associada à VM e do risco de mortalidade, além de aumentar significativamente os custos de internação.^(16-18,21-24) No presente estudo, os pacientes cuja extubação falhou apresentaram taxas significativamente mais elevadas de pneumonia, mortalidade, tempo de internação na UTI e tempo de internação no hospital, achados que estão de acordo com a literatura.

A influência da idade no desfecho do desmame da VM pode variar de acordo com a população estudada.⁽²⁴⁾ No presente estudo, não foi observada associação significativa entre a idade dos pacientes e o desfecho do desmame da VM. Esse achado está de acordo com os de outros estudos de pacientes com lesões neurológicas, sugerindo que a idade não é um fator preditivo importante do desfecho do desmame da VM em tais pacientes.⁽⁹⁻¹¹⁾

A população do estudo foi predominantemente composta pelo gênero masculino (71,1%), o que epidemiologicamente é explicado pelo fato de se tratar de uma UTI para pacientes vítimas de trauma, em que a prevalência de pacientes do gênero masculino está associada ao estilo de vida ou a maior exposição a fatores de risco de traumatismo cranioencefálico.⁽²⁵⁾

No presente estudo, não houve diferença significativa entre os pacientes cuja extubação foi realizada com sucesso e aqueles cuja extubação falhou quanto aos parâmetros ventilatórios, hemodinâmicos e de troca gasosa durante o TRE. Esse achado está de acordo com os de estudos envolvendo pacientes com doença neurológica, nos quais os maiores obstáculos ao desmame e extubação estão associados à incapacidade de proteger a via aérea, e não à incapacidade de ventilação espontânea, uma vez que não se observa diferença entre os grupos.^(9,10)

Houve diferenças significativas entre os pacientes cuja extubação foi realizada com sucesso e aqueles cuja extubação falhou quanto ao IRRS, à

Plmáx e à PEmáx avaliados isoladamente. Porém, na análise multivariada, não houve diferenças significativas entre os dois grupos de pacientes quanto a esses parâmetros. Embora estejam entre os parâmetros mais frequentemente avaliados nos protocolos de desmame e extubação, não são bons preditores de falha na extubação em pacientes neurológicos.⁽⁶⁻¹⁰⁾ A acurácia do IRRS como preditor de sucesso na extubação revelou-se baixa no presente estudo. Esse achado está de acordo com os de estudos prévios, evidenciando que o IRRS não é um bom preditor nesses pacientes.^(9,10)

A avaliação do nível de consciência por meio da Escala de Coma de Glasgow é de extrema importância em pacientes neurológicos. O estudo de Namen et al. demonstrou que a Escala de Coma de Glasgow esteve associada ao sucesso na extubação, independentemente do protocolo utilizado; uma pontuação ≥ 8 associou-se a sucesso na extubação em 75% dos casos, ao passo que uma pontuação < 8 associou-se a sucesso na extubação em 33% dos casos.^(26,27)

No presente estudo, todos os pacientes obtiveram pontuação > 8 na Escala de Coma de Glasgow, com média de $10,07 \pm 0,93$ pontos no grupo de pacientes nos quais a extubação foi realizada com sucesso e de $8,9 \pm 0,51$ pontos no grupo de pacientes nos quais a extubação falhou. A análise de regressão logística mostrou que uma pontuação = 8 na Escala de Coma de Glasgow é um preditor independente de falha na extubação, sendo que cada ponto a mais reduz em 36% o risco de insucesso. O presente estudo mostrou que a pontuação na Escala de Coma de Glasgow apresenta boa acurácia para prever o sucesso do desmame em pacientes neurológicos. Esses achados assemelham-se aos de Namen et al., que demonstraram que as chances de sucesso aumentavam em 30% para o aumento de um ponto na pontuação na Escala de Coma de Glasgow.⁽²⁶⁾ Vidotto et al. estudaram 92 pacientes neurocirúrgicos com pontuação ≥ 8 na Escala de Coma de Glasgow extubados após um TRE e observaram que 16% foram reintubados.⁽⁴⁾ Mokhelesi et al. observaram taxas semelhantes, com taxa de falha de extubação de 50% para pontuações ≤ 10 e de 9% para pontuações > 10 .⁽²⁸⁾

A avaliação da proteção das vias aéreas pode ser realizada por meio da medição do PFT com um medidor de pico de fluxo ou com um pneumotacógrafo. A análise do PFT

medido com um medidor de pico de fluxo em 95 pacientes antes da extubação mostrou que os pacientes cuja extubação falhou apresentavam PFT significativamente menor do que aqueles cuja extubação foi realizada com sucesso ($64,2 \pm 6,8$ l/min vs. $81,9 \pm 2,7$ l/min); o risco de falha foi 5,1 vezes maior nos pacientes com PFT < 60 l/min.⁽¹⁵⁾ Entretanto, a análise do PFT medido com um pneumotacógrafo mostrou que o PFT nos pacientes cuja extubação foi realizada com sucesso foi semelhante ao PFT nos pacientes cuja extubação falhou, com médias de 79,7 l/min e 58,1 l/min, respectivamente.⁽⁷⁾ As diferenças entre os valores encontrados nos estudos citados podem ser explicadas pelos diferentes instrumentos de medição utilizados. Em um estudo com 150 pacientes internados em uma UTI clínica,⁽²⁹⁾ o PFTR foi medido por meio de um monitor portátil de mecânica ventilatória. A média do PFTR foi de 74 l/min nos pacientes cuja extubação foi realizada com sucesso e de 42 l/min naqueles cuja extubação falhou.⁽²⁹⁾ Os autores do estudo concluíram que o PFT é um potencial preditor do sucesso ou da falha da extubação de pacientes que passam no TRE.⁽²⁹⁾

O presente estudo tem algumas limitações. As médias do PFTR ($115,34 \pm 38,95$ l/min nos pacientes nos quais a extubação foi realizada com sucesso e $75,76 \pm 31,23$ l/min nos pacientes nos quais a extubação falhou) foram superiores às encontradas na literatura. Essa diferença pode ser parcialmente explicada pelo uso de um medidor portátil de pico de fluxo e pelo fato de a população estudada ser composta exclusivamente por pacientes com lesão neurológica, diferente, portanto, das populações clínicas avaliadas em outros estudos. É importante notar que ainda não foram estabelecidos valores de referência para o PFTR, e que estudos com esse objetivo podem ser de grande utilidade na prática clínica para estabelecer o melhor momento para desmame e extubação.⁽³⁰⁾

Embora vários estudos sugiram que é fundamental avaliar a tosse e, conseqüentemente, a capacidade de proteção da via aérea antes da extubação,^(7,15,23) ainda não há consenso sobre a metodologia a ser utilizada para sua avaliação nem sobre os pontos de corte para prever o desfecho avaliado.

Podemos concluir que o PFTR medido por meio de um medidor de pico de fluxo e a pontuação na Escala de Coma de Glasgow são preditores

independentes de falha na extubação em pacientes neurológicos internados na UTI.

Referências

1. Tanios MA, Nevins ML, Hendra KP, Cardinal P, Allan JE, Naumova EN, et al. A randomized, controlled trial of the role of weaning predictors in clinical decision making. *Crit Care Med.* 2006;34(10):2530-5. <http://dx.doi.org/10.1097/01.CCM.0000236546.98861.25>
2. Sprague SS, Hopkins PD. Use of inspiratory strength training to wean six patients who were ventilator-dependent. *Phys Ther.* 2003;83(2):171-81.
3. Yang KL. Inspiratory pressure/maximal inspiratory pressure ratio: a predictive index of weaning outcome. *Intensive Care Med.* 1993;19(4):204-8. <http://dx.doi.org/10.1007/BF01694771>
4. Vidotto MC, Sogame LC, Calciolari CC, Nascimento OA, Jardim JR. The prediction of extubation success of postoperative neurosurgical patients using frequency-tidal volume ratios. *Neurocrit Care.* 2008;9(1):83-9. <http://dx.doi.org/10.1007/s12028-008-9059-x>
5. Salam A, Tilluckdharry L, Amoateng-Adjepong Y, Manthous CA. Neurologic status, cough, secretions and extubation outcomes. *Intensive Care Med.* 2004;30(7):1334-9. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-004-2231-7>
6. Stevens RD, Lazaridis C, Chalela JA. The role of mechanical ventilation in acute brain injury. *Neurol Clin.* 2008;26(2):543-63, x. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ncl.2008.03.014>
7. Ko R, Ramos L, Chalela JA. Conventional weaning parameters do not predict extubation failure in neurocritical care patients. *Neurocrit Care.* 2009;10(3):269-73. <http://dx.doi.org/10.1007/s12028-008-9181-9>
8. Anderson CD, Bartscher JF, Scripko PD, Biffi A, Chase D, Guanci M, et al. Neurologic examination and extubation outcome in the neurocritical care unit. *Neurocrit Care.* 2011;15(3):490-7. <http://dx.doi.org/10.1007/s12028-010-9369-7>
9. Nemer SN, Barbas CS. Predictive parameters for weaning from mechanical ventilation. *J Bras Pneumol.* 2011;37(5):669-79. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132011000500016>
10. Brazilian recommendations of mechanical ventilation 2013. Part 2. *J Bras Pneumol.* 2014;40(5):458-86. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132014000500003>
11. Navalesi P, Frigerio P, Moretti MP, Sommariva M, Vesconi S, Baiardi P, et al. Rate of reintubation in mechanically ventilated neurosurgical and neurologic patients: evaluation of a systematic approach to weaning and extubation. *Crit Care Med.* 2008;36(11):2986-92. <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e31818b35f2>
12. Esteban A, Anzueto A, Alía I, Gordo F, Apezteguía C, Pálizas F, et al. How is mechanical ventilation employed in the intensive care unit? An international utilization review. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161(5):1450-8. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.161.5.9902018>
13. Berti ME, Broggi R, Clos P, Còppola L, Díaz CL, Dursi F, et al. Comportamiento de las variables de protección de la vía aérea al momento de la extubación. *Med Intensiva.* 2004;21(1):7-14.
14. Khamiees M, Raju P, DeGirolamo A, Amoateng-Adjepong Y, Manthous CA. Predictors of extubation outcome in patients who have successfully completed a spontaneous

- breathing trial. *Chest*. 2001;120(4):1262-70. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.120.4.1262>
15. Smina M, Salam A, Khamiees M, Gada P, Amooteng-Adjepong Y, Manthous CA. Cough peak flows and extubation outcomes. *Chest*. 2003;124(1):262-8. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.124.1.262>
 16. Kallel H, Chelly H, Bahloul M, Ksibi H, Dammak H, Chaari A, et al. The effect of ventilator-associated pneumonia on the prognosis of head trauma patients. *J Trauma*. 2005;59(3):705-10.
 17. Zygun DA, Zuege DJ, Boiteau PJ, Laupland KB, Henderson EA, Kortbeek JB, et al. Ventilator-associated pneumonia in severe traumatic brain injury. *Neurocrit Care*. 2006;5(2):108-14. <http://dx.doi.org/10.1385/NCC.5.2.108>
 18. Epstein SK, Ciubotaru RL, Wong JB. Effect of failed extubation on the outcome of mechanical ventilation. *Chest*. 1997;112(1):186-92. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.112.1.186>
 19. Lasserson D, Mills K, Arunachalam R, Polkey M, Moxham J, Kalra L. Differences in motor activation of voluntary and reflex cough in humans. *Thorax*. 2006;61(8):699-705. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2005.057901>
 20. Coplin WM, Pierson DJ, Cooley KD, Newell DW, Rubenfeld GD. Implications of extubation delay in brain-injured patients meeting standard weaning criteria. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(5):1530-6. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.161.5.9905102>
 21. MacIntyre NR, Cook DJ, Ely EW Jr, Epstein SK, Fink JB, Heffner JE, et al. Evidence-based guidelines for weaning and discontinuing ventilatory support: a collective task force facilitated by the American College of Chest Physicians; the American Association for Respiratory Care; and the American College of Critical Care Medicine. *Chest*. 2001;120(6 Suppl):375S-95S. http://dx.doi.org/10.1378/chest.120.6_suppl.375S
 22. Frutos-Vivar F, Esteban A, Apezteguia C, González M, Arabi Y, Restrepo MI, et al. Outcome of reintubated patients after scheduled extubation. *J Crit Care*. 2011;26(5):502-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrc.2010.12.015>
 23. Savi A, Teixeira C, Silva JM, Borges LG, Pereira PA, Pinto KB, et al. Weaning predictors do not predict extubation failure in simple-to-wean patients. *J Crit Care*. 2012 Apr;27(2):221.e1-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrc.2011.07.079>
 24. Epstein SK. Decision to extubate. *Intensive Care Med*. 2002;28(5):535-46. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-002-1268-8>
 25. Whitaker IY. Gravidade do trauma e probabilidade de sobrevivência em pacientes internados [thesis]. São Paulo: Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo; 2000.
 26. Namen AM, Ely EW, Tatter SB, Case LD, Lucia MA, Smith A, et al. Predictors of successful extubation in neurosurgical patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(3 Pt 1):658-64. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.163.3.2003060>
 27. Freitas EE, David CM. Avaliação do sucesso do desmame da ventilação mecânica. *Rev Bras Ter Intensiva* [serial on the Internet]. 2006 Dec [cited 2014 Oct 8];18(4):351-59. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-507X2006000400006&lng=en
 28. Mokhlesi B, Tulaimat A, Gluckman TJ, Wang Y, Evans AT, Corbridge TC. Predicting extubation failure after successful completion of a spontaneous breathing trial. *Respir Care*. 2007;52(12):1710-7.
 29. Su WL, Chen YH, Chen CW, Yang SH, Su CL, Perng WC, et al. Involuntary cough strength and extubation outcomes for patients in an ICU. *Chest*. 2010;137(4):777-82. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.07-2808>
 30. Freitas FS, Parreira VF, Ibiapina CC. Aplicação clínica do pico de fluxo da tosse: uma revisão de literatura. *Fisioter Mov*. 2010;23(3):495-502. <http://dx.doi.org/10.1590/S0103-51502010000300016>

Identificação de mutações ativadoras no gene *EGFR*: implicações no prognóstico e no tratamento do carcinoma pulmonar de células não pequenas*

Identifying activating mutations in the *EGFR* gene: prognostic and therapeutic implications in non-small cell lung cancer

Gabriel Lima Lopes¹, Edoardo Filippo de Queiroz Vattimo²,
Gilberto de Castro Junior^{2,3}

Resumo

O câncer de pulmão é a principal causa de mortes por câncer no mundo. Recentemente, novas estratégias promissoras de tratamento foram criadas a partir do desenvolvimento de terapias de alvo molecular, particularmente aquelas que interferem em vias de transdução de sinais em células neoplásicas. Uma das vias de transdução de sinais mais estudadas é aquela ativada a partir do EGFR, que leva a perda do controle da proliferação celular, aumento da angiogênese celular e aumento da capacidade de invasão celular. Mutações ativadoras no *EGFR* (deleções no éxon 19 e mutação L858R no éxon 21), primeiramente descritas em 2004, foram detectadas em aproximadamente 10% dos pacientes com carcinoma de pulmão de células não pequenas (CPCNP) não escamoso em países ocidentais e são os fatores preditivos mais importantes de resposta aos *tyrosine-kinase inhibitors* (inibidores de tirosina quinase) do EGFR (EGFR-TKIs). Estudos de tratamento de primeira linha com esses EGFR-TKIs (gefitinibe, erlotinibe e afatinibe) em pacientes sem tratamento sistêmico prévio, em comparação com regimes baseados em platinas, têm demonstrado que os EGFR-TKIs resultam em ganhos em sobrevida livre de progressão e taxas globais de resposta, embora somente em pacientes cujos tumores alberguem mutações ativadoras no *EGFR*. Ensaios clínicos também mostraram a efetividade dos EGFR-TKIs como tratamentos de segunda e terceira linha de CPCNP avançado. Neste artigo, revisamos os principais aspectos da ativação da via do EGFR em CPCNP, reforçamos a importância da identificação correta das mutações ativadoras no *EGFR* e discutimos os principais resultados do tratamento do CPCNP com EGFR-TKIs.

Descritores: Terapia de alvo molecular; Receptor do fator de crescimento epidérmico; Neoplasias pulmonares/quimioterapia; Mutação; Oncogenes.

Introdução

Em virtude de sua elevada incidência e mortalidade, o câncer de pulmão é um grande desafio para a oncologia moderna. Estima-se que tenha havido 27.330 novos casos de câncer de pulmão em 2014 no Brasil.⁽¹⁾ Estimativas globais recentes indicam que haja 1,6 milhões de novos casos e 1,4 milhões de mortes por câncer de pulmão a cada ano; a maioria (55%) dos casos ocorre em países em desenvolvimento.^(2,3) Historicamente, as taxas de resposta do carcinoma pulmonar de células não pequenas (CPCNP) à quimioterapia

citotóxica clássica variam de 20 a 30%; a mediana da sobrevida global é tipicamente de 8-10 meses.⁽⁴⁾ O recente desenvolvimento de novos agentes terapêuticos cujos alvos são ativados de modo aberrante em células cancerosas, particularmente nas vias de transdução de sinais, abriu novas perspectivas de tratamento de CPCNP.

Dentre os componentes do fenótipo neoplásico, os receptores de superfície celular são potenciais alvos terapêuticos e têm sido o foco de intensa pesquisa, pois desempenham um papel importante

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

1. Hospital Sírio-Libanês, São Paulo (SP) Brasil.

2. Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

3. Serviço de Oncologia Clínica, Instituto do Câncer do Estado de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Endereço para correspondência: Gilberto de Castro Junior. Serviço de Oncologia Clínica, Instituto do Câncer do Estado de São Paulo, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, Avenida Dr. Arnaldo, 251, 5º andar, CEP 01246-000, São Paulo, SP, Brasil.

Tel.: 55 11 3893-2686. Fax: 55 11 3083-1746. E-mail: gilberto.castro@usp.br

Apoio financeiro: Nenhum.

Recebido para publicação em 13/1/2015. Aprovado, após revisão, em 14/5/2015.

nos processos de proliferação, sobrevivência e invasão celular. Alcançou-se notável progresso com o advento dos *tyrosine-kinase inhibitors* (inibidores de tirosina quinase) do EGFR (EGFR-TKIs), que são capazes de inibir a transdução de sinais do EGFR. Dentre os pacientes com CPCNP, aqueles com tumores que abrigam mutações ativadoras do gene *EGFR* podem se beneficiar do tratamento com um EGFR-TKI. É, portanto, importante que esses pacientes sejam corretamente identificados na prática clínica. Dez anos depois de as mutações ativadoras do gene *EGFR* terem sido reconhecidas como sendo os mais importantes preditores de resposta a EGFR-TKIs,^(5,6) o presente artigo irá revisar a literatura relativa à via de sinalização do EGFR e a mutações ativadoras do gene *EGFR*, além de discutir as implicações desse conhecimento na prática diária.

EGFR e as suas vias de sinalização

Os receptores de superfície celular, que são proteínas localizadas na membrana plasmática, desempenham um papel fundamental na fisiologia celular e tissular. Esses receptores são ativados por estímulos provenientes do ambiente externo (ligantes), gerando sinais intracelulares que são transduzidos por múltiplas cascatas moleculares, em que a fosforilação sucessiva de substratos ativa a transcrição de genes envolvidos na proliferação, diferenciação, invasão, angiogênese, metástase e resistência à apoptose celular. A família de receptores ErbB, também conhecida como família c-erb-B ou família de *human EGFRs* (HERs, receptores do fator de crescimento epidérmico humano), tem quatro membros: EGFR (ou c-erb-B1 ou HER-1), c-erb-B2 (ou HER-2/neu), c-erb-B3 (ou HER-3) e c-erb-B4 (ou HER-4). A estrutura do EGFR, descrita pela primeira vez na década de 1960 por Cohen,⁽⁷⁾ compreende três domínios: o domínio extracelular (a porção N-terminal); o domínio transmembrana e o domínio C-terminal intracelular (uma porção hidrofóbica com atividade de tirosina quinase). O domínio extracelular confere especificidade de ligação; os ligantes incluem o próprio EGF, TGF- α , anfirregulina e betacelulina.⁽⁸⁾ O domínio intracelular é capaz de fosforilar resíduos de tirosina dentro do próprio receptor (autofosforilação) e de proteínas envolvidas na transdução de sinais.

A interação entre ligantes do EGFR e o domínio extracelular do receptor leva a sua dimerização,⁽⁹⁾ que promove a ativação do domínio tirosina quinase localizado no domínio intracelular do

receptor. Uma vez ativado, este último domínio promove a autofosforilação de locais específicos dentro do domínio C-terminal do EGFR.⁽¹⁰⁾ A transdução de sinais então continua por meio da interação entre esses locais de autofosforilação e proteínas que contêm um domínio SH2 ou um domínio de ligação à fosfotirosina.⁽¹¹⁾ Vários sítios de fosforilação foram identificados no domínio C-terminal do EGFR, cada qual levando à interação com diferentes tipos de moléculas e à ativação de diversas vias celulares. A principal delas é a via Ras/Raf/*mitogen-activated protein kinase* (MAPK, proteína quinase ativada por mitógeno), na qual a proteína adaptadora Grb2 liga-se a resíduos fosforilados de tirosina do EGFR, ativando assim a proteína *Son of sevenless*.⁽¹²⁾ Essa proteína por sua vez ativa a proteína G Ras, o que inicia uma cascata de fosforilação de MAPKs, que são quinases serina/treonina específicas. Essas proteínas por sua vez ativam a transcrição gênica relacionada com diversas funções reguladoras, incluindo a divisão, motilidade e adesão celular.⁽¹³⁾ Outra importante via relacionada com o EGFR e ativada no CPCNP é a via mediada pela PI3K, responsável pela ativação da quinase serina/treonina Akt. Com o alvo da rapamicina em mamíferos, a Akt participa da regulação de muitos processos celulares, tais como o metabolismo glicolítico, a apoptose, a proliferação e a angiogênese.⁽¹⁴⁾

O papel que o EGFR desempenha na carcinogênese tornou-se mais claro após a identificação (na década de 1980) da proteína oncogênica v-erb-B, relacionada com o vírus da eritroblastose aviária e estruturalmente semelhante ao EGFR.⁽¹⁵⁾ Dentre os mecanismos que levam a um aumento da atividade proliferativa, da capacidade de invasão, da angiogênese e da resistência à quimioterapia e à radioterapia estão a estimulação parácrina e autócrina no microambiente tumoral por meio do aumento da produção de ligantes (principalmente de EGF e TGF- α), da superexpressão de moléculas de EGFR na membrana de células tumorais e de mutações ativadoras do gene *EGFR*, todos os quais afetam suas vias de transdução de sinais.⁽¹⁶⁾

O desenvolvimento de EGFR-TKI para o tratamento de CPCNP

Como estudos esclareceram o papel do EGFR na carcinogênese, tem crescido o interesse na inibição da atividade de tirosina quinase do EGFR. Os primeiros EGFR-TKIs foram

sintetizados na década de 1990. O gefitinibe (ZD1839; AstraZeneca, Londres, Inglaterra), um derivado da 4-anilinoquinazolina, foi o primeiro EGFR-TKI a obter a aprovação do *Food and Drug Administration* (FDA) dos EUA. Em 2003, o FDA aprovou o uso do gefitinibe para o tratamento de CPCNP avançado após o insucesso da terapia convencional.⁽¹⁷⁾ Em 2004, outro EGFR-TKI, o erlotinibe (OSI-774; Genentech, Roche Group, South San Francisco, CA, EUA) foi aprovado pelo FDA para o tratamento de CPCNP após o insucesso da quimioterapia citotóxica.⁽¹⁸⁾ Mais recentemente (em 2014), o afatinibe (BIBW-2992; Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Ingelheim am Rhein, Alemanha), um bloqueador irreversível da família ErbB, também foi aprovado pelo FDA para uso clínico em pacientes que nunca foram submetidos a quimioterapia e cujos tumores abrigam mutações ativadoras do gene *EGFR*.⁽¹⁹⁾

Mecanismos de ação

A inibição da atividade de tirosina quinase do EGFR, reversivelmente (pelo gefitinibe ou erlotinibe) ou irreversivelmente (pelo afatinibe), ocorre em virtude da competição entre essas drogas e moléculas de ATP por sítios de ligação no domínio C-terminal (sítios catalíticos) do receptor. O bloqueio da fosforilação desses sítios impede a transdução de sinais através de componentes a jusante da via por meio do bloqueio da ativação das vias MAPK e PI3K/Akt/alvo da rapamicina em mamíferos, por exemplo.⁽²⁰⁾ Consequentemente, esses ITQ interferem em aspectos importantes da viabilidade tumoral, levando a redução da proliferação, sobrevivência e angiogênese de células cancerosas e promovendo sua apoptose por meio do aumento de sua sensibilidade aos efeitos tóxicos da quimioterapia e radioterapia.⁽²¹⁾

Resultados de ensaios clínicos em populações não selecionadas

Antes da identificação de mutações ativadoras do gene *EGFR* como preditoras de resposta a EGFR-TKIs,^(5,6) foram realizados ensaios clínicos em populações não selecionadas de pacientes com CPCNP avançado. Dois ensaios de fase II sequenciais em que se avaliou a atividade do gefitinibe em pacientes com CPCNP previamente tratados com quimioterapia citotóxica mostraram taxas de resposta de até 19%, mediana de sobrevida global de aproximadamente 8 meses e sobrevida

em um ano de até 35%.^(22,23) No entanto, em dois ensaios de fase III sequenciais, o uso do gefitinibe com quimioterapia convencional baseada em platina como tratamento de primeira linha não se mostrou superior ao placebo com quimioterapia, sem diferenças significativas no tocante às taxas de resposta ou à sobrevida global.^(24,25) Da mesma forma, dois ensaios de fase III independentes mostraram que o uso do erlotinibe com quimioterapia citotóxica não melhorou nem as taxas de resposta nem a sobrevida global em comparação com o uso da quimioterapia apenas.^(26,27)

Entre agosto de 2001 e janeiro de 2003, foi realizado um ensaio internacional randomizado controlado por placebo, em que se examinou o tratamento com erlotinibe após o insucesso da quimioterapia-padrão para CPCNP em 731 pacientes com CPCNP avançado anteriormente tratados com quimioterapia de primeira ou segunda linha baseada em platina.⁽²⁸⁾ Naqueles pacientes (alguns dos quais foram tratados no Brasil), o erlotinibe resultou em melhora na sobrevida global [mediana de 6,7 meses no grupo erlotinibe vs. 4,7 meses no grupo placebo; razão de risco (RR) = 0,70; $p < 0,001$] e na sobrevida em um ano (31% vs. 22%). A taxa de resposta foi também mais alta no grupo erlotinibe (8,9% vs. $< 1\%$; $p < 0,001$). É digno de nota que os autores do estudo supracitado identificaram subgrupos específicos de pacientes nos quais o tratamento com erlotinibe proporcionou maior benefício: pacientes com adenocarcinoma; pacientes do sexo feminino; pacientes de ascendência asiática e pacientes sem história de tabagismo. Esses resultados corroboraram a literatura emergente a respeito de quais pacientes são mais propensos a obter benefício clínico com o uso de EGFR-TKIs.^(22,23,29) Um estudo com desenho semelhante comparou o gefitinibe com placebo em 1.692 pacientes com CPCNP avançado refratário e demonstrou que a mediana da sobrevida livre de progressão foi significativamente maior no grupo de pacientes tratados com gefitinibe (2,2 meses vs. 1,8 meses; RR = 0,61; $p < 0,001$).⁽³⁰⁾ No entanto, o estudo supracitado foi considerado um estudo negativo, pois não houve diferença significativa no desfecho primário, isto é, na sobrevida global. Outro ensaio de fase III com uma população não selecionada comparou o gefitinibe com o docetaxel em 1.443 pacientes com CPCNP avançado após o insucesso da quimioterapia de

primeira linha baseada em platina.⁽³¹⁾ Naquele estudo, o gefitinib não se mostrou inferior ao docetaxel no tocante à mediana da sobrevida global (7,6 meses vs. 8,0 meses; RR = 1,02). É digno de nota que o pemetrexede também se mostrou comparável ao docetaxel nesse cenário.⁽³²⁾

Mutações ativadoras do gene *EGFR* e resposta a EGFR-TKIs

O trabalho independente de dois grupos levou à seminal descoberta de que os tumores que respondem a EGFR-TKIs tipicamente abrigam mutações ativadoras, na maioria das vezes localizadas no éxon 19 (del19) ou no éxon 21 (L858R) do gene *EGFR*.^(5,6) Essas mutações provocam alterações estruturais no sítio de ligação à ATP do domínio intracelular do EGFR, aumentando assim a afinidade com ITQ e levando a respostas clínicas. Embora os quatro primeiros éxons que codificam o domínio tirosina quinase do EGFR (éxons 18 a 21) tenham sido identificados como os principais locais de mutações ativadoras, pequenas deleções no éxon 19 e mutações pontuais no éxon 21 correspondem a mais de 90% dessas mutações.⁽³³⁾ Outras mutações, menos comuns, também foram identificadas, incluindo substituições de nucleotídeos específicos no códon 719 do éxon 18 (G719S) e inserções no códon 20.⁽³⁴⁾ Deleções no éxon 19 e a mutação L858R levam a um estado receptor constitutivamente ativado, bem como a uma maior resposta após a estimulação com ligantes.⁽³⁵⁾ Demonstrou-se também que essas mutações levam à ativação constitutiva da Akt, o que se traduz em maior sobrevida.⁽³⁶⁾ Mutações ativadoras do gene *EGFR* foram observadas em 8-15% de todos os casos de CPNPC em todo o mundo e em 25-30% dos casos no Brasil.^(37,38)

Alguns dos pacientes que exibem resposta inicial a ITQ de primeira geração (erlotinibe e gefitinibe) apresentam progressão da doença, e muitos deles apresentam mutações secundárias do gene *EGFR* ou amplificação de MET. Aproximadamente 50% desses pacientes têm tumores que abrigam a mutação T790M, e outros 20%, aproximadamente, têm tumores com amplificações de MET.^(39,40) Estão sendo estudados inibidores específicos da mutação T790M (AZD9291 e CO1696) e potenciais inibidores de MET (onartuzumabe e tivantinibe).⁽⁴⁰⁾ No entanto, nenhum deles mostrou-se clinicamente eficaz nesse cenário.⁽⁴¹⁾ O afatinibe, um EGFR-TKI de

segunda geração, é um bloqueador irreversível da família ErbB que é eficaz em pacientes com as mutações mais comuns e parece ser eficaz inclusive em pacientes com as mutações menos comuns, incluindo a mutação T790M no éxon 20, que é um dos principais mecanismos de resistência a EGFR-TKIs de primeira geração.⁽³⁹⁾

Estudos clínicos em populações ricas em mutações

Os achados descritos acima prepararam o caminho para uma nova geração de ensaios clínicos cujo objetivo foi avaliar o desempenho de EGFR-TKIs em populações selecionadas por apresentarem mutações ativadoras do gene *EGFR*. Os resultados dos principais estudos estão resumidos na Tabela 1.

Em um ensaio clínico de fase III no qual o EGFR-TKI gefitinibe foi comparado com a associação carboplatina-paclitaxel em pacientes com adenocarcinoma pulmonar avançado – o estudo IPASS, realizado na Ásia – foram incluídos pacientes com características clínicas sabidamente associadas a uma maior taxa de resposta a ITQ.⁽⁴²⁾ Os pacientes, todos os quais eram não fumantes ou ex-fumantes leves, foram aleatoriamente divididos de modo a receber tratamento de primeira linha com gefitinibe ou com a associação carboplatina-paclitaxel. A taxa de sobrevida livre de progressão em um ano foi maior no grupo gefitinibe do que no grupo carboplatina-paclitaxel (24,9% vs. 6,7%). Além de alcançar seu objetivo primário de demonstrar a não inferioridade do gefitinibe como tratamento de primeira linha para adenocarcinoma pulmonar avançado em pacientes clinicamente selecionados, o estudo IPASS também demonstrou a superioridade do gefitinibe nesse cenário. Além disso, a avaliação retrospectiva da mutação EGFR em amostras tumorais demonstrou que, mesmo na população clinicamente selecionada do IPASS, a resposta ao gefitinibe apresentou forte correlação com a presença de mutações ativadoras do gene *EGFR*, corroborando seu papel preditivo. Nos pacientes nos quais as mutações foram confirmadas, a taxa de resposta objetiva ao gefitinibe foi de 71,2%, contra 47,3% para a associação carboplatina-paclitaxel, ao passo que o inverso foi observado nos pacientes sem mutações, que apresentaram taxas de resposta objetiva ao gefitinibe e à associação carboplatina-paclitaxel de 1,1% e 23,5%, respectivamente. Os dados do IPASS também demonstram que

Tabela 1 – Ensaios randomizados com EGFR-TKI em populações selecionadas ricas em mutações ativadoras do gene *EGFR*.

Referência	N	Prevalência de mutações EGFR	TKI	Taxa de resposta*			Sobrevida livre de progressão*			
				(%)			(mediana em meses)			
				TKI	QT	p	TKI	QT	RR	p
Mok et al. ⁽⁴²⁾	1.217	60	G	71	47	< 0,001	10,0	6,0	0,48	< 0,001
Maemondo et al. ⁽⁴³⁾	230	100	G	74	31	< 0,001	10,8	5,4	0,36	< 0,001
Mitsudomi et al. ⁽⁴⁴⁾	177	100	G	62	32	< 0,0001	9,2	6,3	0,49	< 0,0001
Zhou et al. ⁽⁴⁵⁾	165	100	E	83	36	< 0,0001	13,0	4,6	0,16	< 0,0001
Rosell et al. ⁽⁴⁶⁾	174	100	E	58	15	< 0,0001	9,7	5,2	0,37	< 0,0001
Sequist et al. ⁽⁴⁷⁾	345	100	A	56	23	0,001	11,1	6,9	0,58	0,001
Wu et al. ⁽⁴⁸⁾	364	100	A	67	23	< 0,001	11,0	5,6	0,28	< 0,0001

A: afatinibe; QT: quimioterapia; E: erlotinibe; G: gefitinibe; RR: razão de risco; e TKI: *tyrosine-kinase inhibitor* (inibidor de tirosina quinase). *Em pacientes com mutações EGFR.

tumores que abrigam mutações ativadoras do gene *EGFR* são mais quimiossensíveis, com taxas de resposta mais altas que as de tumores selvagens. Maemondo et al.⁽⁴³⁾ também avaliaram o gefitinibe, comparando-o à associação carboplatina-paclitaxel, como terapia de primeira linha em pacientes cujos tumores abrigavam mutações ativadoras do gene *EGFR*. Os autores observaram que a mediana da sobrevida livre de progressão nos pacientes tratados com gefitinibe foi de 10,8 meses, o dobro dos 5,4 meses observados nos pacientes tratados com a associação carboplatina-paclitaxel. Além disso, as taxas de sobrevida livre de progressão em um e dois anos foram de 42,1% e 3,2%, respectivamente, no grupo gefitinibe, contra 8,4% e 0%, respectivamente, no grupo carboplatina-paclitaxel. Finalmente, a taxa de resposta objetiva foi significativamente maior no grupo gefitinibe do que no grupo carboplatina-paclitaxel (73,7% vs. 30,7%).⁽⁴³⁾ Em um estudo semelhante, Mitsudomi et al.⁽⁴⁴⁾ compararam o gefitinibe com a associação cisplatina-docetaxel como tratamento de primeira linha para pacientes com mutações. Como nos outros estudos citados, a mediana da sobrevida livre de progressão e a taxa de resposta objetiva foram melhores no grupo gefitinibe (9,2 meses vs. 6,3 meses e 62,1% vs. 32,2%, respectivamente).

Um ensaio de fase III no qual o EGFR-TKI erlotinibe foi comparado à associação gemcitabina-carboplatina mostrou que o erlotinibe proporcionou ganhos significativos na sobrevida livre de progressão (mediana: 13,1 meses vs. 4,6 meses) e na taxa de resposta objetiva (83% vs. 36%).⁽⁴⁵⁾ Outro ensaio de fase III com o erlotinibe, chamado estudo EORTC,⁽⁴⁶⁾ foi o primeiro a compará-lo com quimioterapia baseada em platina como

terapia de primeira linha em pacientes brancos com mutações ativadoras do gene *EGFR*. Os autores do estudo também relataram que, em comparação com a quimioterapia citotóxica, o tratamento com erlotinibe proporcionou ganhos significativos na sobrevida livre de progressão (mediana: 9,7 meses vs. 5,2 meses) e na taxa de resposta objetiva (58% vs. 15%).

Em um ensaio de fase III denominado estudo LUX-Lung 3,⁽⁴⁷⁾ o afatinibe foi comparado com o padrão atual (a associação cisplatina-pemetrexede) para o tratamento de primeira linha de pacientes asiáticos e não asiáticos com adenocarcinoma. Os autores observaram que a sobrevida livre de progressão foi significativamente melhor no grupo afatinibe (mediana: 11,1 meses vs. 6,9 meses). Naquele estudo, a superioridade do afatinibe em relação à associação cisplatina-pemetrexede foi ainda maior em pacientes com mutações comuns, tais como del19 e L858R. É digno de nota que o estudo LUX-Lung 3 tenha usado a associação cisplatina-pemetrexede, que é considerada mais eficaz, como tratamento de referência. Em um ensaio de fase III subsequente, denominado ensaio LUX-Lung 6,⁽⁴⁸⁾ o afatinibe foi comparado à associação gemcitabina-cisplatina em pacientes asiáticos com tumores que abrigavam mutações EGFR. A mediana da sobrevida livre de progressão e a taxa de resposta foram melhores no grupo afatinibe do que no grupo gemcitabina-cisplatina (11 meses vs. 5,6 meses e 67% vs. 23%, respectivamente).⁽⁴⁸⁾ Comparações entre ensaios indicam que o afatinibe proporciona a maior sobrevida livre de progressão. Uma análise combinada recente dos estudos LUX-Lung 3 e LUX-Lung 6 (o maior dos ensaios do tipo) sugeriu um ganho global de sobrevida com o afatinibe em

comparação com a quimioterapia, principalmente em pacientes cujos tumores abrigam deleções no éxon 19.⁽⁴⁹⁾

Embora a atividade dos EGFR-TKIs de primeira e segunda geração seja evidentemente melhor que a da quimioterapia tradicional, não se observou diferença na sobrevida global entre populações ricas em mutações. Na maioria dos pacientes com mutações EGFR, o tratamento de segunda linha com um EGFR-TKI foi usado naqueles que apresentaram progressão da doença após a quimioterapia, obscurecendo assim o efeito que o tratamento com esses agentes teve na sobrevida global, algo que se observou nos ensaios IPASS e EURTAC.^(46,50) Consequentemente, quando os resultados dos genótipos do EGFR não estiverem disponíveis, sugerimos que se inicie a quimioterapia citotóxica convencional baseada em platina em pacientes com sintomas relacionados com o tumor e que se introduza um EGFR-TKI somente após a detecção de uma mutação. Um EGFR-TKI pode também ser usado como terapia de manutenção ou mesmo como tratamento de segunda linha, já que se demonstrou que os EGFR-TKIs não têm nenhum impacto negativo na sobrevida.⁽⁵¹⁾

Um dos efeitos adversos comuns dos EGFR-TKIs é a erupção cutânea papulopustular (acneiforme), que é na verdade um fator prognóstico e preditivo favorável de resposta a essas drogas. Outros efeitos adversos relatados incluem sintomas gastrointestinais (tais como hiperbilirrubinemia, diarreia, náusea e anorexia), dispneia, fadiga e edema, embora todos esses efeitos sejam geralmente bem tolerados e controláveis.⁽⁵²⁾

Todos os EGFR-TKIs penetram, em maior ou menor grau, a barreira hematoencefálica e são, portanto, eficazes no tratamento de pacientes com metástases do sistema nervoso central, além de serem bem tolerados por esses pacientes.⁽⁵³⁾ O tratamento com um EGFR-TKI é particularmente útil quando essas metástases são pequenas, pois em alguns casos permite que se adie a radioterapia ou a cirurgia.⁽⁵³⁾ Um recente estudo de fase II confirmou que é viável continuar o tratamento com EGFR-TKIs (erlotinibe) em pacientes com doença progressiva assintomática — com base nos critérios de avaliação de resposta em tumores sólidos — e mostrou que esse tratamento não tem impacto na sobrevida global.⁽⁵⁴⁾ No entanto, os antiácidos que modificam o pH gástrico podem afetar a absorção e, assim, reduzir a eficácia dos EGFR-TKIs.⁽⁵⁵⁾

Diagnóstico de mutações EGFR

Como as mutações ativadoras podem prever os benefícios dos EGFR-TKIs, é claramente necessário realizar a genotipagem precisa das amostras tumorais obtidas de pacientes com CPCNP. Em alguns estudos, provou-se que é possível realizar o rastreio em larga escala dessas mutações. As mutações ativadoras mais estudadas (mutações EGFR, mutações KRAS e o rearranjo EML4-ALK) geralmente são mutuamente exclusivas. Portanto, na prática diária, os médicos podem interromper a investigação molecular quando uma dessas mutações é identificada. Vale notar que não se investiga rotineiramente a presença dessas mutações em pacientes com carcinoma de células escamosas, pois elas ocorrem em apenas 5% deles. Além disso, mesmo que uma mutação ativadora seja identificada, não há nenhuma evidência clara de que o tratamento com EGFR-TKIs traga benefícios em casos de carcinoma de células escamosas.⁽⁵⁶⁾

Recomendações gerais

Atualmente, existem diretrizes que recomendam o rastreio de mutações EGFR em pacientes com adenocarcinoma pulmonar avançado candidatos a terapia de primeira linha com erlotinibe, gefitinibe ou afatinibe, independentemente do *performance status* (estado de desempenho) ou da história de tabagismo. No entanto, no cenário da terapia adjuvante, não se recomenda que se incorpore esse rastreio à rotina clínica, em virtude da escassez de dados sobre o uso de EGFR-TKIs em pacientes com doença localizada ou localmente avançada.⁽⁵⁷⁾ Recomenda-se que se dê maior atenção aos pacientes com adenocarcinoma e àqueles que nunca fumaram. Idealmente, as amostras para teste molecular devem ser coletadas no momento da classificação histológica do tumor; o tempo ideal para a entrega dos resultados é ≤ 7 dias. Deve-se ter em mente que o rastreio de mutações em amostras de sangue ainda é considerado experimental.⁽⁵⁸⁾ Deve-se considerar cuidadosamente o tipo de biópsia, levando-se em conta o número de células malignas que provavelmente estarão presentes na amostra, pois algumas técnicas de detecção de mutações exigem grandes frações de células tumorais na amostra. O tecido para teste molecular pode ser obtido por meio de broncoscopia, mediastinoscopia, toracoscopia, biópsia pleural (para derrame

pleural maligno) ou biópsia percutânea guiada por TC. A ultrassonografia endobrônquica com biópsia transbrônquica também pode ser útil em casos seletos. A obtenção de amostras de osso é possível, embora devam ser processadas apenas por laboratórios com experiência, de modo a evitar perdas. No entanto, deve-se dar preferência a outros locais de biópsia, caso estejam disponíveis.

Técnicas para a identificação de mutações EGFR

Sequenciamento direto do DNA

Descrito pela primeira vez por Sanger em 1977,⁽⁵⁹⁾ o sequenciamento direto do DNA tem contribuído muito para o desenvolvimento da biotecnologia, culminando com o sequenciamento de uma grande parte do genoma humano. O método baseia-se na chamada reação de didesoxi, na qual didesoxinucleotídeos (ddNTPs) são usados a fim de interromper a replicação do material genético, gerando, assim, segmentos de diferentes tamanhos. Os ddNTPs marcados com fluorescência são capazes de revelar a sequência de bases do DNA na amostra por meio da análise das diversas bandas assim geradas. Embora esteja bem estabelecido e seja confiável, o sequenciamento direto exige amostras que contenham uma grande fração de células tumorais, geralmente mais de 30% da amostra, uma porcentagem que não é facilmente obtida, pois a maior parte do material obtido por meio de biópsia frequentemente compõe-se de tecido não neoplásico. Novos métodos de sequenciamento têm grande potencial de aplicação no futuro; dentre eles, o pirosequenciamento é digno de nota, pois é capaz de detectar mutações em amostras que contenham apenas 0,2% de células tumorais. Essa técnica extremamente sensível pode ser usada para detectar mutações EGFR em amostras de derrame pleural que contenham apenas 10% de células neoplásicas. No entanto, o método ainda não está amplamente disponível e exige equipamento sofisticado e caro.⁽⁶⁰⁾

Métodos baseados em PCR

A técnica de PCR pode ser usada não apenas para amplificar o material genético, mas também para detectar mutações de interesse. Um dos métodos de PCR mais comumente usados para este último fim é o *amplification refractory mutation*

system (ARMS, sistema de mutação refratária à amplificação), que se baseia na atividade diferencial da enzima Taq DNA polimerase durante a amplificação de sequências que têm pontos de incompatibilidade em 3'. Os *primers* (iniciadores) usados na reação de ARMS, quando se emparelham com sequências que sofreram mutação, geram pontos de incompatibilidade, permitindo a detecção de mutações por meio da identificação de diferenças nos padrões de bandas gerados. Kimura et al.⁽⁶¹⁾ relataram resultados interessantes a partir do uso da técnica ARMS em amostras com menos de 1% de material contendo EGFR mutante. De acordo com o Colégio Americano de Patologia, os laboratórios devem usar testes de EGFR que sejam capazes de identificar mutações em espécimes com pelo menos 50% de células cancerosas, embora tenha recentemente incentivado o uso de testes mais sensíveis que possam detectar mutações em espécimes com menos de 10% de células cancerosas.⁽⁶²⁾ A técnica conhecida como TaqMan PCR usa sondas que são específicas para as sequências selvagens e mutantes do EGFR. A presença de sequências que sofreram mutação é indicada pelos picos de fluorescência gerados. Jian et al.⁽⁶³⁾ conseguiram identificar mutações em amostras com pelo menos 10% de material contendo EGFR mutante.⁽⁶³⁾ Essa abordagem facilita o teste porque há apenas uma etapa, sem necessidade de processamento pós-PCR. Variações da técnica de PCR incluem outros métodos sensíveis que empregam a amplificação seletiva de sequências que sofreram mutação. Essas variações, que apresentam elevada sensibilidade em amostras com baixas proporções de material contendo EGFR mutante, incluem o ensaio de PCR enriquecido com mutantes, *peptide nucleic acid-locked nucleic acid PCR clamping* e o processo de amplificação inteligente. Por meio do ensaio de PCR enriquecido com mutantes, Asano et al.⁽⁶⁴⁾ detectaram mutações que estavam presentes em apenas 0,05% das amostras tumorais avaliadas. Essas técnicas oferecem novas possibilidades para a elaboração de testes diagnósticos que sejam capazes de detectar mutações de modo menos invasivo, muitas vezes com amostras pequenas.

RFLP

A técnica de RFLP baseia-se no uso de enzimas de restrição, que clivam sequências de material genético em locais específicos. Consequentemente, segmentos de DNA de diferentes tamanhos são

gerados de acordo com a presença de mutações. Esses segmentos por sua vez apresentam diferentes padrões de mobilidade eletroforética, o que permite a detecção de mutações por meio da análise dos padrões de bandas observados. Por meio desse método, Pan et al.⁽⁶⁵⁾ detectaram mutações que estavam presentes em baixas proporções (6,25% para deleções no éxon 19 e 3,25% para L858R).

Outras técnicas

Já foram descritos vários outros métodos para detectar mutações EGFR. Sondas concebidas especificamente para detectar alelos que sofreram mutação, tais como a sonda *cycleave*, emitem um pico de fluorescência na presença da mutação e apresentaram bons resultados com amostras nas quais pelo menos 5% das células abrigavam mutações.⁽⁶⁶⁾ Outros métodos incluem o chamado ensaio de alteração de mobilidade de *loop-hybrids*, a técnica de polimorfismo de conformação de fita simples e a HPLC. A HPLC, que é um meio de caracterizar de maneira abrangente a sequência de DNA que está sendo estudada, e não apenas as mutações já conhecidas, apresentou boa sensibilidade em amostras com apenas 1% de material mutante.⁽⁶⁷⁾ Finalmente, se anticorpos marcados forem voltados contra proteínas EGFR mutantes resultantes da transcrição de genes *EGFR* com mutações ativadoras conhecidas, a imuno-histoquímica pode ser usada para detectar mutações de interesse. A validação da imuno-histoquímica para mutações específicas na prática clínica é ansiosamente aguardada, pois essa técnica poderia facilitar sobremaneira a identificação dos pacientes com maior probabilidade de se beneficiar do tratamento com EGFR-TKIs.⁽⁶⁸⁾

Considerações finais e perspectivas

As mais recentes diretrizes para a classificação de adenocarcinoma pulmonar recomendam que se inclua a genotipagem do EGFR no algoritmo de diagnóstico.⁽⁶⁹⁾ A seleção adequada de pacientes que sejam potenciais candidatos à terapia com EGFR-TKIs torna-se ainda mais importante quando se consideram outras alterações genéticas observadas em adenocarcinomas pulmonares, tais como mutações RAS, translocações da quinase do linfoma anaplásico e amplificação de HER-2. Algumas dessas alterações parecem ser mutuamente exclusivas e também podem ser alvo de terapias específicas em desenvolvimento ou já em uso

clínico.⁽⁷⁰⁾ Projetos de escala genômica que avaliem múltiplas alterações genéticas em amostras de pacientes têm apresentado resultados promissores e podem levar à identificação de alvos relevantes para futura intervenção.⁽⁷¹⁾ Dados do *Cancer Genome Atlas* sugerem que o adenocarcinoma pulmonar pode ser classificado pelo subtipo molecular com base em leituras de sequenciamento de nova geração; a nova nomenclatura para os subtipos transcricionais é a seguinte: unidade respiratória terminal (anteriormente denominado bronquiode), proximal-inflamatório (anteriormente denominado escamoide) e proximal-proliferativo (anteriormente denominado magnoide). Os adenocarcinomas que apresentam mutações ativadoras do gene *EGFR* estão agrupados no subtipo unidade respiratória terminal. Os outros dois subtipos (proximal-inflamatório e proximal-proliferativo) não parecem estar associados a tumores com EGFR mutante.⁽⁷²⁾

Em pacientes com CPCNP avançado com tumores com EGFR selvagem, o uso de EGFR-TKIs não pode ser considerado uma opção válida de tratamento de segunda linha após o insucesso de um esquema baseado em platina.⁽⁷³⁾ Em pacientes com mutações ativadoras conhecidas, um ITQ pode ser usado como tratamento de primeira linha e deve ser mantido até que haja progressão da doença clinicamente documentada.^(74,75) Essa abordagem típica da “medicina personalizada” representa uma nova fronteira na oncologia moderna, em que o tratamento de cada paciente com câncer será escolhido de acordo com as alterações genéticas presentes nos tumores, o que significa tratar o paciente certo com a droga certa, na dose certa e no momento certo.

Referências

1. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva [homepage on the Internet]. Rio de Janeiro: INCA [cited 2014 Nov 26]. Estimativa 2014 - Incidência de Câncer no Brasil 2014. [Adobe Acrobat document, 126p.]. Available from: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2014/estimativa-24012014.pdf>
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [monograph on the Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013 [cited 2015 Mar 23]. Available from: <http://globocan.iarc.fr>
3. Guimarães RM, Santos TS. Mortality distribution due to tracheal, lung, and bronchial cancer by gender, Brazil, 1980-2010. *J Bras Pneumol*. 2013;39(5):633-5. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132013000500016>

4. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2002;346(2):92-8. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa011954>
5. Paez JG, Jänne PA, Lee JC, Tracy S, Greulich H, Gabriel S, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science*. 2004;304(5676):1497-500. <http://dx.doi.org/10.1126/science.1099314>
6. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, Gurubhagavatula S, Okimoto RA, Brannigan BW, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med*. 2004;350(21):2129-39. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa040938>
7. Cohen S. The stimulation of epidermal proliferation by a specific protein (EGF). *Dev Biol*. 1965;12(3):394-407. [http://dx.doi.org/10.1016/0012-1606\(65\)90005-9](http://dx.doi.org/10.1016/0012-1606(65)90005-9)
8. Mendelsohn J, Baselga J. The EGF receptor family as targets for cancer therapy. *Oncogene*. 2000;19(56):6550-65. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.onc.1204082>
9. Lemmon MA, Bu Z, Ladbury JE, Zhou M, Pinchasi D, Lax I, et al. Two EGF molecules contribute additively to stabilization of the EGFR dimer. *EMBO J*. 1997;16(2):281-94. <http://dx.doi.org/10.1093/emboj/16.2.281>
10. Downward J, Parker P, Waterfield MD. Autophosphorylation sites on the epidermal growth factor receptor. *Nature*. 1984;311(5985):483-5. <http://dx.doi.org/10.1038/311483a0>
11. van der Geer P, Pawson T. The PTB domain: a new protein module implicated in signal transduction. *Trends Biochem Sci*. 1995;20(7):277-80. [http://dx.doi.org/10.1016/S0968-0004\(00\)89043-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0968-0004(00)89043-X)
12. Seger R, Krebs EG. The MAPK signaling cascade. *FASEB J*. 1995;9(9):726-35.
13. Buday L, Downward J. Epidermal growth factor regulates p21ras through the formation of a complex of receptor, Grb2 adapter protein, and Sos nucleotide exchange factor. *Cell*. 1993;73(3):611-20. [http://dx.doi.org/10.1016/0092-8674\(93\)90146-H](http://dx.doi.org/10.1016/0092-8674(93)90146-H)
14. Fresno Vara JA, Casado E, de Castro J, Cejas P, Belda-Iniesta C, González-Barón M. PI3K/Akt signalling pathway and cancer. *Cancer Treat Rev*. 2004;30(2):193-204. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ctrv.2003.07.007>
15. Downward J, Yarden Y, Mayes E, Scrace G, Totty N, Stockwell P, et al. Close similarity of epidermal growth factor receptor and v-erb-B oncogene protein sequences. *Nature*. 1984;307(5951):521-7. <http://dx.doi.org/10.1038/307521a0>
16. Yarden Y, Sliwkowski MX. Untangling the ErbB signalling network. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2001;2(2):127-37. <http://dx.doi.org/10.1038/35052073>
17. Cohen MH, Williams GA, Sridhara R, Chen G, McGuinn WD Jr, Morse D, et al. United States Food and Drug Administration Drug Approval summary: Gefitinib (ZD1839; Iressa) tablets. *Clin Cancer Res*. 2004;10(4):1212-8. <http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-03-0564>
18. Cohen MH, Johnson JR, Chen YF, Sridhara R, Pazdur R. FDA drug approval summary: erlotinib (Tarceva) tablets. *Oncologist*. 2005;10(7):461-6. <http://dx.doi.org/10.1634/theoncologist.10-7-461>
19. Dunto RT, Keating GM. Afatinib: first global approval. *Drugs*. 2013;73(13):1503-15. <http://dx.doi.org/10.1007/s40265-013-0111-6>
20. Baselga J, Albanell J. Epithelial growth factor receptor interacting agents. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2002;16(5):1041-63. [http://dx.doi.org/10.1016/S0889-8588\(02\)00055-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0889-8588(02)00055-2)
21. Bianco C, Tortora G, Bianco R, Caputo R, Veneziani BM, Caputo R, et al. Enhancement of antitumor activity of ionizing radiation by combined treatment with the selective epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor ZD1839 (Iressa). *Clin Cancer Res*. 2002;8(10):3250-8.
22. Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, Tamura T, Nakagawa K, Douillard JY, et al. Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer (The IDEAL 1 Trial) [corrected]. *J Clin Oncol*. 2003;21(12):2237-46. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2004 Dec 1;22(23):4863. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2003.10.038>
23. Kris MG, Natale RB, Herbst RS, Lynch TJ Jr, Prager D, Belani CP, et al. Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small cell lung cancer: a randomized trial. *JAMA*. 2003;290(16):2149-58. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.290.16.2149>
24. Giaccone G, Herbst RS, Manegold C, Scagliotti G, Rosell R, Miller V, et al. Gefitinib in combination with gemcitabine and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial--INTACT 1. *J Clin Oncol*. 2004;22(5):777-84. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2004.08.001>
25. Herbst RS, Giaccone G, Schiller JH, Natale RB, Miller V, Manegold C, et al. Gefitinib in combination with paclitaxel and carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial--INTACT 2. *J Clin Oncol*. 2004;22(5):785-94. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2004.07.215>
26. Herbst RS, Prager D, Hermann R, Fehrenbacher L, Johnson BE, Sandler A, et al. TRIBUTE: a phase III trial of erlotinib hydrochloride (OSI-774) combined with carboplatin and paclitaxel chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23(25):5892-9. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2005.02.840>
27. Gatzemeier U, Pluzanska A, Szczesna A, Kaukel E, Roubec J, De Rosa F, et al. Phase III study of erlotinib in combination with cisplatin and gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer: the Tarceva Lung Cancer Investigation Trial. *J Clin Oncol*. 2007;25(12):1545-52. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2005.05.1474>
28. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, Tan EH, Hirsh V, Thongprasert S, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2005;353(2):123-32. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa050753>
29. Jänne PA, Gurubhagavatula S, Yeap BY, Lucca J, Ostler P, Skarin AT, et al. Outcomes of patients with advanced non-small cell lung cancer treated with gefitinib (ZD1839, "Iressa") on an expanded access study. *Lung Cancer*. 2004;44(2):221-30. <http://dx.doi.org/10.1016/j.lungcan.2003.12.014>
30. Thatcher N, Chang A, Parikh P, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, von Pawel J, et al. Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: results from a randomised, placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer). *Lancet*. 2005;366(9496):1527-37. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67625-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67625-8)
31. Kim ES, Hirsh V, Mok T, Socinski MA, Gervais R, Wu YL, et al. Gefitinib versus docetaxel in previously treated

- non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial. *Lancet*. 2008;372(9652):1809-18. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61758-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61758-4)
32. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, Pereira JR, De Marinis F, von Pawel J, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2004;22(9):1589-97. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2004.08.163>
 33. Fukui T, Mitsudomi T. Mutations in the epidermal growth factor receptor gene and effects of EGFR-tyrosine kinase inhibitors on lung cancers. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2008;56(3):97-103. <http://dx.doi.org/10.1007/s11748-007-0193-8>
 34. Greulich H, Chen TH, Feng W, Jänne PA, Alvarez JV, Zappaterra M, et al. Oncogenic transformation by inhibitor-sensitive and -resistant EGFR mutants. *PLoS Med*. 2005;2(11):e313. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.0020313>
 35. Okabe T, Okamoto I, Tamura K, Terashima M, Yoshida T, Satoh T, et al. Differential constitutive activation of the epidermal growth factor receptor in non-small cell lung cancer cells bearing EGFR gene mutation and amplification. *Cancer Res*. 2007;67(5):2046-53. <http://dx.doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-06-3339>
 36. Akca H, Tani M, Hishida T, Matsumoto S, Yokota J. Activation of the AKT and STAT3 pathways and prolonged survival by a mutant EGFR in human lung cancer cells. *Lung Cancer*. 2006;54(1):25-33. <http://dx.doi.org/10.1016/j.lungcan.2006.06.007>
 37. Pontes LdeB, Bacchi CE, Queiroga EM, Piha T, Miranda PA, Freire S, et al. EGFR mutation screening in non-small cell lung cancer: results from an access program in Brazil. *J Clin Oncol*. 2014;32:5s (suppl; abstr 1526).
 38. Bacchi CE, Ciol H, Queiroga EM, Benine LC, Silva LH, Ojopi EB, et al. Epidermal growth factor receptor and KRAS mutations in Brazilian lung cancer patients. *Clinics (Sao Paulo)*. 2012;67(5): 419-24. [http://dx.doi.org/10.6061/clinics/2012\(05\)03](http://dx.doi.org/10.6061/clinics/2012(05)03)
 39. Li D, Ambrogio L, Shimamura T, Kubo S, Takahashi M, Chirieac LR, et al. BIBW2992, an irreversible EGFR/HER2 inhibitor highly effective in preclinical lung cancer models. *Oncogene*. 2008;27(34):4702-11. <http://dx.doi.org/10.1038/onc.2008.109>
 40. Spigel DR, Ervin TJ, Ramlau R, Daniel DB, Goldschmidt JH, Blumenschein GR, et al. Final efficacy results from OAM4558g, a randomized phase II study evaluating MetMab or placebo in combination with erlotinib in advanced NSCLC. *J Clin Oncol*. 2011;29 (suppl; abstr 7505).
 41. Scagliotti GV, Novello S, Schiller JH, Hirsh V, Sequist LV, Soria JC, et al. Rationale and design of MARQUEE: a phase III, randomized, double-blind study of tivantinib plus erlotinib versus placebo plus erlotinib in previously treated patients with locally advanced or metastatic, nonsquamous, non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer*. 2012;13(5):391-5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clcc.2012.01.003>
 42. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med*. 2009;361(10):947-57. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0810699>
 43. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isebe H, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med*. 2010;362(25):2380-8. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0909530>
 44. Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, Negoro S, Okamoto I, Tsurutani J, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2010;11(2):121-8. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(09\)70364-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70364-X)
 45. Zhou C, Wu YL, Chen G, Feng J, Liu XQ, Wang C, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2011;12(8):735-42. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70184-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70184-X)
 46. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2012;13(3):239-46. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70393-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70393-X)
 47. Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, O'Byrne K, Hirsh V, Mok T, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol*. 2013;31(27):3327-34. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2012.44.2806>
 48. Wu YL, Zhou C, Hu CP, Feng J, Lu S, Huang Y, et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(2):213-22. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70604-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70604-1)
 49. Yang JC, Wu YL, Schuler M, Sebastian M, Popat S, Yamamoto N, et al. Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol*. 2015;16(2):141-51. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)71173-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(14)71173-8)
 50. Fukuoka M, Wu YL, Thongprasert S, Sunpaweravong P, Leong SS, Sriuranpong V, et al. Biomarker analyses and final overall survival results from a phase III, randomized, open-label, first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small-cell lung cancer in Asia (IPASS). *J Clin Oncol*. 2011;29(21):2866-74. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2010.33.4235>
 51. Rosell R, Moran T, Queralt C, Porta R, Cardenal F, Camps C, et al. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *N Engl J Med*. 2009;361(10):958-67. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0904554>
 52. Lacouture ME, Anadkat MJ, Bensadoun RJ, Bryce J, Chan A, Epstein JB, et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of EGFR inhibitor-associated dermatologic toxicities. *Support Care Cancer*. 2011;19(8):1079-95. <http://dx.doi.org/10.1007/s00520-011-1197-6>
 53. Berger LA, Riesenberger H, Bokemeyer C, Atanackovic D. CNS metastases in non-small-cell lung cancer: current role of EGFR-TKI therapy and future perspectives. *Lung*

- Cancer. 2013;80(3):242-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.lungcan.2013.02.004>
54. Park K, Ahn M, Yu C, Kim S, Lin M, Sriuranpong V, et al. ASPIRATION: first-line erlotinib (E) until and beyond RECIST progression (PD) in Asian patients (pts) with EGFR mutation-positive (mut+) NSCLC. *Ann Oncol*. 2014;25 (suppl 4):iv426-iv427. <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdu349.2>
55. Cataldo VD, Gibbons DL, Pérez-Soler R, Quintás-Cardama A. Treatment of non-small-cell lung cancer with erlotinib or gefitinib. *N Engl J Med*. 2011;364(10):947-55. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMct0807960>
56. Barlesi F, Blons H, Beau-Faller M, Rouquette I, Ouafik L, Mosser J, et al. Biomarkers (BM) France: Results of routine EGFR, HER2, KRAS, BRAF, PI3KCA mutations detection and EML4-ALK gene fusion assessment on the first 10,000 non-small cell lung cancer (NSCLC) patients (pts). *J Clin Oncol*. 2013;31 (suppl; abstr 8000).
57. Lindeman NI, Cagle PT, Beasley MB, Chitale DA, Dacic S, Giaccone G, et al. Molecular testing guideline for selection of lung cancer patients for EGFR and ALK tyrosine kinase inhibitors: guideline from the College of American Pathologists, International Association for the Study of Lung Cancer, and Association for Molecular Pathology. *J Thorac Oncol*. 2013;8(7):823-59. <http://dx.doi.org/10.1097/JTO.0b013e318290868f>
58. Maheswaran S, Sequist LV, Nagrath S, Ulkus L, Brannigan B, Collura CV, et al. Detection of mutations in EGFR in circulating lung-cancer cells. *N Engl J Med*. 2008;359(4):366-77. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0800668>
59. Sanger F, Nicklen S, Coulson AR. DNA sequencing with chain-terminating inhibitors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1977;74(12):5463-7. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.74.12.5463>
60. Pao W, Ladanyi M. Epidermal growth factor receptor mutation testing in lung cancer: searching for the ideal method. *Clin Cancer Res*. 2007;13(17):4954-5. <http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-07-1387>
61. Kimura H, Kasahara K, Kawaiishi M, Kunitoh H, Tamura T, Holloway B, et al. Detection of epidermal growth factor receptor mutations in serum as a predictor of the response to gefitinib in patients with non-small-cell lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2006;12(13):3915-21. <http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-05-2324>
62. Leighl NB, Rekhtman N, Biermann WA, Huang J, Mino-Kenudson M, Ramalingam SS, et al. Molecular testing for selection of patients with lung cancer for Epidermal Growth Factor Receptor and Anaplastic Lymphoma Kinase tyrosine kinase inhibitors: American Society of Clinical Oncology endorsement of the College of American Pathologists/International Association for the Study of Lung Cancer/Association for Molecular Pathology guideline. *J Clin Oncol*. 2014;32(32):3673-9. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2014.57.3055>
63. Jian G, Songwen Z, Ling Z, Qinfang D, Jie Z, Liang T, et al. Prediction of epidermal growth factor receptor mutations in the plasma/pleural effusion to efficacy of gefitinib treatment in advanced non-small cell lung cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2010;136(9):1341-7. <http://dx.doi.org/10.1007/s00432-010-0785-z>
64. Asano H, Toyooka S, Tokumo M, Ichimura K, Aoe K, Ito S, et al. Detection of EGFR gene mutation in lung cancer by mutant-enriched polymerase chain reaction assay. *Clin Cancer Res*. 2006;12(1):43-8. <http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-05-0934>
65. Pan Q, Pao W, Ladanyi M. Rapid polymerase chain reaction-based detection of epidermal growth factor receptor gene mutations in lung adenocarcinomas. *J Mol Diagn*. 2005;7(3):396-403. [http://dx.doi.org/10.1016/S1525-1578\(10\)60569-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1525-1578(10)60569-7)
66. Yatabe Y, Hida T, Horio Y, Kosaka T, Takahashi T, Mitsudomi T. A rapid, sensitive assay to detect EGFR mutation in small biopsy specimens from lung cancer. *J Mol Diagn*. 2006;8(3):335-41. <http://dx.doi.org/10.2353/jmolDX.2006.050104>
67. Chin TM, Anuar D, Soo R, Salto-Tellez M, Li WQ, Ahmad B, et al. Detection of epidermal growth factor receptor variations by partially denaturing HPLC. *Clin Chem*. 2007;53(1):62-70. <http://dx.doi.org/10.1373/clinchem.2006.074831>
68. Simonetti S, Molina MA, Queralt C, de Aguirre I, Mayo C, Bertran-Alamillo J, et al. Detection of EGFR mutations with mutation-specific antibodies in stage IV non-small-cell lung cancer. *J Transl Med*. 2010;8:135. <http://dx.doi.org/10.1186/1479-5876-8-135>
69. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger KR, Yatabe Y, et al. International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol*. 2011;6(2):244-85. <http://dx.doi.org/10.1097/JTO.0b013e318206a221>
70. Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, Seto T, Crinó L, Ahn MJ, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*. 2013;368(25):2385-94. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1214886>
71. Weir BA, Woo MS, Getz G, Perner S, Ding L, Beroukhi R, et al. Characterizing the cancer genome in lung adenocarcinoma. *Nature*. 2007;450(7171):893-8. <http://dx.doi.org/10.1038/nature06358>
72. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular profiling of lung adenocarcinoma. *Nature*. 2014;511(7511):543-50. Erratum in: *Nature*. 2014;514(7521):262. <http://dx.doi.org/10.1038/nature13385>
73. Garassino MC, Martelli O, Broggin M, Farina G, Veronese S, Rulli E, et al. Erlotinib versus docetaxel as second-line treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer and wild-type EGFR tumours (TAILOR): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(10):981-8. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70310-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70310-3)
74. Jackman D, Pao W, Riely GJ, Engelman JA, Kris MG, Jänne PA, et al. Clinical definition of acquired resistance to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(2):357-60. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2009.24.7049>
75. Cappuzzo F, Ciuleanu T, Stelmakh L, Cicens S, Szczesna A, Juhász E, et al. Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2010;11(6):521-9. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(10\)70112-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70112-1)

Radioterapia estereotáxica extracraniana em câncer de pulmão: atualização*

Stereotactic body radiotherapy in lung cancer: an update

Carlos Eduardo Cintra Vita Abreu¹, Paula Pratti Rodrigues Ferreira¹,
Fabio Ynoe de Moraes¹, Wellington Furtado Pimenta Neves Jr¹,
Rafael Gadia², Heloisa de Andrade Carvalho^{1,3}

Resumo

O tratamento de escolha para o câncer de pulmão em estágio inicial é a cirurgia. Para os pacientes sem condições clínicas ou que recusam a cirurgia, a radioterapia é a principal opção terapêutica. Apresentamos uma revisão sobre radioterapia estereotáxica extracraniana, uma técnica que vem apresentando resultados bastante promissores nesse grupo de pacientes e que, se disponível, deve ser o tratamento de escolha. Também são apresentados as principais indicações, os aspectos técnicos, resultados e situações especiais relacionados à técnica.

Descritores: Radioterapia (especialidade); Neoplasias pulmonares/radioterapia; Neoplasias pulmonares/cirurgia; Testes de função respiratória.

Introdução

O câncer de pulmão é o de maior incidência no mundo, considerando ambos os sexos, e é responsável também pelo maior número de mortes por câncer.⁽¹⁾ Esse fato provavelmente se deve ao grande número de casos diagnosticados em estádios avançados. A doença diagnosticada em estágio inicial, passível de ressecção cirúrgica, varia de 20% a 25% dos casos. Entre esses casos, 20-30% dos pacientes não apresentam condições clínicas para serem submetidos à cirurgia ou, ainda, recusam o procedimento cirúrgico.⁽²⁾ A mediana de sobrevida para tumores T1 e T2 não tratados é de apenas 13 e 8 meses, respectivamente, com taxa de sobrevida câncer específica em 5 anos de 16%.⁽³⁾ Portanto, a intervenção terapêutica pode ser justificada nesse grupo de pacientes inoperáveis, sendo a radioterapia a alternativa tradicional.

A radioterapia convencional é realizada com fracionamento de 1,8-2,0 Gy/dia até doses totais de 60-70 Gy, correspondendo a mais de seis semanas de tratamento. Podem ser utilizadas técnicas diversas, desde as mais

simples, bidimensionais, até as mais sofisticadas, como a tridimensional e *intensity-modulated radiation therapy* (radioterapia com modulação da intensidade do feixe). Entretanto, os resultados de radioterapia convencional no estágio I são bem inferiores aos de cirurgia, podendo alcançar taxas de recidiva local de até 70%.⁽⁴⁻⁶⁾

Na tentativa de melhorar os resultados, os estudos de escalonamento de dose com fracionamento convencional envolveram geralmente doença localmente avançada e apresentaram resultados controversos em relação a seu benefício; porém, esses resultados foram consistentes em relação ao aumento da toxicidade.⁽⁷⁻⁹⁾ Para o câncer de pulmão em estádios iniciais, outra estratégia, que é o foco da presente revisão, foi unir técnicas de localização estereotáxica com hipofracionamentos de alta dose. Em geral, são utilizadas de 1 a 5 aplicações (frações) em um período menor que duas semanas.

Inicialmente empregada no tratamento de tumores do sistema nervoso central, onde popularmente é conhecida como radiocirurgia, o

*Trabalho realizado no Departamento de Radioterapia, Hospital Sírio Libanês, São Paulo (SP), no Departamento de Radioterapia, Hospital Sírio Libanês, Brasília (DF) e no Departamento de Radioterapia, Instituto de Radiologia, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

1. Departamento de Radioterapia, Hospital Sírio-Libanês, São Paulo (SP) Brasil.

2. Departamento de Radioterapia, Hospital Sírio-Libanês, Brasília (DF) Brasil.

3. Serviço de Radioterapia, Departamento de Radiologia e Oncologia, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Endereço para correspondência: Heloisa de Andrade Carvalho. Rua Dona Adma Jafet, 91, CEP 01308-050, São Paulo, SP, Brasil. Tel.: 55 11 3394-5367. E-mail: heloisa.carvalho@hc.fm.usp.br

Apoio financeiro: Nenhum.

Recebido para publicação: 13/04/2015. Aprovado, após revisão: 31/05/2015.

uso de radioterapia estereotáxica tem se destacado pelos resultados promissores desde a primeira publicação em 1995⁽¹⁰⁾ e, nos últimos anos, tem sido considerada o tratamento preferencial para o carcinoma pulmonar de células não pequenas (CPCNP) nos estádios iniciais e clinicamente inoperáveis.⁽¹¹⁾

A denominação desse tratamento apresenta diferenças regionais, mas não de princípio. Na América do Norte, é comumente chamada de *stereotactic body radiotherapy* (SBRT, radioterapia estereotáxica extracraniana ou corpórea), enquanto, na Europa, é conhecida como *stereotactic ablative radiotherapy* (radioterapia estereotáxica ablativa). O termo radiocirurgia permanece sendo usado, em especial pela mídia e pelos pacientes.

Aspectos biológicos da alta dose

Uma das principais características da radioterapia estereotáxica é o uso de doses consideradas ablativas em poucas frações e reconhecidas por *biological equivalent dose* (BED) > 100 Gy. A BED é um formalismo matemático que considera a dose por fração de radioterapia, o número de frações, o tempo total de tratamento e a radiosensibilidade dos tecidos. Por meio da BED, calculam-se as doses biologicamente equivalentes entre os diferentes esquemas de fracionamento da radioterapia, uma vez que a dose total nominal não traduz completamente o efeito biológico no tumor.

O uso de doses ablativas em lesões neoplásicas, além de proporcionar danos celulares diretos e indiretos, impede a repopulação tumoral. Somam-se a isso efeitos como o dano à vasculatura, que gera apoptose endotelial e desarranjo da microvasculatura, e uma provável indução de resposta imune contra o tumor pelo uso de altas doses por fração.⁽¹²⁾

Na SBRT de lesões pulmonares as taxas de controle local estão relacionadas à BED empregada. Em uma análise secundária de alguns estudos retrospectivos sobre a implicação clínica do uso de SBRT, melhores taxas de controle local ou de sobrevida estavam relacionadas a tratamentos com BED alta ($BED \geq 100 \text{ Gy}_{10}$) quando comparada com $BED < 100 \text{ Gy}_{10}$.^(13,14)

Aspectos técnicos da SBRT

De acordo com Timmerman et al.,⁽¹⁵⁾ a toxicidade de doses ablativas está relacionada

às doses num raio de 0 a 3 cm ao redor das margens do volume alvo. Pode-se imaginar, assim, uma espécie de “casca” em volta do tumor que constitui o volume de tecido normal lesado, o que resultará eventualmente em toxicidade. Portanto, baixos níveis de toxicidade com o uso da SBRT dependem, essencialmente, da redução do volume dessa casca — o que pode ser alcançado com alta conformação da alta dose em volta do alvo e uma rápida queda nos níveis de dose ao redor dele (definido como alto gradiente de dose).

A prática da SBRT requer um alto nível de confiança na acurácia ao longo de todas as etapas do processo do tratamento. Tal acurácia é alcançada a partir da integração de tecnologias modernas de imagem, simulação, planejamento e entrega de dose, continuando, inclusive, durante a aplicação do tratamento (Figura 1).

O processo é iniciado com a confecção de um dispositivo de imobilização cujo objetivo é minimizar a movimentação do paciente durante o tratamento (movimentação intrafração). Além disso, a imobilização facilita reproduzir o posicionamento ao longo dos dias de tratamento (movimentação interfração).

O próximo passo é a aquisição de imagem de TC com o paciente na posição de tratamento. A partir dessa imagem, é criado um modelo tridimensional que será a base para o planejamento da radioterapia. Nessa fase do processo deve ser avaliada e levada em conta a movimentação interna do tumor devido à respiração, de forma a individualizar a margem de tratamento.

O estudo da movimentação do tumor pode ser feito por meio de TC em quatro dimensões, atual padrão ouro. Porém, o uso de TCs seriadas é também aceitável.

Dependendo de quão grande é a amplitude de movimentação do alvo, englobar toda essa região como volume de tratamento pode ser demasiadamente tóxico. Assim, pode-se optar pelo gerenciamento da movimentação respiratória. Dentre as técnicas disponíveis estão compressão abdominal, sincronização da emissão da radiação com a fase do ciclo respiratório (*gating*) ou movimentação do feixe de radiação de forma a perseguir a trajetória de movimento do tumor em tempo real (*tracking*).

Na etapa do planejamento, após a definição dos alvos, múltiplos campos de tratamento e alta conformação da dose em torno do volume alvo são obtidos, e um conjunto de objetivos

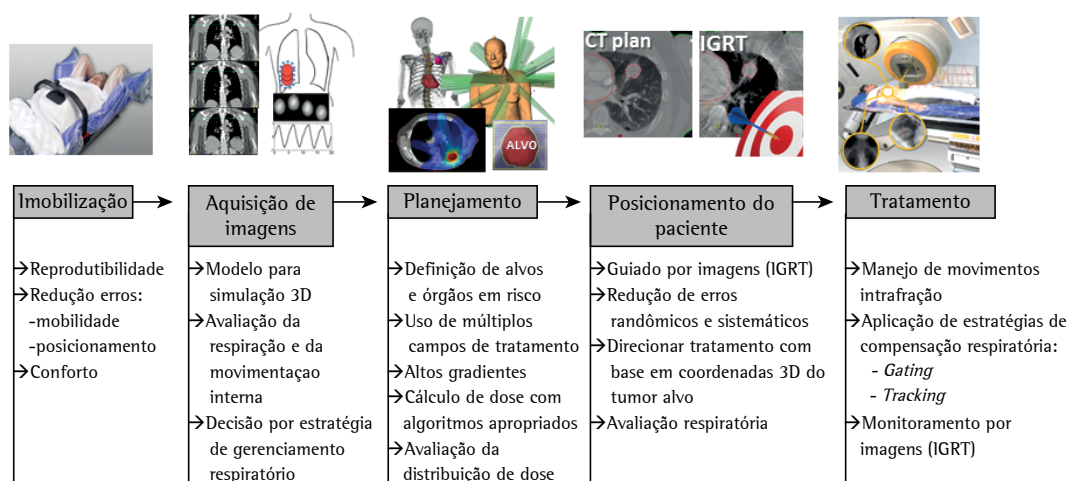


Figura 1 – Processo do tratamento com *stereotactic body radiation therapy* e os principais aspectos de cada etapa. IGRT: *image-guided radiotherapy*. Adaptada de Radiation Therapy Oncology Group.⁽¹⁶⁾

específicos é determinado por protocolos; por exemplo, *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG) 0236⁽¹⁶⁾ e RTOG 0813,⁽¹⁷⁾ com os quais esses objetivos são avaliados levando em conta a tolerância dos órgãos vizinhos.

Para a execução do tratamento, é mandatório que o paciente seja posicionado por meio de coordenadas 3D da posição do tumor alvo (conceito de estereotaxia). Isso é alcançado com o uso de técnicas de radioterapia guiada por imagem que possibilitem a visualização do tumor ou de marcadores implantados no momento do tratamento. Essa tecnologia permite reduzir de forma significativa erros geométricos inerentes à radioterapia convencional, relacionados ao posicionamento de pacientes.

A SBRT pode ser realizada com aceleradores lineares, com recursos que permitam a monitoração da movimentação do alvo ou, ainda, com equipamentos especialmente desenhados para o procedimento, como o CyberKnife® (Accuray Inc., Sunnyvale, CA, EUA), por exemplo. Os resultados do tratamento são semelhantes, independente do equipamento utilizado.

Indicações atuais da SBRT e resultados

Pacientes com CPCNP nos estádios I e II, que não apresentam comprometimento linfonodal e que são clinicamente inoperáveis são a população alvo para essa técnica de tratamento. São descritos tratamentos de tumores com até 10 cm de

diâmetro; porém, os tumores apresentam, em média, 3 cm de diâmetro, sendo consensual o tratamento de lesões ≤ 5 cm. Além desses, casos de recidiva tumoral e lesões metastáticas também podem ser tratados com SBRT.⁽¹³⁾

Inicialmente, os principais estudos que avaliaram a utilização da SBRT em lesões pulmonares (CPCNP em estágio inicial) englobavam o tratamento de lesões centrais e periféricas. No entanto, os perfis de eventos adversos mostravam-se diferentes, e os dados obtidos favoreciam o grupo de lesões periféricas.⁽¹⁸⁻²⁰⁾

Lesões periféricas

Diversas séries retrospectivas mostraram controle local superior a 80% e baixo perfil de toxicidade em tumores pequenos (T1 e T2) e periféricos (Tabela 1).^(18,21-26)

O estudo multicêntrico de fase II do RTOG 0236 recrutou 52 pacientes com CPCNP inoperáveis, estadiados como T1-3 (< 5 cm) e tratados com 60 Gy em 3 frações. Os resultados em longo prazo mostraram uma sobrevida livre de doença de 26% e uma sobrevida global de 40% após um seguimento mediano de 4 anos. Além disso, apenas 7% dos pacientes apresentaram recorrência no local do tumor primariamente irradiado; porém, houve recorrência locorregional de 13% em 3 anos. Toxicidades de graus 3 e 4 foram encontradas em 15 e 2 pacientes, respectivamente, sem relatos de toxicidade de grau 5.⁽²⁷⁾

Em um segundo estudo (RTOG 0618), 33 pacientes operáveis em estádios T1-3N0 foram

tratados com a mesma dose e fracionamento do estudo anterior. Apresentaram falha local de 8% em 2 anos.⁽²⁸⁾

Um interessante estudo observacional na Holanda sugere que o advento da SBRT em idosos trouxe uma maior sobrevida nos pacientes inoperáveis em estágio I quando comparados a grupos históricos nos quais os pacientes eram preferencialmente apenas observados.⁽²⁹⁾ Nas lesões consideradas periféricas, existe um maior risco de toxicidade em parede torácica, manifestando-se como dor ou fratura de costela.⁽³⁰⁾ Quando a lesão é apical, existe um risco aumentado de plexopatia braquial.⁽³¹⁾ Recentemente, o melhor conhecimento da tolerância e dos limites de dose nessas estruturas tem diminuído o risco dessas complicações.⁽³²⁾

Lesões centrais

O uso de SBRT em lesões centrais de pulmão (Figura 2) passou a ser questionado após a publicação inicial dos resultados da Universidade de Indiana, que mostrou taxas de toxicidade grave em 3 anos de 17% e 46% para lesões periféricas e centrais, respectivamente, com 6 óbitos relacionados ao tratamento de lesões centrais.^(33,34)

Com isso, sugeriu-se que, para lesões centrais, o uso de um maior número de frações (5 ou mais)

com menor dose por fração seria mais adequado e seguro. Recomendou-se uma avaliação rigorosa dos limites de dose em órgãos e estruturas normais adjacentes, assim como o uso de métodos mais consistentes de imagem para se avaliar o tumor e sua movimentação durante o ciclo respiratório.⁽³⁵⁾

Em estudos mais recentes, lesões centrais foram avaliadas separadamente, sendo reportada baixa incidência de toxicidade, com ótimos resultados de desfechos clínicos (Tabela 2).⁽³⁶⁻⁴²⁾

Haasbeek et al., na Holanda, reportaram os dados de 63 pacientes tratados com 8 frações de 7,5 Gy em 37 lesões hilares e em 26 próximas ao pericárdio ou mediastino, comparando seus resultados aos de pacientes tratados por lesões periféricas. Em um seguimento de 35 meses, não foi observada toxicidade de graus 4/5, e toxicidade tardia de grau 3 foi observada em apenas 4 pacientes (dor torácica em 2 e piora da dispneia em 2). A sobrevida global e as taxas de controle local em 3 anos favoreceram os pacientes do grupo de lesões centrais em relação às lesões periféricas: 64,3% e 51,1% (p = 0,09) e 92,6% e 90,2% (p = 0,9), respectivamente.⁽³⁶⁾

Devido ao fato de a toxicidade ser sempre uma preocupação em lesões centrais, um grupo de pesquisadores publicou uma revisão sistemática na qual avaliaram 20 estudos e 563 lesões pulmonares centrais tratadas com SBRT. Foram relatadas

Tabela 1 – Séries reportando resultados clínicos em lesões pulmonares periféricas tratadas com *stereotactic body radiation therapy*.

Estudo	Número de pacientes	Dose	Lesão central ou periférica	Controle local	Complicações
Onishi et al. ⁽²¹⁾	257	1-14 frações (30-84 Gy)	Ambas	84% (5 anos) BED ≥ 100 Gy	≥ grau 3: 5,4% pulmonar; 1,0% esofágica; 1,2% dermatite
Nagata et al. ⁽²²⁾	104	4 × 12 Gy	Ambas	69% sobrevida livre de progressão em 3 anos	Grau 3: 9% dispneia; 7% pneumonite; 2% dor intercostal; 1% tosse Grau 4: 1% dispneia
Baumann et al. ⁽²³⁾	57	3 × 15 Gy	Periférica	92% (3 anos)	Grau 3: 28%; e grau 4: 1,7%
Senthi et al. ⁽²⁴⁾	676	3-8 frações (54-60 Gy)	Ambas	89% (5 anos)	-
Timmerman et al. ⁽¹⁸⁾	70	3 × 20-22 Gy	Ambas	95% (2 anos)	6% pneumonite; 3% de fratura de costela
Brown et al. ⁽²⁵⁾	59	1-5 frações (15,0-67,5 Gy)	Ambas	90% de sobrevida livre de doença	Grau 3: 7% pneumonite
Van der Voort et al. ⁽²⁶⁾	70	3 × 12-15 Gy	Periférica	96% (2 anos se 60 Gy)	10% toxicidade tardia

toxicidade de graus 3/4 em 8,6% dos casos e mortalidade relacionada ao tratamento de 2,7%; ainda que baixas, essas foram maiores que as observadas no tratamento de lesões periféricas. Aquela revisão também reportou controle local de 60-100% e sobrevida global de 50-75% entre 2 e 3 anos.⁽⁴³⁾

Na Tabela 3⁽³⁶⁻⁴²⁾ estão resumidos os dados sobre toxicidade da SBRT em lesão centrais, e a Tabela 4⁽⁴³⁻⁴⁹⁾ apresenta os esquemas de tratamento

utilizados em estudos que não apresentaram nenhuma toxicidade de grau 3/4.⁽³⁶⁾

Dessa forma, a SBRT parece ser segura e efetiva para pacientes com CPCNP em estágio inicial, sendo a melhor opção de tratamento para pacientes inoperáveis, tanto com lesões periféricas quanto centrais.

**SBRT em pacientes com CPCNP
estádio clínico I e sem comprovação
histológica de câncer**

É prática comum que pacientes com nódulo pulmonar solitário sejam encaminhados para toracotomia terapêutica sem confirmação histológica prévia. Em um estudo prospectivo que avaliou a adição de *positron emission tomography* (PET, tomografia por emissão de pósitrons) aos exames convencionais de estadiamento, a taxa de toracotomias “fúteis” por achado benigno foi menor que 10%.⁽⁵⁰⁾

É possível estimar a probabilidade de malignidade de um nódulo pulmonar isolado através da idade, diâmetro do nódulo, história de tabagismo, característica espiculada, lobo de localização e valor padronizado de captação por PET.⁽⁵¹⁾ Segundo diretrizes do *American College of Chest Physicians*, recomenda-se a cirurgia sem diagnóstico histológico em pacientes com probabilidade de malignidade maior que 60%.⁽⁵²⁾

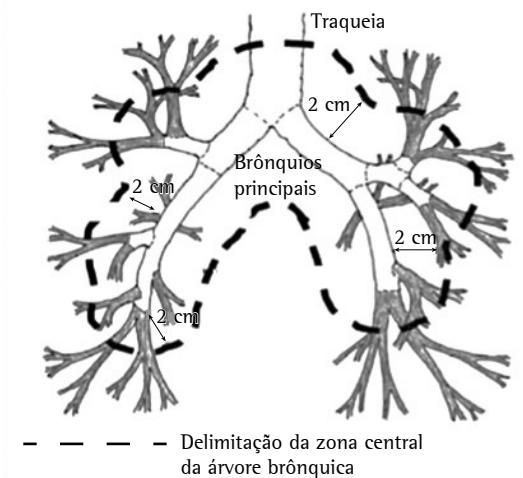


Figura 2 – Definição de zona central: região dentro de um raio de 2 cm (interna à linha pontilhada) ao redor da árvore brônquica principal. Adaptada de Radiation Therapy Oncology Group. ⁽¹⁶⁾

Tabela 2 – Resultados clínicos do uso de *stereotactic body radiation therapy* em lesões centrais.

Estudo	Número de pacientes	Tumor	Dose	Controle local	Sobrevida
Haasbeek et al. ⁽³⁶⁾	63	CPCNP (T1-3N0M0)	60 Gy (8 fx)	92,6% (5 anos)	SLD: 71%; SG: 49,5% (5 anos)
Nuytens et al. ⁽³⁷⁾	56	CPCNP: 69,6%; metastático: 30,4%	45-60 Gy (5 fx); 48 Gy (6 fx)	76% (2 anos)	SCE: 80% (3 anos); SG: 60% (2 anos)
Rowe et al. ⁽³⁸⁾	47	CPCNP: 59%; metastático: 41%	50 Gy (4 fx) ^a	2 falhas locais	SLP: 24% (2 anos)
Oshiro et al. ⁽³⁹⁾	21	CPCNP recorrente ou metastático: 95%	25-39 Gy (1-10 fx)	60% (2 anos)	SG: 62,2% (2anos)
Unger et al. ⁽⁴⁰⁾	20	CPCNP metastático: 85%; lesões hilares/ brônquio principal	30-40 Gy (5 fx)	63% (1 ano)	SG: 54% (1 ano)
Milano et al. ⁽⁴¹⁾	53	CPCNP: 66%; Metastático: 37%	20-55 Gy (1-18 fx)	73% (2 anos)	SG: 44% (2 anos); T1-2: 72%
Chang et al. ⁽⁴²⁾	27	CPCNP T1-2: 48%; e recorrente: 52%	40-50 Gy (5 fx)	3 falhas (40 Gy)	-

CPCNP: carcinoma de pulmão de células não pequenas; fx: frações; SLD: sobrevida livre de doença; SG: sobrevida global; SCE: sobrevida câncer específica; SLP: sobrevida livre de progressão. ^aEm 57% dos casos.

Tabela 3 – Toxicidade relacionada à *stereotactic body radiation therapy* em lesões centrais em números absolutos de pacientes.

Estudo	Óbitos	Toxicidade grau 3 ^a	
		Aguda	Tardia
Haasbeek et al. ⁽³⁶⁾	Cardíaco: 1; falência respiratória: 1	1	4
Nuyttens et al. ⁽³⁷⁾	-	4	6
Rowe et al. ⁽³⁸⁾	Necrose brônquio: 1	4	
Oshiro et al. ⁽³⁹⁾	Hemoptise: 1	0	2
Unger et al. ⁽⁴⁰⁾	Fístula brônquica: 1	1	0
Milano et al. ⁽⁴¹⁾	Lesão brônquio/traqueia: 4	0	1
Chang et al. ⁽⁴²⁾	-	1	

^aParede torácica; dispneia; fratura de costela; pneumonite; ou tosse crônica.

Tabela 4 – Esquemas de *stereotactic body radiation therapy* utilizados no tratamento de lesões centrais em estudos que não apresentaram toxicidade grau 3 ou 4.

Estudo	Número de lesões/ Número de pacientes	Dose
Xia et al. ⁽⁴⁴⁾	9/43	50 Gy/10 fx
Guckenberger et al. ⁽⁴⁵⁾	22/159	48 Gy/8 fx; 26,0-37,5 Gy/1-3 fx
Baba et al. ⁽⁴³⁾	29/124	44-52 Gy/4 fx
Olsen et al. ⁽⁴⁶⁾	19/130	45-50 Gy/5 fx; 54 Gy/3 fx
Takeda et al. ⁽⁴⁷⁾	33/232	50 Gy/5 fx
Stephans et al. ⁽⁴⁸⁾	7/94	50 Gy/5 fx; 60 Gy/3 fx
Janssen et al. ⁽⁴⁹⁾	29/65	40-48 Gy/8 fx; 37,5 Gy/3 fx

Além disso, as dificuldades técnicas e as complicações relacionadas à biópsia, embora baixas, podem ser determinantes numa população de pacientes sem condições clínicas para a cirurgia e encaminhados para SBRT.

Um dos temas mais controversos em SBRT para o tratamento de CPCNP em estágio I é o fato de que algumas séries europeias incluíram uma proporção considerável de pacientes sem confirmação histológica. No caso de uma numerosa série na Holanda (n = 676), na qual todos os pacientes foram estadiados com PET, 65% não

tiveram diagnóstico histológico.⁽²⁴⁾ Em uma comparação desses pacientes entre duas coortes (com e sem comprovação histológica), não houve diferenças entre essas quanto a controle local e sobrevida, sugerindo que a eventual inclusão de lesões benignas não superestimou viciosamente os resultados.⁽⁵³⁾

Nos últimos anos, o vertiginoso aumento do emprego da SBRT em pacientes no estágio I nos EUA vem acompanhado de um crescente número de pacientes tratados com diagnóstico apenas clínico, embora ainda restrito a menos de 10% dos casos, indicando uma possível mudança de paradigma em um futuro próximo.⁽⁵⁴⁾

Um modelo foi proposto por grupos americanos e europeus para o uso apropriado da SBRT em pacientes com nódulo pulmonar solitário e comorbidades que pesam sobre as complicações da biópsia, recomendando seu uso sem confirmação patológica quando a probabilidade de câncer for maior que 85%.⁽⁵⁵⁾

SBRT em pacientes com múltiplos tumores, com segundo tumor primário ou com tratamentos prévios

Essas situações, embora distintas, preocupam pelo potencial aumento do risco de complicações, especialmente pela sobreposição de dose de diferentes tratamentos ou de uma menor “reserva” pulmonar em pacientes operados.

Os estudos, todos retrospectivos, não separam claramente essas situações. Porém, tanto múltiplos tumores primários de pulmão ou segundo tumor primário (sejam sincrônicos, sejam metacrônicos), quanto recidivas exclusivamente locais, após tratamento com radioterapia convencional ou cirurgia, são potencialmente curáveis, como demonstram algumas séries.⁽⁵⁶⁻⁵⁸⁾

Pesquisadores do *MD Anderson Cancer Center* (EUA) publicaram duas séries a esse respeito.^(59,60) A primeira avaliou 101 pacientes com múltiplos tumores primários, sincrônicos ou metacrônicos, tratados inicialmente com cirurgia, SBRT ou radioterapia convencional e que obrigatoriamente receberam SBRT no tratamento do segundo tumor. Os achados mostraram resultados promissores de controle local, sobrevida e toxicidade. Pacientes que receberam radioterapia convencional prévia tiveram uma incidência de pneumonite seis vezes maior do que aqueles que não a receberam. Pacientes com tumores metacrônicos tiveram uma

sobrevida maior.⁽⁵⁹⁾ A segunda série confirmou maior toxicidade da SBRT no tratamento de recidiva intratorácica em 36 pacientes que receberam radioterapia torácica previamente, para doença localizada ou avançada (dose média de 61 Gy); 30% dos pacientes apresentaram complicações de grau 3.⁽⁶⁰⁾

Um grupo de autores publicou os resultados do uso da SBRT em 15 pacientes com segundo tumor primário (novo estágio I) que foram submetidos a pneumectomia para o tumor inicial, metade deles com DPOC grave. Apenas 2 pacientes desenvolveram complicações de grau 3, enquanto a sobrevida em 1 ano foi de 90%, mostrando que a SBRT é uma opção segura de tratamento.⁽⁶¹⁾

Diante desses achados, a SBRT emerge como uma arma terapêutica promissora em pacientes com múltiplas lesões pulmonares, sincrônicas ou metacrônicas, e sem evidência de disseminação regional ou à distância. Entretanto, a SBRT deve ser usada com reservas em pacientes que receberam radioterapia externa previamente, com fracionamento convencional e doses radicais.

SBRT em pacientes operáveis

Pacientes com câncer de pulmão em estágio I são candidatos a tratamento curativo e podem ser divididos em três grandes grupos: 1) baixo risco cirúrgico, que são normalmente tratados por lobectomia; 2) alto risco cirúrgico, tratados com ressecção sublobar (segmentar ou em cunha) ou SBRT; e 3) clinicamente inoperáveis, tratados com radioterapia externa ou SBRT.

Não existem estudos randomizados comparando o tratamento por cirurgia ao uso de SBRT para pacientes operáveis (grupos 1 ou 2); portanto, apenas dados comparando estudos prospectivos ou séries de pacientes estão disponíveis.

Considerando os casos de operabilidade limítrofe e que seriam submetidos a uma cirurgia mais conservadora (grupo 2), uma análise de 19 estudos que relatam resultados de SBRT ou de ressecção sublobar foi publicada em 2013.⁽⁶²⁾ A SBRT promove altos índices de controle local (90%), semelhantes aos obtidos com a lobectomia, que, por sua vez, é superior à ressecção sublobar. Quando comparada com a ressecção sublobar, a SBRT apresenta menores índices de recidiva local que a ressecção sublobar (4% vs. 20%; $p = 0,07$) e menor toxicidade.

Da mesma forma, para pacientes de baixo risco cirúrgico, considerados operáveis, os dados disponíveis são apenas comparativos entre estudos, além de outros que avaliaram exclusivamente pacientes que se enquadrariam no grupo 1, mas que recusaram cirurgia e foram submetidos à SBRT. Existem pelo menos três relatos sobre esse tema, compilando um total de 264 pacientes, com mediana de idade de 76 anos. O controle local foi de 93% para tumores T1 e de 73% para os T2. A sobrevida em 3 anos foi semelhante àquela observada com o tratamento cirúrgico e a sobrevida em 5 anos foi de 72% e 62%, respectivamente, para tumores T1 e T2. A recidiva regional e à distância foi de 20%.^(14,63,64)

Uma meta-análise que selecionou estudos publicados entre 2000 e 2012 comparou diretamente os resultados do tratamento com SBRT ou com cirurgia em pacientes com CPCNP operáveis (estádio I). Foram selecionados 40 estudos (30 retrospectivos), somando 4.850 pacientes tratados com SBRT e 23 estudos (todos retrospectivos), totalizando 7.051 pacientes tratados com cirurgia. O grupo de tratados com SBRT apresentou mediana de idade de 74 anos, enquanto, para o grupo de tratados com cirurgia, essa foi de 66 anos. Nos grupos SBRT e cirurgia, a mediana de tempo de seguimento foi de 28 e 37 meses, respectivamente. As sobrevidas em 1, 3 e 5 anos, respectivamente, foram menores para o grupo SBRT (83,4%, 56,6% e 41,2%), comparadas ao grupo tratado com lobectomia (92,5%, 77,9% e 66,1%) e ao grupo tratado com ressecções limitadas (93,2%, 80,7% e 71,7%). Ajustando para a proporção de pacientes operáveis e idade, ambos os métodos terapêuticos apresentaram sobrevida global e sobrevida livre de doença semelhantes. Portanto, é evidente que existe uma seleção de pacientes submetidos a um ou a outro tratamento, sendo os mais idosos submetidos à SBRT e os mais jovens e em melhores condições clínicas, à cirurgia.⁽⁶⁵⁾

Em vista dos ótimos resultados obtidos com a SBRT para o câncer de pulmão em estágio inicial, a ideia de substituir o tratamento cirúrgico, que é o padrão, por essa técnica não invasiva deu origem a alguns estudos randomizados para comparar a SBRT com a cirurgia.⁽⁶⁶⁻⁶⁸⁾ Apesar dos esforços dos investigadores, todos esses estudos foram fechados precocemente devido ao baixo recrutamento. Não se sabe se esse fato fora relacionado à falta de encaminhamento dos

pacientes para os respectivos estudos ou pela recusa dos mesmos em participar da randomização.

Enfim, os investigadores dos dois primeiros estudos^(66,67) uniram os dados levantados até então, e os resultados foram publicados por ocasião da presente revisão.⁽⁶⁹⁾ Foram analisados 58 pacientes operáveis (31 tratados com SBRT e 27 com cirurgia), portadores de CPCNP estágio T1-2aNOMO, com tumor < 4 cm. A mediana de seguimento foi de 40,2 meses para o grupo SBRT e de 35,4 meses para o grupo cirurgia. Apenas 1 paciente do grupo SBRT faleceu contra 6 do grupo cirurgia. A sobrevida global estimada para 3 anos foi de 95% e 79% nos grupos SBRT e cirurgia, respectivamente (*hazard ratio* = 0,14; IC95%: 0,017-1,190; *p* = 0,037). A sobrevida livre de recorrência em 3 anos foi de 86% e 80%, respectivamente, nos grupos SBRT e cirurgia (*hazard ratio* = 0,69; IC95%: 0,21-2,29; *p* = 0,54). Eventos adversos de grau 3 relacionados ao tratamento foram observados em 3 pacientes (10%) do grupo SBRT, sem nenhum evento grau 4. No grupo cirurgia, 1 paciente (4%) foi a óbito por complicações cirúrgicas, e 12 (44%) apresentaram eventos adversos graus 3/4 relacionados ao tratamento. Os autores concluíram que o tratamento com SBRT é, no mínimo, equivalente ao com cirurgia em relação a sobrevida e controle local, apresentando menor toxicidade. No entanto, os autores reiteraram que estudos com maior casuística devem ser realizados para corroborarem esses resultados.

SBRT em pacientes com função pulmonar ruim ou DPOC grave

Os candidatos à SBRT por câncer de pulmão são, na sua maioria, pacientes que não apresentam condições clínicas para cirurgia; portanto, a avaliação do impacto que essa técnica possa trazer na toxicidade pulmonar desse grupo de indivíduos deve ser considerada.

São diversos os estudos que avaliaram as alterações da função pulmonar em pacientes submetidos à SBRT. De maneira geral, o que se observa é uma diminuição do VEF₁ e da DLCO, que podem se intensificar com o tempo,^(65,69,70) porém sem impacto na qualidade de vida ou sobrevida dos pacientes.⁽⁷⁰⁻⁷⁶⁾ Em apenas um desses estudos,⁽⁷²⁾ pacientes com baixo índice de massa corpórea, alto volume pulmonar recebendo SBRT de 20 Gy e CVF pré-tratamento elevada foram preditores para uma queda da CVF >

10%. Nos demais, nenhum fator de risco para toxicidade pulmonar, tanto clínico quanto técnico, foi identificado.

Os resultados da função pulmonar de 55 pacientes incluídos no protocolo RTOG 0236⁽⁷³⁾ e que receberam SBRT para tumores periféricos mostraram um decréscimo de 5,8% no VEF₁ e de 6,3% na DLCO após 2 anos de seguimento. Não houve alterações importantes na saturação de oxigênio e gasometria arterial. Da mesma forma que nos outros estudos, a prova de função pulmonar anterior ao tratamento não foi preditiva de nenhum efeito pulmonar tardio, nem os parâmetros dosimétricos analisados. Outrossim, os pacientes com contraindicação cirúrgica devido a função pulmonar ruim apresentaram maior sobrevida quando comparados àqueles com função pulmonar basal adequada, mas sem condições para cirurgia por comorbidade cardíaca. Esse achado já havia sido descrito por Stephans et al.,⁽⁷⁴⁾ que fizeram uma avaliação funcional de 92 pacientes clinicamente inoperáveis submetidos à SBRT. É interessante notar que, em pacientes com DPOC grave, a diminuição do VEF₁ e da DLCO podem não ser significativas, ao contrário de pacientes com função normal ou DPOC leve ou moderada, nos quais o decréscimo é mais evidente.⁽⁷²⁾ Outro achado interessante descrito na avaliação funcional de 30 pacientes submetidos à SBRT foi que os pacientes sem DPOC (*n* = 23) apresentaram maior regressão tumoral e melhora da DLCO em comparação àqueles com DPOC (*n* = 7).⁽⁷³⁾

Uma revisão específica sobre o tema avaliou estudos nos quais pacientes com DPOC grave (VEF₁/CVF < 70% e VEF₁ ≤ 50%) foram submetidos a SBRT ou cirurgia.⁽⁷⁶⁾ Mesmo com a seleção desfavorável de pacientes para SBRT em relação a cirurgia, os resultados foram comparáveis entre as duas modalidades: controle local ou locorregional de ≥ 89% e taxas de sobrevida em 1 e 3 anos, respectivamente, de 79-95% e 43-70% para SBRT e de 45-86% e 31-66% para cirurgia. Além disso, a SBRT não requer hospitalização e, ao contrário da cirurgia, que apresentou 10% de mortalidade em 30 dias, não foram descritos óbitos em 30 dias após o uso da SBRT nessa população.

Dessa forma, existe um consenso de que a função pulmonar ruim por si só não é uma contraindicação para o procedimento. Na verdade, é nesse grupo de pacientes que a SBRT está

especialmente indicada. Cumpre ressaltar, no entanto, que características individuais devem ser consideradas nessa indicação, como, por exemplo, tamanho e localização da lesão, presença de outras comorbidades e estado de desempenho do paciente.

Estudos em andamento

RTOG-0813⁽⁷⁷⁾: estudo de fase II, avaliando o escalonamento de dose em tumores localizados centralmente, menores que 5 cm (T1-2N0M0), para determinar a dose máxima e o perfil de toxicidade para o tratamento em 5 frações com SBRT. O protocolo também pretende definir taxas de controle local, sobrevida global e sobrevida livre de progressão em um contexto de avaliação multi-institucional. A fase de recrutamento já foi completada, mas ainda sem resultados publicados.

RTOG-0915⁽⁷⁸⁾: estudo de fase II, em pacientes com CPCNP estágio I, considerados clinicamente inoperáveis. Os pacientes são randomizados para receber 34 Gy em uma aplicação ou 48 Gy em quatro aplicações.

Considerações finais

1. A SBRT é uma opção terapêutica eficiente para CPCNP em estádios iniciais (Estádio T1/T2N0) e lesões menores que 5 cm.
2. Pacientes sem condições clínicas para cirurgia representam a principal população estudada. Entretanto, para pacientes que recusam cirurgia, essa opção de tratamento deve ser oferecida.
3. Tumores periféricos e centrais podem receber SBRT, com diferença apenas no fracionamento da dose.
4. Pacientes com lesões múltiplas ou irradiação prévia devem ser avaliados para SBRT.
5. Função pulmonar limitada e idade avançada não representam contraindicações para o procedimento.
6. O tratamento sem diagnóstico histopatológico de neoplasia pode ser indicado em situações especiais, a critério clínico, quando não for possível a biópsia.
7. O risco de toxicidade deve ser balanceado individualmente de acordo com a localização da lesão e o prognóstico do paciente.

8. O fechamento precoce de estudos randomizados comparando SBRT a cirurgia para pacientes operáveis demonstra a dificuldade de se realizar estudos de fase III sobre o tema. No entanto, as evidências originadas da união de dois desses estudos demonstram que a SBRT para pacientes operáveis pode ser, no mínimo, equivalente à cirurgia, tanto em relação a controle local quanto sobrevida, apresentando ainda menor toxicidade.
9. A avaliação multidisciplinar é fundamental na decisão terapêutica, no tratamento e no seguimento desses pacientes.

Referências

1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2011;61(2):69-90. <http://dx.doi.org/10.3322/caac.20107>
2. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2012;62(1):10-29. <http://dx.doi.org/10.3322/caac.20138>
3. Raz DJ, Zell JA, Ou SH, Gandara DR, Anton-Culver H, Jablons DM. Natural history of stage I non-small cell lung cancer: implications for early detection. *Chest.* 2007;132(1):193-9. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.06-3096>
4. Rowell NP, Williams CJ. Radical radiotherapy for stage I/II non-small cell lung cancer in patients not sufficiently fit for or declining surgery (medically inoperable). *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;(2):CD002935. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.cd002935>
5. Nesbitt JC, Putnam JB, Walsh GL, Roth JA, Mountain CF. Survival in early-stage non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 1995;60(2):466-72. [http://dx.doi.org/10.1016/0003-4975\(95\)00169-L](http://dx.doi.org/10.1016/0003-4975(95)00169-L)
6. Martel MK, Ten Haken RK, Hazuka MB, Kessler ML, Strawderman M, Turrisi AT, et al. Estimation of tumor control probability model parameters from 3-D dose distributions of non-small cell lung cancer patients. *Lung Cancer.* 1999;24(1):31-7. [http://dx.doi.org/10.1016/S0169-5002\(99\)00019-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0169-5002(99)00019-7)
7. Saunders M, Dische S, Barrett A, Harvey A, Griffiths G, Palmar M. Continuous, hyperfractionated, accelerated radiotherapy (CHART) versus conventional radiotherapy in non-small cell lung cancer: mature data from the randomised multicentre trial. CHART Steering committee. *Radiother Oncol.* 1999;52(2):137-48. [http://dx.doi.org/10.1016/S0167-8140\(99\)00087-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0167-8140(99)00087-0)
8. Rosenman JG, Halle JS, Socinski MA, Deschesne K, Moore DT, Johnson H, et al. High-dose conformal radiotherapy for treatment of stage IIIA/IIIB non-small-cell lung cancer: technical issues and results of a phase I/II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;54(2):348-56. [http://dx.doi.org/10.1016/S0360-3016\(02\)02958-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0360-3016(02)02958-9)
9. Narayan S, Bradley JD. A randomized phase III comparison of standard-dose (60 Gy) versus high-dose (74 Gy) conformal chemoradiotherapy +/- cetuximab for stage IIIa/IIIB non-small cell lung cancer: Preliminary findings on radiation dose in RTOG 0617. *Proceedings*

- of the 53rd Annual Meeting of the American Society of Radiation Oncology; 2011 Oct 2-6; Miami, FL. Washington, DC: American Society for Radiation Oncology, 2011.
10. Blomgren H, Lax I, Näslund I, Svanström R. Stereotactic high dose fraction radiation therapy of extracranial tumors using an accelerator. Clinical experience of the first thirty-one patients. *Acta Oncol.* 1995;34(6):861-70. <http://dx.doi.org/10.3109/02841869509127197>
 11. National Comprehensive Cancer Network [homepage on the Internet]. Fort Washington, PA: NCCN. c2015 [cited 2015 Apr 13]. Non-Small Cell Lung Cancer NCCN Guidelines, Version 4.2015. Available from: www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf
 12. Zeng J, Baik C, Bhatia S, Mayr N, Rengan R. Combination of stereotactic ablative body radiation with targeted therapies. *Lancet Oncol.* 2014;15(10):e426-34. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70026-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70026-9)
 13. Chi A, Liao Z, Nguyen NP, Xu J, Stea B, Komaki R. Systemic review of the patterns of failure following stereotactic body radiation therapy in early-stage non-small-cell lung cancer: clinical implications. *Radiother Oncol.* 2010;94(1):1-11. <http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2009.12.008>
 14. Onishi H, Shirato H, Nagata Y, Hiraoka M, Fujino M, Gomi K, et al. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for operable stage I non-small-cell lung cancer: can SBRT be comparable to surgery? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;81(5):1352-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.07.1751>
 15. Timmerman R, Abdulrahman R, Kavanagh BD, Meyer JL. Lung Cancer: A Model for Implementing SBRT into Practice. In: Meyer JL, Kavanagh BD, Purdy JA, Timmerman R, editors. *IMRT, IGRT, SBRT - Advances in the Treatment Planning and Delivery of Radiotherapy*. Basel: Karger; 2007. p. 368-85. <http://dx.doi.org/10.1159/000106047>
 16. Radiation Therapy Oncology Group [Internet]. Philadelphia: RTOG. 2011 Feb 9 - RTOG 0236 Protocol Information, A phase II trial of stereotactic body radiation therapy (SBRT) in the treatment of patients with medically inoperable stage I/II non-small cell lung cancer; 2009 Sep 9 [cited 2014 Sep 25]; [about 2 screens]. Available from: <http://www.rtog.org/ClinicalTrials/ProtocolTable/StudyDetails.aspx?study=0236>
 17. Radiation Therapy Oncology Group [Internet]. Philadelphia: RTOG. 2015 Jun 22 - RTOG 0813 Protocol Information, Seamless phase I/II study of stereotactic lung radiotherapy (SBRT) for early stage, centrally located, non-small cell lung cancer (NSCLC) in medically inoperable patients; 2015 Jun 8 [cited 2014 Sep 25]; [about 10 screens]. Available from: <http://www.rtog.org/ClinicalTrials/ProtocolTable/StudyDetails.aspx?study=0813>
 18. Timmerman R, McGarry R, Yiannoutsos C, Papiez L, Tudor K, DeLuca J, et al. Excessive toxicity when treating central tumors in a phase II study of stereotactic body radiation therapy for medically inoperable early-stage lung cancer. *J Clin Oncol.* 2006;24(30):4833-9. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2006.07.5937>
 19. Fakiris AJ, McGarry RC, Yiannoutsos CT, Papiez L, Williams M, Henderson MA, et al. Stereotactic body radiation therapy for early-stage non-small-cell lung carcinoma: four-year results of a prospective phase II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;75(3):677-82. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2008.11.042>
 20. Bral S, Gevaert T, Linthout N, Versmessen H, Collen C, Engels B, et al. Prospective, risk-adapted strategy of stereotactic body radiotherapy for early-stage non-small-cell lung cancer: results of a Phase II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;80(5):1343-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.04.056>
 21. Onishi H, Shirato H, Nagata Y, Hiraoka M, Fujino M, Gomi K, et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy (HypoFXRT) for stage I non-small cell lung cancer: updated results of 257 patients in a Japanese multi-institutional study. *J Thorac Oncol.* 2007;2(7 Suppl 3):S94-100. <http://dx.doi.org/10.1097/JTO.0b013e318074de34>
 22. Nagata Y, Hiraoka M, Shibata T, Onishi H, Kokubo M, Karasawa K, et al. Stereotactic Body Radiation Therapy For T1N0M0 Non-small Cell Lung Cancer: First Report for Inoperable Population of a Phase II Trial by Japan Clinical Oncology Group (JCOG 0403). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;84(Suppl):S46. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2012.07.330>
 23. Baumann P, Nyman J, Lax I, Friesland S, Hoyer M, Rehn Ericsson S, et al. Factors important for efficacy of stereotactic body radiotherapy of medically inoperable stage I lung cancer. A retrospective analysis of patients treated in the Nordic countries. *Acta Oncol.* 2006;45(7):787-95. <http://dx.doi.org/10.1080/02841860600904862>
 24. Senthil S, Lagerwaard FJ, Haasbeek CJ, Slotman BJ, Senan S. Patterns of disease recurrence after stereotactic ablative radiotherapy for early stage non-small-cell lung cancer: a retrospective analysis. *Lancet Oncol.* 2012;13(8):802-9. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70242-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70242-5)
 25. Brown WT, Wu X, Fayad F, Fowler JF, Amendola BE, Garcia S, et al. CyberKnife radiosurgery for stage I lung cancer: results at 36 months. *Clin Lung Cancer.* 2007;8(8):488-92. <http://dx.doi.org/10.3816/CLC.2007.n.033>
 26. Van der Voort van Zyp NC, Prévost J-B, Hoogeman MS, Praag J, van der Holt B, Levendag PC, et al. Stereotactic radiotherapy with real-time tumor tracking for non-small cell lung cancer: clinical outcome. *Radiother Oncol.* 2009;91(3):296-300. <http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2009.02.011>
 27. Timmerman RD, Hu C, Michalski J, Straube W, Galvin J, Johnstone D, et al. Long-term Results of RTOG 0236: A Phase II Trial of Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) in the Treatment of Patients with Medically Inoperable Stage I Non-Small Cell Lung Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014;90(Suppl 1):S30. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2014.05.135>
 28. Timmerman RD, Paulus R, Pass HI, Gore E, Edelman MJ, Galvin JM, et al. RTOG 0618: Stereotactic body radiation therapy (SBRT) to treat operable early-stage lung cancer patients. *J Clin Oncol.* 2013;31(15 Suppl):7523.
 29. Palma D, Visser O, Lagerwaard FJ, Belderbos J, Slotman BJ, Senan S. Impact of introducing stereotactic lung radiotherapy for elderly patients with stage I non-small-cell lung cancer: a population-based time-trend analysis. *J Clin Oncol.* 2010;28(35):5153-9. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2010.30.0731>
 30. Voroney JP, Hope A, Dahele MR, Purdie TG, Purdy T, Franks KN, et al. Chest wall pain and rib fracture after stereotactic radiotherapy for peripheral non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2009;4(8):1035-7. <http://dx.doi.org/10.1097/JTO.0b013e318181ae2962>
 31. Forquer JA, Fakiris AJ, Timmerman RD, Lo SS, Perkins SM, McGarry RC, et al. Brachial plexopathy from stereotactic body radiotherapy in early-stage NSCLC: dose-limiting toxicity in apical tumor sites. *Radiother Oncol.* 2009;93(3):408-13. <http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2009.04.018>
 32. Andolino DL, Forquer JA, Henderson MA, Barriger RB, Shapiro RH, Brabham JG, et al. Chest wall toxicity

- after stereotactic body radiotherapy for malignant lesions of the lung and liver. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;80(3):692-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.03.020>
33. McGarry RC, Papiez L, Williams M, Whitford T, Timmerman RD. Stereotactic body radiation therapy of early-stage non-small-cell lung carcinoma: phase I study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;63(4):1010-5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2005.03.073>
 34. Timmerman R, Papiez L, McGarry R, Likes L, DesRosiers C, Frost S, et al. Extracranial stereotactic radioablation: results of a phase I study in medically inoperable stage I non-small cell lung cancer. *Chest.* 2003;124(5):1946-55. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.124.5.1946>
 35. Chi A, Nguyen NP, Komaki R. The potential role of respiratory motion management and image guidance in the reduction of severe toxicities following stereotactic ablative radiation therapy for patients with centrally located early stage non-small cell lung cancer or lung metastases. *Front Oncol.* 2014;4:151. <http://dx.doi.org/10.3389/fonc.2014.00151>
 36. Haasbeek CJ, Lagerwaard FJ, Slotman BJ, Senan S. Outcomes of stereotactic ablative radiotherapy for centrally located early-stage lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2011;6(12):2036-43. <http://dx.doi.org/10.1097/JTO.0b013e31822e71d8>
 37. Nuytens JJ, van der Voort van Zyp NC, Praag J, Aluwini S, van Klaveren RJ, Verhoef C, et al. Outcome of four-dimensional stereotactic radiotherapy for centrally located lung tumors. *Radiother Oncol.* 2012;102(3):383-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2011.12.023>
 38. Rowe BP, Boffa DJ, Wilson LD, Kim AW, Detterbeck FC, Decker RH. Stereotactic body radiotherapy for central lung tumors. *J Thorac Oncol.* 2012;7(9):1394-9. <http://dx.doi.org/10.1097/JTO.0b013e3182614bf3>
 39. Oshiro Y, Aruga T, Tsuboi K, Marino K, Hara R, Sanayama Y, et al. Stereotactic body radiotherapy for lung tumors at the pulmonary hilum. *Strahlenther Onkol.* 2010;186(5):274-9. <http://dx.doi.org/10.1007/s00066-010-0272-y>
 40. Unger K, Ju A, Oermann E, Suy S, Yu X, Vahdat S, et al. CyberKnife for hilar lung tumors: report of clinical response and toxicity. *J Hematol Oncol.* 2010;3:39. <http://dx.doi.org/10.1186/1756-8722-3-39>
 41. Milano MT, Chen Y, Katz AW, Philip A, Schell MC, Okunieff P. Central thoracic lesions treated with hypofractionated stereotactic body radiotherapy. *Radiother Oncol.* 2009;91(3):301-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2009.03.005>
 42. Chang JY, Balter PA, Dong L, Yang Q, Liao Z, Jeter M, et al. Stereotactic body radiation therapy in centrally and superiorly located stage I or isolated recurrent non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;72(4):967-71. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2008.08.001>
 43. Baba F, Shibamoto Y, Ogino H, Murata R, Sugie C, Iwata H, et al. Clinical outcomes of stereotactic body radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer using different doses depending on tumor size. *Radiat Oncol.* 2010;5:81. <http://dx.doi.org/10.1186/1748-717X-5-81>
 44. Xia T, Li H, Sun Q, Wang Y, Fan N, Yu Y, et al. Promising clinical outcome of stereotactic body radiation therapy for patients with inoperable Stage I/II non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;66(1):117-25. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2006.04.013>
 45. Guckenberger M, Wulf J, Mueller G, Krieger T, Baier K, Gabor M, et al. Dose-response relationship for image-guided stereotactic body radiotherapy of pulmonary tumors: relevance of 4D dose calculation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;74(1):47-54. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2008.06.1939>
 46. Olsen JR, Robinson CG, El Naqa I, Creach KM, Drzymala RE, Bloch C, et al. Dose-response for stereotactic body radiotherapy in early-stage non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;81(4):e299-303. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2011.01.038>
 47. Takeda A, Kunieda E, Ohashi T, Aoki Y, Koike N, Takeda T. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for oligometastatic lung tumors from colorectal cancer and other primary cancers in comparison with primary lung cancer. *Radiother Oncol.* 2011;101(2):255-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2011.05.033>
 48. Stephans KL, Djemil T, Reddy CA, Gajdos SM, Kolar M, Mason D, et al. A comparison of two stereotactic body radiation fractionation schedules for medically inoperable stage I non-small cell lung cancer: the Cleveland Clinic experience. *J Thorac Oncol.* 2009;4(8):976-82. <http://dx.doi.org/10.1097/JTO.0b013e3181ad5f09>
 49. Janssen S, Dickgreber NJ, Koenig C, Bremer M, Werner M, Karstens JH, et al. Image-guided hypofractionated small volume radiotherapy of non-small cell lung cancer - feasibility and clinical outcome. *Onkologie.* 2012;35(7-8):408-12. <http://dx.doi.org/10.1159/000340064>
 50. van Tinteren H, Hoekstra OS, Smit EF, van den Bergh JH, Schreurs AJ, Stallaert RA, et al. Effectiveness of positron emission tomography in the preoperative assessment of patients with suspected non-small-cell lung cancer: the PLUS multicentre randomised trial. *Lancet.* 2002;359(9315):1388-93. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)08352-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(02)08352-6)
 51. Herder GJ, van Tinteren H, Golding RP, Kostense PJ, Comans EF, Smit EF, et al. Clinical prediction model to characterize pulmonary nodules: validation and added value of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Chest.* 2005;128(4):2490-6. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.128.4.2490>
 52. Scott WJ, Howington J, Feigenberg S, Movsas B, Pisters K; American College of Chest Physicians. Treatment of non-small cell lung cancer stage I and stage II: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest.* 2007;132(3 Suppl):234S-242S.
 53. Verstegen NE, Lagerwaard FJ, Haasbeek CJ, Slotman BJ, Senan S. Outcomes of stereotactic ablative radiotherapy following a clinical diagnosis of stage I NSCLC: comparison with a contemporaneous cohort with pathologically proven disease. *Radiother Oncol.* 2011;101(2):250-4. <http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2011.09.017>
 54. Rutter CE, Corso CD, Park HS, Mancini BR, Yeboa DN, Lester-Coll NH, et al. Increase in the use of lung stereotactic body radiotherapy without a preceding biopsy in the United States. *Lung Cancer.* 2014;85(3):390-4. <http://dx.doi.org/10.1016/j.lungcan.2014.06.013>
 55. Louie AV, Senan S, Patel P, Ferket BS, Lagerwaard FJ, Rodrigues GB, et al. When is a biopsy-proven diagnosis necessary before stereotactic ablative radiotherapy for lung cancer?: A decision analysis. *Chest.* 2014;146(4):1021-8. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.13-2924>
 56. Aziz TM, Saad RA, Glasser J, Jilalhawani AN, Prakash D. The management of second primary lung cancers. A single centre experience in 15 years. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2002;21(3):527-33. [http://dx.doi.org/10.1016/S1010-7940\(02\)00024-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1010-7940(02)00024-6)
 57. Kelsey CR, Clough RW, Marks LB. Local recurrence following initial resection of NSCLC: salvage is possible

- with radiation therapy. *Cancer J*. 2006;12(4):283-8. <http://dx.doi.org/10.1097/00130404-200607000-00006>
58. Bauman JE, Mulligan MS, Martins RG, Kurland BF, Eaton KD, Wood DE. Salvage lung resection after definitive radiation (>59 Gy) for non-small cell lung cancer: surgical and oncologic outcomes. *Ann Thorac Surg*. 2008;86(5):1632-8; discussion 1638-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.athoracsur.2008.07.042>
 59. Chang JY, Liu YH, Zhu Z, Welsh JW, Gomez DR, Komaki R, et al. Stereotactic ablative radiotherapy: a potentially curable approach to early stage multiple primary lung cancer. *Cancer*. 2013;119(18):3402-10. <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.28217>
 60. Kelly P, Balter PA, Rebuena N, Sharp HJ, Liao Z, Komaki R, et al. Stereotactic body radiation therapy for patients with lung cancer previously treated with thoracic radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;78(5):1387-93. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.09.070>
 61. Haasbeek CJ, Lagerwaard FJ, Antonisse ME, Slotman BJ, Senan S. Stage I non-small cell lung cancer in patients aged > or =75 years: outcomes after stereotactic radiotherapy. *Cancer*. 2010;116(2):406-14. <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.24759>
 62. Mahmood S, Bilal H, Faivre-Finn C, Shah R. Is stereotactic ablative radiotherapy equivalent to sublobar resection in high-risk surgical patients with stage I non-small-cell lung cancer? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2013;17(5):845-53. <http://dx.doi.org/10.1093/icvts/ivt262>
 63. Palma D, Visser O, Lagerwaard FJ, Belderbos J, Slotman B, Senan S. Treatment of stage I NSCLC in elderly patients: a population-based matched-pair comparison of stereotactic radiotherapy versus surgery. *Radiother Oncol*. 2011;101(2):240-4. <http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2011.06.029>
 64. Lagerwaard FJ, Versteegen NE, Haasbeek CJ, Slotman BJ, Paul MA, Smit EF, et al. Outcomes of stereotactic ablative radiotherapy in patients with potentially operable stage I non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;83(1):348-53. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2011.06.2003>
 65. Zheng X, Schipper M, Kidwell K, Lin J, Reddy R, Ren Y, et al. Survival outcome after stereotactic body radiation therapy and surgery for stage I non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014;90(3):603-11. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2014.05.055>
 66. ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2015 Jun 2 - Identifier NCT00687986, Trial of Either Surgery or Stereotactic Radiotherapy for Early Stage (IA) Lung Cancer (ROSEL); 2008 May 28 [cited 2015 Apr 13]; [about 6 screens]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00687986>
 67. ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2013 Apr 5 - Identifier NCT00840749, Randomized Study to Compare CyberKnife to Surgical Resection In Stage I Non-small Cell Lung Cancer (STARS); 2009 Feb 7 [cited 2015 Apr 13]; [about 9 screens]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00840749>
 68. Advanced Technology QA Center [Internet]. St. Louis (MO): Washington University in St. Louis School of Medicine. 2011 May 2 - ACOSOG PROTOCOL Z4099; RTOG PROTOCOL 1021, Randomized phase III study of sublobar resection (+/- brachytherapy) versus stereotactic body radiation therapy in high risk patients with stage I non-small cell lung cancer (NSCLC); 2011 May 2 [cited 2015 Apr 13]; [about 2 screens]. Available from: <http://atc.wustl.edu/protocols/rtog/1021/1021.html>
 69. Chang JY, Senan S, Paul MA, Mehran RJ, Louie AV, Balter P, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus lobectomy for operable stage I non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomised trials. *Lancet Oncol*. 2015;16(6):630-7. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)70168-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(15)70168-3)
 70. Guckenberger M, Kestin LL, Hope AJ, Belderbos J, Werner-Wasik M, Yan D, et al. Is there a lower limit of pretreatment pulmonary function for safe and effective stereotactic body radiotherapy for early-stage non-small cell lung cancer? *J Thorac Oncol*. 2012;7(3):542-51. <http://dx.doi.org/10.1097/JTO.0b013e31824165d7>
 71. Stanic S, Paulus R, Timmerman RD, Michalski JM, Barriger RB, Bezjak A, et al. No clinically significant changes in pulmonary function following stereotactic body radiation therapy for early-stage peripheral non-small cell lung cancer: an analysis of RTOG 0236. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014;88(5):1092-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2013.12.050>
 72. Takeda A, Enomoto T, Sanuki N, Handa H, Aoki Y, Oku Y, et al. Reassessment of declines in pulmonary function ≥1 year after stereotactic body radiotherapy. *Chest*. 2013;143(1):130-7. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.12-0207>
 73. Bishawi M, Kim B, Moore WH, Bilfinger TV. Pulmonary function testing after stereotactic body radiotherapy to the lung. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;82(1):e107-10. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2011.01.037>
 74. Stephans KL, Djemil T, Reddy CA, Gajdos SM, Kolar M, Machuzak M, et al. Comprehensive analysis of pulmonary function Test (PFT) changes after stereotactic body radiotherapy (SBRT) for stage I lung cancer in medically inoperable patients. *J Thorac Oncol*. 2009;4(7):838-44. <http://dx.doi.org/10.1097/JTO.0b013e3181a99ff6>
 75. Henderson M, McGarry R, Yiannoutsos C, Fakiris A, Hoopes D, Williams M, et al. Baseline pulmonary function as a predictor for survival and decline in pulmonary function over time in patients undergoing stereotactic body radiotherapy for the treatment of stage I non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;72(2):404-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2007.12.051>
 76. Palma D, Lagerwaard F, Rodrigues G, Haasbeek C, Senan S. Curative treatment of Stage I non-small-cell lung cancer in patients with severe COPD: stereotactic radiotherapy outcomes and systematic review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;82(3):1149-56. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2011.03.005>
 77. Radiation Therapy Oncology Group [Internet]. Philadelphia: RTOG. 2015 Jun 8 - RTOG 0813 Protocol Information, Seamless Phase I/II Study of Stereotactic Lung Radiotherapy (SBRT) for Early Stage, Centrally Located, Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) in Medically Inoperable Patients; 2013 Sep 5 [cited 2015 Apr 13]; [about 10 screens]. Available from: <https://www.rtog.org/ClinicalTrials/ProtocolTable/StudyDetails.aspx?study=0813>
 78. Radiation Therapy Oncology Group [Internet]. Philadelphia: RTOG. 2014 Mar 6 - RTOG 0915 Protocol Information, A Randomized Phase II Study Comparing 2 Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) Schedules for Medically Inoperable Patients with Stage I Peripheral Non-Small Cell Lung Cancer; 2011 Mar 22 [cited 2015 Apr 13]; [about 9 screens]. Available from: <https://www.rtog.org/ClinicalTrials/ProtocolTable/StudyDetails.aspx?study=0915>

Consolidação densa

Dense consolidation

Edson Marchiori^{1,2}, Gláucia Zanetti^{2,3}, Bruno Hochhegger^{4,5}

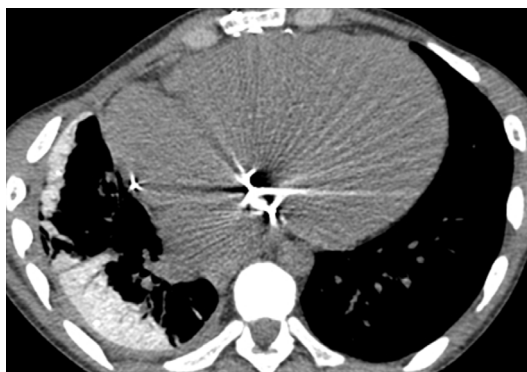


Figura 1 - TC com corte axial das bases pulmonares mostrando aumento do volume cardíaco, pequeno derrame pleural à direita e consolidação densa no lobo inferior do pulmão direito, com broncograma aéreo. O parênquima hepático era também hiperdenso (não mostrado).

Homem de 47 anos, com diagnóstico de miocardiopatia dilatada e taquiarritmia ventricular, apresentou um quadro de tosse seca e dispneia progressiva. Os exames laboratoriais eram normais.

O paciente apresenta basicamente um padrão de consolidação com densidade elevada e cardiomegalia. Consolidação é um dos achados mais comuns em TC de tórax. As consolidações frequentemente têm densidade de partes moles (semelhante à densidade do coração ou fígado). Esse achado é pouco específico, tendo como causa várias doenças. Consolidações podem também ter densidade negativa (gordura), achado em geral característico de pneumonia lipóidica, ou ter densidade elevada (como no caso apresentado). Nas consolidações com densidade aumentada, o diagnóstico diferencial é mais restrito. As doenças que cursam com essa alteração são microlitíase alveolar pulmonar, amiloidose parenquimatosa, talcose, calcificação pulmonar metastática e impregnação por amiodarona. Características clínicas e tomográficas, avaliadas criteriosamente, podem fazer o diagnóstico diferencial.

Na microlitíase alveolar, a dissociação clínico-radiológica chama a atenção, caracterizada por

comprometimento extenso do parênquima pulmonar em paciente oligo ou assintomático. Padrões tomográficos associados que ajudam no diagnóstico são pequenos nódulos densos e calcificações lineares ao longo de septos interlobulares e da superfície pleural. A amiloidose parenquimatosa, em geral, se apresenta com quadro clínico grave, acompanhado de dispneia progressiva. O achado de espessamento nodular de septos interlobulares auxilia no diagnóstico. A talcose pode apresentar achados tomográficos associados semelhantes aos da silicose (pequenos nódulos, massas conglomeradas e nódulos subpleurais). Clinicamente é observada em pacientes que trabalham na indústria do talco ou em usuários de drogas, através de injeção endovenosa de comprimidos que contém talco em sua composição. A calcificação pulmonar metastática é observada em pacientes com hipercalcemia, em geral secundária a insuficiência renal crônica ou a hiperparatireoidismo secundário. Pode ser observada também em pacientes com extensas lesões ósseas líticas. Na TC, um achado associado muito típico é o de nódulos centrolobulares em vidro fosco, mal definidos, com focos centrais de calcificação.

A amiodarona é uma droga amplamente utilizada para o tratamento de taquiarritmias refratárias. A droga contém iodo em sua composição e tende a se acumular em múltiplos órgãos, incluindo fígado e parênquima pulmonar. A impregnação por amiodarona é um dos efeitos adversos mais sérios do uso da droga. Aspectos tomográficos associados que podem sugerir o diagnóstico são cardiomegalia e/ou fígado com densidade aumentada. A associação de consolidação densa com fígado denso em paciente que sabidamente faz uso da droga é diagnóstica e dispensa a realização de biópsia pulmonar.

Leitura recomendada

1. Webb WR, Muller NL, Naidich DP. High-Resolution CT of the Lung. 5th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health; 2015.

1. Universidade Federal Fluminense, Niterói (RJ) Brasil

2. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

3. Faculdade de Medicina de Petrópolis, Petrópolis (RJ) Brasil.

4. Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.

5. Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.

Pneumonia por *Streptococcus pneumoniae* complicada por pericardite purulenta: uma série de casos*

Streptococcus pneumoniae-associated pneumonia
complicated by purulent pericarditis: case series

Catia Cillóniz¹, Ernesto Rangel², Cornelius Barlascini³,
Ines Maria Grazia Piroddi⁴, Antoni Torres¹, Antonello Nicolini⁴

Resumo

Objetivo: Na era dos antibióticos, a pericardite purulenta é uma entidade rara. Entretanto, ainda há relatos de casos da doença, associados a alta mortalidade, muitos deles atribuídos ao diagnóstico tardio. Aproximadamente 40-50% de todos os casos de pericardite purulenta são causados por bactérias gram-positivas, particularmente *Streptococcus pneumoniae*. **Métodos:** Relatamos quatro casos de pneumonia pneumocócica complicada por pericardite, com diferentes características clínicas e níveis de gravidade. **Resultados:** Em três dos quatro casos, a principal complicação foi tamponamento cardíaco. A pesquisa microbiológica (teste de antígeno urinário e cultura de líquido pleural) confirmou o diagnóstico de pneumonia pneumocócica grave complicada por pericardite purulenta. **Conclusões:** Em casos de pneumonia pneumocócica complicada por pericardite, o pronto diagnóstico é de extrema importância para evitar comprometimento hemodinâmico grave. As complicações da pericardite aguda aparecem no início do curso clínico da infecção. As complicações mais graves são tamponamento cardíaco e suas consequências. A antibioticoterapia com pericardiocentese reduz sobremaneira a mortalidade associada à pericardite purulenta.

Descritores: Pneumonia pneumocócica/complicações; Pneumonia pneumocócica/mortalidade; Pericardite/terapia; Tamponamento cardíaco; *Streptococcus pneumoniae*/patogenicidade.

Introdução

A pneumonia adquirida na comunidade associa-se a elevada morbidade e mortalidade em todo o mundo. *Streptococcus pneumoniae* é o principal agente causador desse tipo de pneumonia,^(1,2) sendo responsável por 20-40% dos casos. Embora rara, a pericardite purulenta pode surgir como uma complicação da pneumonia pneumocócica, aumentando significativamente a morbidade e mortalidade, especialmente em pacientes com fatores predisponentes como derrame pericárdico pré-existente, imunossupressão, diabetes mellitus mal controlado, alcoolismo e doenças autoimunes crônicas (artrite reumatoide, por exemplo) e em pacientes com história de cirurgia cardíaca ou trauma torácico.⁽³⁻⁶⁾ A pericardite

purulenta é uma síndrome aguda cujo curso é rápido e cuja taxa de mortalidade é de aproximadamente 100%. Mesmo quando a síndrome é prontamente diagnosticada e tratada, a taxa de mortalidade é de quase 40%; a morte ocorre na maioria das vezes em virtude de tamponamento cardíaco, com ou sem choque séptico e pericardite constritiva.⁽⁶⁾ Apresentamos aqui uma série de casos de pneumonia pneumocócica complicada por pericardite, além de uma breve revisão da literatura.

Nem os relatos de casos nem as imagens que os acompanham contêm qualquer informação que possa ser usada para identificar os pacientes. Os pacientes sobreviventes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido.

*Trabalho realizado no Servicio de Neumología, Hospital Clínic de Barcelona, Ciber de Enfermedades Respiratorias – CIBERES – Instituto de Investigación Biomédica Agustí Pi i Sunyer, Universidad de Barcelona, España; na Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nayarit, Tepic, México; e no Ospedale Generale di Sestri Levante, Sestri Levante, Italia.

1. Servicio de Neumología, Hospital Clínic de Barcelona, Ciber de Enfermedades Respiratorias – CIBERES – Instituto de Investigación Biomédica Agustí Pi i Sunyer, Universidad de Barcelona, España.

2. Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nayarit, Tepic, México.

3. Servizio di Igiene e Sanità Pubblica, Ospedale Generale di Sestri Levante, Sestri Levante, Italia.

4. Servizio di Pneumologia, Ospedale Generale di Sestri Levante, Sestri Levante, Italia.

Endereço para correspondência: Antonello Nicolini. Servizio di Pneumologia, Ospedale Generale di Sestri Levante, via Terzi, 43, 16039, Sestri Levante, Italia.

Tel.: 39 0185 329145. Fax: 39 0185 329121. E-mail: antonellonicolini@gmail.com

Apoio financeiro: Nenhum.

Recebido para publicação em 14/01/2015. Aprovado, após revisão, em 20/05/2015.

Série de casos

Caso 1

Um homem de 48 anos apresentou-se no pronto-socorro com dispneia leve, tosse seca e dor torácica desde a semana anterior. Nas últimas 48 horas, os sintomas haviam piorado, com taquicardia (140 bpm) e aumento da dispneia. O exame físico revelou hipotensão (pressão arterial: 90/60 mmHg) e taquipneia (26 ciclos/min). A ausculta do tórax revelou sinais de derrame pleural à direita. Os dados laboratoriais revelaram elevação acentuada de parâmetros inflamatórios e infecciosos: contagem de leucócitos, $29,10 \times 10^9$ células/l (94,3% de neutrófilos, 2,9% de linfócitos e 2,6% de basófilos); proteína C reativa sérica, 57,3 mg/dl; sódio sérico, 120 mEq/l; potássio sérico, 4,7 mEq/l. A gasometria arterial revelou hipoxemia grave (PaO_2 : 39,4 mmHg; PaCO_2 : 25,2 mmHg; pH: 7,47). A radiografia de tórax revelou opacidades no campo médio e no campo inferior do lobo direito, com aumento da área cardíaca (Figura 1). Iniciou-se antibioticoterapia empírica com ceftriaxona e levofloxacina. O eletrocardiograma revelou ritmo sinusal com elevação difusa do segmento ST. A toracocentese revelou derrame pleural exsudativo [pH: 7,17; glicose: 45 mg/dl; proteína: 38 g/dl; *lactate dehydrogenase* (LDH, desidrogenase láctica): 1.425 UI/l]. A coloração do líquido pleural revelou diplococos gram-positivos. Um dreno torácico foi inserido a fim de drenar o empiema. O paciente relatou algum alívio após a drenagem; no entanto, em virtude do agravamento da insuficiência respiratória e da necessidade de manter uma FiO_2 elevada (80%), foi internado na UTI. Estudos microbiológicos, incluindo antígeno urinário, cultura de escarro e cultura do líquido pleural, apresentaram resultados positivos para *S. pneumoniae* suscetível a penicilina e eritromicina em concentrações inibitórias mínimas ($< 0,25$ µg/ml e $< 0,03$ µg/ml, respectivamente).

O ecocardiograma revelou derrame pericárdico grave (sem sinais de compressão ou prejuízo hemodinâmico) e hipertensão pulmonar leve com regurgitação tricúspide, embora as demais válvulas estivessem funcionando normalmente. A radiografia de tórax realizada no segundo dia de hospitalização revelou um aumento do tamanho do coração e novo infiltrado pulmonar. No quarto dia, foi necessário realizar intubação traqueal, pois houve piora do estado clínico e deterioração da gasometria. O paciente estava

hemodinamicamente instável, o que exigiu medidas agressivas. Foi realizada nova pericardiocentese, por meio da qual foram retirados 480 ml de líquido seropurulento. O estado do paciente melhorou após uma infusão de norepinefrina (0,8 µg/kg por min). Infelizmente, não foi possível estabilizá-lo. No sexto dia, a ultrassonografia torácica revelou perda de volume do hemitórax direito com derrame pleural mínimo. No sétimo dia, foi realizada uma toracotomia exploradora e os achados foram os seguintes: imensa hepatização do pulmão direito; derrame pleural à direita e fibrose; pericardite fibropurulenta com áreas difusas de espessamento pericárdico; tamponamento cardíaco (500 cm³ de líquido purulento). Além disso, a veia cava, veias pulmonares, artérias pulmonares, aorta e pericárdio foram encobertos por uma camada de fibrina; as artérias pulmonares

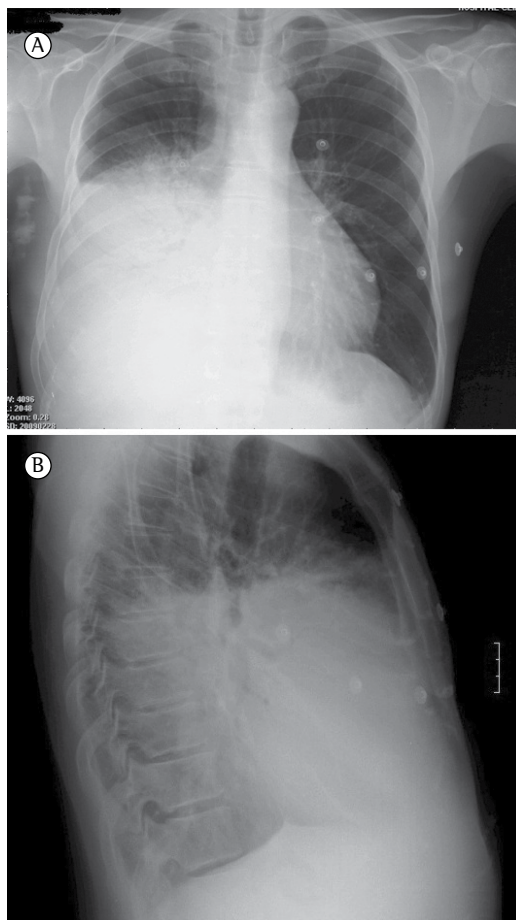


Figura 1 – Radiografia de tórax mostrando uma opacidade no campo médio e no campo inferior do lobo pulmonar direito, além de aumento da área cardíaca, em incidência posteroanterior (imagem superior) e em perfil (imagem inferior).

estavam rígidas e dilatadas. O paciente morreu durante o procedimento. A morte ocorreu em consequência de sepse complicada causada por *S. pneumoniae*, sorotipo 1.

Caso 2

Um homem de 53 anos com pneumonia grave veio transferido de outro hospital. Apresentava gripe com tosse e febre (39,4°C) havia quatro dias, com queixa recente de dispneia e edema progressivo dos membros inferiores. O exame físico revelou hipotensão (pressão arterial: 80/50 mmHg) e taquicardia (140 bpm). A ausculta do tórax revelou murmúrio vesicular diminuído no pulmão direito e crepitações na base pulmonar esquerda. No momento da internação, a radiografia de tórax revelou derrame pleural à direita e a TC revelou derrame pleural à direita com colapso do lobo inferior direito e do lobo médio associado a derrame extenso. Os exames laboratoriais realizados no momento da internação revelaram contagem de leucócitos de $30,2 \times 10^9$ células/l (92% de neutrófilos e 3,6% de linfócitos), contagem de plaquetas de 956×10^9 /l, nível sérico de proteína C reativa de 15,84 mg/dl, concentração de creatinina sérica de 1,32 mg/dl, nível sérico de sódio de 135 mEq/l e nível sérico de potássio de 5,6 mEq/l.

A radiografia de tórax realizada no segundo dia de hospitalização revelou progressão do processo da doença: uma opacidade envolvendo quase todo o pulmão direito e novo aumento da área cardiopericárdica (Figura 2A). O ecocardiograma revelou derrame pericárdico grave que afetava toda a área cardíaca. Por meio de pericardiocentese, foram removidos 640 ml de líquido exsudativo, cuja cultura foi negativa. Realizou-se drenagem pericárdica e torácica; do dreno torácico obteve-se, de maneira estéril, líquido purulento. O exame do líquido pleural revelou pH de 6,95, nível de glicose de 5 mg/dl, proteínas a 47,4 g/l e teor de LDH de 5.347 U/l. Uma nova radiografia de tórax revelou consolidação no pulmão direito, líquido pleural mínimo e área cardíaca normal (Figura 2B). O teste de antígeno pneumocócico urinário foi negativo. A cultura do líquido pleural apresentou resultado positivo para *S. pneumoniae* suscetível a eritromicina, levofloxacina e penicilina. O isolado foi de *S. pneumoniae* sorotipo 1.

O paciente recebeu antibioticoterapia empírica com a associação piperacilina-tazobactam (4,5 g/8 h) e levofloxacina (500 mg duas vezes por

dia durante 5 dias). Como o pneumococo era suscetível a esta última, o paciente continuou a recebê-la. O paciente recebeu alta no décimo segundo dia, após a retirada do dreno pericárdico e do dreno pleural.

Caso 3

Uma mulher de 26 anos, do Bahrein, sem história médica relevante, foi levada ao pronto-socorro. A paciente apresentava tosse com expectoração purulenta, febre e dor torácica. Apresentava também taquipneia (34 ciclos/min), hipotensão (pressão arterial: 85/55 mmHg) e taquicardia (144 bpm). O exame físico revelou crepitações bilaterais nos campos pulmonares inferiores. Os dados laboratoriais foram notáveis em virtude da elevação de parâmetros inflamatórios e infecciosos: contagem de leucócitos, $11 \times$

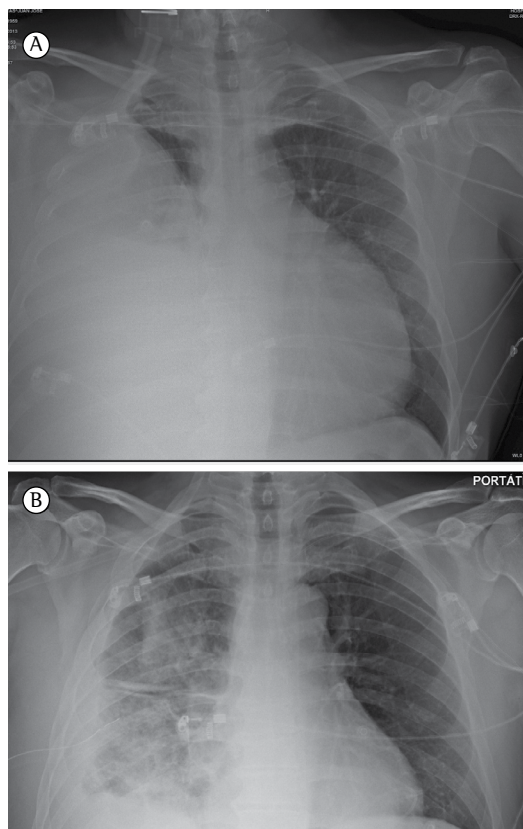


Figura 2 – Radiografia de tórax mostrando uma opacidade envolvendo quase todo o pulmão direito, além de aumento da área cardíaca, antes e depois de drenagem pericárdica e torácica (A e B, respectivamente). Nota-se consolidação no lobo inferior direito, com derrame pleural leve e área cardíaca normal após a drenagem.

10⁹ células/l (68,2% de neutrófilos e 22,3% de linfócitos); contagem de plaquetas, 573 × 10⁹/l; proteína C reativa sérica, 6 mg/dl; sódio sérico, 142 mEq/l; potássio sérico, 3,7 mEq/l; creatinina sérica, 0,83 mg/dl.

A radiografia de tórax revelou aumento da área cardíaca e opacidades pulmonares bilaterais (Figura 3A). O ecocardiograma revelou derrame pericárdico extenso com sinais de tamponamento cardíaco. Realizou-se pericardiocentese, por meio da qual foram retirados 600 cm³ de derrame pericárdico exsudativo. A TC revelou derrame pleural bilateral, derrame pericárdico abundante e opacidades alveolares bilaterais (Figura 3B). A paciente foi internada na UTI. Iniciou-se tratamento de suporte, bem como antibioticoterapia empírica com ceftriaxona (2 g/24 h) e levofloxacina (500 mg duas vezes por dia), além de um anti-inflamatório não esteroide (ibuprofeno). Foi necessário drenar o derrame pericárdico múltiplas vezes. Foram realizados vários testes: cultura do líquido pleural; hemocultura; testes sorológicos para bactérias atípicas e RT-PCR para vírus respiratórios. Além disso, investigou-se a presença de tuberculose (por meio de teste com PPD e de ensaio *enzyme-linked immunospot*). O teste de antígeno pneumocócico urinário foi positivo. Estudos citológicos do derrame pericárdico apresentaram resultados negativos para malignidade.

No terceiro dia após a internação, o estado clínico da paciente piorou e, por conseguinte, iniciou-se tratamento com metilprednisolona (1 mg/kg por dia), que inicialmente suscitou uma resposta promissora (diminuição do nível sérico de proteína C reativa, diminuição da frequência cardíaca e melhora do estado geral). No quinto dia, o estado da paciente deteriorou-se, com aumento do derrame pericárdico. A paciente apresentou agravamento do desconforto respiratório, com aumento da FiO₂ necessária (de 0,24 para 0,60). A drenagem do derrame pleural não resultou em melhora. A paciente necessitou então de intubação e ventilação mecânica. No sétimo dia, apresentou ventilação prejudicada em virtude da diminuição da complacência pulmonar e de dificuldades em manter a oxigenação. Consequentemente, iniciou-se oxigenação por membrana extracorpórea. No entanto, como não houve melhora subsequente nos parâmetros respiratórios, a oxigenação por membrana extracorpórea foi interrompida e a paciente morreu.

Caso 4

Um homem de 57 anos apresentou-se com febre (38,9°C), dor torácica, tosse e dispneia progressiva. O paciente apresentava taquipneia (34 ciclos/min) e taquicardia (134 bpm). A ausculta revelou murmúrio vesicular diminuído em ambas as bases pulmonares, com crepitações à esquerda. A radiografia de tórax revelou opacidades pleurais bilaterais e aumento da área cardíaca (Figura 4A). O ecocardiograma revelou derrame pericárdico moderado que afetava toda a área cardíaca. Por meio de pericardiocentese, foram retirados 250 ml de líquido exsudativo. A TC de tórax revelou pneumonia no lobo inferior esquerdo, derrame pleural bilateral e derrame pericárdico moderado (Figura 4B). Realizou-se toracocentese, por meio da qual foram retirados 1.050 ml de líquido exsudativo. Testes laboratoriais apresentaram os seguintes resultados: contagem de leucócitos, 11,78 × 10⁹ células/l (84,3% de neutrófilos, 4,3%

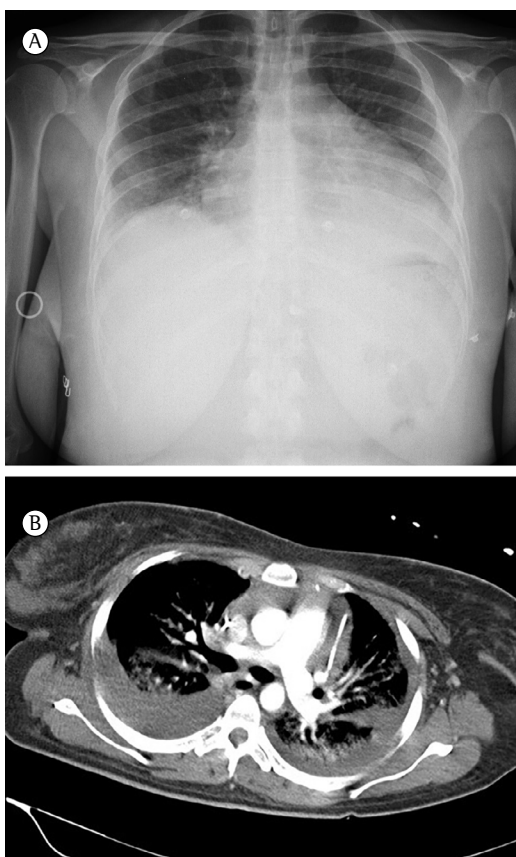


Figura 3 – Em A, radiografia de tórax mostrando aumento da área cardíaca e opacidades pulmonares bilaterais; em B, TC de tórax mostrando derrame pleural bilateral, derrame pericárdico abundante e opacidades alveolares bilaterais.

de linfócitos e 9,1% de monócitos); contagem de plaquetas, $512 \times 10^3/l$; proteína C reativa sérica, 31,27 mg/dl; creatinina sérica, 0,94 mg/dl; sódio sérico, 133 mEq/l; potássio sérico, 3,72 mEq/l. O exame do líquido pleural revelou pH de 7,16, nível de glicose de 4,5 mg/dl, proteínas a 49,1 g/l e teor de LDH de 1.385 U/l. O teste de antígeno pneumocócico urinário foi positivo. A cultura do líquido pleural apresentou resultado positivo para *S. pneumoniae*. O paciente foi tratado durante quatro semanas com amoxicilina-clavulanato (2,2 g/8 h, i.v.) e levofloxacina (500 mg duas vezes por dia), além de um anti-inflamatório não esteroide (ibuprofeno, 800 mg/dia); após o tratamento, houve resolução quase completa das alterações observadas na radiografia e na TC de tórax.

Discussão

Etiologias infecciosas são a causa de apenas 5% de todos os casos de derrame pericárdico.⁽⁶⁾ Na

maioria dos casos, a infecção por *S. pneumoniae* se espalha a partir de um sítio intratorácico, ao passo que a disseminação de *Staphylococcus aureus* é mais frequentemente hematogênica.⁽⁶⁻⁸⁾ A pericardite pneumocócica é uma síndrome rara. Até onde sabemos, foram relatados apenas 20 casos entre 1980 e 2010, e a prevalência da síndrome é semelhante em todas as faixas etárias.⁽⁸⁻¹⁰⁾ Antes do advento da antibioticoterapia, a infecção pneumocócica era a causa mais comum de pericardite purulenta. O fato de que não mais o seja é possivelmente reflexo da eficácia do tratamento com penicilina.⁽¹¹⁾ A mortalidade permanece elevada em casos de pericardite pneumocócica, mesmo quando os pacientes recebem terapia agressiva de longa duração.^(11,12) A pericardite deve ser considerada uma complicação possível em infecções pneumocócicas.⁽¹³⁾ O tamponamento cardíaco é a mais perigosa e comum complicação da pericardite pneumocócica; pode ser fatal, especialmente quando seu diagnóstico é tardio.⁽¹⁴⁻¹⁸⁾ Quando há sinais de infecção e a radiografia de tórax mostra um aumento da área cardíaca, a ecocardiografia é obrigatória. A aspiração do líquido purulento por meio de pericardiocentese facilita o diagnóstico.⁽¹⁵⁾ Derrame pericárdico recorrente ou pericardite constrictiva exigem drenagem pericárdica ou pericardiectomia.⁽¹⁴⁻¹⁸⁾ Em pacientes com pericardite, é possível identificar o agente causador por meio de testes de antígeno pneumocócico urinário.^(19,20) Em estudos recentes, tem-se empregado a análise molecular do líquido pericárdico para esse fim.⁽¹⁹⁾ O tratamento da pericardite pneumocócica consiste em terapia antimicrobiana prolongada (durante pelo menos 4 semanas)⁽¹⁴⁾ e pericardiocentese.⁽¹⁵⁾ Quando se usa a antibioticoterapia associada à pericardiocentese, pode-se reduzir a mortalidade para 20% ou menos. As complicações da pericardite aguda aparecem tipicamente no início de seu curso clínico.⁽¹⁶⁾

Cada um dos casos em nossa série apresentou características clínicas e níveis de gravidade diferentes. Em três dos quatro casos, a principal complicação foi tamponamento cardíaco. A baixa especificidade dos sintomas dificulta o diagnóstico clínico precoce. Infelizmente, o diagnóstico é muitas vezes feito depois que a doença já resultou em grave prejuízo hemodinâmico.^(12,13,16) O uso da pericardiocentese para remover o excesso de líquido do saco pericárdico e a administração da antibioticoterapia adequada são de suma

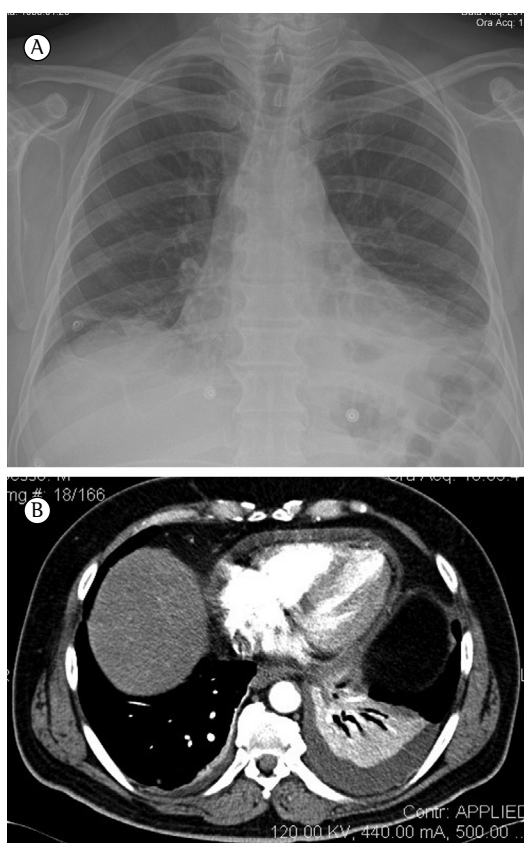


Figura 4 – Em A, radiografia de tórax mostrando opacidades pleurais bilaterais e aumento da área cardíaca; em B, TC de tórax mostrando uma opacidade no lobo inferior esquerdo, com derrame pleural bilateral moderado.

importância para reduzir a mortalidade associada à pericardite purulenta.^(11,15,21,22)

Em suma, nossa série de casos demonstra que, apesar dos avanços no diagnóstico e no tratamento, a pericardite purulenta continua a ser uma complicação grave da infecção por *S. pneumoniae*.⁽²³⁾ Portanto, o diagnóstico de pericardite purulenta por *S. pneumoniae* deve ser prontamente considerado e investigado em pacientes com deterioração clínica e melhora insatisfatória durante a terapia convencional.

Referências

- File TM Jr. Streptococcus pneumoniae and community-acquired pneumonia: a cause for concern. Am J Med. 2004;117 Suppl 3A:39S-50S. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2004.07.007>
- Mandell LA. Spectrum of microbial etiology of community-acquired pneumonia in hospitalized patients: Implications for selection of the population for enrolment in clinical trials. Clin Infect Dis. 2008;47 Suppl 3:S189-92. <http://dx.doi.org/10.1086/591403>
- Tan TQ, Mason EO Jr, Wald ER, Barson WJ, Schutze GE, Bradley JS, et al. Clinical characteristics of children with complicated pneumonia caused by Streptococcus pneumoniae. Pediatrics. 2002;110(1 Pt 1):1-6. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.110.1.1>
- Hästbacka J, Kolho E, Pettilä V. Purulent pneumococcal pericarditis: a rarity in the antibiotic era. J Crit Care. 2002;17(4):251-4. <http://dx.doi.org/10.1053/jcrc.2002.36758>
- Kan B, Ries J, Normark BH, Chang FY, Feldman C, Ko WC, et al. Endocarditis and pericarditis complicating pneumococcal bacteraemia, with special reference to the adhesive abilities of pneumococci: results from a prospective study. Clin Microbiol Infect. 2006;12(4):338-44. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2006.01363.x>
- Ferreira dos Santos L, Moreira D, Ribeiro P, Rodrigues B, Correia E, Nunes L, et al. Purulent pericarditis: a rare diagnosis. Rev Port Cardiol. 2013;32(9):721-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.repce.2013.10.010>
- Koster N, Narmi A, Anand K. Bacterial pericarditis. Am J Med. 2009;122(5):e1-2. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2008.11.012>
- Feinstein Y, Falup-Pecurariu O, Mitrica M, Berezin EN, Sini R, Krimko H, et al. Acute pericarditis caused by Streptococcus pneumoniae in young infants and children: three case reports and a literature review. Int J Infect Dis. 2010;14(2):e175-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2009.03.033>
- Go C, Asnis DS, Saltzman H. Pneumococcal pericarditis since 1980. Clin Infect Dis. 1998;27(5):1338-40. <http://dx.doi.org/10.1086/517730>
- Vindas-Cordero JP, Sands M, Sanchez W. Austrian's triad complicated by suppurative pericarditis and cardiac tamponade: a case report and review of the literature. Int J Infect Dis. 2009;13(1):e23-5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2008.04.005>
- Tatli E, Buyuklu M, Altun A. An unusual complication of pneumococcal pneumonia: acute tamponade due to purulent pericarditis. Int J Cardiol. 2007;119(1):e1-3. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2007.02.042>
- Rubin RH, Moellering RC Jr. Clinical microbiologic, and therapeutic aspects of purulent pericarditis. Am J Med. 1975;59(1):68-78. [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343\(75\)90323-X](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343(75)90323-X)
- Majid AA, Omar A. Diagnosis and management of purulent pericarditis. Experience with pericardiectomy. J Thorac Cardiovasc Surg. 1991;102(3):413-7.
- Inkster T, Khanna N, Diggie M, Sonecki P. Diagnosis of pneumococcal pericarditis using antigen testing and polymerase chain reaction. Scan J Infect Dis. 2010;42(10):791-3. <http://dx.doi.org/10.3109/00365548.2010.486002>
- Cakir O, Gurkan F, Balci AE, Eren N, Dikici B. Purulent pericarditis in childhood: ten years of experience. J Pediatr Surg. 2002;37(10):1404-8. <http://dx.doi.org/10.1053/jpsu.2002.35401>
- Sagrìstà-Sauleda J, Barrabès JA, Permanyer-Miralda G, Soler-Soler J. Purulent pericarditis: review of a 20-year experience in a general hospital. J Am Coll Cardiol. 1993;22(6):1661-5. [http://dx.doi.org/10.1016/0735-1097\(93\)90592-O](http://dx.doi.org/10.1016/0735-1097(93)90592-O)
- Geri G, Dupeux S, Pouchot J. Pneumococcal purulent pericarditis. Rev Med Interne. 2008;29(7):568-72. <http://dx.doi.org/10.1016/j.revmed.2007.11.012>
- Thébaud B, Sidi D, Kachaner J. Purulent pericarditis in children: a 15 year-experience [Article in French]. Arch Pediatr. 1996;3(11):1084-90. [http://dx.doi.org/10.1016/S0929-693X\(96\)89513-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0929-693X(96)89513-3)
- Nakagawa C, Kasahara K, Yonekawa S, Ogawa T, Kutsuna S, Maeda K, et al. Purulent pericarditis due to Streptococcus pneumoniae diagnosed by pneumococcal urinary antigen assay and 16S rDNA sequence of the pericardial fluid. Inter Med. 2010;49(15):1653-6. <http://dx.doi.org/10.2169/internalmedicine.49.3245>
- Le Monnier A, Carbonnelle E, Zahar JR, Le Bourgeois M, Abachin E, Quesne G, et al. Microbiological diagnosis of empyema in children: comparative evaluations by culture, polymerase chain reaction, and pneumococcal antigen detection in pleural fluids. Clin Infect Dis. 2006;42(8):1135-40. <http://dx.doi.org/10.1086/502680>
- Cheatham JE Jr, Grantham RN, Peyton MD, Thompson WM, Luckstead EF, Razook JD, et al. Hemophilus influenzae purulent pericarditis in children: diagnosis and therapeutic considerations. J Thorac Cardiovasc Surg. 1980;79(6):933-6.
- Simony CF, Malham M, Kanstrup J, Wojtek P, Lynggaard F, Andersen S. Lifesaving pericardiocentesis due to purulent pericarditis with growth of Gram-negative rods in an immune-competent Inuit male. Int J Emerg Med. 2014;7:21. <http://dx.doi.org/10.1186/s12245-014-0021-8>
- Parikh SV, Memon N, Echols M, Shah J, McGuire DK, Keeley EC. Purulent pericarditis: report of 2 cases and review of the literature. Medicine (Baltimore). 2009;88(1):52-65. <http://dx.doi.org/10.1097/MD.0b013e318194432b>

Imagens em Pneumologia

Embolia pulmonar por cimento ósseo

Pulmonary cement embolism

Manuel Lessa Ribeiro Neto¹, Marcel Lima Albuquerque¹,
Daniela Barboza Santos Cavalcante¹, João Ricardo Maltez de Almeida²

Uma paciente de 74 anos de idade, submetida à fixação de coluna com vertebroplastia (injeção de cimento de polimetilmetacrilato) devido a fraturas osteoporóticas há três anos, apresentava história de dispneia aos esforços há um mês. Sua pressão sanguínea era de 164/90 mmHg. Seu eletrocardiograma era normal, e a gasometria

arterial não indicou hipoxemia. Os níveis de peptídeo natriurético cerebral e de troponina I eram normais (65,5 pg/ml e < 0,01 ng/ml, respectivamente). A ultrassonografia com Doppler das extremidades inferiores não indicou trombose venosa profunda, e a ecocardiografia indicou disfunção diastólica do ventrículo esquerdo (grau 1) sem anormalidades no lado direito. A TC de tórax mostrou cimento de polimetilmetacrilato embolizado no sistema ázigos e nas artérias pulmonares (Figuras 1 e 2, respectivamente). Foi iniciada a anticoagulação.

Embora a embolia pulmonar por cimento ósseo (EPCO) seja uma complicação já conhecida da vertebroplastia, sua incidência exata permanece controversa, variando entre 2,1%, em um estudo retrospectivo,⁽¹⁾ e 24,0%, em um estudo prospectivo.⁽²⁾ Segundo o primeiro estudo,⁽¹⁾ todos os pacientes com EPCO permaneceram assintomáticos no primeiro ano de seguimento; o segundo estudo relatou que a maioria dos êmbolos eram pequenos e periféricos.⁽²⁾ Entretanto, sintomas podem se desenvolver, e já foram descritos eventos fatais.⁽²⁾

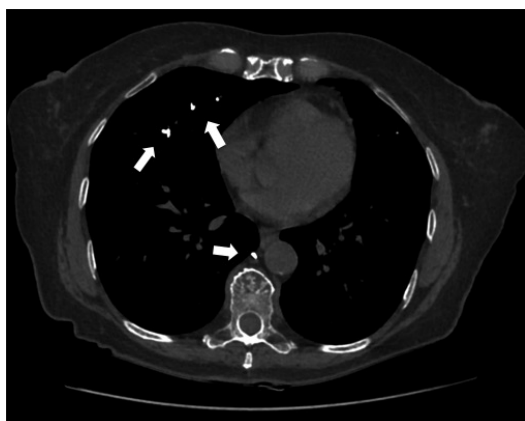


Figura 1 - TC axial. As setas brancas indicam o polimetilmetacrilato embolizado no sistema ázigos e nas artérias pulmonares.

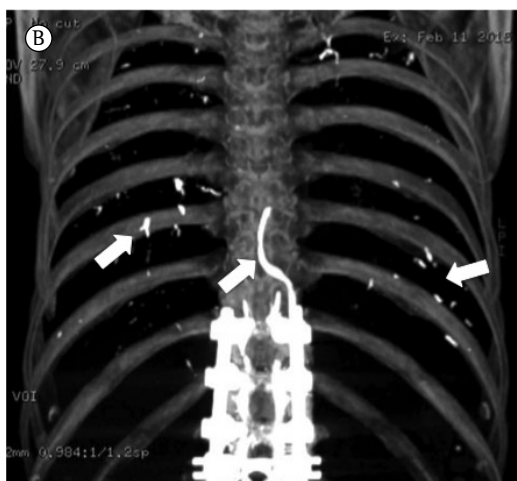


Figura 2 - TC reconstruída com projeção de intensidade máxima tridimensional no plano oblíquo sagital (em A) e no plano coronal (em B). As setas brancas indicam material de alta atenuação, correspondente ao polimetilmetacrilato no plexo venoso paravertebral, estendendo-se dentro da veia hemiázigos e embolizado na direção dos vasos pulmonares.

1. Serviço de Medicina Respiratória, Hospital Córdio Pulmonar, Salvador (BA) Brasil.

2. Serviço de Bioimagem, Hospital Córdio Pulmonar, Salvador (BA) Brasil.

Em uma revisão sistemática, Krueger et al.⁽³⁾ não identificaram uma estratégia de manejo ideal, mas concluíram que os pacientes com EPCO e embolias periféricas sintomáticas deveriam receber anticoagulação plena por seis meses.

Leituras recomendadas

1. Venmans A, Lohle PN, van Rooij WJ, Verhaar HJ, Mali WP. Frequency and outcome of pulmonary polymethylmethacrylate embolism during percutaneous vertebroplasty. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2008;29(10):1983-5. <http://dx.doi.org/10.3174/ajnr.A1269>
2. Kim YJ, Lee JW, Park KW, Yeom JS, Jeong HS, Park JM, et al. Pulmonary cement embolism after percutaneous vertebroplasty in osteoporotic vertebral compression fractures: incidence, characteristics, and risk factors. *Radiology* 2009;251(1):250-9. <http://dx.doi.org/10.1148/radiol.2511080854>
3. Krueger A, Bliemel C, Zettl R, Ruchholtz S. Management of pulmonary cement embolism after percutaneous vertebroplasty and kyphoplasty: a systematic review of the literature. *Eur Spine J*. 2009;18(9):1257-65. <http://dx.doi.org/10.1007/s00586-009-1073-y>

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 JL, Souza FJFB, Moreira JS. Eficácia imediata do formoterol em DPOC com pobre reversibilidade [resumo]. *J Bras Pneumol.* 2006;32 Supl 5:S219.

Capítulos de livros

4. Queluz T, Andres G. Goodpasture's syndrome. In: Roitt IM, Delves PJ, editors. *Encyclopedia of immunology*. London: Academic Press; 1992. p. 621-3.

Teses

5. Martinez TY. Impacto da dispnéia e parâmetros funcionais respiratórios em medidas de qualidade de vida relacionada a saúde de pacientes com fibrose pulmonar idiopática [tese]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; 1998.

Artigos publicados na internet

6. Abood S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. *Am J Nurs [serial on the Internet]*. 2002 [cited 2002 Aug 12];102(6):[about 3 p.]. Available from: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm>

Homepages/endereços eletrônicos

7. Cancer-Pain.org [homepage on the Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc., c2000-01 [updated 2002 May 16; cited 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.cancer-pain.org/>

Outras situações

Situações não contempladas pelas Instruções aos Autores deverão seguir as recomendações contidas em *International Committee of Medical Journal Editors. Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals. Updated February 2006*. Disponível em <http://www.icmje.org/>.

Toda correspondência deve ser enviada para:

Prof. Dr. Rogério Souza

Editor-Chefe do Jornal Brasileiro de Pneumologia

SCS - Quadra 01 - Bloco K - salas 203/204 -

Ed. Denasa. Asa Sul - Brasília/DF - 70398-900.

Telefones/Fax: 0xx61-3245-1030,

0xx61-3245-6218, 0800 61 62 18

Email do Jornal Brasileiro de Pneumologia:

jpnemo@jornaldepneumologia.com.br

(Assistente Editorial - Luana Campos)

Estaduais da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia

ASSOCIAÇÃO ALAGOANA DE DOENÇAS DO TÓRAX

Presidente: Anatercia Passos Cavalcanti
Secretária: Seli Almeida
Endereço: Rua Walfrido Rocha 225 - Jatiuca
CEP: 57.036-800 - Maceió – AL
Telefone: (82)33266618 Fax: (82)3235-3647
Email: sociedadealagoana.dt@gmail.com

ASSOCIAÇÃO CATARINENSE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Presidente: Alberto Chterpensque
Secretário: Camilo Fernandes
Endereço: Rodovia SC, 401 Km 4 – 3854 - Saco Grande
CEP: 88.032 - 005 - Florianópolis – SC
Telefone: (48)32310314
E-mail: acapti@acapti.org.br | site: www.acapti.org.br

ASSOCIAÇÃO DE PNEUMOLOGIA E CIRURGIA TORÁCICA DO ESTADO DO RIO GRANDE DO NORTE

Presidente: Sérvulo Azevedo Dias Junior
Secretário: Felipe Costa de Andrade Marinho
Endereço: Rua Coronel Auris Coelho, 235 - 2º ANDAR
Hospital do Coração
CEP: 59.020-090 - Natal – RN
Telefone: (84)4009-2030 - (84)9196-4800
E-mail: sopern.sbpt@gmail.com

ASSOCIAÇÃO MARANHENSE DE PNEUMOLOGIA E CIRURGIA TORÁCICA

Presidente: Maria do Rosário da Silva Ramos Costa
Secretária: Denise Maria Costa Haidar
Endereço: Travessa do Pimenta, 46 - Olho D'Água
CEP: 65.065-340 - São Luís – MA
Telefone: (98)3226-4074 | Fax: (98)3231-1161
E-mail: rrcosta2904@gmail.com

ASSOCIAÇÃO PARAENSE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Presidente: Carlos Augusto Abreu Albério
Secretária: Márcia Cristina Corrêa Vasconcelos
Endereço: Faculdade de Medicina - Praça Camilo Salgado - 1 - Umarizal
CEP: 66050-060 - Belém – PA
Tel: (91)8115-5048
E-mail: ca.alberio@uol.com.br

SOCIEDADE AMAZONENSE DE PNEUMOLOGIA E CIRURGIA TORÁCICA

Presidente: Evandro de Azevedo Martins
Secretária: Clio da Rocha Monteiro Heidrich
Endereço: Av. Joaquim Nabuco, 1359 Centro
Hospital Beneficente Portuguesa - Setor Cirurgia Torácica
CEP: 69020030- Manaus – AM
Telefone: (92)3234-6334
E-mail: aapctmanaus@gmail.com

SOCIEDADE BRASILENSE DE DOENÇAS TORÁCICAS

Presidente: Eduardo Felipe Barbosa Silva
Secretário: Benedito Francisco Cabral Jr
Endereço: Setor de Clubes Sul, Trecho 3, Conj. 6
CEP: 70.200-003 - Brasília – DF
Tel/fax: (61)3245-8001
E-mail: sbdt@ambr.org.br | doencastoracicas.com.br/sociedade/

SOCIEDADE CEARENSE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Presidente: Filadélfia Passos Rodrigues Martins
Secretária: Micheline Aquino de Paiva
Endereço: Av. Dom Luis, 300, sala 1122, Aldeota
CEP: 60160-230 - Fortaleza – CE
Telefone: (85)3087-6261 - 3092-0401
E-mail: assessoria@scpt.org.br | www.scpt.org.br

SOCIEDADE DE PNEUMOLOGIA DA BAHIA

Presidente: Margarida Célia Lima Costa Neves
Secretária: Nélia Claudia Araújo
Endereço: Av. Oceânica, 551 - Ed. Barra Center - sala 112 - Barra
CEP: 40.160-010 - Salvador – BA
Tel/fax: (71)3264-2427
E-mail: spba@terra.com.br | www.pneumobahia.com.br

SOCIEDADE DE PNEUMOLOGIA DO ESPÍRITO SANTO

Presidente: Cílea Aparecida Victória Martins
Secretária: Karina Tavares Oliveira
Endereço: Rua Eurico de Aguiar, 130, Sala 514 –Ed. Blue Chip
Praia do Campo
CEP: 29.055-280 - Vitória – ES
Telefone: (27)3345-0564 Fax: (27)3345-1948
E-mail: cileas38@hotmail.com

SOCIEDADE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA DO MATO GROSSO

Presidente: Ayrces Benedita Duarte dos Anjos Pivetta
Secretário: Paulo Cesar da Silva Neves
Endereço: Av. Érico Preza, 1275 Res. Alphaville
Rua das Mangabas 1440 - Jardim Itália
CEP: 78060-758- Cuiabá – MT
Telefone: (65)99779367
E-mail: dpivetta@terra.com.br

SOCIEDADE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA DO MATO GROSSO DO SUL

Presidente: Angela Maria Dias de Queiroz
Secretária: Lilian Andries
Endereço: Rua Dr. Arthur Jorge nº 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⁾



*outras apresentações disponíveis



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

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 2015/2016

NACIONAIS

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

ATS 2016

Data: 13-18 de Maio de 2016

Local: San Francisco/CA-USA

Informações: www.thoracic.org

SEPAR 2016

Data: 10-13 de Junho de 2016

Local: Granada/Espanha

Informações: www.separ.es

ALAT 2016

Data: 06-09 de Julho de 2016

Local: Centro de Convenções Casa Piedra,
Santiago/Chile

Informações: <https://www.congresosalat.org/>

ERS 2016

Data: 03-07 de Setembro de 2016

Local: Londres, Reino Unido

Informações: www.ersnet.org

CHEST 2016

Data: 22 a 26 de outubro de 2016

Local: Los Angeles/CA-USA

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

