



Jornal Brasileiro de **Pneumologia**
www.jbp.org.br

Volume 41, Número 5
setembro | outubro
2015

DESTAQUE

**40 anos do
Jornal Brasileiro
de Pneumologia**

**Atualização no
diagnóstico e
tratamento da fibrose
pulmonar idiopática**

**Terapia inalatória em
ventilação mecânica**

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 5, p. 397-486 setembro/outubro 2015

EDITOR CHEFE

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

CONSELHO EDITORIAL

Alberto Cukier - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP
 Ana C. Krieger - New York School of Medicine, New York - USA
 Ana Luiza Godoy Fernandes - Universidade Federal de São Paulo, São Paulo - SP
 Antonio Segorbe Luis - Universidade de Coimbra, Coimbra - Portugal
 Brent Winston - Department of Critical Care Medicine, University of Calgary, Calgary - Canada
 Carlos Alberto de Assis Viegas - Universidade de Brasília, Brasília - DF
 Carlos Alberto de Castro Pereira - Universidade Federal de São Paulo, São Paulo - SP
 Carlos M. Luna - Hospital de Clínicas, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires - Argentina
 Carmen Sílvia 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
 Emilio 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 Emergencia, 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 Martinez - 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 Saskatoon, 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

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



INDEX COPERNICUS
 INTERNATIONAL





SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Secretaria: SCS Quadra 01, Bloco K, Asa Sul, salas 203/204. Edifício Denasa, CEP 70398- 900 Brasília - DF, Brasil.

Telefone (55) (61) 3245- 1030/ 0800 616218. Site: www.sbpt.org.br.

E- mail: sbpt@sbpt.org.br

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

Diretoria da SBPT (Biênio 2015-2016):

Presidente: Dr. Renato Maciel - MG

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

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

Diretor Financeiro: Dr. Saulo Maia Davila Melo - SE

Diretor Científico: Miguel Abidon Aide - RJ

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

Diretor de Comunicação: Simone Chaves Fagundes - RS

Presidente do Congresso SBPT 2016: Marcus Barreto Conde - RJ

Presidente Eleito (Biênio 2017/2018): Fernando Luiz Cavalcanti Lundgren - PE

Presidente do Conselho Deliberativo: Jairo Sponholz Araújo - PR

CONSELHO FISCAL (Biênio 2015-2016)

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

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

COORDENADORES DOS DEPARTAMENTOS DA SBPT:

Ações Programáticas - Alcindo Cerci Neto - PR

Cirurgia Torácica - Darcy Ribeiro Pinto Filho - RS

Distúrbios Respiratórios do Sono - Marcelo Fouad Rabahi - GO

Endoscopia Respiratória - Mauro Musa Zamboni - RJ

Função Pulmonar - João Marcos Salge - SP

Imagem - Bruno Hochegger - RS

Patologia Pulmonar - Ester Nei Aparecida Martins Coletta - SP

Pesquisa Clínica - Oliver Augusto Nascimento - SP

Pneumologia Pediátrica - Paulo Cesar Kussek - PR

Residência Médica - Alberto Cukier - SP

COORDENADORES DAS COMISSÕES CIENTÍFICAS DA SBPT:

Asma - Emilio Pizzichini - SC

Câncer Pulmonar - Teresa Yae Takagaki - SP

Circulação Pulmonar - Carlos Viana Poyares Jardim - SP

Doença Pulmonar Avançada - Dagoberto Vanoni de Godoy - RS

Doenças Intersticiais - José Antônio Baddini Martinez - SP

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

DPOC - Roberto Stirbulov - SP

Epidemiologia - Frederico Leon Arrabal Fernandes - SP

Fibrose Cística - Marcelo Bicalho de Fuccio - MG

Infecções Respiratórias e Micoses - Mauro Gomes - SP

Pleura - Roberta Karla Barbosa de Sales - SP

Relações Internacionais - José Roberto de Brito Jardim - SP

Tabagismo - Luiz Carlos Corrêa da Silva - RS

Terapia Intensiva - Marco Antônio Soares Reis - MG

Tuberculose - Fernanda Carvalho de Queiroz Mello - RJ

SECRETARIA ADMINISTRATIVA DO JORNAL BRASILEIRO DE PNEUMOLOGIA

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

Assistente Editorial: Luana Maria Bernardes Campos.

E-mail: jpnemo@jornaldepneumologia.com.br

Tiragem: 3500 exemplares | **Tamanho:** 18 × 26,5 cm

Distribuição: Gratuita para sócios da SBPT e bibliotecas

Impresso em papel livre de ácidos

APOIO:

Ministério da
Educação

Ministério da
Ciência, Tecnologia
e Inovação



Expediente



Jornal Brasileiro de Pneumologia

Publicação Bimestral

Bras Pneumol. v.41, número 5, p. 397-486 setembro/outubro 2015

EDITORIAL

397 - Jornal Brasileiro de Pneumologia: quarenta anos de história

Manuel Lopes dos Santos

398 - Jornal Brasileiro de Pneumologia: 40 anos de tradição

Nelson Morrone

399 - Jornal de Pneumologia 1995-1998

Carlos Alberto de Castro Pereira

400 - Gratidão pelo Jornal de Pneumologia que vivi

Thais Helena Abrahão Thomaz Queluz

401 - O JBP que vivi

Geraldo Lorenzi-Filho

402 - O Jornal Brasileiro de Pneumologia que eu vivi

José Baddini-Martinez

403 - O JBP que vivi

Carlos Roberto Ribeiro Carvalho

404 - Os próximos 40 anos

Rogério Souza

ARTIGOS ORIGINAIS

405 - Estudio sobre la técnica inhalatoria en pacientes asmáticos: diferencias entre pacientes pediátricos y adultos

Pablo Manríquez, Ana María Acuña, Luis Muñoz, Alvaro Reyes

410 - Valor diagnóstico da punção aspirativa por agulha guiada por ultrassom endobrônquico em diferentes doenças pulmonares

Mediha Gonenc Ortakoylu, Sinem Iliaz, Ayse Bahadir, Asuman Aslan, Raim Iliaz, Mehmet Akif Ozgul, Halide Nur Urer

415 - Sarcopenia na DPOC: relação com a gravidade e o prognóstico da DPOC

Tatiana Munhoz da Rocha Lemos Costa, Fabio Marcelo Costa, Carolina Aguiar Moreira, Leda Maria Rabelo, César Luiz Boguszewski, Victória Zeghbi Cochenski Borba

422 - Resistência e reatância do sistema respiratório por oscilometria de impulso em indivíduos obesos

Cláudio Gonçalves de Albuquerque, Flávio Maciel Dias de Andrade, Marcus Aurélio de Almeida Rocha, Alina Farias França de Oliveira, Waldemar Ladosky, Edgar Guimarães Victor, José Ângelo Rizzo

427 - Função pulmonar e hipertrofia ventricular esquerda em obesos mórbidos candidatos a cirurgia bariátrica

Paulo de Tarso Müller, Hamilton Domingos, Luiz Armando Pereira Patusco, Gabriel Victor Guimarães Rapello



Jornal Brasileiro de Pneumologia

Publicação Bimestral

J Bras Pneumol. v.41, número 5, p. 397-486 setembro/outubro 2015

433 - Depressão, ansiedade, estresse e motivação em fumantes durante o tratamento para a cessação do tabagismo

Maritza Muzzi Cardozo Pawlina, Regina de Cássia Rondina, Mariano Martinez Espinosa, Clóvis Botelho

440 - Fatores preditivos para apneia obstrutiva do sono em pacientes em avaliação pré-operatória de cirurgia bariátrica e encaminhados para polissonografia em um laboratório do sono

Ricardo Luiz de Menezes Duarte, Flavio José Magalhães-da-Silveira

COMUNICAÇÃO BREVE**449 - Medidas de controle dispensadas a contatos ≤ 15 anos de casos índices com tuberculose pulmonar ativa**

Cláudia Di Lorenzo Oliveira, Angelita Cristine de Melo, Lílian Ruth Silva de Oliveira, Emerson Lopes Froede, Paulo Camargos

ARTIGO DE REVISÃO**454 - Atualização no diagnóstico e tratamento da fibrose pulmonar idiopática**

José Baddini-Martinez, Bruno Guedes Baldi, Cláudia Henrique da Costa, Sérgio Jezler, Mariana Silva Lima, Rogério Rufino

467 - Terapia inalatória em ventilação mecânica

Juçara Gasparetto Maccari, Cassiano Teixeira, Marcelo Basso Gazzana, Augusto Savi, Felipe Leopoldo Dexheimer-Neto, Marli Maria Knorst

RELATO DE CASO**473 - Aspergilose pulmonar invasiva aguda, logo após exposição ocupacional a água poluída barrenta, em indivíduo previamente saudável**

Vikas Pilaniya, Kamal Gera, Rajesh Gothi, Ashok Shah

CARTA AO EDITOR**478 - Fibroelastose pleuroparenquimatosa idiopática: achados incidentais em uma paciente com suspeita de pneumonia**

Gaetano Rea, Venerino Poletti, Carlo Iadevaia, Marialuisa Bocchino, Gennaro Mazzarella

480 - BCGite: Uma complicação rara da terapia intravesical com BCG

Maria João Oliveira, Daniel Vaz, Aurora Carvalho, Rosário Braga, Raquel Duarte

482 - Bronquiectasia por imunodeficiência comum variável

Paulo Henrique do Amor Divino, José Henrique de Carvalho Basilio, Renato Moraes Alves Fabbri, Igor Polônio Bastos, Wilma Carvalho Neves Forte

EDUCAÇÃO CONTINUADA: IMAGEM**484 - Cistos pulmonares difusos**

Edson Marchiori, Gláucia Zanetti, Bruno Hochegger

EDUCAÇÃO CONTINUADA: METODOLOGIA CIENTÍFICA**485 - O que realmente significa o valor-p?**

Juliana Carvalho Ferreira, Cecília Maria Patino

IMAGENS EM PNEUMOLOGIA**486 - Exclusão pulmonar direita em tromboembolismo pulmonar maciço**

Rodrigo Abensur Athanazio, Samia Zahi Rached



Jornal Brasileiro de Pneumologia: quarenta anos de história

Manuel Lopes dos Santos

Editor-Chefe do Jornal de Pneumologia: 1975-1976.

A Sociedade Brasileira de Pneumologia, fundada em 1974, tinha, entre outros objetivos, divulgar a especialidade, os intercâmbios de novos conhecimentos e publicar a produção científica dos pneumologistas. Para tanto, foi criado o Jornal de Pneumologia, que teria que ter no seu bojo alto teor técnico-científico, visando uma posterior indexação como revista científica. Coube a mim ser o primeiro Diretor do Jornal. É fácil de imaginar as dificuldades a serem vencidas para sua publicação: a falta de recursos econômicos, a dificuldade de comunicação e a inexistência da informática. Outro problema a ser vencido era o material a ser publicado. Para termos uma ideia da dificuldade, parafraseio o meu editorial publicado no volume 2, número 4⁽¹⁾:

“Os três números já publicados deram personalidade à Revista, que adquiriu forma de um periódico de alto teor técnico. Entretanto, parece que nossos colegas pneumologistas não gostam de publicar. Este número é novamente eminentemente paulista. Esperamos que o Congresso de Salvador os entusiasme a escrever e publicar, prestigiando a nossa revista, e que o novo Diretor não tenha dificuldade de material científico para a impressão nem necessidade de justificar o aparente bairrismo do órgão de divulgação da Sociedade Brasileira de Pneumologia.”

Hoje, o Jornal Brasileiro de Pneumologia foi muito além dos seus objetivos originais. O Jornal é indexado na plataforma SciELO e no PubMed/MEDLINE, lido e referido por aqueles que se interessam pela ciência pneumológica. Os diversos Diretores/Editores que me seguiram conseguiram, apesar de muito trabalho, torná-lo um veículo de ampla divulgação com muita eficiência.

O Jornal Brasileiro de Pneumologia comemora os 40 anos de edição em 2015. Parabéns! Como disse o poeta: “Valeu a pena? Tudo vale a pena se a alma não é pequena.”^a

REFERÊNCIAS

1. Santos ML. [Editorial in Portuguese, no title]. J Pneumol. 1976;2(4):2.

^a Do “Mar Português” de Fernando Pessoa.



Jornal Brasileiro de Pneumologia: 40 anos de tradição

Nelson Morrone

Editor-Chefe do Jornal de Pneumologia: 1990-1994.

Para o homem, quando a idade chega aos “enta” é quase um desespero porque assinala o fim da juventude e um futuro menos esplendoroso.

Para uma revista médica, entretanto, os 40 anos de existência traduzem que sua história anterior foi satisfatória e, mais importante, que seu futuro será cada vez mais grandioso.

Nosso Jornal, comemorando seus 40 anos, se destaca nos dias atuais por vários motivos, sendo o principal ser o divulgador de pesquisas de especialistas brasileiros e internacionais, refletindo, com essa internacionalização, sua maturidade e seu poder de divulgação. Uma contribuição importante para a internacionalização e para a atração de pesquisadores nacionais foi a indexação no LILACS, PubMed/MEDLINE e outras fontes de referência. A publicação de todos os artigos na Internet, em português e inglês (tradução pelo JBP) e nos números impressos, de acordo com os autores, em português, inglês e espanhol, é uma conquista de valor inestimável e um fator considerável de prestígio.

A mudança de nome de Jornal de Pneumologia para Jornal Brasileiro de Pneumologia foi, sem dúvida, uma contribuição considerável para seu prestígio atual.

Outro aspecto importantíssimo do JBP, ao contrário de muitas publicações, é estar disponível gratuitamente na Internet e, portanto, se diferencia por não ser uma fonte financeira para nossa Sociedade; é claramente uma contribuição importante para o conhecimento médico e com óbvias vantagens para os pacientes, distinguindo-se das revistas que cobram dezenas de dólares para a visualização de um artigo.

Esta grandiosidade do JBP reflete a remoção de inúmeras dificuldades iniciais, das quais muitas foram contornadas pelo progresso geral e pela informática. Por exemplo, lembramos que o governo financiava a publicação com uma verba anual, que constantemente era desvalorizada pela inflação, e que eram proibidas

aplicações financeiras. A prestação de contas era terrível, pois até a selagem da correspondência tinha que ser detalhada (como curiosidade: alguns anos após deixar o JBP, fui multado pela Receita Federal, pois havia, em moeda atual, R\$ 3,00 não justificados). Tal chateação terminou quando o papel para a impressão foi comprado de uma só vez para ser utilizado por um ano. A venda de espaços para a publicidade em geral exigia a contribuição de vários colegas com acesso aos laboratórios, pois esses não acreditavam muito no poder de divulgação do JBP. Ressalte-se, ainda, que a propaganda não divide a parte científica do JBP.

A revisão dos artigos para publicação era muito trabalhosa, pois os originais eram enviados com múltiplas cópias ou “xerocados” e enviados pelo correio para, no mínimo, três revisores. Em geral, o julgamento de cada artigo demorava alguns meses; hoje, essa demora está nitidamente reduzida. Viva a Internet!

Os pesquisadores nacionais nem sempre privilegiavam o JBP para suas publicações, e, assim, a disponibilidade de artigos nem sempre era a ideal. Para contornar tal dificuldade, nos primeiros tempos, a publicação de cursos em várias seções, em números sucessivos, ocupava espaço considerável, mas o atraso de algum convidado retardava a periodicidade do JBP. Para contornar essa dificuldade, as revisões passaram a ser feitas principalmente por convidados, mas sem restrição às enviadas espontaneamente e publicadas em um só número.

Após o fechamento do material, a publicação também demandava algumas semanas por dificuldades técnicas do então nosso responsável pela impressão. A postagem era outro fator de atraso considerável, bastando lembrar com arrepios que um dos diretores (Dr. Bogossian) passava, na época, horas no Correio.

Essas considerações, algumas vividas por mim mesmo e muitas por outros editores, são justificadas para que a tradição do JBP não se perca.



Jornal de Pneumologia 1995-1998

Carlos Alberto de Castro Pereira¹

Editor-Chefe do Jornal de Pneumologia: 1995-1998.

Contente por ser o Editor? Saiba que você usará todo o seu escasso tempo livre, não pensará em outra coisa, irá perder alguns amigos e não ganhará nenhum... Estas foram as palavras de Lock⁽¹⁾ quando me preparava para assumir o Jornal de Pneumologia. Ao assumir, em 1995, o Jornal completava 20 anos de existência e passou a ser bimestral. Na ocasião, foi decisão da Diretoria da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT) de que o Jornal deveria ter custo zero para a Sociedade. A mudança para a publicação bimestral foi possível pelo maior número de anúncios conseguidos. Posteriormente, o Jornal passou a se chamar Jornal Brasileiro de Pneumologia.

Ao me preparar para assumir a Editoria do Jornal, as providências foram: consultar artigos e textos sobre o assunto, comprar (e depois consultar sempre) o *Manual of Style* da *American Medical Association*⁽²⁾ e ler livros e artigos sobre Pesquisa Clínica, Medicina Baseada em Evidência e Bioestatística. Na época, não existiam editores associados e editores executivos, ou seja, recebido um artigo, se fazia uma avaliação inicial, decidindo-se *in limine* pela rejeição ou pelo envio para dois revisores. Esses eram (e continuam sendo) anônimos, o que resultava (e resulta), em muitos casos, em pareceres apressados, opiniões equivocadas e até agressivas. Sempre participei dessas revisões, muitas vezes estudando o assunto, contestando os pareceres de alguns revisores e até os ignorando. Imagino que atualmente os editores associados sejam colegas subespecializados que avaliam artigos de

sua área de interesse. De qualquer modo, penso que é tempo para que as revisões se tornem abertas e não anônimas. Os críticos de arte, teatro e literatura têm a honestidade e a dignidade de assinar suas considerações em artigos impressos. Porque não os revisores na área de Medicina? Medo de perder a condição de oráculos? Um estudo randomizado⁽³⁾ mostrou que as revisões assinadas têm maior qualidade, são mais corteses e mais completas em comparação às revisões não assinadas. Os revisores que as assinaram recomendaram mais frequentemente sua publicação. Os autores honestos não devem se ressentir de críticas bem fundamentadas e devem agradecer a melhora do artigo após sugestões corretas.

O JBP (e outros jornais brasileiros de medicina) sofrem de uma espécie de "esquizofrenia". Os melhores trabalhos são preferencialmente enviados pelos autores brasileiros para revistas internacionais de maior impacto e visibilidade, incluindo muitos produzidos pelos Editores e membros do Conselho Editorial. O resultado é o atraso no crescimento do Jornal e sua rotulação como uma revista "de segunda linha". A solução é complexa.

No período de 1995-1998, diretrizes e números especiais sobre espirometria, tuberculose, pneumonias, asma e doenças ocupacionais foram publicados, com impacto relevante. Seria de grande interesse rever quantos dos artigos originais publicados durante estes 40 anos tiveram impacto na prática clínica e sobrevivem até hoje como contribuições relevantes.

REFERÊNCIAS

1. Lock S. Survive as an Editor. In: Reece D, editor. How to do it: 3. London: BMJ Publishing; 1995. p. 108-12.
2. American Medical Association Manual of Style: A Guide for Authors and Editors. 8th ed. Baltimore: Williams and Wilkins; 1989.
3. Walsh E, Rooney M, Appleby L, Wilkinson G. Open peer review: a randomised controlled trial. Br J Psychiatry. 2000;176:47-51. <http://dx.doi.org/10.1192/bjp.176.1.47>



Gratidão pelo Jornal de Pneumologia que vivi

Thais Helena Abrahão Thomaz Queluz¹

Editora-Chefe do Jornal de Pneumologia: 1999-2002.

Fui editora do Jornal de Pneumologia entre 1999 e 2002, tempo em que o editor era também o diretor de divulgação da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT), escolhido para compor uma chapa na eleição da Sociedade. Participei das gestões de Francisco Elmano Marques de Souza e de Luiz Carlos Correia da Silva. Ambos deram grande apoio ao meu trabalho e aceitaram que eu me desincumbisse das demais tarefas de divulgação (boletim, *website*, etc.) e me voltasse integralmente ao Jornal de Pneumologia.

Sempre tive grande admiração pelo Jornal de Pneumologia, um dos principais bens da SBPT, a "joia da coroa". Entretanto, eu percebia que os melhores trabalhos brasileiros na nossa área eram publicados em periódicos de maior visibilidade, enquanto, ao Jornal de Pneumologia, eram submetidos os estudos menos importantes e, em especial, os relatos de casos. A causa disso era a indexação apenas na base de dados LILACS, que engloba periódicos da América Latina e Caribe. Precisávamos outra indexação mais significativa e internacional. Pensada e elaborada por brasileiros, a coleção SciELO era o caminho. Os editores de periódicos se aplicam, o periódico é avaliado por, no mínimo, dois anos, e os aprovados são incluídos na SciELO, sendo permanentemente avaliados. A avaliação exigia rigor nas datas de lançamentos dos fascículos, um número regular de artigos e um corpo editorial bem qualificado. Pedi auxílio a diversos pesquisadores que participaram do corpo editorial, vários pareceristas *ad hoc*, alguns se responsabilizaram também por séries e/ou revisões, para ganharmos fôlego para passarmos o primeiro ano

organizando o funcionamento da editoria. Instituiu-se uma postura pedagógica para o bom relacionamento entre autores, revisores e o editor: o editor não é o dono do periódico, os autores e os revisores não são inimigos. Somos pesquisadores que queremos divulgar nossos trabalhos, os bons trabalhos.

Em 2001, o Jornal de Pneumologia passou a ser divulgado também on-line e, em setembro de 2002, foi indexado na rede SciELO. Ao término do mandato, havíamos publicado 24 números, que foram lançados rigorosamente nos meses de capa, assim como 11 suplementos. Naquele período, foram analisados 290 manuscritos e nossa taxa de rejeição estava em torno de 30%.

Além de agradecer aos presidentes da SBPT, colegas, revisores e autores, deixo meus agradecimentos especiais a Hugo Hyung Bok Yoo, secretário do Jornal de Pneumologia, assim como a Enilze de Souza Nogueira Volpato e Rosemary Cristina da Silva, bibliotecárias do Campus de Botucatu, responsáveis pela assessoria técnica. Minhas homenagens a Priscilla de Cássia Bovolenta, secretária eficiente e gentil, que trabalhou comigo e com alguns editores subsequentes, que faleceu recentemente aos 37 anos após longa doença. Saudades.

São consideradas características de um bom editor: competência, seriedade, imparcialidade e enorme capacidade para suportar pressões. Sou muito grata por aqueles anos como editora do Jornal de Pneumologia que me permitiram um extenso aprendizado e a busca dessas qualidades. Sou muito grata por ter cumprido meu objetivo de iniciar o direcionamento do Jornal de Pneumologia para uma maior visibilidade.

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



O JBP que vivi

Geraldo Lorenzi-Filho¹

Editor-Chefe do Jornal Brasileiro de Pneumologia: 2003-2004.

A história do nosso Jornal me remete à imagem de uma longa corrida de revezamento com bastões. Tenho profundo orgulho de fazer parte dessa história. Tudo começou com o estímulo do Professor Carlos Carvalho para que os residentes escrevessem uma revisão. Publicar no Jornal de Pneumologia era um sonho. O dia que recebi pelo correio a carta de aceite do artigo, que foi precedida por uma minuciosa reformulação exigida pelos revisores, me é clara na memória. Quanta alegria participar de tão seleto grupo. O leitor atento logo perceberá que aí se vão 25 anos.⁽¹⁾ Passaram-se os anos, me encantei pela pesquisa, fiz meu doutorado e, depois, meu pós-doutorado no Canadá e passei a publicar em outras revistas. No entanto, o Jornal de Pneumologia continuou a ocupar um lugar especial na minha pequena biblioteca. Uma noite, o Dr. Pereira me liga em casa. O convite para ser editor do Jornal de Pneumologia foi embriagante. Não me dei conta que o tempo tinha passado e que agora era a minha vez de liderar. A experiência que acumulei

na minha meteórica passagem como Editor (de 2003 a 2004) foi única e marcou a minha vida. Peguei meu carro e fui aprender em Botucatu tudo que podia com a grande professora Thaís Queluz. Me dediquei de corpo e alma ao meu novo trabalho e, nesse período, percebi a grande quantidade de pessoas que fazem a diferença e o enorme potencial de nossa Sociedade. Me envolvi com todos os aspectos do Jornal, desde a editoração, propaganda, financeiro, revisão do português, tradução para o inglês, confecção de um estatuto próprio para o Jornal e mudança do estatuto da Sociedade, com definições claras das funções do Editor. O Jornal mudou de formato e até de nome. Após uma ampla pesquisa com todos os associados, passamos a nos chamar Jornal Brasileiro de Pneumologia. A passagem de bastão para o Professor Baddini-Martinez, que trabalhou ativamente durante a minha gestão, me deu a certeza que o nosso querido filho continuaria bem cuidado e crescendo. A história hoje mostra que eu estava certo.

REFERÊNCIA

1. Lorenzi-Filho G, Barbas CSV, Carvalho CRR, Capelozzi VD, Gonçalves CR, Saldiva PHN, et al. Manifestações intratorácicas da doença de Behçet. J Pneumol. 1990;16(3):155-60.

1. Laboratório do Sono, Departamento de Pneumologia, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.



O Jornal Brasileiro de Pneumologia que eu vivi

José Baddini-Martinez¹

Editor-Chefe do Jornal Brasileiro de Pneumologia: 2005-2010.

Assumi o JBP surfando em uma onda de importantes inovações propostas por Geraldo Lorenzi Filho, meu predecessor. O responsável pela publicação do JBP, até então, era o Diretor de Divulgação da SBPT, membro da sua diretoria. Coube a mim fazer a transição do modelo antigo e, tecnicamente falando, tornar-me o primeiro Editor-Chefe independente e dedicado exclusivamente à confecção do periódico. Foram seis anos de muito trabalho, entusiasmado e produtivo, sempre com apoio das Diretorias capitaneadas por Mauro Zamboni, Antonio Carlos Lemos e Jussara Fitterman. Naquela época, a ordem do dia era a necessidade imperiosa de inclusão do JBP nos sistemas de indexação de periódicos *PubMed* e *ISI Web of Knowledge*. Muito suor e saliva foram gastos visando à padronização de aspectos gráficos e o respeito às normas editoriais. Igualmente, muita energia foi colocada para garantir-se a periodicidade e a pontualidade da publicação, aspectos essenciais para uma revista científica tornar-se respeitada.

As minhas melhores lembranças do período são:

- A participação na confecção dos Estatutos do Jornal, que ainda hoje regem o seu funcionamento
- A efetiva implantação do recém-introduzido sistema de submissão de artigos on-line
- A criação de uma *homepage* independente, com textos em português, inglês e espanhol
- A visita, feita juntamente com Mauro Zamboni, à *National Library of Medicine* em Bethesda, EUA, em maio de 2006^a
- A festiva divulgação, realizada por Mauro Zamboni durante a abertura do XXXIII Con-

gresso da SBPT em novembro de 2006 na cidade de Fortaleza, da tão sonhada indexação da revista junto ao *PubMed*

- A inclusão do nosso Jornal na *ISI Web of Knowledge* no ano de 2009, o que significou a projeção para o início do cálculo do fator de impacto a partir de 2011
- A transferência em definitivo da secretaria e da administração do JBP para a sede da SBPT em Brasília^b

Sou obrigado a admitir que nem todas as iniciativas da época tiveram sucesso como, por exemplo, a frustrada tentativa de mudança da periodicidade do JBP para mensal. Desculpem, amigos, os erros aconteceram sempre dentro das melhores, ainda que equivocadas, intenções.

Uma das coisas que constatei à frente do JBP foi que, de fato, o fundamental sempre são as pessoas e as relações humanas. Os grandes avanços do JBP naquele período aconteceram, fundamentalmente, porque inúmeras pessoas estavam conscientes da importância e verdadeiramente imbuídas do desejo de aprimoramento da revista. Os autores brasileiros estavam cientes dessa necessidade e nos prestigiaram com seus manuscritos. Os membros do Corpo Editorial da revista sempre deram o seu melhor. Diretores e funcionários da SBPT daquele período também participaram, direta ou indiretamente, dos esforços promovidos pelo Editor-Chefe e seus auxiliares.

Para concluir, não posso deixar de relembrar e agradecer a enorme colaboração advinda do trabalho diário da secretária do JBP Luana Campos e de Priscilla Bovolenta.

Esse foi um grande período da minha vida!

1. Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo – FMRP-USP – Ribeirão Preto (SP) Brasil.

^a Naquela ocasião, fomos recebidos pelo *Director for Library Operations* Sheldon Kotzin, para quem apresentamos o JBP e de quem recebemos orientações acerca do *modus operandi* das aplicações de revistas ao sistema PubMed.

^b Anteriormente, a administração do JBP era itinerante, operando na cidade de residência do editor-chefe em exercício durante sua gestão.



O JBP que vivi

Carlos Roberto Ribeiro Carvalho¹

Editor-Chefe do Jornal Brasileiro de Pneumologia: 2011-2014.

Faz poucos meses que completei meu período como Editor-Chefe do JBP, e é muito bom poder escrever sobre esses quatro anos, principalmente no momento em que nosso Jornal completa seus 40 anos de publicação.

Ser Editor de um periódico científico em nosso país é uma tarefa adicional às nossas atividades acadêmicas ou assistenciais. Lembro-me das conversas, antes da minha gestão, com o Presidente eleito da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT) — Roberto Stirbulov — e com o Editor que me antecedeu — José Baddini Martinez. Relutei, pois tinha certeza da enorme carga de trabalho e, principalmente, da enorme responsabilidade que teria pela frente.

No meu primeiro Editorial, ressaltai o fundamental trabalho dos que me antecederam colocando o JBP nas principais bases de periódicos do mundo, ressaltai a importância de trabalharmos unidos, nós, professores universitários e demais profissionais de saúde envolvidos com a área respiratória, para elevar a qualidade científica de nosso periódico e obter o respeito nacional e internacional. Propus-me a conduzir essa missão.

Entre 2011 e 2015, o JBP passou por momentos opostos. Primeiro, em junho de 2012, foi uma grande comemoração o nosso primeiro Fator de Impacto liberado pelo *Journal Citation Reports* (JCR), base de dados do *Institute for Scientific Information* (ISI) *Web of Knowledge*. Vínhamos acompanhando a performance do JBP em outras bases, principalmente na Scopus, que tem o seu índice próprio (*SCImago Journal Rank*), e esperávamos uma boa posição. De fato, o resultado foi altamente positivo, nos colocando numa posição de grande destaque entre as revistas científicas brasileiras (o terceiro da área médica) e numa honrosa posição intermediária entre todos os periódicos que publicam na área respiratória no mundo.

Em 2013, entretanto, o JBP foi excluído da lista do JCR. O argumento foi o de que recebemos um número anômalo de citações de um artigo publicado em outra revista brasileira. Isso poderia inflar artificialmente nosso Fator de Impacto. Esse foi um momento de grande

tensão. Essa exclusão temporária gerou uma série de medidas por parte da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), órgão que avalia os programas de pós-graduação em nosso país, o que repercutiu negativamente na avaliação trienal de vários programas. O que me causou grande desconforto, e mesmo algum grau de revolta, foi que nunca a nenhum dos Editores dos periódicos que ficaram fora daquela lista foi dada a oportunidade de apresentar o seu lado da história. Fomos excluídos da lista Qualis-CAPES unilateralmente. Apesar de estarmos presentes durante todos esses anos em todas as outras principais bases de periódicos, de continuarmos na base ISI, de nossos artigos continuarem a ser citados, de nossas citações continuarem a ser computadas...

No ano seguinte, voltamos ao JCR com um Fator de Impacto que se manteve entre os mais altos do Brasil, o sexto maior entre 107 periódicos nacionais incluídos na base ISI. Porém, devido ao mecanismo através do qual é feito seu cálculo, o efeito da penalidade ainda vai influenciar nossa avaliação por, pelo menos, os próximos dois anos.

Para finalizar, gostaria de chamar a atenção para conquistas relevantes que aconteceram ainda em 2014. Primeiro, a disponibilização do JBP no PubMed Central, que é o arquivo livre e completo de periódicos de ciências biomédicas e da vida da *U.S. National Institutes of Health National Library of Medicine*. Segundo, a transição para o *ScholarOne*, que é uma plataforma mais ágil para nossos autores, revisores e editores, ponto fundamental para ampliar a presença do JBP no cenário internacional, inclusive sendo um maior atrativo para a participação de autores e revisores internacionais.

Foram quatro anos de muito trabalho, percalços que só puderam ser superados com o incondicional apoio da Diretoria da SBPT, dos Editores Executivos e dos Editores Associados do JBP. Foram anos também de vitórias e que demonstraram a importância de termos uma revista científica brasileira, com visibilidade internacional, para divulgar os resultados de nossas pesquisas e ter o respeito dos investigadores do mundo inteiro.

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



Os próximos 40 anos

Rogério Souza¹

Atual Editor-Chefe do Jornal Brasileiro de Pneumologia.

Ainda curto, meu período como Editor-Chefe do JBP tem sido de intenso aprendizado.^a É muito interessante observar a evolução do JBP desde sua fundação, há 40 anos.

Nossa organização como sociedade de pneumologia foi o grande impulso à criação de um periódico cujos objetivos iniciais eram disseminar o conhecimento pneumológico e nos fortalecer como sociedade — é incrível como permanece atual em sua essência.

O cenário, contudo, mudou muito. No início, eram publicados, em português, artigos já divulgados em revistas internacionais, insipiente que era a ciência na área respiratória no país. Com o desenvolvimento da pneumologia brasileira, o JBP também cresceu e ganhou representatividade. A visão dos editores durante essa transição permitiu a inserção do JBP em diversas bases de dados até a obtenção de índices bibliométricos que permitiram nos comparar com outros periódicos de nossa área.⁽¹⁾

Durante esses 40 anos, também nossa sociedade se fortaleceu. A Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT) passou a desenvolver diretrizes próprias, contemplando não apenas o que de mais robusto existe em evidência científica, mas também a realidade nacional, a fim de torná-las aplicáveis em nosso meio.^(2,3) Vários de nossos membros se tornaram referências internacionais em suas áreas de atuação; amostra disso pode ser notada no próprio Conselho Editorial do JBP.

Com base nessa sedimentação da ciência respiratória no país e sua representação pela SBPT — e ainda na fascinante trajetória do JBP contada pelos seus antigos Editores-Chefes — o presente número é comemorativo dos 40 anos do JBP.

Passo a me perguntar o que queremos para o futuro; qual o Jornal que queremos ter nos próximos 10, 20, 40 anos? Certamente a resposta não é simples. São várias as missões que hoje precisam ser cumpridas pelo JBP, e o cenário em que ele se insere é mais complexo. É claro seu papel na disseminação do conhecimento pneumológico; porém, agora, esse papel não é mais limitado ao Brasil;

também é evidente seu papel no estímulo à ciência nacional na área respiratória, mas também essa se tornou muito competitiva ao longo das últimas décadas, o que deve ser compreendido como uma boa notícia. Nesse sentido, uma ponderação constante se faz necessária. Temos que buscar o que de mais avançado há na medicina respiratória sem deixar de ser uma porta aos pesquisadores mais jovens, ainda inexperientes na arte de expor seus achados, e debater seus estudos com seus pares dentro de um ambiente absolutamente científico.

Temos que aumentar nossa inserção internacional, mas sem perder a base que nos sustenta como um periódico regional.^(4,5) Nesse aspecto, há um vazio a ser preenchido. Se observarmos todos os periódicos científicos na área respiratória, vemos que existe apenas um pequeno número de periódicos de abrangência mais generalista dentro de uma faixa de fator de impacto ao redor de 2. Esse número se restringe ainda mais se considerarmos apenas os periódicos que não cobram pela publicação, padrão que pretendemos manter pelos próximos anos. Nossos esforços, portanto, devem ser de alcançar tal patamar, a fim de que essa exposição nos coloque em situação de destaque inequívoco frente aos demais periódicos. Nesse momento, retorno aos editoriais que a esse precedem e vejo o quanto caminhamos. Objetivos mais audaciosos só são realistas sobre uma base sólida, e essa base foi construída ao longo dessas quatro décadas por incansáveis equipes, capitaneadas por seus Editores-Chefes. Injusto seria tentar nomear a todos, sob pena certa de involuntariamente deixar de mencionar alguém. Desta forma, parabeno aqui todos os Editores-Chefes ao que foi construído, estendendo a todos aqueles que os auxiliaram. Parabeno também o corpo atual de editores associados, sem o qual não seria possível planejar os voos futuros. Por fim, ficam os meus parabéns a toda equipe editorial, com particular reconhecimento ao grupo de assistentes editoriais que tornaram e tornam possível o dia a dia do JBP, primando pela qualidade de todo o processo. Foi o conjunto dessas pessoas que fizeram e fazem do JBP a referência que ele hoje representa. Feliz 40 anos, JBP!

REFERÊNCIAS

1. Carvalho CR, Baldi BG, Jardim CV, Caruso P, Souza R. New steps for the international consolidation of the Brazilian Journal of Pulmonology. *J Bras Pneumol.* 2014;40(4):325-6. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132014000400001>
2. Brazilian recommendations of mechanical ventilation 2013. Part 2. *J Bras Pneumol.* 2014;40(5):458-86. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132014000500003>
3. 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>
4. Souza R, Carvalho CR. Brazilian Journal of Pulmonology and Portuguese Journal of Pulmonology: strengthening ties in respiratory science. *Rev Port Pneumol.* 2014;20(6):285-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rppneu.2014.11.001>
5. Moraes A, Cordeiro CR. Portuguese Journal of Pulmonology and Brazilian Journal of Pulmonology—"aquele abraço" ("a great big hug"). *J Bras Pneumol.* 2014;40(6):589-90. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132014000600001>

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



Estudio sobre la técnica inhalatoria en pacientes asmáticos: diferencias entre pacientes pediátricos y adultos

Pablo Manríquez¹, Ana María Acuña², Luis Muñoz³, Alvaro Reyes⁴

1. Escuela de Kinesiología, Universidad Santo Tomás, sede Viña del Mar, Viña del Mar, Chile.
2. Facultad de Ciencias, Pontificia Universidad Católica de Valparaíso, Valparaíso, Chile.
3. Escuela de Ciencias de la Salud, Universidad Viña del Mar, Viña del Mar, Chile.
4. Carrera de Kinesiología, Unidad Docente Asociada de Ciencias de la Salud, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

Recibido: 19 janeiro 2015.

Aprobado: 8 maio 2015.

Estudio realizado en la Escuela de Kinesiología, Universidad Santo Tomás, sede Viña del Mar, Viña del Mar, Chile.

RESUMEN

Objetivo: La técnica inhalatoria es un conjunto de procedimientos mediante el cual se administra un fármaco al sistema respiratorio. Se caracteriza por ser utilizada como primera línea para tratar las enfermedades pulmonares. Su correcta ejecución garantiza un mayor depósito del fármaco en la vía aérea distal, optimizando sus efectos terapéuticos y disminuyendo los efectos secundarios. Los objetivos de este estudio son describir la ejecución de la técnica inhalatoria en un grupo de pacientes asmáticos pediátricos versus un grupo de pacientes asmáticos adultos, definir los errores más comunes en cada grupo de pacientes y comparar los resultados entre ambos grupos. **Métodos:** Estudio descriptivo, transversal. Se evaluó la técnica inhalatoria según un protocolo de diez pasos en 135 pacientes asmáticos pediátricos y 128 pacientes asmáticos adultos. **Resultados:** Se encontró que el error más común en los pacientes pediátricos fue no realizar una apnea de 10 s después de la inhalación, mientras que en los pacientes adultos el principal error fue no exhalar completamente antes de aplicar el inhalador. **Conclusiones:** Se determinó que los pacientes asmáticos pediátricos cumplen con la mayoría de los pasos para una correcta técnica inhalatoria, lo que no se observa en los pacientes adultos.

Descriptor: Administración por inhalación; Aerosoles/administración & dosificación; Asma/prevención & control.

INTRODUCCIÓN

La técnica inhalatoria (TI) es un conjunto de procedimientos mediante el cual se administra un fármaco al sistema respiratorio. Se caracteriza por ser utilizada como primera línea para tratar las enfermedades respiratorias, siendo el inhalador de dosis medida (IDM) uno de los dispositivos comúnmente utilizados por los pacientes.⁽¹⁾ El uso de medicamentos inhalados ofrece muchas ventajas, ya que ellos actúan directamente en la vía aérea y requieren menor dosis en su administración, con ausencia de alteraciones a nivel gástrico.⁽²⁾ La correcta ejecución de la TI permite un mayor depósito de partículas en la vía aérea distal, mejorando la eficiencia del fármaco y disminuyendo los posibles efectos adversos.

Uno de los factores determinantes de la eficiencia del medicamento inhalado es la manera en la que el paciente realiza la TI.⁽³⁾ Para algunos pacientes puede resultar difícil la ejecución de ésta, por lo que al momento de prescribir el medicamento debe acompañarse siempre de un adecuado entrenamiento en la TI por parte de un profesional. De esta manera se logra reducir el número de errores cometidos durante la ejecución de la TI y aminorar las consecuencias clínicas de una mala administración.

Los primeros aerosoles terapéuticos fueron creados durante la década de 1950,⁽⁴⁾ que consistieron en nebulizadores y atomizadores con fármacos anticolinérgicos para tratar el asma.⁽⁵⁾ A pesar del tiempo transcurrido desde su creación y su amplia utilización, los errores en la TI

siguen siendo comunes entre los pacientes respiratorios,⁽⁶⁾ menoscabando los beneficios del medicamento inhalado. En Chile, Solís et al.⁽⁷⁾ observaron que sólo un 12,5% de las madres de lactantes hospitalizados ejecuta correctamente la TI. Sin embargo, se desconoce si esta tendencia se mantiene en los pacientes adultos, considerando que en la tercera edad existe un riesgo más alto de cometer errores en la TI.⁽⁸⁾ Este hecho motiva a investigar de qué manera realizan la TI los pacientes según grupo etario, considerando que al adaptar la educación a las necesidades de cada paciente podría mejorar considerablemente el manejo de la enfermedad. Los objetivos del presente estudio son describir la ejecución de la TI en un grupo de pacientes asmáticos pediátricos versus un grupo de pacientes asmáticos adultos, definir los errores más comunes en cada grupo de pacientes y comparar los resultados entre ambos grupos.

MÉTODOS

Estudio de tipo descriptivo transversal, realizado en la región de Valparaíso, Chile, entre los meses de marzo y mayo del año 2014. La muestra estuvo constituida por pacientes asmáticos de ambos sexos diagnosticados mediante espirometría según los criterios establecidos por la *Global Initiative for Asthma* (GINA).⁽⁹⁾ Las edades de los participantes estuvieron comprendidas entre 5 y 90 años, quienes fueron seleccionados de forma no probabilística (intencional). Los pacientes debieron

Dirección para correspondencia:

Pablo Manríquez.

Escuela de Kinesiología, Universidad Santo Tomás sede Viña del Mar, Avenida Uno Norte 3041, 2520000, Viña del Mar, Chile.

Tel.: 56 032 2448101.

E-mail: pablomanriquez@santotomas.cl

Apoyo financiero: Ninguno.

cumplir los siguientes criterios de inclusión: pacientes asmáticos inscritos y controlados en consultorios pertenecientes a la región de Valparaíso, fumadores o no fumadores, con indicación médica de broncodilatador e instruidos previamente en el uso correcto de su inhalador (demostración práctica en cada control por parte de la enfermera, médico o kinesiólogo), capaces de auto realizarse la TI. Se excluyeron pacientes que tuviesen comorbilidad respiratoria o alguna condición asociada que interfiera directamente con la ejecución de la TI (postración, dependencia de oxígeno, estado cognitivo alterado).

Todos los participantes firmaron un consentimiento informado aprobado por el Comité de Ética perteneciente a la Escuela de Kinesiología de la Universidad Santo Tomás, sede Viña del Mar.

Para efectos comparativos se dividieron en dos grupos: pacientes pediátricos (5-18 años) y pacientes adultos (19-90 años).

Los voluntarios fueron reclutados cuando asistieron a sus controles en sus respectivos centros de salud. En esa oportunidad se les citó a evaluación una semana después. El día de evaluación se les solicitó que ejecutaran la TI de la manera habitual. Todos los voluntarios utilizaron su espaciador personal con válvulas (adecuado según la edad del paciente). No se proporcionó ninguna instrucción adicional, enseñanza o corrección durante la maniobra. El medicamento administrado correspondió al IDM que usaban de rescate (salbutamol, 100 µg; Fesema®; Laboratorio ETEX, Santiago, Chile).

Durante la evaluación, se observó la ejecución de la TI según el protocolo descrito por Melani,⁽¹⁰⁾ como se muestra en la Tabla 1. Este protocolo registra la realización de los diez pasos fundamentales de la TI mediante preguntas cerradas con respuesta dicotómica (bien ejecutado/mal ejecutado). Todas las observaciones fueron realizadas por dos evaluadores, con diez años de experiencia en control de pacientes asmáticos.

Posterior a la evaluación, todos los pacientes fueron reforzados en la correcta ejecución de la TI, mediante una demostración por parte del profesional de salud.

Basados en un estudio de TI en pacientes pediátricos⁽¹¹⁾ en el que se reporta un 89,1% de cumplimiento para el ítem "realizar apnea de 10 segundos", con un alfa del 5%, una potencia estadística del 80% y un error de estimación del 6%, se calculó un tamaño muestral necesario para el presente estudio de al menos 104 pacientes. Considerando un 10% de pérdida, se estimó un tamaño mínimo muestral de 115 pacientes.

Para el análisis de los datos se utilizó estadística descriptiva, calculando el número de errores por cada paciente y el porcentaje de cumplimiento de cada paso del protocolo. Los resultados fueron tabulados y analizados mediante el software Microsoft Excel 2010. Las diferencias entre los porcentajes de errores cometidos por cada grupo se obtuvieron mediante el test de comparación de dos proporciones. Se adoptó un $p < 0,05$.

Tabla 1. Protocolo de inhalación descrito por Melani.⁽¹⁰⁾

1. Quitar la tapa del inhalador
2. Agitar el inhalador antes de usarlo
3. Exhalar antes de aplicar el inhalador
4. Posicionar correctamente la aerocámara
5. Sostener el inhalador vertical, con la boquilla hacia abajo durante el uso
6. Aplicar solo un *puff* a la vez
7. Activar el inhalador en la primera mitad de la inhalación
8. Inhalar lentamente mientras activa el inhalador
9. Continuar inhalando después de la aplicación
10. Realizar una apnea de 10 segundos

RESULTADOS

El número total de pacientes seleccionados fue de 270. Se excluyeron dos pacientes postrados, dos pacientes oxígeno dependientes, dos pacientes con diagnóstico de Alzheimer y un paciente con secuelas de tuberculosis pulmonar. La muestra final estuvo constituida por 135 pacientes pediátricos y 128 pacientes adultos. De ellos, el 44,1% fueron de género masculino. Todos los pacientes tenían el diagnóstico de asma bronquial.

Las características generales de los participantes se observan en la Tabla 2. En el grupo pediátrico el mayor número de sujetos ($n = 63$) corresponde a pacientes con edades entre 13 y 18 años. En el grupo de pacientes adultos el mayor número de sujetos ($n = 51$) se encuentra entre los 61 y 75 años.

En la Tabla 3, se observan los tipos de errores cometidos por el grupo de pacientes pediátricos y el grupo de pacientes adultos. Los errores más comunes en el grupo de pacientes pediátricos fueron no realizar la apnea de 10 segundos después de inhalar (en 8,1%) y no continuar inhalando después de pulsar el IDM (en 6,1%). En el caso de los pacientes adultos se observa que un 53,1% no exhala antes de aplicar su inhalador, mientras que un 46% no realiza una apnea de 10 segundos posterior a la inhalación.

En la Tabla 4 se observa la frecuencia de maniobras correctas e incorrectas según rango de edades de los participantes. Entre los rangos de 61 a 75 y de 76 a 90 años de edad se observan la mayor cantidad de maniobras incorrectas de inhalación (48 y 35 maniobras, respectivamente). Se verificaron diferencias significativas entre el porcentaje de ejecuciones incorrectas de los grupos pediátrico y adulto.

DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos del estudio muestran que la mayoría de los pacientes pediátricos ejecutan la TI de manera correcta. Los errores más comunes fueron no realizar la apnea de 10 segundos (en 8,1%) y no continuar inhalando después de activar el dispositivo (en 6,1%). Entre los pacientes adultos, los errores más comunes fueron no exhalar antes de activar el inhalador (en 53,1%) y no realizar una apnea de 10 segundos después de la inhalación (en 46%). Crompton et al.⁽¹¹⁾

Tabla 2. Características generales de la muestra.

Edad, años	n ^a	Sexo masculino, % ^b	Características				Consumo de tabaco, % ^b
			Edad, años	Promedios ^c			
				VEF ₁ ^d	CVF ^d	VEF ₁ /CVF ^d	
Pacientes pediátricos							
5-6	8	87,5	6,0 ± 0,5	82 ± 20	100 ± 9	72 ± 9	0,0
7-8	13	76,9	7,0 ± 0,5	81 ± 15	98 ± 8	70 ± 8	0,0
9-10	21	47,6	9,0 ± 0,5	81 ± 7	99 ± 7	70 ± 9	0,0
11-12	30	50,0	12,0 ± 0,5	79 ± 14	99 ± 10	71 ± 5	0,0
13-18	63	47,6	14,0 ± 0,5	79 ± 19	101 ± 8	72 ± 7	30,0
Pacientes adultos							
19-30	12	58,3	23 ± 0,7	78 ± 10	101 ± 18	71 ± 8	25,0
31-45	6	50,0	34,0 ± 0,6	82 ± 9	102 ± 15	69 ± 11	33,3
46-60	25	48,0	51,0 ± 0,6	80 ± 10	99 ± 19	70 ± 7	28,0
61-75	51	49,0	67,0 ± 0,7	81 ± 12	98 ± 18	71 ± 9	29,4
76-90	34	52,9	79,0 ± 0,5	79 ± 15	95 ± 15	69 ± 9	14,7
Total	263	100,0					

^aNúmero de pacientes según rango de edad. ^bPorcentaje respecto a cada grupo etario. ^cValores expresados en media ± DE. ^dPorcentaje del valor predicho.

Tabla 3. Frecuencia y porcentajes de los errores en la técnica inhalatoria observados en el grupo de pacientes pediátricos y en el grupo de pacientes adultos.

Tipo de error	Grupo pediátrico		Grupo adulto	
	n ^a	% ^b	n ^a	% ^b
No exhalar antes de aplicar el inhalador	5	3,7	68	53,1
No realizar apnea de 10 segundos	11	8,1*	59	46,0*
No administrar sólo 1 <i>puff</i> a la vez	4	3,0	37	28,0
No continuar inhalando después de activar el inhalador	8	6,1	35	26,5
No activar el inhalador en la primera mitad de la inhalación	4	3,0	30	22,7
No agitar el inhalador antes de usarlo	0	0,0	25	18,9
No inhalar suave y profundamente mientras activa el inhalador	4	3,0	14	10,6
No posicionar correctamente la aerocámara	1	0,7	11	8,6
No sostener el inhalador vertical, con la boquilla hacia abajo durante el uso	0	0,0	2	1,5

^aNúmero de pacientes que cometieron el error señalado. ^bPorcentaje dentro de cada grupo. *p < 0,001 (test de comparación de dos proporciones).

relatan que la deficiente calidad de la TI observada en los pacientes mayores puede estar determinada por un deterioro cognitivo y su incapacidad para retener las instrucciones recibidas desde el equipo médico. Es importante indicar que el protocolo utilizado en nuestro estudio está orientando a la correcta inhalación del paciente adulto, y a pesar de ello se observa que los pacientes pediátricos son los que mejor ejecutan la TI.

Estos resultados coinciden con lo descrito por Flor et al.⁽¹²⁾ Estudios sobre la TI establecen que los errores más comunes por orden de incidencia son: mala coordinación entre pulsación del dispositivo e inspiración; periodos de apnea tras la maniobra demasiados cortos; flujo inspiratorio excesivo; no agitar bien el cartucho antes de usarlo; interrumpir la inhalación después de la activación; presionar el cartucho varias veces durante una única maniobra respiratoria; exhalar durante el disparo y no colocar el inhalador en posición vertical.⁽¹³⁾

Otros estudios han observado que la tasa de errores en la TI disminuye al utilizar un dispositivo distinto

al IDM.⁽¹⁴⁾ Sin embargo, la eficacia en la entrega del medicamento es similar cuando la TI se ejecuta correctamente,⁽¹⁵⁾ independiente del dispositivo utilizado.

Una mala ejecución de la TI trae consigo consecuencias clínicas que van desde pequeñas hasta críticas.^(6,10) Bajo este criterio, los resultados observados en nuestro estudio permiten afirmar que la mayor frecuencia (13 sujetos) de los errores cometidos por el grupo de pacientes pediátricos incidiría moderadamente en el depósito del medicamento en el pulmón, mientras que en los pacientes adultos la mayor frecuencia (90 sujetos) de los errores cometidos incidiría levemente en este depósito. Respecto a las consecuencias específicas, la mala TI observada en ambos grupos de pacientes puede afectar el ingreso del medicamento a la vía aérea distal e impedir su adherencia al epitelio respiratorio.⁽¹⁶⁾ Las implicancias clínicas de estos resultados indican que en los pacientes con mala TI se produce un desperdicio del medicamento inhalado. En consecuencia aumentaría el costo económico asociado a la enfermedad, incrementaría el riesgo de

Tabla 4. Frecuencia de maniobras correctas/incorrectas por rango de edad.

Edad (años)	Ejecución correcta	Ejecución incorrecta
Pacientes pediátricos	n	n
5-6	5	3
7-8	12	1
9-10	14	7
11-12	19	11
13-18	49	14
%	73,4	26,6*
Pacientes adultos		
19-30	9	3
31-45	0	6
46-60	1	24
61-75	3	48
76-90	1	35
%	9,4	90,6*

*p < 0,05 (test de comparación de dos proporciones).

sufrir efectos secundarios y disminuiría la efectividad del tratamiento.

La educación de los pacientes respiratorios es un factor crítico en el correcto uso de sus fármacos.⁽¹⁷⁾ Los programas de educación al paciente asmático mejoran sustancialmente la adherencia y la TI.⁽¹⁸⁾ Todos los participantes de nuestra investigación asisten regularmente a sus controles de salud y en cada oportunidad se les enfatiza el uso correcto de sus medicamentos. A pesar de ello, los resultados muestran que persisten errores en la utilización del inhalador. Estas equivocaciones se consideran involuntarias, cuando el paciente no advierte que la TI está mal ejecutada, o intencionales, cuando el paciente conoce la TI correcta pero no la ejecuta por omisión.⁽¹⁸⁾ Además, existe evidencia de una clara subutilización de estos dispositivos entre los pacientes asmáticos.⁽¹⁹⁾ En ese aspecto, una de las limitaciones de nuestro estudio fue no profundizar en las causas de los errores observados, lo que hubiese permitido

reforzar de manera más específica en cada paciente la correcta administración del medicamento.

En nuestra muestra encontramos que aproximadamente el 30% de los pacientes adultos son fumadores. A pesar que esta cifra es inferior al porcentaje de población adulta fumadora en Chile (40,6%),⁽²⁰⁾ es un porcentaje importante de pacientes considerando que el hábito tabáquico interfiere en el control del asma.⁽²¹⁾ Por lo anterior, el consumo de tabaco en estos pacientes agregaría una mayor dificultad al control de la enfermedad.

Estudios recientes sugieren que se obtendrían mejores resultados si la prescripción de inhaladores se ajustara a cada paciente según sus características y capacidades funcionales.⁽²²⁾ Se ha observado que incluso personas que realizan correctamente la TI pueden cometer errores nuevamente al ser reevaluadas en una segunda instancia,⁽²³⁾ lo que obliga a educar constantemente a nuestros pacientes en la administración de sus medicamentos inhalados. Existen factores que muchas veces dificultan este proceso de aprendizaje, entre ellos el escaso tiempo que existe para atender a cada paciente, el desconocimiento de los pasos correctos de la TI por parte del personal de salud y el lenguaje técnico que se utiliza para enseñar.⁽¹⁶⁾ Por lo anterior, es necesario utilizar nuevas metodologías para reforzar el correcto uso de los inhaladores, por ejemplo videos o folletos ilustrativos que promuevan la retención de información en el paciente,⁽²⁴⁾ además de reforzar el protocolo correctamente en el personal de salud y en las guías clínicas de asma que escasamente hacen referencia a la administración de medicamentos inhalados.⁽²⁵⁾

Como conclusión se determinó que la mayoría de los pacientes asmáticos pediátricos realiza la TI de manera correcta, mientras que aproximadamente el 90% de los pacientes adultos la ejecuta de manera incorrecta, siendo el error más común no exhalar antes de aplicar el inhalador. Se sugiere reforzar en los pacientes asmáticos, especialmente en los de mayor edad, la TI a través de nuevos métodos para lograr una correcta administración de sus medicamentos.

REFERENCIAS

- Chorão P, Pereira AM, Fonseca JA. Inhaler devices in asthma and COPD—an assessment of inhaler technique and patient preferences. *Respir Med.* 2014;108(7):968-75. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2014.04.019>
- Aviña Ferro JA, Navarro Ibarra JE. Aerosolterapia mediante los nuevos inhaladores de dosis medida. *Rev Fac Med UNAM.* 2003;46(5):190-92.
- Giner J, Basualdo LV, Casan P, Hernández C, Macián V, Martínez I, et al. Guideline for the use of inhaled drugs. The Working Group of SEPAR: the Nursing Area of the Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica [Article in Spanish]. *Arch Bronconeumol.* 2000;36(1):34-43. [http://dx.doi.org/10.1016/S0300-2896\(15\)30231-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0300-2896(15)30231-3)
- Callard PE, Prokopovich P. History of inhaler devices. In: Prokopovich P, editor. *Inhaler devices: Fundamentals, design and drug delivery.* Sawston, Cambridge, UK: Woodhead Publishing Limited; 2013. p. 13-27. <http://dx.doi.org/10.1533/9780857098696.1.13>
- Cox Fuenzalida PP. Terapia Inhalatoria. Medwave [serial on the Internet]. 2008 Oct [cited 2014 Jun 22];8(10):e1791 [about 10p]. Available from: <http://www.medwave.cl/link.cgi/Medwave/Reuniones/1791?tab=metrica>
- Melani AS, Bonavia M, Cilenti V, Cinti C, Lodi M, Martucci P, et al. Inhaler mishandling remains common in real life and is associated with reduced disease control. *Respir Med.* 2011;105(6):930-8. Erratum in: *Respir Med.* 2012 May;106(5):757. DelDonno, Mario [corrected to Del Donno, Mario]. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2011.01.005>
- Solis OY, Menchaca OG, Vega-Brice-o L, Cerda LJ. Evaluation of the inhalatory technique in hospitalized infants [Article in Spanish]. *Rev Chil Pediatr.* 2008;79(2):152-6.
- Rance K, O'Laughlen M. Managing Asthma in Older Adults. *J Nurse Pract.* 2014;10(1):1-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nurpra.2013.11.009>
- Global Initiative for Asthma. Guía de bolsillo para el manejo y la prevención del asma. Bethesda: GINA; 2014. p. 1-32.
- Melani AS. Inhalatory therapy training: a priority challenge for the physician. *Acta Biomed.* 2007;78(3):233-45.

11. Crompton GK, Barnes PJ, Broeders M, Corrigan C, Corbetta L, Dekhuijzen R, et al. The need to improve inhalation technique in Europe: a report from the Aerosol Drug Management Improvement Team. *Respir Med.* 2006;100(9):1479-94. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2006.01.008>
12. Flor Escriche X, Rodríguez Mas M, Gallego Alvarez L, Alvarez Luque I, Juvanteny Gorgals J, Fraga Martínez MM, et al. Do our asthma patients still use inhalers incorrectly? [Article in Spanish]. *Aten Primaria.* 2003;32(5):269-74. [http://dx.doi.org/10.1016/S0212-6567\(03\)79273-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0212-6567(03)79273-7)
13. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica-Asociación Latinoamericana del Tórax. Consenso SEPAR-ALAT sobre terapia inhalada. *Arch Bronconeumol.* 2013;49(Suppl.1):2-14. [http://dx.doi.org/10.1016/S0300-2896\(13\)70068-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0300-2896(13)70068-1)
14. Haughney J, Price D, Barnes NC, Virchow JC, Roche N, Chrystyn H. Choosing inhaler devices for people with asthma: current knowledge and outstanding research needs. *Respir Med.* 2010;104(9):1237-45. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2010.04.012>
15. Dolovich MB, Dhand R. Aerosol drug delivery: developments in device design and clinical use. *Lancet.* 2011;377(9770):1032-45. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60926-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60926-9)
16. 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.
17. García-Cárdenas V, Sabater-Hernández D, Kenny P, Martínez-Martínez F, Faus MJ, Benrimoj SI. Effect of a pharmacist intervention on asthma control. A cluster randomised trial. *Respir Med.* 2013;107(9):1346-55. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2013.05.014>
18. 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.* 2013;107(1):37-46. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2012.09.017>
19. Oliveira PD, Menezes AM, Bertoldi AD, Wehrmeister FC. Inhaler use in adolescents and adults with self-reported physician-diagnosed asthma, bronchitis, or emphysema in the city of Pelotas, Brazil. *J Bras Pneumol.* 2013;39(3):287-95. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132013000300005>
20. Ministerio de Salud [homepage on the Internet]. Santiago: El Ministerio. Encuesta Nacional de Salud ENS Chile 2009-2010. [cited 2014 Jun 22]. [Adobe Acrobat document, p. 152-88]. Available from: <http://web.minsal.cl/portal/url/item/bcb03d7bc28b64dfe040010165012d23.pdf>
21. Haughney J, Price D, Kaplan A, Chrystyn H, Horne R, May N, et al. Achieving asthma control in practice: understanding the reasons for poor control. *Respir Med.* 2008;102(12):1681-93. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2008.08.003>
22. Dekhuijzen PN, Vincken W, Virchow JC, Roche N, Agusti A, Lavorini F, et al. Prescription of inhalers in asthma and COPD: towards a rational, rapid and effective approach. *Respir Med.* 2013;107(12):1817-21. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2013.09.013>
23. 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>
24. Wilson EA, Park DC, Curtis LM, Cameron KA, Clayman ML, Makoul G, et al. Media and memory: the efficacy of video and print materials for promoting patient education about asthma. *Patient Educ Couns.* 2010;80(3):393-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pec.2010.07.011>
25. Dekhuijzen PN, Bjermer L, Lavorini F, Ninane V, Molimard M, Haughney J. Guidance on handheld inhalers in asthma and COPD guidelines. *Respir Med.* 2014;108(5):694-700. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2014.02.013>



Valor diagnóstico da punção aspirativa por agulha guiada por ultrassom endobrônquico em diferentes doenças pulmonares

Mediha Gonenc Ortakoylu¹, Sinem Iliaz¹, Ayse Bahadir¹, Asuman Aslan¹,
Raim Iliaz², Mehmet Akif Ozgul¹, Halide Nur Urer³

1. Department of Pulmonology, Istanbul Yedikule Chest Diseases and Thoracic Surgery Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey.
2. Department of Internal Medicine, Istanbul University Istanbul Medical Faculty, Istanbul, Turkey.
3. Department of Pathology, Istanbul Yedikule Chest Diseases and Thoracic Surgery Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey.

Recebido: 11 novembro, 2014.

Aprovado: 11 junho, 2015.

Trabalho realizado no Department of Pulmonology, Istanbul Yedikule Chest Diseases and Thoracic Surgery Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey.

RESUMO

Objetivo: *Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration* (EBUS-TBNA, punção aspirativa por agulha guiada por ultrassom endobrônquico) é um novo método para o diagnóstico e estadiamento das doenças pulmonares e seu uso está aumentando em todo o mundo. Ela tem sido utilizada como um método diagnóstico de câncer de pulmão em estágios iniciais, e há dados que apoiam sua utilização para o diagnóstico de doenças pulmonares benignas. O objetivo deste estudo foi compartilhar a nossa experiência com EBUS-TBNA e discutir seu valor diagnóstico.

Métodos: Analisamos, retrospectivamente, os resultados relacionados a 159 pacientes submetidos a EBUS-TBNA em nossa clínica de medicina pulmonar entre 2010 e 2013. Registramos a localização e o tamanho dos linfonodos visualizados durante EBUS. Os linfonodos suspeitos durante o procedimento foram punccionados ao menos duas vezes. Foram registrados os resultados diagnósticos por EBUS-TBNA e, para os casos com diagnóstico indefinido após EBUS-TBNA, os diagnósticos finais após investigação aprofundada e acompanhamento. **Resultados:** Avaliamos 159 pacientes, dos quais 89 (56%) eram homens e 70 (44%) eram mulheres. As médias de idade foram de $54,6 \pm 14,2$ anos nos homens e de $51,9 \pm 11,3$ anos nas mulheres. Dos 159 pacientes avaliados, 115 (84%) foram diagnosticados corretamente por EBUS. A acurácia diagnóstica de EBUS-TBNA foi de 83% para doenças granulomatosas benignas e de 77% para doenças malignas. **Conclusões:** O valor diagnóstico de EBUS-TBNA também é alto para patologias benignas, como sarcoidose e tuberculose. Em pacientes com alterações no mediastino, o uso de EBUS-TBNA deve ser incentivado, principalmente devido à redução significativa da necessidade de mediastinoscopia.

Descritores: Sarcoidose; Tuberculose pulmonar; Neoplasias pulmonares; Broncoscopia; Mediastinoscopia; Endossonografia.

INTRODUÇÃO

A endossonografia foi inicialmente utilizada no estadiamento de malignidades do trato gastrointestinal.⁽¹⁾ Na década de 1990, foi adaptada para utilização em broncopatias. Em pacientes com doença pulmonar, seus usos agora incluem estadiamento tumoral, diagnóstico de massas (parenquimatosas) centrais e detecção de linfadenopatia mediastinal ou hilar. O *endobronchial ultrasound* (EBUS, ultrassom endobrônquico) possibilita a visualização da estrutura do linfonodo, permitindo assim que o pneumologista avalie e puncione os linfonodos. Em consequência, o estadiamento minimamente invasivo do câncer de pulmão tem avançado consideravelmente. Além disso, a invasão tumoral da parede traqueobrônquica pode ser avaliada com maior acurácia por EBUS do que por TC. A acurácia do EBUS em fazer essa distinção é de 94%, enquanto a da TC é de 51%.⁽²⁾ As estações linfonodais 2, 4, 7, 10 e 11 podem ser punccionadas sob orientação do EBUS. Se o EBUS é combinado com ultrassom esofágico, as estações linfonodais 5, 8 e 9

também podem ser punccionadas. Portanto, a combinação de ultrassom esofágico e EBUS pode ser vista com o primeiro e melhor teste em pacientes com suspeita de metástase linfonodal.⁽³⁾ Há estudos que mostram que essa é uma boa alternativa à mediastinoscopia.^(4,5)

Em pacientes com doença maligna ou doenças granulomatosas como tuberculose e sarcoidose, o EBUS pode contribuir para o diagnóstico. Em uma recente meta-análise, demonstrou-se que a acurácia diagnóstica de *EBUS-guided transbronchial needle aspiration* (EBUS-TBNA, punção aspirativa por agulha guiada por EBUS) para sarcoidose foi de 54-93%.⁽⁶⁾ Em tuberculose, para a qual o EBUS também é diagnóstico, foi demonstrado que EBUS-TBNA apresenta sensibilidade de 85%.⁽⁷⁾

Na avaliação das doenças das vias aéreas, o EBUS surge como uma técnica com grande potencial de desenvolvimento. Diferentes valores diagnósticos para o EBUS já foram relatados em diversos estudos. O objetivo deste estudo foi determinar o valor diagnóstico de EBUS-TBNA, sua contribuição para o diagnóstico de

Endereço para correspondência:

Sinem Iliaz.

Istanbul Yedikule Chest Diseases and Thoracic Surgery Training and Research Hospital, Department of Pulmonology, 34020, Zeytinburnu, Istanbul, Turkey.

Tel.: 90 212 409-0200.

E-mail: snmkaraosman@gmail.com

Apoio Financeiro: Nenhum.

diferentes doenças e os fatores que determinam a magnitude dessa contribuição.

MÉTODOS

Pacientes e procedimentos

Neste estudo, analisamos retrospectivamente 159 pacientes nos quais se utilizou EBUS-TBNA em nossa clínica de medicina pulmonar entre 2010 e 2013. Nos pacientes com linfadenopatia mediastinal/hilar, realizou-se EBUS-TBNA para avaliação da etiologia. Considerou-se linfadenopatia o achado de um ou mais linfonodos com diâmetro ≥ 10 mm no menor eixo na TC ou com alta captação de 18F fluordesoxiglicose na tomografia por emissão de pósitrons/TC. Todos os pacientes avaliados assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido. Os pacientes estavam em jejum de no mínimo 4 h antes da realização do procedimento. O processo de preparação incluiu anestesia local com cloridrato de lidocaína (Xylocaine®) e sedação com midazolam imediatamente antes do procedimento de EBUS, que foi realizado com fibro-broncoscópio guiado por ultrassom com sonda convexa (BF-UC160F-OL8; Olympus Medical Systems, Tóquio, Japão). Todos os procedimentos de EBUS-TBNA foram realizados pelo mesmo pneumologista. A localização e o tamanho dos linfonodos visualizados durante EBUS foram registrados. Os linfonodos suspeitos durante o procedimento foram puncionados ao menos duas vezes. As amostras foram enviadas para avaliação histopatológica. Não foi realizada citopatologia rápida no local. Se EBUS-TBNA não levasse ao diagnóstico, os pacientes eram submetidos a mediastinoscopia, biópsia pulmonar a céu aberto ou *transthoracic needle aspiration* (TTNA, punção aspirativa transtorácica por agulha), de acordo com a situação. Em pacientes com diagnóstico patológico de inflamação granulomatosa crônica, o diagnóstico de tuberculose ou sarcoidose foi estabelecido a partir dos resultados de EBUS-TBNA. O estabelecimento desse diagnóstico foi feito com base na presença de necrose nas amostras, sintomas clínicos, história de contato com casos de tuberculose, avaliação microbiológica, resultados do teste tuberculínico e características bioquímicas adicionais. As amostras foram classificadas como contendo material insuficiente se não contivessem linfócitos. A citologia de uma amostra foi classificada como benigna (normal) se a mesma apresentasse linfócitos maduros ou antracose, sem células malignas ou granulomas. O diagnóstico final baseou-se na citologia, resultados cirúrgicos ou acompanhamento clínico. Registramos todos os diagnósticos resultantes de EBUS-TBNA. Para os pacientes com resultados de EBUS-TBNA indefinidos, os diagnósticos finais registrados foram aqueles feitos após cirurgia, TTNA ou acompanhamento de no mínimo 6 meses (isto é, resultados bacteriológicos e clínicos). Os pacientes foram agrupados de acordo com o diagnóstico final: doença maligna; doença benigna; ou indefinido (citologia normal/antracose ou material insuficiente).

Análise estatística

Para a análise estatística dos dados, utilizou-se o *Statistical Package for the Social Sciences*, versão 15.0 para Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA). Foram utilizadas análises estatísticas descritivas, como média, desvio-padrão e frequência. O tamanho linfonodal que apoiou o diagnóstico estabelecido por EBUS-TBNA foi calculado pela análise ROC. Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

RESULTADOS

Dos 159 pacientes avaliados por EBUS-TBNA no presente estudo, 89 (56%) eram homens e 70 (44%) eram mulheres. As médias de idade foram de $54,6 \pm 14,2$ anos para os homens e de $51,9 \pm 11,3$ anos para as mulheres. Os pacientes incluídos no estudo eram semelhantes quanto à distribuição por sexo e idade ($p = 0,13$).

Os diagnósticos estabelecidos por EBUS-TBNA foram os seguintes: sarcoidose (em 43 pacientes); tuberculose (em 14); malignidade (em 33); e citologia normal/antracose (em 58). Além disso, EBUS-TBNA resultou no diagnóstico de nocardiose em um paciente e no diagnóstico de cisto na região subcarinal em outro. Em 92 dos 159 pacientes, o procedimento de EBUS-TBNA foi diagnóstico. Em 9 pacientes, as amostras de EBUS-TBNA foram classificadas como contendo material insuficiente. Uma investigação aprofundada (cirurgia, TTNA ou acompanhamento) desses 9 pacientes revelou um caso de sarcoidose e um caso de malignidade, havendo perda de acompanhamento nos sete casos restantes. Na análise das amostras de EBUS-TBNA, a citologia foi classificada como normal em 58 pacientes. Uma avaliação aprofundada desse grupo produziu os seguintes diagnósticos: sarcoidose ($n = 6$); tuberculose ($n = 5$); malignidade ($n = 9$); nocardiose ($n = 1$); e citologia normal/antracose ($n = 22$). Houve perda de acompanhamento dos 15 pacientes restantes, e os diagnósticos finais foram, portanto, desconhecidos. Dos 159 pacientes avaliados, 114 (83%) foram diagnosticados corretamente utilizando-se EBUS-TBNA. Esse grupo incluiu aqueles diagnosticados com sarcoidose ou tuberculose, bem como aqueles nos quais a citologia foi classificada como maligna (verdadeiro positivo) ou benigna (verdadeiro negativo). A Figura 1 detalha a distribuição dos diagnósticos finais.

Dos 50 pacientes que receberam diagnóstico final de sarcoidose, 43 (86%) foram diagnosticados por EBUS-TBNA, assim como o foram 14 (74%) dos 19 pacientes que receberam diagnóstico final de tuberculose. No grupo sarcoidose e tuberculose, quando considerados esses 69 casos em conjunto (como a categoria doença granulomatosa benigna), EBUS-TBNA apresentou acurácia diagnóstica de 83%. Entre os 159 pacientes analisados, o diagnóstico final foi de malignidade em 43. In 33 (77%) desses pacientes, o diagnóstico baseou-se nos achados de EBUS-TBNA. Entre os 10 pacientes restantes (isto é, os 23% que não foram diagnosticados por EBUS-TBNA), houve

sete casos de malignidade pulmonar, dois casos de malignidade hematológica (plasmocitoma e linfoma, respectivamente) e um caso de câncer de esôfago. Portanto, para malignidade, EBUS-TBNA apresentou valor preditivo negativo de 92% e acurácia de 94%. A distribuição dos diagnósticos finais e a acurácia diagnóstica de EBUS-TBNA para cada um deles estão detalhadas na Tabela 1. A acurácia diagnóstica de EBUS-TBNA se mostrou semelhante para patologias benignas e malignas ($p = 0,39$). Não ocorreu nenhuma complicação grave (que tenha exigido a interrupção precoce do procedimento) durante o uso de EBUS-TBNA.

Tabela 1. Diagnósticos finais e acurácia diagnóstica da punção aspirativa por agulha guiada por ultrassom endobrônquico.

Tipo de doença	Diagnóstico final	Diagnóstico definitivo por EBUS-TBNA
	n	n (%)
Maligna	43	33 (77)
Câncer de pulmão não pequenas células	32	26 (81)
Câncer de pulmão de pequenas células	7	6 (86)
Outra ^a	4	1 (25)
Benigna	72	59 (82)
Sarcoidose	50	43 (86)
Tuberculose	19	14 (74)
Outra ^b	3	2 (67)

EBUS-TBNA: *endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration* (punção aspirativa por agulha guiada por ultrassom endobrônquico).

^aLinfoma (n = 2); plasmocitoma (n = 1); e câncer de esôfago (n = 1). ^bNocardiose (n = 2); e cisto (n = 1).

Quando analisados fatores que poderiam interferir na acurácia diagnóstica de EBUS-TBNA, nem idade nem sexo mostraram ter esse efeito ($p = 0,05$ e $p = 0,43$, respectivamente). O número e o tamanho dos linfonodos detectados por EBUS-TBNA estão detalhados na Tabela 2. Na presença de linfonodos mediastinais (N2) aumentados, a probabilidade de obtenção do diagnóstico por EBUS-TBNA aumentou significativamente ($p = 0,013$). O aumento de linfonodos hilares não teve esse efeito ($p = 0,065$). A análise ROC, realizada para avaliar a contribuição do tamanho linfonodal para a probabilidade diagnóstica, revelou que, para obtenção do diagnóstico de doença granulomatosa ou malignidade com base em EBUS-TBNA, o achado de linfonodos com diâmetro $\geq 16,5$ mm no menor eixo apresentou sensibilidade de 60% e especificidade de 76% (Figura 2). Para esse valor de corte, o valor preditivo positivo foi de 71%, o valor preditivo negativo, de 66%, e a área sob a curva, de 0,728. Quando utilizado esse

Tabela 2. Número e tamanho dos linfonodos detectados por ultrassom endobrônquico.

Linfonodo	n	Diâmetro no menor eixo mm ^a
2R	4	8,25 (5-35)
2L	0	
4R	55	14,5 (5-41)
4L	19	10,1 (4-50)
7	101	17 (3-42)
10R ou 11R	45	14 (6-35)
10L ou 11L	57	15 (4-45)
Total	281	

^aValores expressos em mediana (mín-máx).

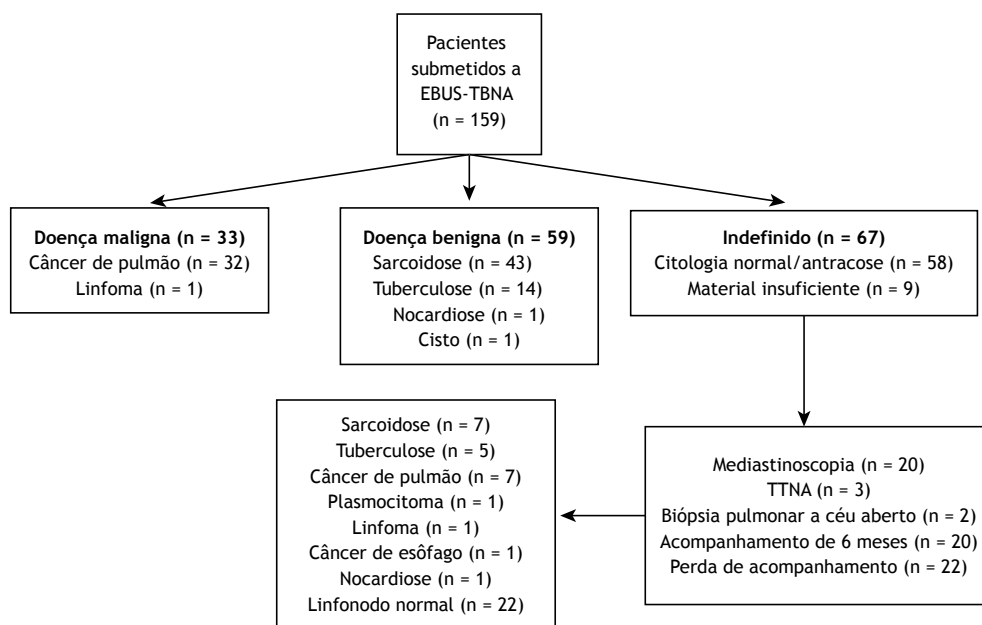


Figura 1. Diagrama de fluxo dos diagnósticos feitos por punção aspirativa por agulha guiada por ultrassom endobrônquico e por outros métodos. EBUS-TBNA: *endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration* (punção aspirativa por agulha guiada por ultrassom endobrônquico), TTNA: *transthoracic needle aspiration* (punção aspirativa transtorácica por agulha).

valor de corte para tamanho linfonodal, a acurácia diagnóstica de EBUS-TBNA foi de 69% ($p < 0,001$).

DISCUSSÃO

Embora EBUS-TBNA seja um novo método, seu uso no diagnóstico e estadiamento das doenças pulmonares vem sendo cada vez mais difundido. Com EBUS-TBNA, é possível puncionar uma lesão enquanto a mesma está sendo exibida pela sonda do ultrassom. Esse método tem sido utilizado para o estadiamento do câncer de pulmão. Também foi demonstrado que ele é diagnóstico para doenças pulmonares benignas.⁽³⁻⁷⁾ No presente estudo, verificamos que a acurácia diagnóstica global de EBUS-TBNA (independentemente da etiologia) foi de 83%. De forma semelhante, Choi et al.⁽⁸⁾ relataram que EBUS-TBNA apresentou acurácia diagnóstica global de 83,9%. Avaliando nossos casos ao longo dos últimos quatro anos, verificamos que EBUS-TBNA tem sido bem tolerada e tem provado ser um método diagnóstico confiável e com poucas complicações. O propósito do presente estudo foi compartilhar nossa experiência sobre o valor diagnóstico de EBUS-TBNA.

No diagnóstico de sarcoidose, EBUS-TBNA é frequentemente utilizada, pois pode evitar a necessidade de TBNA convencional ou, em alguns casos, de mediastinoscopia.^(4,5,9) O uso de EBUS-TBNA garante que a amostra foi colhida dos linfonodos alvo. É aí que reside sua superioridade em relação à TBNA convencional.^(10,11) Além disso, EBUS-TBNA não é tão invasiva quanto a mediastinoscopia. Diversos níveis de acurácia diagnóstica na sarcoidose já foram relatados para EBUS-TBNA. Uma recente meta-análise demonstrou que a acurácia diagnóstica relatada de EBUS-TBNA na sarcoidose variou de 54% a 93%.⁽⁶⁾ Em nosso estudo, esse nível foi de 86%, o que está de acordo com os achados de outros estudos na literatura. Navani et al.⁽¹²⁾ avaliaram pacientes com suspeita de sarcoidose

utilizando EBUS-TBNA e relataram uma acurácia diagnóstica de 88%. Quando os mesmos pacientes foram submetidos a biópsia pulmonar transbrônquica, biópsia de mucosa e LBA via broncoscopia padrão, a acurácia diagnóstica aumentou para 93%. A variabilidade dos níveis relatados de acurácia diagnóstica entre os estudos poderia refletir o nível de experiência do pneumologista que realizou EBUS-TBNA ou o do patologista, bem como a diferença entre estudos em que foi realizada citopatologia rápida no local e aqueles em que a mesma não foi realizada.

Em outra doença benigna, a tuberculose, EBUS-TBNA também é utilizada como método diagnóstico. Sun et al.⁽⁷⁾ e Cetinkaya et al.⁽¹³⁾ relataram a sensibilidade de EBUS-TBNA na tuberculose como sendo de 85% e 79%, respectivamente,^(7,13) enquanto a encontrada no presente estudo foi de 74%. A acurácia diagnóstica de EBUS-TBNA é menor para tuberculose do que para sarcoidose, e a TBNA convencional apresenta acurácia diagnóstica de 65% para tuberculose.⁽¹⁴⁾ Ren et al.⁽¹⁵⁾ verificaram que, em pacientes com suspeita de linfadenite tuberculosa mediastínica, a broncoscopia padrão apresentou sensibilidade de 18,1% e especificidade de 100%. Quando os autores adicionaram EBUS-TBNA à broncoscopia padrão, esses valores subiram para 80% e 92,3%, respectivamente.⁽¹⁵⁾ Portanto, EBUS-TBNA parece contribuir para a acurácia diagnóstica em pacientes com linfadenite tuberculosa e aumento dos linfonodos mediastinais. No presente estudo, também verificamos que a acurácia diagnóstica de EBUS-TBNA foi menor para tuberculose do que para sarcoidose. A necrose proeminente na tuberculose paucibacilar poderia explicar esse achado. Dhooira et al.⁽¹⁶⁾ relataram que se pode distinguir entre tuberculose e sarcoidose com base em imagens de EBUS. Por conseguinte, quando combinadas com teste tuberculínico positivo, a ecotextura heterogênea da estrutura interna ou a aparência necrótica visualizada por EBUS podem diagnosticar tuberculose com especificidade de 98% e valor preditivo positivo de 91%.⁽¹⁶⁾

Um estudo recente relatou que EBUS-TBNA apresenta acurácia diagnóstica de 93,9% para malignidade,⁽⁸⁾ enquanto no presente estudo a mesma foi de apenas 77%. Esse mesmo estudo relatou que a acurácia diagnóstica de EBUS-TBNA foi maior para doenças malignas do que para doenças benignas (93,9% vs. 70,6%, $p < 0,001$). Em nosso estudo, a acurácia diagnóstica de EBUS-TBNA para distúrbios granulomatosos benignos não foi significativamente diferente daquela observada para doenças malignas (83% vs. 77%, $p > 0,05$). Memoli et al.⁽¹⁷⁾ mostraram que o aumento do tamanho linfonodal apoia o diagnóstico de malignidade baseado em EBUS. Abu-Hijleh et al.⁽¹⁸⁾ sugeriram que o tamanho linfonodal tem pouco efeito sobre a acurácia diagnóstica e a sensibilidade de EBUS-TBNA. Em contraste, quando o tamanho linfonodal excede 20 mm, o valor preditivo negativo diminui. Esses autores verificaram que amostras colhidas de linfonodos ≥ 20 mm de tamanho sempre continham material suficiente para análise. Os mesmos autores relataram que

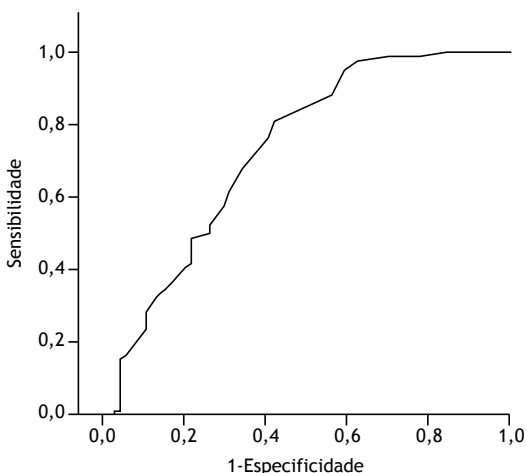


Figura 2. Análise da curva ROC: quando utilizado valor de corte para tamanho linfonodal (diâmetro no menor eixo) de 16,5 mm, a sensibilidade e a especificidade do ultrassom endobrônquico (para diagnóstico de doença granulomatosa ou malignidade) foram de 76% e 60%, respectivamente. Segmentos diagonais são produzidos por traços.

punções dos linfonodos 4R, 4L, 7, 10/11R e 10/11L não diferiram quanto à acurácia diagnóstica.⁽¹⁸⁾ Tedde et al.⁽¹⁹⁾ mostraram que a identificação de linfadenopatia em múltiplos linfonodos e punção de linfonodos subcarinais proporciona maior rendimento diagnóstico em EBUS-TBNA. Esses autores relataram que EBUS-TBNA apresenta acurácia diagnóstica de 57% para malignidade. No presente estudo, os linfonodos com diâmetro $\geq 16,5$ mm no menor eixo se mostraram mais diagnósticos na avaliação histopatológica do que aqueles com diâmetros menores. Também verificamos que a acurácia diagnóstica de EBUS-TBNA foi melhor quando havia aumento dos linfonodos mediastinais do que quando havia aumento dos linfonodos hilares. Em um estudo realizado por Cetinkaya et al.,⁽²⁰⁾ a sensibilidade de EBUS-TBNA foi menor na região do linfonodo 4L do que nas dos outros linfonodos. Os autores relataram que a acurácia diagnóstica global de EBUS-TBNA não foi afetada pelo número de linfonodos puncionados, número de vezes que uma região linfonodal foi puncionada ou tamanho dos linfonodos.⁽²⁰⁾

Em nossa amostra, observamos que EBUS-TBNA provocou apenas complicações menores, como hipóxia

leve, taquicardia e pequena hemorragia. Nenhuma dessas complicações alterou o curso do procedimento ou levou a tratamento adicional ou hospitalização. Podemos, portanto, afirmar que o procedimento pode ser utilizado com segurança em todas as faixas etárias adultas. Estudos semelhantes na literatura também relataram que EBUS-TBNA é segura e não causa complicações graves.^(8,20-23)

Em conclusão, EBUS-TBNA é um método comprovado no diagnóstico e estadiamento de malignidade. A acurácia diagnóstica desse método também é alta em patologias benignas como sarcoidose e tuberculose. É um método bem tolerado e minimamente invasivo, com baixa taxa de complicações e alta acurácia diagnóstica. O uso de EBUS-TBNA deve ser incentivado como o procedimento de escolha para patologias pulmonares mediastinais e hilares, devido à redução significativa da necessidade de mediastinoscopia.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos ao Sr. David Chapman a revisão linguística do manuscrito.

REFERÊNCIAS

- Ziegler K, Sanft C, Semsch B, Friedrich M, Gregor M, Riecken EO. Endosonography is superior to computed tomography in staging tumors of the esophagus and cardia. *Gastroenterology*. 1988;94(Suppl):A517.
- Herth F, Ernst A, Schulz M, Becker H. Endobronchial ultrasound reliably differentiates between airway infiltration and compression by tumor. *Chest*. 2003;123(2):458-62. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.123.2.458>
- Silvestri GA, Gonzales AV, Jantz MA, Margolis ML, Gould MK, Tanoue LT, et al. Methods for staging non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013;143(5 Suppl):e211S-50S.
- Annema JT, van Meerbeeck JP, Rintoul RC, Dooms C, Descheppe E, Dekkers OM, et al. Mediastinoscopy vs endosonography for mediastinal nodal staging of lung cancer: a randomized trial. *JAMA*. 2010;304(20):2245-52. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2010.1705>
- Yasufuku K, Pierre A, Darling G, de Perrot M, Waddell T, Johnston M, et al. A prospective controlled trial of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration compared with mediastinoscopy for mediastinal lymph node staging of lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;142(6):1393-400.e1. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtcvs.2011.08.037>
- Agarwal R, Srinivasan A, Aggarwal AN, Gupta D. Efficacy and safety of convex probe EBUS-TBNA in sarcoidosis: a systematic review and meta-analysis. *Respir Med*. 2012;106(6):883-92. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2012.02.014>
- Sun J, Teng J, Yang H, Li Z, Zhang J, Zhao H, et al. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in diagnosing intrathoracic tuberculosis. *Ann Thorac Surg*. 2013;96(6):2021-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.athoracsur.2013.07.005>
- Choi YR, An JY, Kim MK, Han HS, Lee KH, Kim S, et al. The diagnostic efficacy and safety of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration as an initial diagnostic tool. *Korean J Intern Med*. 2013;28(6):660-7. <http://dx.doi.org/10.3904/kjim.2013.28.6.660>
- Yasufuku K. Current clinical applications of endobronchial ultrasound. *Expert Rev Respir Med*. 2010;4(4):491-8. <http://dx.doi.org/10.1586/ers.10.39>
- Yasufuku K, Chiyo M, Sekine Y, Chhajed PN, Shibuya K, Iizasa T, et al. Real-time endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration of mediastinal and hilar lymph nodes. *Chest*. 2004;126(1):122-8. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.126.1.122>
- Herth FJ, Eberhardt R, Vilman P, Krasnik M, Ernst A. Real-time endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for sampling mediastinal lymph nodes. *Thorax*. 2006;61(9):795-8. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2005.047829>
- Navani N, Booth HL, Kocjan G, Falzon M, Capitanio A, Brown JM, et al. Combination of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration with standard bronchoscopic techniques for the diagnosis of stage I and stage II pulmonary sarcoidosis. *Respirology*. 2011;16(3):467-72. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1843.2011.01933.x>
- Cetinkaya E, Gunluoglu G, Ozgul A, Gunluoglu MZ, Ozgul G, Seyhan EC, et al. Value of real-time endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration. *Ann Thorac Med*. 2011;6(2):77-81. <http://dx.doi.org/10.4103/1817-1737.78422>
- Cetinkaya E, Yildiz P, Altin S, Yilmaz V. Diagnostic value of transbronchial needle aspiration by Wang 22-gauge cytology needle in intrathoracic lymphadenopathy. *Chest*. 2004;125(2):527-31. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.125.2.527>
- Ren S, Zhang Z, Jiang H, Wu C, Liu J, Liang L, et al. Combination of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration with standard bronchoscopic techniques enhanced the diagnosis yields of pulmonary tuberculosis patients with lymphadenopathy. *Panminerva Med*. 2013;55(4):363-70.
- Dhooria S, Agarwal R, Aggarwal AN, Bal A, Gupta N, Gupta D. Differentiating tuberculosis from sarcoidosis by sonographic characteristics of lymph nodes on endobronchial ultrasonography: a study of 165 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;148(2):662-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtcvs.2014.01.028>
- Memoli JS, El-Bayoumi E, Pastis NJ, Tanner NT, Gomez M, Huggins JT, et al. Using endobronchial ultrasound features to predict lymph node metastasis in patients with lung cancer. *Chest*. 2011;140(6):1550-6. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.11-0252>
- Abu-Hijleh M, El-Sameed Y, Eldridge K, Vadia E, Chiu H, Dreyfuss Z, et al. Linear probe endobronchial ultrasound bronchoscopy with guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA) in the evaluation of mediastinal and hilar pathology: introducing the procedure to a teaching institution. *Lung*. 2013;191(1):109-15. <http://dx.doi.org/10.1007/s00408-012-9439-z>
- Tedde ML, Figueiredo VR, Terra RM, Minamoto H, Jatene FB. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in the diagnosis and staging of mediastinal lymphadenopathy: initial experience in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2012;38(1):33-40.
- Cetinkaya E, Ozgul MA, Tutar N, Ozgul G, Cam E, Bilaceroglu S. The diagnostic utility of real-time EBUS-TBNA for hilar and mediastinal lymph nodes in conventional TBNA negative patients. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;20(2):106-12. <http://dx.doi.org/10.5761/atcs.0a.12.02072>
- Gurioli C, Ravaglia C, Romagnoli M, Casoni G, Tomassetti S, Nanni O, et al. EBUS-TBNA in mediastinal/hilar lymphadenopathies and/or masses: an Italian case series. *Clin Respir J*. 2012;6(1):3-8. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1752-699X.2010.00232.x>
- Varela-Lema L, Fernández-Villar A, Ruano-Ravina A. Effectiveness and safety of endobronchial ultrasound-transbronchial needle aspiration: a systematic review. *Eur Respir J*. 2009;33(5):1156-64. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00097908>
- Gu P, Zhao YZ, Jiang LY, Zhang W, Xin Y, Han BH. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for staging of lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2009;45(8):1389-96. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2008.11.043>



Sarcopenia na DPOC: relação com a gravidade e o prognóstico da DPOC

Tatiana Munhoz da Rocha Lemos Costa^{1,2}, Fabio Marcelo Costa³,
Carolina Aguiar Moreira^{1,2}, Leda Maria Rabelo³, César Luiz Boguszewski¹,
Viktória Zeghbi Cochenski Borba^{1,2}

1. Serviço de Endocrinologia e Metabologia – SEMPR – Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, Brasil.
2. Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna, Departamento de Medicina Interna, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, Brasil.
3. Serviço de Pneumologia, Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, Brasil.

Recebido: 27 fevereiro, 2015.

Aprovado: 14 julho, 2015.

Trabalho realizado no Serviço de Pneumologia e no Serviço de Endocrinologia e Metabologia – SEMPR – Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná, Curitiba (PR) Brasil.

RESUMO

Objetivo: Avaliar a prevalência de sarcopenia em pacientes com DPOC e determinar se sarcopenia está correlacionada com a gravidade e o prognóstico de DPOC. **Métodos:** Estudo retrospectivo em pacientes com DPOC atendidos no ambulatório de pneumologia de nossa instituição. Os pacientes realizaram absorciometria de dupla energia por raios X. O diagnóstico de sarcopenia foi baseado no índice de massa muscular esquelética, definido como massa magra apendicular/altura² somente para indivíduos com baixo peso, sendo ajustado pela massa gorda para aqueles com peso normal/sobrepeso. A gravidade da doença (estádio da DPOC) foi avaliada com os critérios da *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD). O grau de obstrução e o prognóstico foram determinados pelo índice *Body mass index, airflow Obstruction, Dyspnea, and Exercise capacity* (BODE). **Resultados:** Foram incluídos 91 pacientes (50 mulheres), com média de idade de 67,4 ± 8,7 anos e média de IMC de 25,8 ± 6,1 kg/m². Sarcopenia foi diagnosticada em 36 (39,6%) dos pacientes, sem diferenças relacionadas a sexo, idade ou status tabágico. Não houve associação de sarcopenia com estádios GOLD ou VEF₁ (utilizado como indicador do grau de obstrução). O IMC, a porcentagem de gordura corporal e a massa magra total foram menores nos pacientes com sarcopenia do que naqueles sem a doença ($p < 0,001$). A prevalência de sarcopenia foi maior nos pacientes com BODE nos quartis 3 ou 4 que naqueles com BODE nos quartis 1 ou 2 ($p = 0,009$). A análise multivariada mostrou que os quartis do BODE estavam significativamente associados à sarcopenia, independentemente de idade, gênero, status tabágico e estágio GOLD. **Conclusões:** Em pacientes com DPOC, sarcopenia parece estar associada a alterações desfavoráveis na composição corporal e pior prognóstico.

Descritores: Sarcopenia; Composição corporal; Doença pulmonar obstrutiva crônica; Índice de gravidade de doença.

INTRODUÇÃO

É bem sabido que a DPOC é uma doença altamente prevalente, atingindo até 10% dos adultos acima de 40 anos, com altas taxas de morbidade e mortalidade.⁽¹⁾ Associa-se a diversas condições extrapulmonares, tais como doenças cardiovasculares, osteoporose, caquexia e anemia. Estudos anteriores indicam uma associação entre baixo IMC e menor sobrevida em pacientes com DPOC.^(2,3) Porém, dados mais recentes demonstram que alterações específicas e desfavoráveis na composição corporal, especialmente a diminuição da massa magra, podem ser preditores mais confiáveis de mortalidade do que o baixo IMC por si só.^(4,5) Em pacientes com DPOC, tais mudanças já foram relacionadas a intolerância ao exercício, comprometimento da qualidade de vida e aumento da mortalidade.⁽⁶⁾ Poucos estudos na literatura correlacionaram a prevalência de sarcopenia a índices de gravidade da DPOC. Além disso, até o momento, não há estudos correlacionando a sarcopenia ao prognóstico da DPOC ou corrigindo a sarcopenia pelo IMC para evitar erros de diagnóstico em pacientes com sobrepeso.

Em pacientes com DPOC com mais de 50 anos de idade, há uma redução de 1-2% ao ano na massa muscular.⁽⁴⁾ Além disso, entre aqueles na faixa etária de 50 a 60 anos e aqueles com mais de 60 anos de idade, já foi demonstrado que a força muscular declina 1,5% e 3,0% ao ano, respectivamente.⁽⁴⁾ Esse fenômeno, conhecido como sarcopenia, é um importante indicador da síndrome de fragilidade. Já foi demonstrado que a sarcopenia ocorre em aproximadamente 5-13% de todos os indivíduos com mais de 65 anos de idade⁽⁷⁾ e em 20-40% de todos os pacientes com DPOC, podendo incluir ainda os 10-15% de pacientes com DPOC que têm peso normal.⁽²⁾

Em pacientes com DPOC, a diminuição da capacidade de exercício é o principal fator limitante das atividades de vida diária e está diretamente relacionada a maior risco de exacerbações.⁽⁸⁾ Já foi sugerido que tal diminuição é o melhor preditor de mortalidade precoce na DPOC.⁽³⁾ O grau de comprometimento da capacidade de exercício (intolerância ao exercício), que resulta de fatores como comprometimento da função pulmonar, limitação das trocas gasosas e disfunção muscular esquelética, está relacionado à gravidade da DPOC. Na presença de dispneia,

Endereço para correspondência:

Tatiana Munhoz da Rocha Lemos Costa. Avenida Agostinho Leão Júnior, 285, CEP 80030-110, Curitiba, PR, Brasil.
Tel.: 55 41 2141-1730. Fax: 55 41 2141-1731. E-mail: tatimrlemos@yahoo.com.br
Apoio financeiro: Nenhum.

tais alterações levam a maior comprometimento da atividade física, iniciando um círculo vicioso, também conhecido como espiral descendente.^(6,8)

O objetivo do presente estudo foi avaliar a prevalência de sarcopenia em pacientes com DPOC. Também se procurou determinar se a sarcopenia está correlacionada com os índices de gravidade da DPOC e com o prognóstico da mesma.

MÉTODOS

Pacientes e procedimentos

Trata-se de um estudo transversal com 96 pacientes consecutivos com DPOC, todos com mais de 50 anos de idade, atendidos no Ambulatório de Pneumologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, em Curitiba (PR), entre janeiro de 2010 e dezembro de 2011. O diagnóstico de DPOC foi baseado nos critérios da *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD)⁽⁹⁾: limitação persistente e progressiva ao fluxo aéreo; e resposta inflamatória crônica aumentada das vias aéreas e pulmões a partículas ou gases nocivos, evidenciada por relação VEF_1/CVF pós-broncodilatador $< 0,70$ na espirometria.⁽⁹⁾ Os critérios de inclusão foram ter DPOC relacionada ao tabagismo, ter realizado teste de função pulmonar com espirômetro (KoKo PFT; nSpire Health, Longmont, CO, EUA) e ter relação VEF_1/CVF pós-broncodilatador $< 0,70$. Foram excluídos pacientes que não dispunham do resultado de qualquer um dos exames necessários, bem como aqueles que estavam tomando medicamentos que podem diminuir a massa magra e aqueles que tinham qualquer outra doença conhecida por afetar a composição corporal. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Humana do Hospital de Clínicas, e todos os pacientes participantes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido.

Foram coletados dados clínicos, incluindo carga tabágica durante a vida, quantificada em anos-maço⁽¹⁰⁾; história de exacerbações no ano anterior; VEF_1 ; escores obtidos na escala modificada de dispneia do *Medical Research Council*⁽¹¹⁾; escores obtidos no *COPD Assessment Test*, que quantifica o impacto geral da DPOC sobre o estado de saúde⁽¹²⁾; e distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos.⁽¹³⁾

Os pacientes foram classificados segundo o VEF_1 em porcentagem do previsto (isto é, o grau de obstrução): $\geq 80\%$ (leve); 50-79% (moderado); 30-49% (grave); e $< 30\%$ (muito grave).⁽⁹⁾ A gravidade (estádio clínico) da DPOC foi determinada de acordo com os critérios GOLD⁽⁹⁾: VEF_1 pós-broncodilatador; história de exacerbações no ano anterior; e sintomas tais como dispneia (medida pela escala modificada de dispneia do *Medical Research Council* ou pelo *COPD Assessment Test*). Com base nesses critérios, cada paciente foi categorizado como tendo DPOC no estágio GOLD I, II, III ou IV.⁽⁹⁾ O prognóstico da DPOC foi avaliado pelo índice *Body mass index, airflow Obstruction, Dyspnea, and Exercise capacity* (BODE), estratificando-se os

pacientes em quatro quartis, sendo o quarto o mais grave.⁽¹⁴⁾

O peso (em kg) foi medido, com os pacientes usando roupas leves, em balança eletrônica digital (Toledo do Brasil, São Bernardo do Campo, Brasil) com capacidade máxima de 200 kg e precisão de 50 g. A altura (m) foi medida com os pacientes em pé com as costas retas, os calcanhares juntos e os braços ao lado do corpo. Com base no IMC, os pacientes foram classificados como tendo baixo peso ($IMC < 22 \text{ kg/m}^2$), peso normal ($IMC \geq 22 \text{ e } < 27 \text{ kg/m}^2$) ou sobrepeso/obesidade ($IMC \geq 27 \text{ kg/m}^2$), de acordo com as categorias estabelecidas por Lipschitz et al.,⁽¹⁵⁾ que são as mais adequadas para utilização em indivíduos de meia-idade e em idosos.

Para a avaliação da composição corporal, todos os pacientes realizaram *dual-energy X-ray absorptiometry* (DXA, absorciometria de dupla energia por raios X) em um scanner de corpo inteiro (Lunar Prodigy; GE Medical Systems, Madison, WI, EUA), utilizado em conjunto com o software enCORE 2002 (GE Medical Systems). O software fornece dados de massa magra corporal (massa óssea mais massa livre de gordura), massa magra livre de osso (massa magra menos massa livre de gordura), massa gorda e densidade mineral óssea.

Diagnóstico densitométrico de sarcopenia

Os critérios para o diagnóstico de sarcopenia por DXA foram inicialmente definidos por Baumgartner et al.⁽¹⁶⁾ em um estudo com uma grande amostra de idosos no estado do Novo México. Porém, utilizando esses critérios, os autores constataram que a prevalência de sarcopenia era subdiagnosticada, provavelmente por causa das altas proporções de indivíduos com sobrepeso e obesidade na população estudada. Newman et al.⁽¹⁷⁾ propuseram novos métodos para definir a sarcopenia, ajustando a altura e a massa magra apendicular (MMA) pela massa gorda, o que resultou em taxas de prevalência maiores do que as obtidas com os critérios anteriores.^(17,18) Porém, esses autores constataram que os critérios anteriores continuavam superiores para diagnosticar a sarcopenia em pacientes com baixo peso. Em dois estudos recentes realizados no Brasil, Domiciano et al.⁽¹⁹⁾ e Figueiredo et al.⁽²⁰⁾ compararam os dois conjuntos de critérios e concluíram que o ponto de corte de 22 kg/m^2 para o IMC definiu a escolha dos critérios a serem utilizados para o diagnóstico densitométrico de sarcopenia.

Para o diagnóstico densitométrico de sarcopenia, foram utilizados ambos os sistemas de determinação da MMA: aquele que utiliza o índice de massa muscular esquelética (IMME), calculado como MMA (em kg) em relação ao quadrado da altura em metros (MMA/altura^2), com pontos de corte de $7,26 \text{ kg/m}^2$ e $5,45 \text{ kg/m}^2$ para homens e mulheres, respectivamente, daqui por diante designado critérios de Baumgartner⁽¹⁶⁾; e aquele que calcula a MMA (em kg) em relação à altura em metros e ajustada pela massa de gordura corporal total (em kg), daqui por diante designado critérios de

Newman.⁽¹⁷⁾ Os resíduos da regressão foram utilizados para identificar indivíduos com massa magra menor do que o valor previsto para uma determinada massa gorda (dado por uma equação derivada do modelo). Resíduos positivos indicariam indivíduos com relativa massa muscular, enquanto resíduos negativos indicariam indivíduos com sarcopenia. As equações derivadas dos modelos foram as seguintes:

para homens

$$MMA \text{ (em kg)} = -28,15 + 27,49 \times \text{altura (em m)} + 0,1106 \times \text{massa gorda (em kg)}$$

para mulheres

$$MMA \text{ (em kg)} = -19,78 + 20,00 \times \text{altura (em m)} + 0,1554 \times \text{massa gorda (em kg)}$$

O percentil 20 da distribuição dos resíduos foi utilizado como ponto de corte para o diagnóstico de sarcopenia, de acordo com a MMA ajustada pela massa gorda, como definido anteriormente.^(17,18) Em nossa amostra, esse ponto de corte correspondeu a resíduos de $-2,021$ para homens e de $-1,082$ para mulheres. Para a realização do diagnóstico densitométrico de sarcopenia, aplicamos os critérios de Baumgartner para indivíduos com $IMC < 22 \text{ kg/m}^2$ e os critérios de Newman para indivíduos com $IMC \geq 22 \text{ kg/m}^2$.⁽²¹⁾

Análise estatística

Os dados são apresentados em média $\pm$ dp, exceto onde especificado. Todas as análises estatísticas foram realizadas utilizando-se o software SPSS Statistics, versão 20.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, EUA). Para as variáveis avaliadas, a normalidade da distribuição dos dados foi verificada com o teste de Kolmogorov-Smirnov. Para as comparações das variáveis quantitativas entre dois grupos, utilizou-se o teste t de Student para amostras independentes ou o teste não paramétrico de Mann-Whitney. Para as comparações entre três ou mais grupos, utilizaram-se *one-way* ANOVA e o teste da diferença mínima significativa para comparações múltiplas ou o teste não paramétrico de Kruskal-Wallis. Na análise estatística preliminar, utilizaram-se o teste exato de Fisher e o teste do qui-quadrado para avaliar a associação entre duas variáveis qualitativas. Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

Para a análise multivariada, utilizou-se regressão logística, tendo como variável resposta (dependente) a sarcopenia e como variáveis explicativas (independentes) a idade (≤ 67 ou > 67 anos), sexo feminino, estágio GOLD III ou IV, BODE nos quartis 3 ou 4 e tabagismo atual. Para cada variável, na presença da outra variável incluída no modelo, testou-se a hipótese nula de que a probabilidade de sarcopenia é igual para as duas classificações da variável (falta de associação entre a variável e a sarcopenia), versus a hipótese alternativa de diferentes probabilidades. Calcularam-se os valores de p dos testes estatísticos e as razões de chances com seus respectivos intervalos de confiança de 95%.

RESULTADOS

Dos 96 pacientes avaliados, 5 foram excluídos por não terem realizado todos os testes necessários. Portanto, a amostra final foi composta por 91 pacientes (50 mulheres e 41 homens), com média de idade de $67,4 \pm 8,7$ anos e média de IMC de $25,8 \pm 6,1 \text{ kg/m}^2$. Vinte e cinco pacientes (27,4%) foram classificados como tendo peso normal, 28 (30,7%) como tendo baixo peso e 38 (41,7%) como tendo sobrepeso. A média percentual geral de massa de gordura corporal total foi de $32,3 \pm 11,7\%$ ($37,8 \pm 15,8\%$ nas mulheres e $25,6 \pm 7,1\%$ nos homens; $p = 0,000$), e a média geral do IMME foi de $6,57 \pm 1,1$ ($6,17 \pm 5$ para as mulheres e $7,05 \pm 5,3$ para os homens, $p = 0,000$). A carga tabágica média foi de $60 \pm 41,4$ anos-maço. Dezesesseis pacientes (17,6%) eram fumantes no momento da inclusão no estudo.

Com base nos valores de VEF_1 , o grau de obstrução foi classificado como leve em 16 (17,6%) dos pacientes, moderado em 33 (36,3%), grave em 29 (31,9%) e muito grave em 13 (14,3%). Entre os 91 pacientes avaliados, a DPOC foi classificada como estágio GOLD I em 15 (16,5%), estágio GOLD II em 22 (24,2%), estágio GOLD III em 34 (37,4%) e estágio GOLD IV em 20 (22%). Na estratificação pelo índice BODE, 36 pacientes (39,6%) estavam no quartil 1; 29 (31,9%) no quartil 2; 15 (16,5%) no quartil 3; e 11 (12,1%) no quartil 4. Constatou-se que o IMC não apresentou correlação significativa com VEF_1 ($p = 0,509$), estágios GOLD ($p = 0,114$) ou quartis do BODE ($p = 0,114$). A sarcopenia foi diagnosticada em 36 pacientes (39,6%): 16 mulheres e 20 homens. Ao se estratificar esse resultado segundo o IMC, constatou-se que a sarcopenia estava presente em 5 (20,0%) dos 25 pacientes com peso normal, 23 (82,1%) dos 28 pacientes com baixo peso e 8 (21,1%) dos 38 pacientes com sobrepeso. A Figura 1 mostra o número de pacientes com sarcopenia, segundo o IMC, de acordo como o conjunto de critérios utilizado para o diagnóstico. Não houve diferenças significativas na prevalência de sarcopenia em relação a sexo ($p = 0,276$), idade ($p = 0,309$) ou carga tabágica ($p = 0,464$). A média do IMME foi de $5,86 \pm 0,7$ nos pacientes com sarcopenia ($5,38 \pm 0,42$ nas mulheres e $6,25 \pm 0,57$ nos homens), contra $7,03 \pm 1,0$ naqueles sem sarcopenia ($6,54 \pm 0,89$ nas mulheres e $7,81 \pm 0,77$ nos homens), sendo significativa a diferença entre os dois grupos ($p < 0,001$). Como se pode observar na Tabela 1, os pacientes com sarcopenia também apresentaram menor IMC ($p < 0,001$), menor percentual de gordura corporal total ($p = 0,01$) e menor massa magra total ($p < 0,001$).

Não houve associação entre a prevalência de sarcopenia e a gravidade da DPOC, determinada pelo estágio GOLD e pelo VEF_1 (Figuras 2A e 2B). Houve tendência de associação entre a prevalência de sarcopenia e os quartis do BODE ($p = 0,06$). Conforme ilustrado na Figura 3A, 11 pacientes (30,5%) estavam no quartil 1; 9 (31%) no quartil 2; 8 (60%) no quartil 3; e 9 (63,6%) no quartil 4. A Figura 3B mostra que a prevalência de sarcopenia entre os pacientes nos

quartis 3 ou 4 foi de 61,4%, significativamente maior do que os 30,7% observados entre aqueles nos quartis 1 ou 2 ($p = 0,009$; OR = 3,89; IC95%: 1,21-12,46). A análise multivariada mostrou que, independentemente de idade, sexo, status tabágico e estágio GOLD, o índice BODE estava significativamente associado à sarcopenia (Tabela 2).

DISCUSSÃO

Em nossa amostra de pacientes com DOPC, houve alta prevalência de sarcopenia diagnosticada por DXA, a qual se correlacionou com pior prognóstico. Em pacientes com DPOC, diversos fatores já se mostraram associados a pior prognóstico, maior número de internações e menor sobrevida; dentre os quais se destacam as alterações na composição corporal.⁽⁴⁾ O baixo IMC já foi associado a exacerbações agudas,

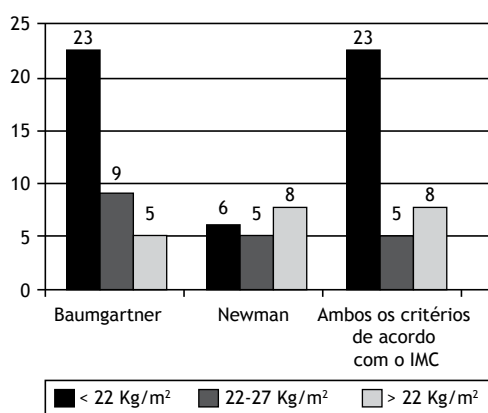


Figura 1. Número de pacientes com sarcopenia, segundo o IMC, dependendo do conjunto de critérios utilizado para o diagnóstico: (à esquerda) os critérios de Baumgartner et al.⁽¹⁶⁾ em todos os pacientes; (no centro) os critérios de Newman et al.⁽¹⁷⁾ em todos os pacientes; e (à direita) os critérios de Baumgartner et al.⁽¹⁶⁾ para pacientes com IMC < 22 kg/m² e os critérios de Newman et al.⁽¹⁷⁾ para pacientes com IMC ≥ 22 kg/m².

mortalidade e perda de massa magra em pacientes com DPOC. No presente estudo, confirmamos que a perda de massa magra corporal está associada a menor IMC em pacientes com DPOC. Porém, não foi constatada associação da massa magra com a gravidade da DPOC ou com pior prognóstico, o que está de acordo com os achados de estudos recentes que demonstram que a redução da massa magra é um melhor preditor de mortalidade em pacientes com DOPC do que o baixo IMC por si só, sendo que aquele reduz a sobrevida em até 50%.⁽²²⁾

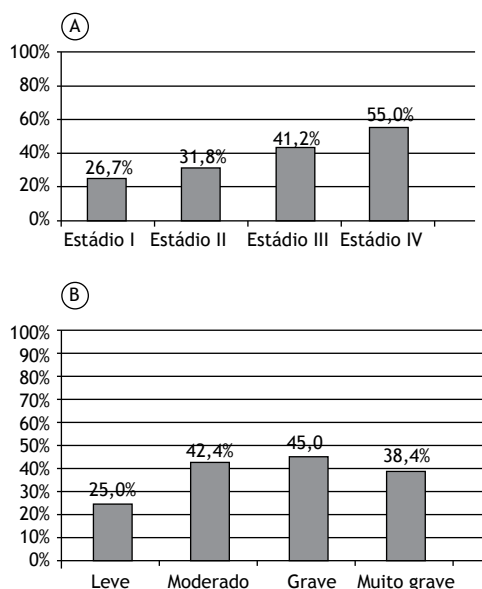


Figura 2. Prevalência de sarcopenia, diagnosticada por absorciometria de dupla energia por raios X, entre os pacientes com DPOC ((N = 91), segundo a gravidade da DPOC (estádios GOLD, em A) e o grau de obstrução (VEF₁, em B). Não houve correlação significativa da sarcopenia com os estádios GOLD ($p = 0,305$) ou o VEF₁ ($p = 0,599$). Grau de obstrução (VEF₁): Leve (≥ 80%); Moderado (50-79%); Grave (30-49%); e Muito grave (< 30%).

Tabela 1. Diferenças entre pacientes com DPOC com e sem sarcopenia.^a

Variáveis	Com sarcopenia (n = 36)	Sem sarcopenia (n = 55)	p
Idade, anos	68,6 ± 10,4	66,6 ± 7,46	0,309
IMC, kg/m ²	22,2 ± 4,9	28,2 ± 5,6	< 0,001*
%GCT	28 ± 14,2	35,1 ± 8,8	0,01*
Massa magra, kg			
Braços	4,6 ± 1,2	3,9 ± 1,0	0,003*
Pernas	11,1 ± 2,0	13,6 ± 3,2	< 0,001*
Total	37,4 ± 6,4	44,1 ± 9,3	< 0,001*
Índice de massa muscular esquelética ^b			
Todos os pacientes	5,86 ± 0,7	7,03 ± 1,0	< 0,001*
Mulheres	5,38 ± 0,42	6,25 ± 0,57	< 0,001*
Homens	6,54 ± 0,89	7,81 ± 0,77	< 0,001*

%GCT: percentual de gordura corporal total. ^aResultados expressos em média ± dp. ^bMassa magra apendicular/altura².

Em nosso estudo, a prevalência geral de sarcopenia foi de 39,6%, o que é consistente com a literatura sobre pacientes com DPOC, na qual a prevalência relatada é de 20-40%.^(5,22) Cesari et al.⁽²³⁾ diagnosticaram sarcopenia em 30% dos pacientes com DPOC avaliados; quando os autores fizeram o ajuste pela massa gorda, essa taxa subiu para 42,5%, uma diferença atribuída principalmente à maior proporção de pacientes obesos diagnosticados. Ao aplicarmos os critérios de Baumgartner, diagnosticamos sarcopenia em 37 pacientes (40,6%), contra apenas 19 pacientes (21,0%) ao aplicarmos os critérios de Newman. Isso se deveu principalmente ao fato de que a média de IMC em nossa amostra foi menor do que a relatada nos outros estudos citados. Para os pacientes com sobrepeso e obesidade, o ajuste pela massa gorda (isto é, a aplicação dos critérios de Newman) foi especialmente importante, pois aumentou a prevalência de sarcopenia em 8% em relação à obtida ao se aplicarem os critérios de Baumgartner. Isso demonstra a importância de se fazer esse ajuste, o que pode evitar o subdiagnóstico.

A perda de massa magra corporal em pacientes com DPOC já se mostrou associada a menor IMC,⁽⁶⁾ o que

foi confirmado por nós. Porém, a sarcopenia também ocorre em aproximadamente 20% dos pacientes com peso normal, sobrepeso e obesidade. Um estudo mostrou que a diminuição da massa muscular ocorre em 21% dos pacientes com peso normal com DPOC,⁽²⁴⁾ e outro mostrou que 10-15% dos pacientes com DPOC com IMC normal ou alto têm sarcopenia.⁽²⁵⁾

O consumo de cigarros é um dos mecanismos envolvidos no aumento do catabolismo de proteínas na DPOC, como demonstrado em diversos estudos epidemiológicos de associação entre tabagismo e sarcopenia.⁽²⁶⁾ Embora haja controvérsias na literatura, um estudo demonstrou associação entre carga tabágica e perda de massa magra em pacientes com DPOC,⁽²⁷⁾ enquanto outros não demonstraram tal associação.^(28,29) No presente estudo, não foi observada associação entre carga tabágica e sarcopenia. Uma possível explicação para esse achado é que pacientes com DPOC apresentam um estado inflamatório elevado e persistente, com altos níveis de TNF- α , o qual está envolvido na fisiopatologia da sarcopenia, independentemente da carga tabágica.⁽²⁷⁾

Em nossa amostra de pacientes com DPOC, constatou-se que o diagnóstico de sarcopenia se correlacionou com menor IMC, a redução do percentual geral de gordura corporal, menor massa magra total e o IMME. Esses achados são consistentes com os de outros estudos sobre sarcopenia em pacientes com e sem DPOC,^(30,31) já tendo sido demonstrada a ocorrência de uma redução anual de 1-2% na massa muscular ao longo de 50 anos em pacientes com DPOC.⁽³²⁾ A perda de massa magra corporal ocorre por vários mecanismos, tais como a morte de neurônios motores mediada pelo TNF- α , alterações hormonais, o estado nutricional e o aumento de fatores inflamatórios. Em nosso estudo, não foi observado aumento da prevalência de sarcopenia com o avanço da idade, o que está de acordo com os achados de outros estudos sobre DPOC.^(33,34) Uma possível explicação para isso é que a gravidade da doença e os níveis elevados de citocinas inflamatórias, presentes desde o início da DPOC, contribuem para maior perda de massa magra, independentemente da idade.⁽³⁵⁾

No presente estudo, nem o estágio GOLD nem o grau de obstrução (VEF₁) se correlacionaram com o diagnóstico de sarcopenia. O número de pacientes estudados e a distribuição dos níveis de gravidade poderiam explicar essa falta de correlação. Contrariando nossos achados, Ischaki et al.⁽³⁶⁾ mostraram que,

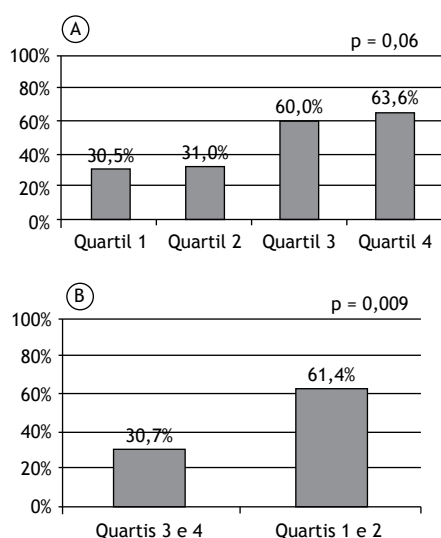


Figura 3. Proporção de pacientes com diagnóstico densitométrico de sarcopenia de acordo com os quartis do índice prognóstico **B**ody mass index, **a**irflow **O**bstruction, **D**yspnea, and **E**xercise capacity (BODE), agrupados por quartil (em A) e reunidos (em B) em grupo menos grave (quartis 1 e 2) e grupo mais grave (quartis 3 e 4).

Tabela 2. Análise multivariada tendo a sarcopenia como variável dependente.

Variáveis	Referências	p*	OR	IC95%
Idade	≤ 67 anos	0,055	2,80	1,06-7,37
Sexo	Feminino	0,266	1,69	0,66-4,31
Estádio clínico	Estádio GOLD III ou IV	0,744	1,19	0,41-3,42
Status tabágico	Tabagismo atual	0,138	2,57	0,73-9,13
Índice BODE	Quartis 3 ou 4	0,02*	3,89	1,21-12,46

GOLD: *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*; e BODE: *B*ody mass index, *a*irflow *O*bstruction, *D*yspnea, and *E*xercise capacity. *Nível de significância do teste de Wald (regressão logística), $p < 0,05$.

em pacientes com DPOC, quanto maior a perda de massa magra corporal, maior a gravidade da doença, quantificada pelos critérios GOLD e pelo VEF₁. Porém, esses autores avaliaram a composição corporal utilizando bioimpedância elétrica, que é menos confiável do que DXA.⁽¹⁶⁾ Em outro estudo recente, menor massa magra também se associou a pior VEF₁, embora, novamente, a composição corporal tenha sido avaliada por bioimpedância elétrica.⁽³⁷⁾

O índice BODE, um fator prognóstico, leva em consideração a capacidade de exercício, que pode afetar a massa magra. Observamos uma tendência a maior prevalência de sarcopenia entre os pacientes com DPOC com BODE nos quartis mais altos, e houve diferença estatisticamente significativa entre aqueles nos quartis mais baixos e aqueles nos quartis mais altos. Na análise multivariada, o índice BODE foi significativamente associado à sarcopenia, que foi mais prevalente entre os pacientes com pior prognóstico (nos quartis 3 ou 4). Até onde sabemos, não há outros estudos investigando essa associação. A redução da massa magra leva à intolerância ao exercício, que é descrita como fator essencial para o comprometimento da qualidade de vida, aumentando a frequência de exacerbações/internações hospitalares, e para o aumento da mortalidade.⁽⁴⁾ Isso confirma

que a sarcopenia está associada a pior prognóstico na DPOC.

Uma limitação de nosso estudo é que não foi avaliada a força muscular. Porém, diversos estudos demonstraram correlação entre a redução da massa magra corporal e a diminuição da força muscular.⁽³⁸⁾ Além disso, essa limitação foi provavelmente compensada pelo fato de termos aplicado o índice BODE, que leva em conta a capacidade de exercício.

Os resultados do presente estudo demonstram que a prevalência de sarcopenia, diagnosticada por DXA, que é atualmente considerada o método padrão ouro, foi alta em uma amostra de pacientes com DPOC. O nosso foi um estudo pioneiro no sentido de correlacionar a prevalência de sarcopenia com os quartis do índice BODE. O comprometimento e a perda de massa magra são comuns e preocupantes; como manifestações extrapulmonares da DPOC, causam redução da capacidade de exercício. Isso também pode resultar em perda ainda mais acentuada de massa muscular, iniciando assim um círculo vicioso. Portanto, o diagnóstico precoce de sarcopenia, por meio da análise da composição corporal, pode facilitar a implementação de intervenções voltadas à prevenção da deterioração da massa magra corporal e à melhora da qualidade de vida em pacientes com DPOC.

REFERÊNCIAS

- Eagan TM, Aukrust P, Ueland T, Hardie JA, Johannessen A, Mollnes TE, et al. Body composition and plasma levels of inflammatory biomarkers in COPD. *Eur Respir J*. 2010;36(5):1027-33. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00194209>
- Maltais F. Body composition in COPD: looking beyond BMI. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014;18(1):3-4. <http://dx.doi.org/10.5588/ijtld.13.0868>
- Vilaró J, Ramirez-Sarmiento A, Martínez-Llorens JM, Mendoza T, Alvarez M, Sánchez-Cayado N, et al. Global muscle dysfunction as a risk factor of readmission to hospital due to COPD exacerbations. *Respir Med*. 2010;104(12):1896-902. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2010.05.001>
- Schols AM, Broekhuizen R, Weling-Scheepers CA, Wouters EF. Body composition and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr*. 2005;82(1): 53-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rrmed.2005.09.028>
- Marquis K, Debigaré R, Lacasse Y, LeBlanc P, Jobin J, Carrier G, Maltais F. Midthigh muscle cross-sectional area is a better predictor of mortality than body mass index in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(6):809-13. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.2107031>
- Polkey MI, Moxham J. Attacking the disease spiral in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Med*. 2006;6(2):190-6. <http://dx.doi.org/10.7861/clinmedicine.6-2-190>
- Santilli V, Bernetti A, Mangone M, Paoloni M. Clinical definition of sarcopenia. *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2014;11(3):177-80. <http://dx.doi.org/10.1138/ccmbm/2014.11.3.177>
- Franssen FM, Sauerwein HP, Rutten EP, Wouters EF, Schols AM. Whole-body resting and exercise-induced lipolysis in sarcopenic [corrected] patients with COPD. *Eur Respir J*. 2008;32(6):1466-71. Erratum in: *Eur Respir J*. 2009;33(4):947. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00014008>
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease [homepage on the Internet]. Bethesda: GOLD [cited 2015 Feb 27]. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease (Revised 2011). [Adobe Acrobat document, 90p.]. Available from: http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2011_Feb21.pdf
- Prignot J. Quantification and chemical markers of tobacco-exposure. *Eur J Respir Dis*. 1987;70(1):1-7.
- Ferris BG. Epidemiology Standardization Project (American Thoracic Society). *Am Rev Respir Dis*. 1978;118(6 Pt 2):1-120.
- Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen WH, Kline Leidy N. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J*. 2009;34(3):648-54. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00102509>
- BALKE B. A SIMPLE FIELD TEST FOR THE ASSESSMENT OF PHYSICAL FITNESS. REP 63-6. Rep Civ Aeromed Res Inst US. 1963 Apr:1-8.
- Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2004;350(10):1005-12. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa021322>
- Lipschitz DA. Screening for nutritional status in the elderly. *Prim Care*. 1994;21(1):55-67.
- Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, Romero L, Heymsfield SB, Ross RR, et al. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol*. 1998;147(8):755-63. <http://dx.doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a009520>
- Newman AB, Kupelian V, Visser M, Simonsick E, Goodpaster B, Nevitt M, et al. Sarcopenia: alternative definitions and associations with lower extremity function. *J Am Geriatr Soc*. 2003;51(11):1602-9. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1532-5415.2003.51534.x>
- Delmonico MJ, Harris TB, Lee JS, Visser M, Nevitt M, Kritchevsky SB, et al. Health, Aging and Body Composition Study. Alternative definitions of sarcopenia, lower extremity performance, and functional impairment with aging in older men and women. *J Am Geriatr Soc*. 2007;55(5):769-74. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1532-5415.2007.01140.x>
- Domiciano DS, Figueiredo CP, Lopes JB, Caparbo VF, Takayama L, Menezes PR, et al. Discriminating sarcopenia in community-dwelling older women with high frequency of overweight/obesity: the São Paulo Ageing & Health Study (SPAH). *Osteoporos Int*. 2013;24(2):595-603. <http://dx.doi.org/10.1007/s00198-012-2002-1>
- Figueiredo CP, Domiciano DS, Lopes JB, Caparbo VF, Scazufca

- M, Bonfá E, Pereira RM. Prevalence of sarcopenia and associated risk factors by two diagnostic criteria in community-dwelling older men: the São Paulo Ageing & Health Study (SPAH). *Osteoporos Int.* 2014;25(2):589-96. <http://dx.doi.org/10.1007/s00198-013-2455-x>
21. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing.* 2010;39(4):412-23. <http://dx.doi.org/10.1093/ageing/afq034>
 22. Wagner PD. Possible mechanisms underlying the development of cachexia in COPD. *Eur Respir J.* 2008;31(3):492-501. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00074807>
 23. Cesari M, Pedone C, Chiurco D, Cortese L, Conte ME, Scarlata S, et al. Physical performance, sarcopenia and respiratory function in older patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Age Ageing.* 2012;41(2):237-41. <http://dx.doi.org/10.1093/ageing/afr167>
 24. Bolton CE, Ionescu AA, Shiels KM, Pettit RJ, Edwards PH, Stone MD, et al. Associated loss of fat-free mass and bone mineral density in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170(12):1286-93. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200406-754OC>
 25. Vestbo J, Prescott E, Almdal T, Dahl M, Nordestgaard BG, Andersen T, et al. Body mass, fat-free body mass, and prognosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease from a random population sample: findings from the Copenhagen City Heart Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173(1):79-83. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200506-969oc>
 26. Rom O, Kaisari S, Aizenbud D, Reznick AZ. Sarcopenia and smoking: a possible cellular model of cigarette smoke effects on muscle protein breakdown. *Ann N Y Acad Sci.* 2012;1259:47-53. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1749-6632.2012.06532.x>
 27. Eagan TM, Gabazza EC, D'Alessandro-Gabazza C, Gil-Bernabe P, Aoki S, Hardie JA, et al. TNF- α is associated with loss of lean body mass only in already cachectic COPD patients. *Respir Res.* 2012;13:48. <http://dx.doi.org/10.1186/1465-9921-13-48>
 28. Tanni SE, Pelegriño NR, Angeleli AY, Correa C, Godoy I. Smoking status and tumor necrosis factor- α mediated systemic inflammation in COPD patients. *J Inflamm (Lond).* 2010;7:29. <http://dx.doi.org/10.1186/1476-9255-7-29>
 29. Iwaniec UT, Fung YK, Cullen DM, Akhter MP, Haven MC, Schmid M. Effects of nicotine on bone and calciotropic hormones in growing female rats. *Calcif Tissue Int.* 2000;67(1):68-74. <http://dx.doi.org/10.1007/s00223001099>
 30. Rutten EP, Calverley PM, Casaburi R, Agusti A, Bakke P, Celli B, et al. Changes in body composition in patients with chronic obstructive pulmonary disease: do they influence patient-related outcomes? *Ann Nutr Metab.* 2013;63(3):239-47. <http://dx.doi.org/10.1159/000353211>
 31. Verhage TL, Heijdra Y, Molema J, Vercoulen J, Dekhuijzen R. Associations of muscle depletion with health status. Another gender difference in COPD? *Clin Nutr.* 2011;30(3):332-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2010.09.013>
 32. Kim TN, Choi KM. Sarcopenia: definition, epidemiology, and pathophysiology. *J Bone Metab.* 2013;20(1):1-10. <http://dx.doi.org/10.11005/jbm.2013.20.1.1>
 33. Agusti A, Barberà JA, Wouters EF, Peinado VI, Jeffery PK. Lungs, bone marrow, and adipose tissue. A network approach to the pathobiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188(12):1396-406. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201308-1404PP>
 34. 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>
 35. Ferrucci L, Penninx BW, Volpato S, Harris TB, Bandeen-Roche K, Balfour J, et al. Change in muscle strength explains accelerated decline of physical function in older women with high interleukin-6 serum levels. *J Am Geriatr Soc.* 2002;50(12):1947-54. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1532-5415.2002.50605.x>
 36. Ischaki E, Papatheodorou G, Gaki E, Papa I, Koulouris N, Loukides S. Body mass and fat-free mass indices in COPD: relation with variables expressing disease severity. *Chest.* 2007;132(1):164-9. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.06-2789>
 37. Abbatecola AM, Fumagalli A, Spazzafumo L, Betti V, Misuraca C, Corsonello A, et al. Body composition markers in older persons with COPD. *Age Ageing.* 2014;43(4):548-53. <http://dx.doi.org/10.1093/ageing/afu196>
 38. Hansen RD, Raja C, Aslani A, Smith RC, Allen BJ. Determination of skeletal muscle and fat-free mass by nuclear and dual-energy x-ray absorptiometry methods in men and women aged 51-84 y (1-3). *Am J Clin Nutr.* 1999;70(2):228-33.



Resistência e reatância do sistema respiratório por oscilometria de impulso em indivíduos obesos

Cláudio Gonçalves de Albuquerque¹, Flávio Maciel Dias de Andrade¹,
Marcus Aurélio de Almeida Rocha¹, Alina Farias França de Oliveira¹,
Waldemar Ladosky¹, Edgar Guimarães Victor¹, José Ângelo Rizzo¹

1. Universidade Federal de Pernambuco, Recife (PE) Brasil.

Recebido: 16 dezembro, 2014.

Aprovado: 14 julho, 2015.

Trabalho realizado na Universidade Federal de Pernambuco, Recife (PE) Brasil.

RESUMO

Objetivo: Avaliar a resistência do sistema respiratório (Rsr) periférica e a reatância (Xsr) em indivíduos obesos. **Métodos:** Recrutamos 99 indivíduos, divididos em quatro grupos pelo índice de massa corpórea (IMC): < 30,0 kg/m²; (controle, n = 31); 30,0-39,9 kg/m² (obesidade, n = 13); 40,0-49,9 kg/m² (obesidade grave, n = 28); e ≥ 50,0 kg/m² (obesidade mórbida, n = 13). Utilizando oscilometria de impulso, foram mensuradas Rsr total, Rsr central, Xsr. A Rsr periférica foi calculada como a diferença entre Rsr total e Rsr central. Todos os indivíduos também foram submetidos a espirometria. **Resultados:** Entre os 99 indivíduos recrutados, 14 foram excluídos por incapacidade de executar corretamente as manobras expiratórias forçadas na espirometria. Os indivíduos dos grupos obesidade grave e obesidade mórbida apresentaram aumento da Rsr periférica e redução da Xsr quando comparados aos dos outros grupos. **Conclusões:** Ter IMC ≥ 40 kg/m² associou-se com aumento significativo da Rsr periférica e redução da Xsr.

Descritores: Obesidade; Obstrução das vias respiratórias; Oscilometria; Testes de função respiratória.

INTRODUÇÃO

A obesidade é hoje em dia um dos maiores riscos para a saúde humana, com mais de 600 milhões de pessoas sofrendo dessa condição em todo mundo⁽¹⁾ e, em paralelo, predispõe outros problemas de saúde, como doenças respiratórias, cardiovasculares e osteoarticulares, assim como diabetes, hiperlipidemias, entre outras.⁽²⁾

O acúmulo de tecido adiposo torácico e abdominal promove uma redução da complacência do sistema respiratório e consequente aumento no esforço respiratório. Além disso, como consequência da redução do volume de reserva expiratório (VRE) e da capacidade residual funcional, ocorre uma redução na pressão de retração elástica pulmonar. Esses fatores podem favorecer a redução no calibre das vias aéreas periféricas e o aumento da resistência do sistema respiratório (Rsr) em alguns indivíduos obesos.⁽³⁻⁶⁾ A redução do calibre das vias aéreas associada ao aumento da proteína leptina circulante, por sua vez, predispõe ao aumento da hiper-responsividade brônquica.^(7,8)

A mecânica respiratória pode ser avaliada de forma não invasiva e sem esforço pelo *impulse oscillometry system* (IOS, sistema de oscilometria de impulso), uma variante da técnica de oscilações forçadas.⁽⁹⁾ Esta técnica tem sido estudada na prática clínica e consiste na aplicação de pulsos de pressão simples ou em multifrequência nas vias aéreas, o que permite medir a Rsr, a impedância do

sistema respiratório e a reatância do sistema respiratório (Xsr).^(4,10,11)

Uma das vantagens do IOS é a capacidade de diferenciar a Rsr central da Rsr periférica, o que não é possível por outros métodos.⁽¹¹⁾ Além disso, a menor necessidade de esforço e colaboração do paciente torna as avaliações do IOS mais fáceis de serem realizadas do que a espirometria ou a pletismografia.^(12,13)

O objetivo do presente estudo foi avaliar a Rsr periférica e a Xsr através do IOS em indivíduos com vários graus de obesidade.

MÉTODOS

Este é um estudo observacional, comparativo e exploratório, que foi desenvolvido entre junho de 2007 a março de 2010 no Laboratório de Função Pulmonar do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco, na cidade do Recife (PE). A aprovação pelo comitê de ética institucional foi obtida antes do início do estudo (n. 0316.0.172.000-07). Todos os indivíduos assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido.

Foram incluídos 99 indivíduos de ambos os sexos, com idades entre 18 e 60 anos, que foram divididos em quatro grupos de acordo com seu índice de massa corpórea (IMC): grupo controle (< 30,0 kg/m²; n = 31); grupo obesidade (30,0-39,9 kg/m²; n = 13); grupo obesidade grave (OG; 40,0-49,9 kg/m²; n = 28)

Endereço para correspondência:

Cláudio Gonçalves de Albuquerque.
Rua Pintor Manoel Bandeira, 475, Casa 02, Casa Caiada, CEP 53130-270, Olinda, PE, Brasil.
Tel.: 55 81 2126-3712.
E-mail: ftclaudioalbuquerque@gmail.com
Apoio financeiro: Nenhum.

e grupo obesidade mórbida (OM; $\geq 50,0 \text{ kg/m}^2$; $n = 13$). Apenas 12 participantes apresentaram valores de CVF ou da relação VEF_1/CVF menores que 80% do predito — grupo controle, em 3; e grupo OG, em 9.

Foram excluídos indivíduos com história de doença pulmonar, sinais e sintomas de doença pulmonar recente (sibilos na ausculta, tosse ou dispneia), história de tabagismo, alterações em radiografia torácica, doenças neurológicas e musculoesqueléticas, assim como aqueles inaptos a realizar adequadamente a manobra de expiração forçada na espirometria.

Os dados antropométricos foram obtidos através de uma balança eletrônica peso/altura (Metalúrgica Arja, São Paulo, Brasil), e os parâmetros do IOS e espirométricos foram obtidos com o equipamento MasterScreen IOS (Jäeger, Würzburg, Alemanha). Todos os testes foram realizados com os indivíduos sentados confortavelmente com ambos os pés apoiados no chão, respirando através de uma peça bucal plástica e utilizando um clipe nasal. O equipamento foi calibrado diariamente antes da coleta de dados através do método de fluxos variáveis com uma seringa de calibração de 3 litros (Jäeger).

O teste espirométrico seguiu os padrões da Sociedade Torácica Americana.⁽¹⁴⁾ Foram avaliados a capacidade vital lenta (CVL), VRE, capacidade inspiratória, CVF, VEF_1 , relação VEF_1/CVF e $\text{FEF}_{25-75\%}$. Os maiores valores da CVL, capacidade inspiratória, e VEF_1 foram obtidos e selecionados de três manobras aceitáveis, enquanto o valor do $\text{FEF}_{25-75\%}$ foi obtido da manobra com a maior soma da CVF e VEF_1 . Os dados obtidos foram comparados com os valores preditos para a população brasileira.⁽¹⁵⁾

Durante a avaliação do IOS os pacientes foram instruídos a manter os lábios em volta da peça bucal e respirar normalmente por 40 segundos enquanto mantinham suas bochechas pressionadas com as mãos para prevenir movimentos e reduzir o *shunt* de vias aéreas superiores. As ondas sonoras emitidas tinham frequências harmônicas entre 5 e 35 Hz, e a pressão não excedia $5,98 \text{ cmH}_2\text{O}$ (0,5 kPa). Foram mensuradas Rsr total (5 Hz), Rsr central (20 Hz), Xsr (5 Hz) e a frequência de ressonância (Fres). A Rsr periférica (também chamada de resistência dependente da frequência) foi calculada pela diferença entre Rsr total e Rsr central. A Xsr, quando avaliada em baixa

frequência, associa-se com as vias aéreas periféricas e, por isso, foi medida na frequência de 5 Hz.⁽¹⁶⁾

A confiabilidade foi assegurada por medidas repetidas até se obter uma coerência a 5 Hz e a 20 Hz, respectivamente, maior do que 0,7 e 0,9, com um máximo de cinco manobras realizadas.⁽¹⁰⁾

Foi aplicado o teste de Kolmogorov-Smirnov para verificar a distribuição das variáveis. Para a comparação entre as variáveis categóricas, foi utilizado o teste exato de Fisher. *One-way ANOVA* e o teste de Kruskal-Wallis foram utilizados a fim de fazer uma análise comparativa das variáveis intergrupo. O teste do qui-quadrado foi utilizado para a avaliação das variáveis nominais, enquanto o teste *post hoc* de Tukey foi empregado para a verificação dos pares de grupos que diferiram entre si. Os programas utilizados foram o GraphPad Prism, versão 4 (GraphPad Software Inc., San Diego, CA, EUA) e Microsoft Office Excel 2007.

RESULTADOS

Participaram da pesquisa 99 indivíduos. Embora todos os indivíduos tenham realizado corretamente as avaliações do IOS, 14 foram excluídos porque não foram capazes de executar corretamente as manobras expiratórias forçadas durante a espirometria (grupo controle, em 2; grupo obesidade, em 2; grupo OG, em 5; e grupo OM, em 5).

Os dados gerais dos 85 indivíduos que permaneceram na pesquisa, estratificados de acordo com a alocação nos grupos, são apresentados na Tabela 1. Não houve diferenças de idade entre os grupos, mas as mulheres foram predominantes nos grupos controle, OG e OM.

A Tabela 2 mostra as médias dos valores espirométricos em % do predito e a comparação entre os grupos. Os valores de CVF e VEF_1 foram significativamente menores no grupo OM quando comparados aos dos grupos controle e obesidade, o valor de CVL foi significativamente menor no grupo OM que no grupo obesidade, enquanto o VRE, na comparação com os grupos controle e obesidade, foi significativamente menor nos grupos OG e OM.

Os valores médios obtidos a partir do IOS e a comparação entre os grupos são mostrados na Tabela 3. A Rsr total e a Rsr periférica foram maiores nos grupos OG e OM. Isso mostra que a Rsr periférica

Tabela 1. Características gerais dos indivíduos nos grupos estudados (N = 85).^a

Características	Grupos ^b				p
	Controle (n = 31)	Obesidade (n = 13)	OG (n = 28)	OM (n = 13)	
Gênero*					
Masculino	9 (29,1)	8 (61,5)	4 (14,2)	5 (38,4)	0,1825
Feminino	22 (70,9)	5 (38,5)	24 (85,8)	8 (61,6)	0,5826
Idade, anos**	31,8 $\pm$ 11,3	39,6 $\pm$ 9,2	34,8 $\pm$ 12,4	34,1 $\pm$ 6,9	0,1924
IMC, kg/m ² **	24,2 $\pm$ 3,0	32,6 $\pm$ 2,7	45,5 $\pm$ 2,7	56,7 $\pm$ 5,2	< 0,0001

OG: obesidade grave; OM: obesidade mórbida; e IMC: índice de massa corpórea. ^aValores expressos em n (%) ou média $\pm$ dp. ^bGrupo controle: IMC < 30,0 kg/m²; grupo obesidade: IMC = 30,0-39,9 kg/m²; grupo OG: IMC = 40,0-49,9 kg/m²; e grupo OM: IMC $\geq$ 50,0 kg/m². *Teste do qui-quadrado. ***One-way ANOVA* e teste *post hoc* de Tukey.

Tabela 2. Variáveis espirométricas (em % do predito) dos indivíduos nos grupos estudados (N = 85).^a

Variáveis	Grupos ^b			
	Controle (n = 31)	Obesidade (n = 13)	OG (n = 28)	OM (n = 13)
CVF	97,6 ± 15,5	100,6 ± 12,5	90,6 ± 12,2	81,9 ± 14,3*†
VEF ₁	97,4 ± 12,1	99,5 ± 14,9	90,6 ± 12,6	82,4 ± 16,6*†
VEF ₁ /CVF	84,6 ± 7,4	81,4 ± 7,9	83,4 ± 6,2	84,3 ± 6,7
FEF _{25-75%}	98,3 ± 19,1	106,2 ± 29,0	95,3 ± 27,4	83,1 ± 29,0
VRE	121,6 ± 35,7	111,8 ± 53,0	73,3 ± 27,6*†	52,3 ± 26,2*†
CI	96,7 ± 26,4	114,7 ± 16,2	110,9 ± 19,6	106,7 ± 29,3
CVL	100,7 ± 15,8	104,9 ± 17,2	97,9 ± 10,8	88,4 ± 16,2 [†]

OG: obesidade grave; OM: obesidade mórbida; VRE: volume de reserva expiratório; CI: capacidade inspiratória; e CVL: capacidade vital lenta. ^aValores expressos em média ± dp. ^bGrupo controle: IMC < 30,0 kg/m²; grupo obesidade: IMC = 30,0-39,9 kg/m²; grupo OG: IMC = 40,0-49,9 kg/m²; e grupo OM: IMC ≥ 50,0 kg/m². *p < 0,01 vs. grupo controle. †p < 0,01 vs. grupo obesidade. ‡p < 0,05 vs. grupo obesidade. One-way ANOVA e teste *post hoc* de Tukey.

Tabela 3. Variáveis obtidas pelo sistema de oscilometria de impulso dos indivíduos nos grupos estudados (N = 85).^a

Variáveis	Grupos ^b			
	Controle (n = 31)	Obesidade (n = 13)	OG (n = 28)	OM (n = 13)
Rsr total, cmH ₂ O/l/s	4,3 ± 1,1	4,5 ± 1,5	5,6 ± 1,7*	6,0 ± 1,2 [†]
Rsr total, % do predito ^c	130,2 ± 36,6	136,5 ± 39,7	163,0 ± 54,0 [‡]	185,6 ± 46,0 ^{***}
Rsr central, cmH ₂ O/l/s	3,7 ± 1,0	3,7 ± 1,2	4,2 ± 1,4	4,4 ± 1,1
Rsr central, % do predito ^c	135,1 ± 38,2	133,9 ± 39,7	146,3 ± 51,7	161,9 ± 48,0
Rsr periférica, cmH ₂ O/l/s	0,5 ± 0,4	0,7 ± 0,4	1,4 ± 0,6*†	1,6 ± 0,4*†
Fres, Hz	13,5 ± 3,6	16,2 ± 2,6	19,2 ± 3,1*,**	20,4 ± 3,9*,**
Xsr, cmH ₂ O/l/s	-1,3 ± 0,4	-1,6 ± 0,9	-2,0 ± 0,8 [‡]	-2,1 ± 0,9 [‡]

OG: obesidade grave; OM: obesidade mórbida; Rsr: resistência do sistema respiratório; Fres: frequência de ressonância; e Xsr: reatância do sistema respiratório. ^aValores expressos em média ± dp. ^bGrupo controle: IMC < 30,0 kg/m²; grupo obesidade: IMC = 30,0-39,9 kg/m²; grupo OG: IMC = 40,0-49,9 kg/m²; e grupo OM: IMC ≥ 50,0 kg/m². ^cCalculado com base em Pelosi et al.⁽²⁰⁾ *p < 0,01 vs. grupo controle. †p < 0,01 vs. grupo obesidade. ‡p < 0,05 vs. grupo controle. ***p < 0,05 vs. grupo obesidade. One-way ANOVA e teste *post hoc* de Tukey.

é a maior responsável pelo aumento global da Rsr. A Xsr foi menor nos mesmos dois grupos. Houve uma associação negativa discreta entre a Rsr periférica e o VRE (R = -0,32; p < 0,01).

DISCUSSÃO

A obesidade é um importante fator de risco para complicações pulmonares em consequência das alterações nos volumes pulmonares e na Rsr periférica, que pode levar a um aumento no trabalho respiratório e a uma redução nas trocas gasosas.⁽¹⁷⁻¹⁹⁾

Os resultados do presente estudo mostram redução da CVL e do VEF₁ nos indivíduos mais obesos (Tabela 2), como observado por outros pesquisadores,⁽²⁰⁻²³⁾ e as observações dos parâmetros do IOS mostram uma forte associação do grau de obesidade com o aumento da Rsr periférica e a redução da Xsr (Tabela 3).

A deposição de gordura no pescoço, tórax e abdômen pode causar uma redução nos volumes pulmonares, resultando em uma menor pressão de retração elástica do pulmão e das paredes dos brônquios menores, assim como uma diminuição do calibre das vias aéreas. Além disso, a desvantagem mecânica imposta sobre o diafragma pelo aumento da pressão abdominal leva a um menor VRE. Esses fatos, associados à compressão

extrínseca das vias aéreas, impõem uma limitação ao fluxo aéreo expiratório em indivíduos obesos.⁽³⁾

A redução da capacidade residual funcional em indivíduos obesos é mais acentuada quando comparada à diminuição do volume residual; consequentemente, há uma marcante redução do VRE. Assim, a respiração basal de obesos ocorre em níveis de baixo volume pulmonar. Sob essas condições, algumas vias respiratórias tendem a diminuir ou até mesmo fechar durante a expiração.⁽²⁴⁾ Para confirmar a relação entre a redução do volume pulmonar com o estreitamento das vias aéreas é necessário avaliar a associação das variáveis do IOS com as obtidas através da pletismografia.

Uma vantagem do IOS na avaliação da mecânica do sistema respiratório em relação a outros testes, como a espirometria e a pletismografia de corpo inteiro, é que ele não requer manobras de expiração forçada (que também podem modificar o tônus brônquico) e, consequentemente, não precisa de grande cooperação do paciente.⁽¹³⁾ A esse respeito, verificamos que 14 pacientes obesos, com os quais fomos capazes de mensurar corretamente os parâmetros do IOS, não conseguiram executar manobras expiratórias forçadas adequadas durante o teste de espirometria.

Zerah et al.⁽⁵⁾ analisaram os volumes pulmonares e a mecânica respiratória por pletismografia de 46

indivíduos de ambos os sexos, sem história de doença pulmonar, e observaram um aumento na resistência das vias aéreas e uma redução dos volumes pulmonares em indivíduos com IMC ≥ 30 kg/m². Oliveira et al.⁽⁴⁾ também observaram um aumento na resistência das vias aéreas de 25 obesos em comparação com 25 indivíduos não obesos, avaliados pelo IOS. Ambos os grupos de autores, no entanto, não estratificaram os pacientes pelo IMC, como no presente estudo, que indicou que essas mudanças ocorrem de forma proeminente nos indivíduos mais obesos, com IMC ≥ 40 kg/m². Nós também diferenciamos a Rsr central da Rsr periférica, que mostrou claramente a contribuição das pequenas vias aéreas para a limitação do fluxo de ar nesses pacientes, demonstrado pelo aumento da Fres e da Rsr periférica.

A Fres e a Rsr periférica medidas pelo IOS, consideradas marcadores de pequenas vias aéreas,⁽²⁵⁻²⁷⁾ podem detectar o aumento da Rsr periférica.⁽¹⁶⁾ Friedman et al.,⁽²⁸⁾ avaliando os dados do IOS obtidos em residentes ou em trabalhadores expostos à tragédia do *World Trade Center*, observaram um aumento da Rsr total e da Rsr periférica, que foi associado com uma maior exposição a poeira e fumaça e com sintomas do trato respiratório inferior.

Em asmáticos leves e moderados, Yamaguchi et al.⁽²⁹⁾ foram capazes de mostrar uma redução na Rsr periférica após o tratamento de 12 semanas com dipropionato de beclometasona inalatório de partículas ultrafinas (hidrofluoralcão); entretanto, não foram observadas alterações no FEF_{25-75%}. Esses achados sugerem que o IOS pode ser uma medida mais sensível da resposta à intervenção na asma, bem como na DPOC.⁽³⁰⁾

A Xsr é um conceito complexo e incorpora propriedades de tração elástica pulmonar. Tem sido correlacionada (a baixas frequências) com a obstrução das vias aéreas periféricas. Em baixas frequências o pulmão distende

passivamente, há uma maior complacência, menor pressão de recolhimento elástico e menor Xsr.⁽¹³⁾ A Xsr a 5 Hz expressa a Xsr como um todo, e seu valor é reduzido em pacientes com doença pulmonar restritiva e da parede torácica.^(13,16) A análise comparativa no presente estudo mostrou uma redução significativa na Xsr também nos indivíduos obesos dos grupos OG e OM, refletindo a associação entre a obesidade e a redução da Xsr, visto que nenhum participante apresentou anormalidades em radiografia torácica ou história de doença do colágeno.

Nossos resultados mostram que indivíduos com IMC ≥ 40 kg/m² podem ter valores normais nos parâmetros da espirometria, mas apresentam uma mudança significativa em sua mecânica respiratória, detectada pelo IOS. A redução do volume pulmonar, devido à interdependência das estruturas teciduais, diminui o diâmetro das pequenas vias aéreas, elevando a resistência dessas vias de condução. Logo, a obstrução real corrigida para o volume poderá ser observada, em pesquisas futuras, associando os dados obtidos com o IOS com o volume residual e a capacidade residual funcional obtidos através da pletismografia.

Nesse contexto, a relevância clínica do IOS torna-se evidente, pois é um método não invasivo, preciso e que permite avaliar alterações na mecânica respiratória (Rsr e Xsr) a serem detectadas em estágios iniciais da doença. Os achados mostram a importância de traçar planos terapêuticos com o objetivo de reduzir a resistência de vias aéreas e, assim, melhorar a função pulmonar em indivíduos obesos, sobretudo quando há a presença de sintomas respiratórios. Além disso, o IOS é um teste alternativo para avaliar pacientes que não são capazes de executar corretamente as manobras respiratórias necessárias na espirometria e na pletismografia.

REFERÊNCIAS

- World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: WHO; c2015 [updated 2015 Jan; cited 2015 Apr 21]. Obesity and overweight. Fact Sheet No 311; [about 5 screens]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html>
- Guh DP, Zhang W, Bansback N, Amarsi Z, Birmingham CL, Anis AH. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2009;9:88. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2458-9-88>
- Littleton SW. Impact of obesity on respiratory function. *Respirology*. 2012;17(1):43-9. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1843.2011.02096.x>
- Oliveira FB, Aguiar LG, Bouskela E, Jansen JM, Melo PL. Análise do efeito da obesidade sobre as propriedades resistivas e elásticas do sistema respiratório por oscilações forçadas. *Pulmão RJ*. 2006;15(4):219-23.
- Zerah F, Harf A, Perlemuter L, Lorino H, Lorino AM, Atlan G. Effects of obesity on respiratory resistance. *Chest*. 1993;103(5):1470-6. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.103.5.1470>
- McClean KM, Kee F, Young IS, Elborn JS. Obesity and the lung: 1. Epidemiology. *Thorax*. 2008;63(7):649-54. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2007.086801>
- King GG, Brown NJ, Diba C, Thorpe CW, Mu-oz P, Marks GB, et al. The effects of body weight on airway calibre. *Eur Respir J*. 2005;25(5):896-901. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.05.001045.04>
- Sin DD, Sutherland ER. Obesity and the lung: 4. Obesity and asthma. *Thorax*. 2008;63(11):1018-23. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2007.086819>
- DUBOIS AB, BOTELHO SY, COMROE JH Jr. A new method for measuring airway resistance in man using a body plethysmograph: values in normal subjects and in patients with respiratory disease. *J Clin Invest*. 1956;35(3):327-35. <http://dx.doi.org/10.1172/JCI103282>
- Melo PL, Werneck MM, Giannella-Neto A. Analysis of the ventilatory mechanics by forced oscillations technique: main concepts and clinical applications [Article in Portuguese]. *J Pneumol*. 2000;26(4):194-206.
- Hellinckx J, Cauberghs M, De Boeck K, Demedts M. Evaluation of impulse oscillation system: comparison with forced oscillation technique and body plethysmography. *Eur Respir J*. 2001;18(3):564-70. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.01.00046401>
- Chlif M, Keochkerian D, Choquet D, Vaidie A, Ahmaidi S. Effects of obesity on breathing pattern, ventilatory neural drive and mechanics. *Respir Physiol Neurobiol*. 2009;168(3):198-202. <http://dx.doi.org/10.1016/j.resp.2009.06.012>
- Smith HJ, Reinhold P, Goldman MD. Forced oscillation technique and impulse oscillometry. *Eur Respir Mon*. 2005;31:72-105. <http://dx.doi.org/10.1183/1025448x.00031005>
- 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>
15. Pereira CA, Barreto SP, Simões JG, Pereira FW, Gerstler JG, Nakatani J. Reference values for spirometry in Brazilian adults [Article in Portuguese]. *J Pneumol*. 1992;18(1):10-22.
16. Oostveen E, MacLeod D, Lorino H, Farré R, Hantos Z, Desager K, et al. The forced oscillation technique in clinical practice: methodology, recommendations and future developments. *Eur Respir J*. 2003;22(6):1026-41. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.03.00089403>
17. Watson RA, Pride NB. Postural changes in lung volumes and respiratory resistance in subjects with obesity. *J Appl Physiol* (1985). 2005;98(2):512-7.
18. Koenig SM. Pulmonary complications of obesity. *Am J Med Sci*. 2001;321(4):249-79. <http://dx.doi.org/10.1097/00000441-200104000-00006>
19. Jubber AS. Respiratory complications of obesity. *Int J Clin Pract*. 2004;58(6):573-80. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1368-5031.2004.00166.x>
20. Pelosi P, Croci M, Ravagnan I, Cerisara M, Vicardi P, Lissoni A, et al. Respiratory system mechanics in sedated, paralyzed, morbidly obese patients. *J Appl Physiol* (1985). 1997;82(3):811-8.
21. Jones RL, Nzekwu MM. The effects of body mass index on lung volumes. *Chest*. 2006;130(3):827-33. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.130.3.827>
22. Ochs-Balcom HM, Grant BJ, Muti P, Sempos CT, Freudenheim JL, Trevisan M, et al. Pulmonary function and abdominal adiposity in the general population. *Chest*. 2006;129(4):853-62. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.129.4.853>
23. Ladosky W, Botelho MA, Albuquerque JP Jr. Chest mechanics in morbidly obese non-hypoventilated patients. *Respir Med*. 2001;95(4):281-6. <http://dx.doi.org/10.1053/rmed.2001.1035>
24. Pellegrino R, Gobbi A, Antonelli A, Torchio R, Gulotta C, Pellegrino GM, et al. Ventilation heterogeneity in obesity. *J Appl Physiol* (1985). 2014;116(9):1175-81. <http://dx.doi.org/10.1152/japplphysiol.01339.2013>
25. Goldman MD. Clinical application of forced oscillation. *Pulm Pharmacol Ther*. 2001;14(5):341-50. <http://dx.doi.org/10.1006/pupt.2001.0310>
26. Nieto A, Pamies R, Oliver F, Medina A, Caballero L, Mazon A. Montelukast improves pulmonary function measured by impulse oscillometry in children with asthma (Mio study). *Respir Med*. 2006;100(7):1180-5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2005.10.025>
27. Williamson PA, Clearie K, Menzies D, Vaidyanathan S, Lipworth BJ. Assessment of small-airways disease using alveolar nitric oxide and impulse oscillometry in asthma and COPD. *Lung*. 2011;189(2):121-9. <http://dx.doi.org/10.1007/s00408-010-9275-y>
28. Friedman SM, Maslow CB, Reibman J, Pillai PS, Goldring RM, Farfel MR, et al. Case-control study of lung function in World Trade Center Health Registry area residents and workers. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(5):582-9. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201011-1909OC>
29. Yamaguchi M, Niimi A, Ueda T, Takemura M, Matsuoka H, Jinnai M, et al. Effect of inhaled corticosteroids on small airways in asthma: investigation using impulse oscillometry. *Pulm Pharmacol Ther*. 2009;22(4):326-32. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pupt.2009.01.005>
30. Abe T, Setoguchi Y, Kono Y, Togashi Y, Sugiyama S, Tanakadate M, et al. Effects of inhaled tiotropium plus transdermal tulobuterol versus tiotropium alone on impulse oscillation system (IOS)-assessed measures of peripheral airway resistance and reactance, lung function and quality of life in patients with COPD: a randomized crossover study. *Pulm Pharmacol Ther*. 2011;24(5):617-24. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pupt.2011.06.002>



Função pulmonar e hipertrofia ventricular esquerda em obesos mórbidos candidatos a cirurgia bariátrica

Paulo de Tarso Müller^{1,2}, Hamilton Domingos³, Luiz Armando Pereira Patusco^{1,2}, Gabriel Victor Guimarães Rapello¹

1. Laboratório de Fisiopatologia Respiratória – LAFIR – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Campo Grande (MS) Brasil.
2. Disciplina de Pneumologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Campo Grande (MS) Brasil.
3. Disciplina de Cardiologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Campo Grande (MS) Brasil.

Recebido: 23 fevereiro, 2015.

Aprovado: 5 julho, 2015.

Trabalho realizado no Laboratório de Fisiopatologia Respiratória – LAFIR – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Campo Grande (MS) Brasil.

RESUMO

Objetivo: Verificar a existência de correlações entre variáveis de função pulmonar e de dimensões cardíacas em obesos mórbidos, buscando testar a hipótese de que o tamanho relativo das pequenas vias aéreas correlaciona-se com hipertrofia cardíaca esquerda de forma independente. **Métodos:** Estudo retrospectivo de 192 prontuários médicos que continham um protocolo clínico de candidatos à cirurgia bariátrica entre janeiro de 2006 a dezembro de 2010. **Resultados:** Dos 192 pacientes avaliados, 39 (29 mulheres) preencheram os critérios de inclusão. A média do IMC foi de $49,2 \pm 7,6$ kg/m², e a média de idade foi de $35,5 \pm 7,7$ anos. As correlações da FEF₂₅₋₇₅/CVF, % com a espessura da parede posterior do ventrículo esquerdo e a espessura relativa da parede posterior do ventrículo esquerdo se mantiveram estatisticamente significativas após ajuste para peso, sexo e história de hipertensão arterial sistêmica ($r = -0,355$ e $r = -0,349$, respectivamente). Após análise de regressão linear multivariada *stepwise*, a CVF e o VEF₁ foram os principais determinantes da massa ventricular esquerda (em gramas ou indexada para área de superfície corporal). **Conclusões:** Uma redução no tamanho relativo das pequenas vias aéreas parece apresentar uma correlação independente com hipertrofia cardíaca relacionada à obesidade, independente de fatores que afetam a mecânica respiratória (IMC e peso), sexo ou história de hipertensão arterial sistêmica. O VEF₁ e a CVF, por outro lado, podem ser importantes determinantes preditivos da massa ventricular esquerda em obesos mórbidos.

Descritores: Obesidade; Espirometria; Ecocardiografia; Índice de massa corporal.

INTRODUÇÃO

A obesidade é um fator de risco isolado para as doenças cardiovasculares, podendo levar a hipertrofia cardíaca seguida de miocardiopatia dilatada, predispondo a arritmias fatais.⁽¹⁾ A obesidade também provoca alterações órgão-específicas, causadas por efeito mecânico direto do tecido adiposo, ou, sistemicamente, através de mediadores humorais e ajustes metabólicos que alteram a hemodinâmica e a geometria cardíaca, assim como, possivelmente, a função pulmonar.⁽¹⁻³⁾

Um estudo epidemiológico recente⁽⁴⁾ encontrou uma relação entre função pulmonar e massa ventricular esquerda (MVE), ainda que diferente entre os sexos. Efeitos funcionais da obesidade associados ao sexo masculino ou feminino são comuns no estudo da função pulmonar, pois uma obesidade concentrada no tórax (obesidade androide) poderia levar a alterações mais profundas na função pulmonar do que um tipo de obesidade mais acentuada no quadril (obesidade ginecoide). Outro estudo, ao contrário, com desenho caso-controle em crianças com e sem síndrome metabólica, não encontrou relação entre função pulmonar e MVE.⁽⁵⁾

Evidências recentes sugerem a ação de mediadores inflamatórios de forma independente de variáveis de

confusão no remodelamento cardíaco em obesos,^(2,6) e também de forma independente sobre a função pulmonar,^(7,8) principalmente ao nível das pequenas vias aéreas. Ao contrário, existem evidências de efeitos puramente mecânicos cardiopulmonares, sem efeito de mediadores inflamatórios,^(9,10) ou uma interação de fatores mecânicos e inflamatórios no caso de função pulmonar e asma associada à obesidade.⁽¹¹⁾

Assim, o objetivo principal do presente estudo exploratório foi verificar a existência de correlações entre variáveis de função pulmonar e de dimensões cardíacas, buscando testar a hipótese de que o tamanho relativo das pequenas vias aéreas (*dysanapsis*), mensurado indiretamente pela razão do FEF₂₅₋₇₅ com a CVF (FEF₂₅₋₇₅/CVF, %), correlaciona-se com hipertrofia cardíaca esquerda (remodelamento) independente de ser um fator meramente mecânico ou de sexo, pois as pequenas vias aéreas são especialmente susceptíveis a interações mecânico-inflamatórias e à hiper-reatividade brônquica. No mesmo sentido, objetivamos conhecer o grau de associação entre função pulmonar e massa ventricular na população estudada, orientando futuros estudos relacionados aos mecanismos comuns de comprometimento cardíaco e pulmonar na obesidade mórbida. Até o melhor que pudemos averiguar nas bases

Endereço para correspondência:

Paulo de Tarso Müller. Avenida Senador Filinto Müller, S/N, Vila Ipiranga, Campus da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Faculdade de Medicina, CEP 79070-900, Campo Grande, MS, Brasil.
Tel.: 55 67 3345-3149. E-mail: paulo.muller@ufms.br
Apoio financeiro: Nenhum.

de dados atualmente à disposição (Bireme, SciELO, PubMed, Cochrane Library e Google Acadêmico), este é o primeiro estudo a investigar essa relação em obesos mórbidos.

MÉTODOS

Planejamos o presente estudo com base em dados secundários de um ambulatório de cirurgia bariátrica, referência estadual para esse tipo de cirurgia. No presente estudo retrospectivo, foram revisados os prontuários de todos os indivíduos obesos candidatos à cirurgia bariátrica entre janeiro de 2006 e dezembro de 2010, totalizando 192 indivíduos. Os indivíduos se submetiam a uma avaliação clínica padronizada, baseada em um instrumento denominado "ficha clínica de avaliação de obesos" (protocolo do serviço de cirurgia bariátrica), no qual eram detalhados parâmetros antropométricos, grau de obesidade, comorbidades e níveis pressóricos, entre outros dados clínicos e exames relevantes, avaliados por médicos, nutricionistas e enfermeiras dedicados ao serviço.

A revisão dos prontuários visou coletar os seguintes dados clínicos e de exames, de maneira sistemática, em indivíduos com obesidade mórbida ($\text{IMC} \geq 40 \text{ kg/m}^2$)⁽¹²⁾: (i) antropometria; (ii) espirometria simples; (iii) ecocardiografia modo M; (iv) relato de asma brônquica (diagnóstico e/ou tratamento); (v) relato de tabagismo atual ou passado; e (vi) relato (diagnóstico e/ou tratamento) de hipertensão arterial sistêmica (HAS). A asma foi definida como o relato de diagnóstico médico atual ou prévio. O tabagismo atual ou prévio refere-se à história de tabagismo por mais de um ano, independente de carga tabágica. A HAS foi definida como o tratamento atual medicamentoso para HAS ou como pelo menos duas medidas de pressão arterial $\geq 140/90 \text{ mmHg}$. Os dados da ficha e os resultados dos exames só eram aceitos se estivessem dentro do prazo de até um ano antes da cirurgia e estivessem adequadamente preenchidos. Somente 45 pacientes preencheram todos os critérios de inclusão citados acima, sendo que foram excluídos 3 casos com laudo ecocardiográfico declarando janela acústica prejudicada pela obesidade e 3 casos que não preencheram os critérios adequados de qualidade para a espirometria. As principais causas de exclusão dos demais casos foram não ser diagnosticado com obesidade mórbida (em 136 indivíduos), assim como não haver dados sobre espirometria (em 4), ecocardiograma (em 5) ou dos dois exames (em 2) em pacientes com obesidade mórbida.

Os dados antropométricos foram coletados em estadiômetro e balança apropriada para obesos, sendo que o IMC foi obtido pela equação $\text{peso}/\text{altura}^2$ (em kg/m^2). Os valores de circunferência abdominal não foram coletados, pois estavam ausentes em muitos casos. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, estando de acordo com a declaração de Helsinki.

A espirometria com manobra expiratória forçada foi realizada no setor de função pulmonar da disciplina de pneumologia da universidade. Todos os testes preencheram os critérios de aceitabilidade das diretrizes brasileiras de função pulmonar⁽¹³⁾ e tiveram os valores corrigidos para *body temperature, pressure saturated*. Os exames foram realizados em um espirômetro Vitatrace VT 130 (Pró Médico Ltda., Rio de Janeiro, Brasil), com os indivíduos em posição sentada e utilizando um *clip* nasal, e o equipamento foi calibrado sempre pela manhã, conforme as instruções do fabricante, e realizados sempre por uma de duas técnicas treinadas em espirometria pertencentes ao serviço de pneumologia. Eram sempre realizadas pelo menos três manobras aceitáveis, e o resultado de fluxos instantâneos foi expresso como aquele obtido do exame com a maior soma da CVF (em l) e VEF_1 (em l/min). Os valores de referência para a população brasileira foram aqueles de Pereira et al.⁽¹⁴⁾ sendo registrado o valor médio $\pm$ dp da população estudada.

O ecocardiograma foi realizado com ecocardiógrafo Nemio 17-2005 (Toshiba, Tóquio, Japão) por dois médicos cardiologistas com área de atuação específica do setor de ecocardiografia do hospital, incluindo um dos autores. Para a finalidade do presente estudo, foram coletados somente os dados obtidos pelo modo unidimensional (modo M), sendo que tanto o volume diastólico final do ventrículo esquerdo (VDVE) como o volume sistólico final do VE (VSVE) foram medidos indiretamente pela fórmula de Teicholz, e a MVE foi calculada usando a fórmula de Devereux et al.⁽¹⁵⁾ As mensurações foram obtidas por cortes paraesternais transversais do VE ao nível dos músculos papilares. Também foram mensuradas as dimensões de átrio esquerdo (AE), diâmetro diastólico final de VE (DDVE) e diâmetro sistólico final de VE (DSVE). Usamos como critérios para a indexação do valor da MVE tanto a altura elevada à potência de 1,7 ($\text{MVE}/\text{m}^{1.7}$), um critério recomendado para obesos, como a indexação da MVE ao quadrado da altura (MVE/m^2). A espessura relativa da parede posterior do VE (ERPPVE) foi obtida pela divisão da espessura da parede posterior do VE (EPPVE) pelo DDVE.

Os resultados foram expressos como média $\pm$ dp ou frequência. Utilizando um cálculo amostral no programa PASS, versão 11 (NCSS LLC, Kaysville, UT, EUA), demonstramos que 40 indivíduos seriam suficientes para fornecerem um poder de 80% para um coeficiente de correlação significativo de 0,40 a um nível $\alpha = 0,05$ ($\text{FEF}_{25-75}/\text{CVF}$, % vs. $\text{MVE}/\text{EPPVE}/\text{ERPPVE}$). Para a análise de regressão linear múltipla (com base na MVE), seriam necessários 40 indivíduos para um poder de 98% e um $r^2 = 0,37$, assumindo quatro variáveis independentes no modelo (peso, VEF_1 , CVF e $\text{FEF}_{25-75}/\text{CVF}$, %). As variáveis categóricas de relato de tabagismo, asma e HAS também foram computadas, sendo que sexo e relato de HAS foram codificados como uma variável binária para efeitos de ajuste estatístico. Foram realizados cálculos de correlações entre diversas variáveis de espirometria simples e ecocardiográficas pelo teste de correlação de

Pearson. Somente as variáveis MVE e EPPVE precisaram ser transformadas em log para assumir distribuição normal. A relação entre diagnóstico e/ou tratamento relatado para asma ou tabagismo atual/passado e FEF_{25-75}/CVF , %, abaixo ou acima do limite inferior da normalidade, foi calculada pelo teste exato de Fischer. A relação entre FEF_{25-75}/CVF , % e EPPVE/ERPPVE foi testada por correlação parcial, ajustada para peso, sexo e HAS, que são tradicionalmente os determinantes mais importantes da hipertrofia de VE na obesidade. Para testar qual variável seria a melhor preditora da MVE (variável dependente), testamos um modelo de regressão linear multivariada *stepwise*, tendo como variáveis independentes somente as variáveis cuja correlação foi significativa ($p < 0,05$) em associação com a MVE, indexada ou não. Para todos os cálculos e gráficos utilizamos o programa estatístico IBM SPSS Statistics, versão 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, EUA). Os resultados foram considerados significativos ao nível de $p \leq 0,05$.

RESULTADOS

Dos 45 pacientes originais que continham todos os dados para inclusão, 6 foram excluídos porque apresentavam falhas relatadas no ecocardiograma modo M ou no teste de função pulmonar, sem preencher critérios de qualidade. Os dados antropométricos e demográficos dos 39 pacientes incluídos no estudo são mostrados na Tabela 1. O sexo feminino foi predominante no estudo (74,3%), e a média de idade dos participantes foi de $35,5 \pm 7,7$ anos, sendo 8 considerados superobesos ($IMC > 55 \text{ kg/m}^2$). Asma e tabagismo em algum momento na vida foram relatados por 7 e 6 indivíduos, respectivamente. O relato de HAS (diagnóstico e/ou tratamento) estava presente em 21 indivíduos (54%). Apenas 1 indivíduo apresentou relato de asma e tabagismo concomitante. Os principais parâmetros espirométricos e ecocardiográficos são mostrados na Tabela 2. O valor médio das variáveis espirométricas ficou acima de 80% do previsto. Os valores médios de diâmetro de AE, MVE e MVE/m^2 estavam aumentados em relação a valores médios normais para a população brasileira.⁽¹⁶⁾

As diversas correlações entre as variáveis ecocardiográficas e espirométricas são mostradas na Tabela 3. O IMC não se correlacionou com qualquer variável espirométrica estudada. Entre as correlações significativas, destacamos a relação direta e fraca entre o IMC e as variáveis DDVE ($r = 0,359$; $p < 0,05$), DSVE ($r = 0,387$; $p < 0,05$), VDVE ($r = 0,387$; $p < 0,05$) e VSVE ($r = 0,425$; $p < 0,01$). A FEF_{25-75}/CVF , % apresentou correlação inversa e moderada com as variáveis de remodelamento de VE (Tabela 3) na análise univariada, mantendo a significância estatística mesmo após ajuste para peso, sexo e HAS, para EPPVE ($r = -0,355$; $p < 0,05$) e ERPPVE ($r = -0,349$; $p < 0,05$; Figuras 1A e 1B, respectivamente). A correlação entre MVE indexada (em $g/m^{1,7}$) e FEF_{25-75}/CVF , % foi limítrofe para significância estatística ($p = 0,05$; Figura 1C). De modo interessante, a FEF_{25-75}/CVF , % não se

correlacionou com as variáveis de diâmetro interno e de volume de VE. O FEF_{25-75} não apresentou correlação com qualquer variável ecocardiográfica. O teste exato de Fischer não mostrou associação estatisticamente significativa entre o valor de FEF_{25-75}/CVF , % abaixo ou acima do limite inferior de normalidade e relato de asma ou tabagismo ($p > 0,05$ para ambos).

O modelo de regressão linear múltipla *stepwise* estudado (Tabela 4) mostrou que a variação na MVE entre obesos mórbidos é mais bem prevista pela CVF (em l), que explicou 36,9% ($p < 0,0001$) de sua variação na população estudada. A MVE indexada para

Tabela 1. Características dos indivíduos incluídos no estudo (N = 39).^a

Características	Resultados
Idade, anos	$35,5 \pm 7,7$
Altura, cm	$163,1 \pm 9,1$
Peso, kg	$131,4 \pm 25,9$
IMC, kg/m^2	$49,2 \pm 7,6$
SC, m^2	$2,3 \pm 0,3$
Sexo (M/F), n/n	10/29
Asma (S/N), n/n	7/32
Tabagismo (S/N), n/n	6/33
HAS (S/N), n/n	21/18

SC: superfície corporal; M: masculino; F: feminino; S: sim; N: não; e HAS: hipertensão arterial sistêmica.

^aValores expressos em média $\pm$ dp, exceto onde indicado.

Tabela 2. Parâmetros espirométricos e ecocardiográficos (N = 39).

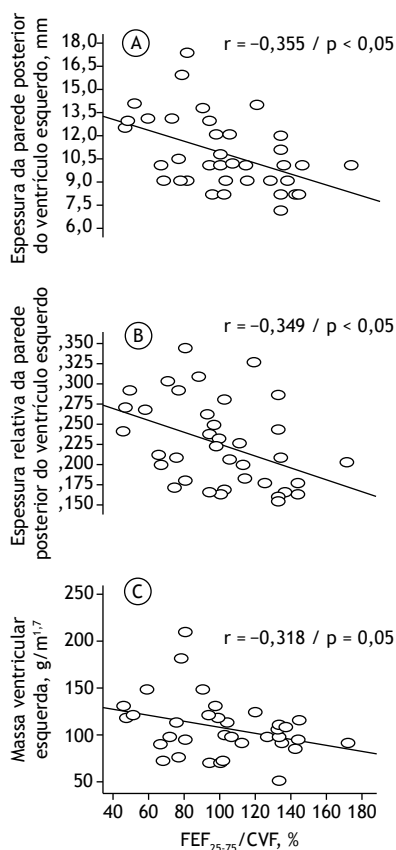
Parâmetros	Resultados
Espirométricos	
VEF ₁ , l	$2,8 \pm 0,6$
VEF ₁ , % previsto	$87,9 \pm 11,8$
CVF, l	$3,4 \pm 0,8$
CVF, % previsto	$88,4 \pm 11,7$
VEF ₁ /CVF, %	$83,1 \pm 6,4$
FEF_{25-75}/CVF , %	$99,5 \pm 30,2$
Ecocardiográficos	
AE, mm	$36,2 \pm 4,1$
ES, mm	$11,6 \pm 4,4$
EPPVE, mm	$10,7 \pm 2,3$
ERPPVE	$0,2 \pm 0,1$
DDVE, mm	$48,2 \pm 4,1$
DSVE, mm	$29,6 \pm 3,7$
VDVE, ml	$108,9 \pm 21,7$
VSVE, ml	$34,9 \pm 11,2$
MVE, g	$248,3 \pm 84,9$
MVE, $g/m^{1,7}$	$106,7 \pm 30,4$
MVE, g/m^2	$92,1 \pm 26,1$

AE: átrio esquerdo; ES: espessura do septo; EPPVE: espessura da parede posterior do ventrículo esquerdo; ERPPVE: espessura relativa da parede posterior do ventrículo esquerdo; DDVE: diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo; DSVE: diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo; VDVE: volume diastólico final do ventrículo esquerdo; VSVE: volume sistólico final do ventrículo esquerdo; e MVE: massa ventricular esquerda.

Tabela 3. Correlações univariadas das variáveis antropométricas e espirométricas com as variáveis de ecocardiografia transtorácica (modo M) na amostra total (N = 39).

Parâmetros	Hipertrofia de VE						Diâmetro/volume de VE				
	MVE, g	MVE, g/m ²	MVE, g/m ^{1.7}	ES, mm	EPPVE, mm	ERPPVE	AE, mm	DDVE, mm	DSVE, mm	VDVE, ml	VSVE, ml
Antropométricos											
IMC, kg/m ²	0,175	0,192	0,227	0,078	0,092	-0,046	0,069	0,359*	0,387*	0,387*	0,425†
Peso, kg	0,476†	0,293	0,312	0,160	0,360*	0,169	0,380*	0,447†	0,476†	0,455†	0,556†
Espirométricos											
VEF ₁ , l	0,590†	0,388*	0,401*	0,162	0,389*	0,212	0,473†	0,406†	0,388*	0,386*	0,488†
VEF ₁ , % previsto	0,147	0,232	0,154	0,110	-0,029	-0,102	0,015	0,217	0,196	0,238	0,162
CVF, l	0,584†	0,346*	0,380*	0,164	0,429†	0,264	0,513†	0,365*	0,315	0,366*	0,418†
CVF, % previsto	0,087	0,159	0,256	0,071	-0,017	-0,061	0,019	0,133	0,048	0,194	0,038
VEF ₁ /CVF, %	0,003	0,077	0,040	-0,002	-0,114	-0,145	-0,082	0,118	0,197	0,047	0,167
FEF ₂₅₋₇₅ /CVF, %	-0,397*	-0,275	-0,318†	-0,054	-0,453†	-0,404†	-0,168	0,009	0,041	-0,057	-0,020

VE: ventrículo esquerdo; MVE: massa ventricular esquerda; ES: espessura do septo; EPPVE: espessura da parede posterior do VE; ERPPVE: espessura relativa da parede posterior do VE; AE: átrio esquerdo; DDVE: diâmetro diastólico final de VE; DSVE: diâmetro sistólico final de VE; VDVE: volume diastólico final de VE; e VSVE: volume sistólico final de VE. *p < 0,05; †p = 0,05; ‡p < 0,01.

**Figura 1.** Correlação de FEF₂₅₋₇₅/CVF, %, ajustada para as variáveis peso, sexo e hipertensão arterial sistêmica, com a espessura da parede posterior do ventrículo esquerdo, em A; com a espessura relativa da parede posterior do ventrículo esquerdo, em B; e com a massa ventricular esquerda ajustada para o tamanho corporal em obesos, em C.

altura ao quadrado e a MVE indexada para a potência de 1,7 tiveram no VEF₁ (em l/min) o melhor preditor (p < 0,05 para ambos; Tabela 4).

DISCUSSÃO

O presente estudo retrospectivo mostra uma associação independente entre o tamanho relativo das pequenas vias aéreas (FEF₂₅₋₇₅/CVF, %) e parâmetros ecocardiográficos de hipertrofia ventricular em obesos mórbidos. Adicionalmente, a CVF (em l) e o VEF₁ (em l/min) se mostraram importantes preditores da MVE em gramas ou indexada para área de superfície corporal.

A MVE e os diâmetros internos de VE estão aumentados na obesidade, independentemente de HAS.⁽¹⁷⁾ Nosso estudo não mostrou relações do IMC com a MVE em gramas ou indexada para área de superfície corporal nem com a EPPVE, mas mostrou uma relação do IMC com os diâmetros internos e os volumes de VE, concordante com a literatura,^(2,17) sendo provável que essa associação positiva ocorra por conta do aumento da pré-carga e do débito cardíaco, causando dilatação ventricular, que posteriormente poderia evoluir para o remodelamento do VE.⁽¹⁸⁾

O IMC e resultados espirométricos mostram associações inconsistentes na literatura, ora mostrando associação,⁽¹⁹⁾ ora não demonstrando associação,⁽²⁰⁾ e isso ocorre provavelmente pelas diferenças na proporção entre sexos nos estudos, pois a obesidade do tipo androide favorece a correlação entre IMC e a função pulmonar, ao contrário do fenótipo ginecoide, que não acumula excessiva massa gordurosa no tórax. Nosso estudo apresentou uma predominância do sexo feminino (74%), o que explica em parte a ausência de correlação entre qualquer variável de espirometria e o IMC.

As relações entre CVF, VEF₁ e FEF₂₅₋₇₅ com MVE e EPPVE foram estudadas em cardiopatas idosos (não obesos) e são discordantes, em estudos realizados, no sentido da direção da correlação, sendo positivas⁽²¹⁾ ou negativas,⁽²²⁾ o que reflete muito mais uma perda da função pulmonar associada à idade avançada e aos efeitos de HAS e de hipertensão pulmonar, assim como

Tabela 4. Regressão linear múltipla *stepwise* para a variável dependente massa do ventrículo esquerdo (em gramas ou indexada para área de superfície corporal; N = 39).

Variável dependente	Variável preditora	Beta	IC95%	R ² ajustado	p
MVE, g	CVF, l	0,60	0,43-1,13	0,369	< 0,001
MVE, g/m ²	VEF ₁ , l/min	0,38	0,29-2,8	0,126	< 0,05
MVE, g/m ^{1,7}	VEF ₁ , l/min	0,40	0,2-1,3	0,161	< 0,05

MVE: massa ventricular esquerda.

aos efeitos restritivos pulmonares da cardiomegalia. Um estudo⁽⁴⁾ mostrou uma relação inversa entre MVE e CVF em mulheres não fumantes e uma relação direta para as mesmas variáveis em homens com menos de 60 anos e não fumantes. Considerando que a maioria de nossa amostra é de mulheres (74%), isso sugere que, em obesos mórbidos, algumas variáveis de função pulmonar podem ter direção da correlação diferente.

A FEF_{25-75}/CVF , % é uma medida que corrige parcialmente a grande variabilidade encontrada no $FEF_{25-75\%}$ isolado e reflete alterações predominantemente de pequenas vias aéreas, ajustada ao tamanho pulmonar relativo à CVF.⁽¹⁷⁾ As correlações da FEF_{25-75}/CVF , % com a MVE indexada para área de superfície corporal (em g/m^{1,7}) e com EPPVE/ERPPVE, mantidas após ajuste para peso, sexo e HAS, possivelmente refletem efeitos mecânicos diretos da obesidade, mas também podem sugerir que existam outros mecanismos independentes (inflamatórios ou lipotóxicos).

Por ser pouco estudado, há limitadas evidências de que as pequenas vias aéreas são independentemente afetadas pela obesidade, como relatado em homens não tabagistas.⁽²³⁾ As hipóteses levantadas naquele estudo⁽²³⁾ passam pelo aumento da volemia em obesos, causando congestão dos vasos brônquicos, pela presença de lipoproteínas de muito baixo peso em níveis aumentados, o que poderia deflagrar liberação de histamina, e pelo metabolismo alterado lipoproteico na obesidade, que poderia instigar e amplificar esses efeitos.

Dados recentes da literatura indicam também que a obesidade é caracterizada por hiper-responsividade à metacolina, predominantemente nas pequenas vias aéreas,⁽²⁴⁾ sendo essa melhor correlacionada com a FEF_{25-75}/CVF , %.⁽²⁵⁾ Sobre esse aspecto, um estudo recente sugere que grupos de obesos com hiper-responsividade estão associados a maior MVE.⁽²⁶⁾ A hiper-responsividade das pequenas vias aéreas em obesos poderia ser parcialmente explicada também pela *dysanapsis* (avaliada indiretamente pela FEF_{25-75}/CVF , %), termo cunhado por Green et al.⁽²⁷⁾ para explicar a grande variabilidade interindividual no tamanho das vias aéreas, independente do tamanho do parênquima pulmonar. Importante fator preditor da MVE, o IMC correlacionou-se, em vários estudos, diretamente com o tamanho e a massa cardíaca, embora a massa

magra ainda seja uma melhor preditora da MVE.^(2,28,29) O presente estudo retrospectivo não mostrou correlações entre IMC e MVE (em gramas ou indexada para área de superfície corporal), corroborando outro estudo,⁽³⁰⁾ e isso possivelmente ocorra devido a diferenças de fenótipos de obesidade, prevalência de HAS e número de indivíduos estudados.

A destacar em nosso estudo foi o fato de que a CVF (em l) ter sido a melhor preditora da variação da MVE (em g), explicando 37% da variação da mesma na população estudada, sugerindo que a redução dos volumes pulmonares pode ser uma variável importante para futuros estudos no estabelecimento de um modelo preditor de MVE em obesos. A MVE, por sua vez, se correlaciona com a morbidade e a mortalidade cardiovasculares.

Entre os fatores limitantes de nosso estudo está o fato de que nossa amostra foi pequena, composta por pacientes candidatos à cirurgia bariátrica, limitada pelo critério de incluir somente obesos mórbidos e superobesos e baseada em critérios não bem estabelecidos nos prontuários, como o diagnóstico de asma ou HAS. Além disso, dados referentes a diabetes não foram coletados, embora sua relação com MVE seja inconsistente na literatura. Outras limitações importantes foram a janela acústica limitada na análise das variáveis do ecocardiograma no modo M em obesos e a falta de um protocolo específico e padronizado na realização do mesmo, pois não obtivemos dados de concordância interexaminadores para os dois ecocardiografistas. Nesse pormenor, por se tratar de estudo retrospectivo, buscamos não utilizar dados ecocardiográficos que perdem acurácia mais intensamente pelos efeitos da obesidade sobre a janela acústica, como a fração de ejeção e dados de ecodopplercardiograma.

Concluimos, portanto, que as pequenas vias aéreas em obesos mórbidos têm uma correlação com a hipertrofia cardíaca, independente das variáveis antropométricas usuais, sexo e HAS. O presente estudo revela que outros fatores, além de fatores mecânicos e/ou hemodinâmicos impostos pela massa corporal aumentada, podem ser importantes nas alterações conjuntas de pequenas vias aéreas e hipertrofia cardíaca. Além disso, outros estudos são necessários para verificar qual o impacto dos parâmetros de função pulmonar nas equações preditivas de MVE em obesos.

REFERÊNCIAS

1. Poirier P, Giles TD, Bray GA, Hong Y, Stern JS, Pi-Sunyer FX, et al. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006;26(5):968-76. <http://dx.doi.org/10.1161/01.ATV.0000216787.85457.f3>
2. Ashrafian H, Athanasiou T, le Roux CW. Heart remodelling and obesity: the complexities and variation of cardiac geometry. *Heart*

- .2011;97(3):171-2. <http://dx.doi.org/10.1136/hrt.2010.207092>
3. Salome CM, King GG, Berend N. Physiology of obesity and effects on lung function. *J Appl Physiol* (1985). 2010;108(1): 206-11. <http://dx.doi.org/10.1152/japplphysiol.00694.2009>
4. Charles LE, Burchfiel CM, Andrew ME, Gu JK, Petrini MF, Butler KR Jr. Pulmonary function and left ventricular mass in African Americans: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Echocardiography*. 2012;29(2):131-9. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1540-8175.2011.01550.x>
5. Del Río-Camacho G, Domínguez-Garrido MN, Pita J, Aragón I, Collado R, Soriano-Guillén L. Left ventricular mass, forced baseline spirometry and adipocytokine profiles in obese children with and without metabolic syndrome [Article in Spanish]. *An Pediatr (Barc)*. 2013;78(1):27-34. <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2012.05.010>
6. Lai YH, Liu CC, Kuo JY, Hung TC, Wu YJ, Yeh HI, et al. Independent effects of body fat and inflammatory markers on ventricular geometry, midwall function, and atrial remodeling. *Clin Cardiol*. 2014;37(3):172-7. <http://dx.doi.org/10.1002/clc.22242>
7. Hickson DA, Burchfiel CM, Petrini MF, Liu J, Campbell-Jenkins BW, Bhagat R, et al. Leptin is inversely associated with lung function in African Americans, independent of adiposity: the Jackson Heart Study. *Obesity* (Silver Spring). 2011;19(5):1054-61. <http://dx.doi.org/10.1038/oby.2010.240>
8. Lecube A, Sampol G, Mu-oz X, Ferrer R, Hernández C, Simó R. TNF- α system and lung function impairment in obesity. *Cytokine*. 2011;54(2):121-4. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cyt.2011.01.010>
9. Held M, Mittnacht M, Kolb M, Karl S, Jany B. Pulmonary and cardiac function in asymptomatic obese subjects and changes following a structured weight reduction program: a prospective observational study. *PLoS One*. 2014;9(9):e107480. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0107480>
10. Hickson DA, Liu J, Bidulescu A, Burchfiel CM, Taylor HA, Petrini MF. Pericardial fat is associated with impaired lung function and a restrictive lung pattern in adults: the Jackson Heart Study. *Chest*. 2011;140(6):1567-73. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.11-0258>
11. Santamaria F, Montella S, Pietrobelli A. Obesity and pulmonary disease: unanswered questions. *Obes Rev*. 2012;13(9):822-33. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1467-789X.2012.01008.x>
12. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. Geneva: WHO; 1998.
13. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes para testes de função pulmonar. *J Pneumol*. 2002; 28(Suppl 3):S1-S238.
14. 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>
15. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol*. 1986;57(6):450-8. [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9149\(86\)90771-X](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9149(86)90771-X)
16. Angelo LC, Vieira ML, Rodrigues SL, Morelato RL, Pereira AC, Mill JG, et al. Echocardiographic reference values in a sample of asymptomatic adult Brazilian population. *Arq Bras Cardiol*. 2007;89(3):168-73, 184-90.
17. Lauer MS, Anderson KM, Levy D. Separate and joint influences of obesity and mild hypertension on left ventricular mass and geometry: the Framingham Heart Study. *J Am Coll Cardiol*. 1992;19(1):130-4. [http://dx.doi.org/10.1016/0735-1097\(92\)90063-S](http://dx.doi.org/10.1016/0735-1097(92)90063-S)
18. Rider OJ, Petersen SE, Francis JM, Ali MK, Hudsmith LE, Robinson MR, et al. Ventricular hypertrophy and cavity dilatation in relation to body mass index in women with uncomplicated obesity. *Heart*. 2011;97(3):203-8. <http://dx.doi.org/10.1136/hrt.2009.185009>
19. Wei YF, Wu HD, Chang CY, Huang CK, Tai CM, Hung CM, et al. The impact of various anthropometric measurements of obesity on pulmonary function in candidates for surgery. *Obes Surg*. 2010;20(5):589-94. <http://dx.doi.org/10.1007/s11695-009-9961-0>
20. Gabrielsen AM, Lund MB, Kongerud J, Viken KE, Røislien J, Hjeltnesæth J. The relationship between anthropometric measures, blood gases, and lung function in morbidly obese white subjects. *Obes Surg*. 2011;21(4):485-91. <http://dx.doi.org/10.1007/s11695-010-0306-9>
21. Ricart S, Casan P, Bellido-Casado J, González M, Cotes C, López L, et al. Lung function in cardiac dysfunction [Article in Spanish]. *Arch Bronconeumol*. 2004;40(2):62-6. [http://dx.doi.org/10.1016/S0300-2896\(04\)75474-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0300-2896(04)75474-5)
22. Enright PL, Kronmal RA, Smith VE, Gardin JM, Schenker MB, Manolio TA. Reduced vital capacity in elderly persons with hypertension, coronary heart disease, or left ventricular hypertrophy. The Cardiovascular Health Study. *Chest*. 1995;107(1):28-35. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.107.1.28>
23. Rubinstein I, Zamel N, DuBarry L, Hoffstein V. Airflow limitation in morbidly obese, nonsmoking men. *Ann Intern Med*. 1990;112(11):828-32. <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-112-11-828>
24. Skloot G, Schechter C, Desai A, Togias A. Impaired response to deep inspiration in obesity. *J Appl Physiol* (1985). 2011;111(3):726-34. <http://dx.doi.org/10.1152/japplphysiol.01155.2010>
25. Zerah-Lancner F, Boyer L, Rezaigui-Delclaux S, D'Ortho MP, Drouot X, Guillebeau-Schoennagel I, et al. Airway responsiveness measured by forced oscillation technique in severely obese patients, before and after bariatric surgery. *J Asthma*. 2011;48(8):818-23. <http://dx.doi.org/10.3109/02770903.2011.613508>
26. Gagnon-Audet AA, Poirier P, Turcotte H, Martin J, Bastien M, Simard S, et al. Influence of cardiac dysfunction and systemic inflammation on pulmonary function and airway responsiveness in obese subjects. *Clin Invest Med*. 2013;36(5):E255-63.
27. Green M, Mead J, Turner JM. Variability of maximum expiratory flow-volume curves. *J Appl Physiol*. 1974;37(1):67-74.
28. Rocha IE, Victor EG, Braga MC, Barbosa e Silva O, Becker Mde M. Echocardiography evaluation for asymptomatic patients with severe obesity. *Arq Bras Cardiol*. 2007;88(1):52-8. <http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2007000100009>
29. Ballo P, Motto A, Mondillo S, Faraguti SA. Impact of obesity on left ventricular mass and function in subjects with chronic volume overload. *Obesity* (Silver Spring). 2007;15(8):2019-26. <http://dx.doi.org/10.1038/oby.2007.241>
30. Ribeiro Filho FS, Rosa EC, Faria AN, Lerário DD, Ferreira SR, Kohlmann O, et al. Obesidade, hipertensão arterial e suas influências sobre a massa e função do ventrículo esquerdo. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2000;44(1):64-71. <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27302000000100011>



Depressão, ansiedade, estresse e motivação em fumantes durante o tratamento para a cessação do tabagismo

Maritza Muzzi Cardozo Pawlina¹, Regina de Cássia Rondina²,
Mariano Martinez Espinosa³, Clóvis Botelho⁴

1. Secretaria de Estado de Saúde de Mato Grosso, Cuiabá (MT) Brasil.
2. Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" – Unesp – Marília (SP) Brasil.
3. Universidade Federal de Mato Grosso, Cuiabá (MT) Brasil.
4. Instituto de Saúde Coletiva. Universidade Federal de Mato Grosso, Cuiabá (MT) Brasil.

Recebido: 9 dezembro, 2014

Aprovado: 8 abril, 2015

Trabalho realizado na Secretaria de Estado de Saúde de Mato Grosso, Cuiabá (MT) Brasil.

RESUMO

Objetivo: Avaliar mudanças nos níveis de ansiedade, depressão, motivação e estresse em pacientes durante o tratamento para a cessação do tabagismo. **Métodos:** Estudo de coorte com pacientes participantes de um programa de cessação do tabagismo em Cuiabá (MT). Foram selecionados os pacientes que completaram o tratamento em até seis meses ($n = 142$). As avaliações dos pacientes foram realizadas em três momentos: avaliação inicial (A1), após 45 dias de tratamento com medicação e terapia cognitivo-comportamental (A2) e ao final dos seis meses de duração do estudo (A3). Os pacientes foram avaliados por meio de um questionário padronizado (para coletar dados sociodemográficos e informações sobre o tabagismo) e dos seguintes instrumentos: escala *University of Rhode Island Change Assessment*, Inventário de Ansiedade de Beck, Inventário de Depressão de Beck e Inventário de Sintomas de Stress para Adultos de Lipp. Os dados foram analisados com o teste não paramétrico de Wilcoxon para comparações pareadas. Para comparar o sucesso do tratamento (cessação) com a falha do tratamento, foi usado o teste de comparação para duas proporções. **Resultados:** Entre os 142 pacientes avaliados, houve melhoras nos níveis de ansiedade, depressão, motivação e estresse entre A1 e A2 e entre A1 e A3. Além disso, o sucesso do tratamento correlacionou-se significativamente com os níveis de motivação e ansiedade ao longo de todo o estudo; com o nível de depressão, porém, somente em A2 e A3. **Conclusões:** Conclui-se que há mudanças nos níveis de ansiedade, depressão, motivação e estresse dos pacientes durante o tratamento para a cessação do tabagismo. Essas mudanças parecem ser maiores em pacientes nos quais o tratamento teve êxito.

Descritores: Ansiedade; Depressão; Motivação; Terapia cognitiva; Abandono do hábito de fumar.

INTRODUÇÃO

O tabagismo é agora considerado uma doença crônica causada pela dependência da nicotina e é um dos principais fatores de risco de diversas doenças. A exposição à fumaça do tabaco, por meio do consumo direto de tabaco ou de seus derivados ou no ambiente (tabagismo passivo), causa cerca de 6 milhões de mortes por ano e é considerada um problema mundial de saúde.⁽¹⁾ Apesar da alta prevalência do tabagismo em alguns países, tem havido uma diminuição global do número de fumantes nas últimas décadas, possivelmente em virtude da implantação de certas políticas públicas e do aumento do acesso à prevenção e ao tratamento do tabagismo. Foram relatadas reduções anuais da prevalência do tabagismo: 0,6% no Japão; 0,7% nos Estados Unidos e 0,8% no Reino Unido. No Brasil, a prevalência do tabagismo caiu de 32% em 1989 para 17,1% em 2008, o que representa uma redução de 0,78% por ano.⁽²⁾

Apesar dos avanços gerais no controle do tabagismo, as elevadas taxas de fracasso do tratamento em programas de cessação do tabagismo são motivo de preocupação.⁽³⁾

Dentre os diversos fatores complicadores estão os altos níveis de ansiedade, depressão e estresse e o baixo nível de motivação para a mudança nos pacientes que procuram tratamento por meio de programas de cessação do tabagismo.⁽³⁻⁵⁾ A maioria das formas de tratamento do tabagismo atualmente disponíveis tem alguns pontos fracos, e os pesquisadores vêm buscando novas abordagens a fim de melhorar as taxas de sucesso de programas de cessação do tabagismo.

Consensos e diretrizes a respeito de intervenções para a cessação do tabagismo sugerem que a combinação de apoio psicológico com o uso de farmacoterapia de primeira linha (terapia de substituição de nicotina, bupropiona ou vareniclina) aumenta as chances de sucesso do tratamento.⁽³⁾ A terapia cognitivo-comportamental (TCC) é uma intervenção psicológica importante para o tratamento da dependência de nicotina em si e desempenha um papel fundamental no sucesso do tratamento de fumantes e da reestruturação de suas vidas.⁽⁶⁾

Os fumantes que decidem parar de fumar, mas não conseguem fazê-lo por conta própria são os que procuram

Endereço para correspondência:

Maritza Muzzi Cardozo Pawlina.

Rua Santiago 22, apto. 102, Ed. Royal Princess, Jardim das Américas, CEP 78060-628, Cuiabá, MT, Brasil.

Tel.: 55 65 3613-5471.

E-mail: maritzamuzzi@terra.com.br

Apoio financeiro: Nenhum.

os serviços de saúde para tratamento. Apenas 3% deles conseguem parar de fumar sem o auxílio de TCC e medicação, e há sempre uma proporção significativa de pacientes que sofrem recaídas.⁽³⁾ Para os fumantes que procuram tratamento em centros especializados, o processo de cessação é árduo, especialmente ao lidar com a ambivalência relativa à dependência da nicotina. Eles estão cientes do mal que o tabagismo causa, mas continuam a fumar por causa de sua grande dependência da droga.⁽³⁾

Alguns pacientes conseguem parar de fumar com pouquíssimo sofrimento, ao passo que outros tentam várias vezes e não conseguem parar. Provavelmente, certas características individuais, tais como aquelas relacionadas com o estado psicológico do paciente, sejam responsáveis por esses diferentes perfis. É possível que haja mudanças nos níveis de ansiedade, depressão, motivação para a mudança, e estresse dos pacientes durante o processo de cessação do tabagismo.⁽⁵⁾ Portanto, o objetivo do presente estudo foi avaliar a influência das intervenções comumente empregadas (medicamentos e TCC) sobre fatores que, segundo se acredita, tornam a cessação do tabagismo mais difícil.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo de coorte no qual os pacientes avaliados tinham mais de 18 anos de idade e espontaneamente procuraram o programa de cessação do tabagismo em um dos seguintes centros de saúde na cidade de Cuiabá (MT): o Centro de Saúde do Campo Velho; o Hospital Universitário Júlio Müller; a Policlínica do Coxipó e a Policlínica do Planalto. Todos os fumantes que se inscreveram em um desses programas entre maio e agosto de 2012 foram convidados a participar deste estudo.

Inicialmente concordaram em participar do estudo 216 fumantes. Desses 216 fumantes, 74 (34,26%) abandonaram o programa antes do término dos seis meses de duração do estudo e 142 (65,74%) completaram o tratamento nesse período e, portanto, constituíram a população do estudo. Como mostra a Figura 1, os pacientes foram avaliados em três momentos diferentes: a avaliação inicial (no momento da inclusão no estudo), denominada avaliação 1 (A1), a avaliação realizada no meio do tratamento (após 45 dias de tratamento com medicamento e TCC), denominada avaliação 2 (A2), e a avaliação realizada no fim dos seis meses de duração do estudo, denominada avaliação 3 (A3).

Durante a entrevista inicial, os pacientes foram avaliados pelo médico responsável pelo programa e, em seguida, receberam a medicação apropriada. Foram também submetidos a uma avaliação psicológica inicial realizada pelo pesquisador principal (uma psicóloga), que aplicou os diversos instrumentos psicométricos, aconselhou os pacientes em relação ao plano de tratamento proposto e agendou a primeira sessão de TCC.

Após a coleta de dados na A1, os pacientes foram convidados a participar de quatro sessões semanais

de 90 min de TCC em grupo (com 10-15 pacientes por sessão). Como recomendado,⁽⁷⁾ foi oferecida aos pacientes a opção de participar de cinco sessões de acompanhamento, 15, 30, 60, 90 e 180 dias após as quatro semanas iniciais de tratamento.

Os instrumentos empregados foram os seguintes:

- um questionário padronizado, em duas partes: Parte I — perfil sociodemográfico; Parte II — tabagismo, incluindo dados relativos à carga tabágica, número de cigarros fumados por dia e idade de início do hábito de fumar
- o *Fagerström Test for Nicotine Dependence* (FTND, Teste de Fagerström para Dependência de Nicotina)^(8,9); pacientes com pontuação acima da média foram considerados altamente dependentes de nicotina
- a escala *University of Rhode Island Change Assessment* (URICA),^(10,11) que é usada para avaliar os pacientes quanto ao nível de motivação para mudar (estágio de mudança), classificado no presente estudo em estágio de pré-contemplação/contemplação e de preparação/ação
- *Beck Anxiety Inventory* (BAI, Inventário de Ansiedade de Beck),^(12,13) que consiste em uma lista de 21 sintomas comuns característicos de ansiedade, classificada em mínima/leve e moderada/grave no presente estudo
- *Beck Depression Inventory* (BDI, Inventário de Depressão de Beck),^(13,14) que compreende 21 itens pontuados em uma escala de quatro pontos; uma pontuação de 0-3 corresponde a graus crescentes de depressão, classificada em mínima/leve e moderada/grave no presente estudo
- o Inventário de Sintomas de Stress para Adultos de Lipp (ISSL),⁽¹⁵⁾ elaborado para uso no Brasil, que (com base em sintomas físicos e psicológicos) identifica o estresse e o divide em fases (alerta, resistência, quase exaustão e exaustão); no presente estudo, os pacientes foram dicotomizados em dois grupos, isto é, o grupo de pacientes com estresse e o grupo de pacientes sem estresse

Na segunda e terceira avaliações (fases 2 e 3, respectivamente), os mesmos instrumentos psicométricos (URICA, BAI, BDI e ISSL) foram novamente aplicados.

O FTND, a escala URICA, o BAI e o BDI foram todos traduzidos para o português e validados para uso no Brasil.^(9,11,13) Embora a escala URICA tenha sido validada em usuários de drogas ilícitas,⁽¹¹⁾ também pode ser considerada válida para fumantes no Brasil.

Os dados foram verificados e duplamente digitados no programa EpiData, versão 3.1 (EpiData Association, Odense, Dinamarca). Em seguida, foram analisados nos programas estatísticos STATA, versão 13.0 (StataCorp LP, College Station, TX, EUA) e *Statistical Package for the Social Sciences*, versão 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA). Os dados foram inicialmente analisados de forma descritiva, com medidas de posição e variação (média, mediana e desvio-padrão), bem como com gráficos do tipo *box plot*. Em seguida, uma análise inferencial foi realizada, e a distribuição

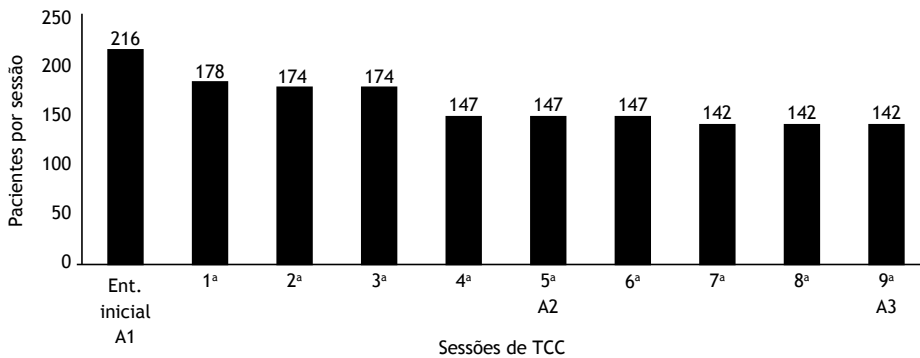


Figura 1. Número de pacientes participantes de sessões de terapia cognitivo-comportamental (TCC) ao longo de um programa de seis meses de tratamento para a cessação do tabagismo na cidade de Cuiabá (MT) Brasil, 2013. A1: avaliação inicial (basal); A2: avaliação no meio do tratamento (após 45 dias de tratamento com medicação e TCC); e A3: avaliação final (no fim do período de tratamento).

dos dados foi observada. Para as variáveis contínuas sem distribuição normal, foram usados testes não paramétricos (como o teste de Wilcoxon, por exemplo) para fazer comparações pareadas. O teste de Wilcoxon para amostras pareadas foi usado a fim de determinar se as medidas da posição de duas amostras eram iguais, caso as amostras fossem dependentes.⁽¹⁶⁾ Em todas as comparações, foi adotado um nível de significância de 0,05 ($p < 0,05$). Para comparar a falha do tratamento com o sucesso do tratamento (cessação do tabagismo), foi realizada uma análise inferencial dos dados, comparando duas proporções (quando a distribuição era normal) e calculando os respectivos intervalos de confiança de 95%. Para determinar a magnitude da diferença entre duas proporções, foi usado o teste de duas proporções, com um nível de significância de 0,05 ($\alpha < 0,05$).^(17,18)

Este estudo foi avaliado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Júlio Müller (Protocolo nº 0106612.6.0000.5541 e 19548). Todos os pacientes participantes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido.

RESULTADOS

Todos os participantes foram tratados com o mesmo protocolo: terapia de substituição de nicotina, bupropiona e TCC. Dentre os que completaram o protocolo de seis meses de tratamento, a taxa de sucesso do tratamento foi de 57,04%.

Dos 142 participantes do estudo, 100 (70,42%) eram do sexo feminino; 90 dos participantes (63,38%) tinham entre 40 e 59 anos de idade; 79 (55,63%) não tinham parceiro fixo; 127 (89,44%) tinham filhos; 101 (71,13%) tinham mais de 8 anos de escolaridade e 81 (57,04%) estavam empregados. No tocante à renda familiar mensal, 66 (46,48%) dos participantes ganhavam menos de três salários mínimos por mês; no momento da entrevista, o salário mínimo nacional era de R\$ 622,00. Dos 142 pacientes avaliados, 114 (80,28%) fumavam há 20 anos ou mais; 56 (39,44%) fumavam de 11-20 cigarros/dia e 98 (69,01%) obtiveram pontuação ≥ 6

no FTND (indicando dependência de nicotina elevada ou muito elevada).

Dos 142 pacientes que completaram o protocolo de seis meses de tratamento, 81 (57,04%) conseguiram parar de fumar. Desses 81 pacientes, 53 (65,4%) escolheram parar abruptamente.

A Figura 2 mostra a distribuição dos pacientes de acordo com o estágio de mudança (baseado na pontuação obtida na escala URICA) nos três momentos de avaliação. Na A1, 20,42% da amostra (29 pacientes) estavam nos estágios de preparação/ação, e essa proporção havia aumentado para 82,39% (117 pacientes) na A3. Além disso, a proporção de pacientes com pontuação na escala URICA indicativa dos estágios de pré-contemplação/contemplação foi significativamente menor na A2 e na A3 do que na A1 ($p < 0,001$ para ambas), embora a diferença entre a A2 e a A3 não tenha sido significativa ($p = 0,499$).

Como mostra a Figura 3, a média da pontuação no BAI nas fases 1, 2 e 3 foi de $17,58 \pm 11,44$ (mediana de 16,00), $13,02 \pm 10,22$ (mediana de 11,00) e $12,61 \pm 10,75$ (mediana de 10,00), respectivamente. Em comparação com a pontuação obtida no BAI na A1, a pontuação registrada na A2 e na A3 foi significativamente menor ($p < 0,001$ para ambas), embora não se tenha observado essa diferença entre a A2 e a A3.

A Figura 4 mostra a pontuação no BDI em todos os três momentos de avaliação. A média da pontuação no BDI na A1, na A2 e na A3 foi de $16,01 \pm 9,99$ (mediana de 14,00), $11,87 \pm 9,13$ (mediana de 10,00) e $10,55 \pm 9,58$ (mediana de 8,00), respectivamente. A pontuação foi significativamente menor na A2 e na A3 do que na A1 ($p < 0,001$ para ambas), além de ter sido significativamente menor na A3 do que na A2 ($p = 0,003$).

A Figura 5 mostra a distribuição dos pacientes agrupados de acordo com o nível de estresse (com estresse vs. sem estresse, com base na pontuação obtida no ISSL) nos três momentos de avaliação. Em comparação com a A1, a proporção de pacientes no grupo com estresse foi significativamente menor na A2 e na A3 ($p = 0,002$ e $p = 0,025$, respectivamente).

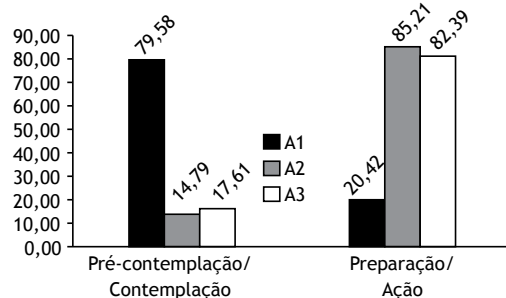


Figura 2. Distribuição dos pacientes de acordo com o nível de motivação (estágio de mudança, baseado na pontuação obtida na escala *University of Rhode Island Change Assessment*) nos três momentos de avaliação durante um programa de seis meses de tratamento para a cessação do tabagismo na cidade de Cuiabá (MT) Brasil, 2013.

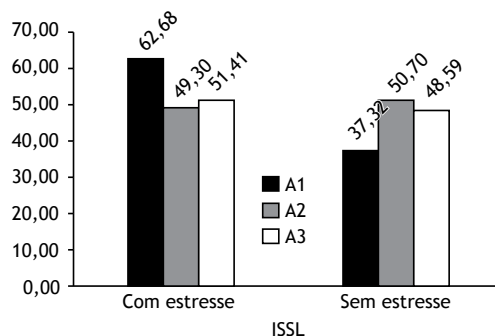


Figura 5. Distribuição dos pacientes de acordo com o nível de estresse (com ou sem estresse), baseado na pontuação obtida no Inventário de Sintomas de Stress para Adultos de Lipp (ISSL), nos três momentos de avaliação durante um programa de seis meses de tratamento para a cessação do tabagismo na cidade de Cuiabá (MT) Brasil, 2013.

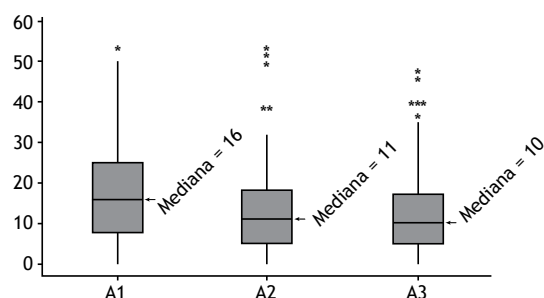


Figura 3. Distribuição dos pacientes de acordo com o nível de ansiedade (baseado na pontuação obtida no Inventário de Ansiedade de Beck) nos três momentos de avaliação durante um programa de seis meses de tratamento para a cessação do tabagismo na cidade de Cuiabá (MT) Brasil, 2013. *Valor discrepante.

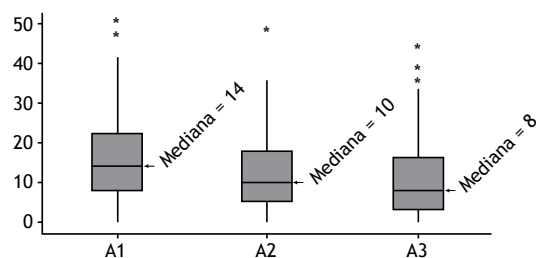


Figura 4. Distribuição dos pacientes de acordo com a gravidade da depressão (baseada na pontuação obtida no Inventário de Depressão de Beck) nos três momentos de avaliação durante um programa de seis meses de tratamento para a cessação do tabagismo na cidade de Cuiabá (MT) Brasil, 2013. *Valor discrepante.

No entanto, a diferença entre a A2 e a A3 não foi significativa ($p = 0,662$).

A Tabela 1 detalha as diferenças entre os pacientes que continuaram a fumar e aqueles que não o fizeram, ao longo do tratamento, divididos de acordo com o desfecho do tratamento (isto é, se o tratamento afinal teve ou não teve êxito), quanto ao nível de motivação para mudar (pontuação na escala URICA), nível de ansiedade (pontuação no BAI), gravidade da depressão

(pontuação no BDI) e nível de estresse (pontuação no ISSL). Como se pode observar na tabela, a probabilidade de falha do tratamento era maior se os pacientes permanecessem nos estágios de preparação/ação até a A3 ($p < 0,001$; Δ URICA: $-40,98$), continuassem a apresentar ansiedade mínima/leve até a A3 ($p = 0,0007$; Δ BAI: $-18,80$) ou exibissem sintomas mínimos/leves de depressão na A2 ($p = 0,0007$; Δ BDI: $-19,61$) ou na A3 ($p = 0,0007$; Δ BDI: $-17,99$). No entanto, o nível de estresse (pontuação no ISSL) não teve um efeito estatisticamente significativo no desfecho do tratamento ou na propensão para a recaída dos fumantes ao longo do período de tratamento. Embora parar de fumar tenha aparentemente contribuído para as reduções significativas dos sintomas, o aumento absoluto das diferenças entre a A1 e as avaliações subsequentes indica que os efeitos das intervenções também foram significativos.

DISCUSSÃO

No presente estudo, observou-se que o número de pacientes que foram dos estágios de pré-contemplanção/contemplanção da mudança para os estágios de preparação/ação foi maior entre a A1 e a A2, período em que a TCC foi mais intensa (sessões semanais). Portanto, é possível que a TCC, e não a bupropiona, tenha sido responsável por essa mudança. Outros autores que avaliaram a eficácia da TCC no tratamento do tabagismo sugeriram o mesmo.⁽¹⁹⁾

Nossos achados servem para alertar os profissionais de saúde que inscrevem e tratam pacientes em programas de cessação para a necessidade de se concentrar na motivação do paciente, pois a maioria dos fumantes que procuram ajuda não está realmente pronta para deixar de fumar. O fortalecimento da motivação do paciente é essencial para incentivar mudanças de comportamento, e é fundamental se concentrar no comportamento ambivalente dos fumantes que querem parar de fumar, mas, ao mesmo tempo, se sentem incapazes de fazê-lo.⁽²⁰⁾ Portanto, sugere-se que os profissionais de saúde envolvidos na dinâmica

Tabela 1. Comparação entre os pacientes nos quais o tratamento para a cessação do tabagismo afinal teve êxito e aqueles nos quais o tratamento falhou, quanto aos níveis de motivação, ansiedade, depressão e estresse ao longo de seis meses de tratamento na cidade de Cuiabá (MT) Brasil, 2013.

Variável	Tempo (dias)	Categoria	Desfecho do tratamento				Δ ^a	p
			Fracasso		Sucesso			
			n	%	n	%		
Motivação ^b	0	Pré-contemplação/contemplação	52	85,24	61	75,31	-9,94	0,132
		Preparação/ação	9	14,75	20	24,69		
	45	Pré-contemplação/contemplação	17	27,87	4	4,94	-22,93	< 0,001*
		Preparação/ação	44	72,13	77	95,06		
	180	Pré-contemplação/contemplação	25	40,98	0	0,00	-40,98	< 0,001*
		Preparação/ação	36	59,02	81	100		
BAI	0	Moderada/grave	28	45,90	26	32,10	-13,80	0,093
		Mínima/leve	33	54,10	55	67,90		
	45	Moderada/grave	19	31,15	12	14,81	-16,34	0,022
		Mínima/leve	42	68,85	69	85,19		
	180	Moderada/grave	19	31,15	10	12,35	-18,80	0,007
		Mínima/leve	42	68,85	71	87,65		
BDI	0	Moderada/grave	22	36,07	21	25,92	-10,15	0,196
		Mínima/leve	39	63,93	60	74,08		
	45	Moderada/grave	21	34,42	12	14,81	-19,61	0,007
		Mínima/leve	40	65,58	69	85,19		
	180	Moderada/grave	17	27,87	8	9,88	-17,99	0,007
		Mínima/leve	44	72,13	73	90,12		
ISSL	0	Com estresse	42	68,85	51	62,96	-5,89	0,461
		Sem estresse	19	31,15	30	37,04		
	45	Com estresse	36	59,02	39	48,15	-10,87	0,195
		Sem estresse	25	40,98	42	51,85		
	180	Com estresse	38	62,30	38	46,91	-15,39	0,065
		Sem estresse	23	37,70	43	53,09		

BAI: *Beck Anxiety Inventory* (Inventário de Ansiedade de Beck); BDI: *Beck Depression Inventory* (Inventário de Depressão de Beck); e ISSL: Inventário de Sintomas de Stress para Adultos de Lipp. ^aDiferença estimada entre proporções. ^bEstágio de mudança (nível de motivação para mudar), avaliado por meio da escala *University of Rhode Island Change Assessment*. *Teste exato de Fisher.

do processo de cessação realizem uma entrevista motivacional, usando intervenções terapêuticas personalizadas para fumantes que estejam desmotivados ou despreparados e ambivalentes, incentivando-os a refletir sobre seu comportamento e a mudá-lo para que possam avançar para o estágio de ação.⁽²¹⁾ Miller & Sanchez definiram seis elementos motivacionais que são essenciais para realizar tais mudanças: *feedback* (dar *feedback*); responsabilidade (ênfase na responsabilidade do paciente); conselho (aconselhamento direto para conseguir mudanças); menu (alternativas, opções e escolhas); empatia e autoeficácia (os pacientes devem acreditar em sua própria capacidade de mudar).⁽²²⁾ Isso está de acordo com o modelo transteórico de mudança de comportamento, cuja principal suposição é a de que mudanças autoiniciadas que têm êxito estão relacionadas com a aplicação das estratégias certas (isto é, dos processos certos) no momento certo (isto é, nos estágios certos).⁽²³⁾

Outro achado importante do presente estudo foi a mudança da pontuação obtida no BAI ao longo do tratamento para a cessação do tabagismo (redução da A1 para a A2 e da A1 para a A3). Há poucos

estudos sobre mudanças no nível de ansiedade em fumantes durante o processo de cessação, o que dificulta a comparação de nossos resultados com os de outros autores. Embora um estudo tenha relatado uma redução semelhante na ansiedade do paciente durante a cessação do tabagismo, o estudo em questão envolveu apenas um paciente.⁽²⁴⁾ Além disso, verificou-se que a diferença entre os pacientes que conseguiram parar de fumar e aqueles que não o fizeram, quanto ao nível de ansiedade, foi maior na A3 do que na A1. Outros estudos com pacientes em programas de cessação do tabagismo mostraram que os níveis de ansiedade pós-tratamento são mais baixos naqueles que conseguiram parar de fumar do que naqueles que continuaram a fumar.⁽²⁵⁻²⁷⁾ Por outro lado, outro estudo mostrou que a cessação do tabagismo resulta em um aumento do nível de ansiedade do paciente.⁽²⁸⁾ A relação entre tabagismo e ansiedade é bastante complexa. Em comparação com a população geral, indivíduos com transtornos de ansiedade são duas vezes mais propensos a fumar, e esses transtornos são mais comuns em fumantes do que em não fumantes.^(4,29) Um dos motivos dessa associação é que o tabagismo pode ser uma forma

de automedicação para tratar sintomas de ansiedade, pois a nicotina reduz as emoções negativas e é ansiolítica.^(30,31) Além disso, fumantes ansiosos têm mais dificuldade em abandonar sua dependência e apresentam, portanto, elevadas taxas de recaída e falha do tratamento.^(4,29,30) A ansiedade pode ser definida como um estado emocional, com componentes psicológicos e fisiológicos, que faz parte do espectro normal da experiência humana e motiva o desempenho. Pode ser patológica quando é desproporcional à situação que a desencadeia ou quando é voltada para algo ou alguém que não exista.⁽³²⁾ Portanto, é importante lembrar-se do papel que a ansiedade desempenha em fumantes durante o processo de cessação do tabagismo e tentar ajudá-los a superar esses sintomas.

Tal como aconteceu com a ansiedade dos pacientes no presente estudo, a gravidade da depressão, quantificada pela pontuação obtida no BDI, foi menor após o tratamento do tabagismo. Esse desfecho é provavelmente atribuível aos efeitos combinados do tratamento farmacológico (com bupropiona, que é um antidepressivo) e da TCC. O tratamento farmacológico funciona como adjuvante à abordagem comportamental no estágio durante o qual os fumantes apresentam sintomas da síndrome de abstinência, pois facilita a abordagem aos pacientes, que foram gradualmente incentivados e aconselhados a lidar com sua dependência e a tentar quebrar as associações condicionadas estabelecidas com o cigarro.⁽⁵⁾ Pesquisas mostram que parar de fumar não aumenta o risco de apresentar um problema de saúde mental,^(25,27,33) o que apoia nosso achado de que, no decorrer do tratamento, a pontuação obtida no BDI foi menor nos pacientes nos quais o tratamento afinal teve êxito. A categoria ampla de depressão inclui diversos transtornos, tais como transtorno depressivo maior, distímia e depressão bipolar. Embora a comorbidade entre tabagismo e depressão tenha sido documentada, os mecanismos dessa associação são controversos, pois fatores biológicos, psicológicos e sociais poderiam ser fatores contribuintes.⁽³⁴⁾ No entanto, há fortes evidências de comorbidade entre o tabagismo e transtornos depressivos, e muitos dos indivíduos que sofrem de depressão usam a nicotina para aliviar seus sintomas.^(30,34)

Verificou-se que, assim como os de ansiedade e depressão, o nível de estresse também diminuiu significativamente ao longo do tratamento para a cessação do tabagismo. Aparentemente, após a fase inicial do processo de cessação, quando os sintomas de abstinência são mais pronunciados, os níveis de estresse do paciente podem ser reduzidos. Sabe-se que a prevalência de estresse é maior em fumantes do que em não fumantes.⁽³⁵⁾ Os fumantes alegam que fumar é relaxante e alivia o estresse. Segundo relatos, é uma

das principais razões para fumar, pois o tabagismo é considerado um verdadeiro anestésico para sentimentos e conflitos emocionais.⁽³⁶⁾ Paradoxalmente, embora os fumantes relatem que fumar os ajuda a relaxar, os níveis de estresse são maiores em fumantes do que em não fumantes. Além disso, a dependência da nicotina aumenta o estresse, e o aparente efeito relaxante do tabagismo é rápido e transiente, refletindo apenas o nível de circulação da droga. Logo depois de fumar (quando a nicotina foi metabolizada), a tensão e a irritabilidade retornam, fazendo com que os fumantes sintam a necessidade de tornar a consumir a droga para que se sintam relaxados novamente.⁽³⁵⁾ No entanto, apesar do aumento dos níveis de estresse no período inicial do processo de cessação, os pacientes tornam-se menos estressados após 14 dias de abstinência.⁽³⁷⁾ Ao longo do presente estudo, observou-se um aumento absoluto das diferenças entre os pacientes nos quais o tratamento afinal teve êxito e aqueles nos quais o tratamento falhou, no tocante ao nível de estresse, embora a associação não tenha sido estatisticamente significativa.

A limitação mais importante de nosso estudo é a falta de dados sobre as contribuições proporcionais da terapia medicamentosa e da TCC para os resultados obtidos. São justificáveis mais estudos, com grupos de controle para determinar os efeitos que as diferentes formas de intervenção têm nas variáveis estudadas aqui.

Podemos conjecturar que a TCC desempenhou um papel importante em nossos resultados, pois as variáveis modificadas pelas intervenções aplicadas foram medidas novamente após o fim da intervenção, dando a impressão de que foi de fato uma mudança de comportamento, e não apenas os efeitos químicos da droga, que desaparecem alguns dias depois do fim do esquema de tratamento medicamentoso. Além disso, a cessação do tabagismo pode, por si só, reduzir os níveis de ansiedade, depressão, e estresse,⁽²⁶⁾ tornando-se um fator com um efeito aditivo que pode ter contribuído para as melhorias observadas em nosso estudo, no qual houve redução dos níveis de ansiedade, depressão e estresse e aumento da motivação ao longo do tratamento, mudanças que foram mais pronunciadas nos pacientes nos quais o tratamento afinal teve êxito (isto é, naqueles que pararam de fumar).

Nossos achados indicam que a grande maioria dos fumantes começa o processo de cessação do tabagismo com baixa motivação e que isso muda após a aplicação das intervenções no âmbito do programa de cessação. Os efeitos de medicamentos (diminuindo os sintomas de abstinência), associados à TCC e às técnicas aplicadas a fim de provocar uma mudança no comportamento dos fumantes, parecem ser decisivos para o sucesso ou o fracasso do tratamento para a cessação do tabagismo.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization [cited 2014 Dec 1]. Global status report on noncommunicable diseases 2010. [Adobe Acrobat document, 176p.]. Available from: http://www.who.int/nmh/publications/ncd_report2010/en/
2. Levy D, de Almeida LM, Szklo A. The Brazil SimSmoke policy

- simulation model: the effect of strong tobacco control policies on smoking prevalence and smoking-attributable deaths in a middle income nation. *PLoS Med.* 2012;9(11):e1001336. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1001336>
3. Reichert J, Araújo AJ, Gonçalves CM, Godoy I, Chatkin JM, Sales MP, et al. Smoking cessation guidelines–2008. *J Bras Pneumol.* 2008;34(10):845-80. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132008001000014>
 4. Piper ME, Cook JW, Schlamm TR, Jorenby DE, Baker TB. Anxiety diagnoses in smokers seeking cessation treatment: relations with tobacco dependence, withdrawal, outcome and response to treatment. *Addiction.* 2011;106(2):418-27. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1360-0443.2010.03173.x>
 5. Martins KC, Seidl EM. Mudança do comportamento de Fumar em participantes de grupos de Tabagismo. *Psic Teor Pesq.* 2011;27(1):55-64.
 6. Pereira LF. O que é terapia estendida e quando poderá ser indicada? In: Araújo AJ, editor. *Manual de Condutas e Práticas em Tabagismo – Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia.* São Paulo: AC Farmacêutica; 2012.
 7. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Divisão de Controle do Tabagismo e Outros Fatores de Risco de Câncer. *Deixando de Fumar sem Mistérios–Manual do Coordenador.* Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer; 2005.
 8. Fagerström KO. Measuring degree of physical dependence to tobacco smoking with reference to individualization of treatment. *Addict Behav.* 1978;3(3-4):235-41. [http://dx.doi.org/10.1016/0306-4603\(78\)90024-2](http://dx.doi.org/10.1016/0306-4603(78)90024-2)
 9. Carmo JT, Pueyo AA. A adaptação ao português do Fagerström test for nicotine dependence (FTND) para avaliar a dependência e tolerância à nicotina em fumantes brasileiros. *Rev Bras Med.* 2002; 59(1/2):73-80.
 10. McConaughy EA, DiClemente CC, Prochaska JO, Velicer WF. Stages of change in psychotherapy: a follow up report. *Psychotherapy.* 1989;26(4):494-503. <http://dx.doi.org/10.1037/h0085468>
 11. Szpyszynski KP, Oliveira MS. Adaptação brasileira da University of Rhode Island Change Assessment (URICA) para usuários de substâncias ilícitas. *Psico-USF.* 2008;13(1):31-9.
 12. Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA. An Inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *J Consult Clin Psychol.* 1988;56(6):893-7. <http://dx.doi.org/10.1037/0022-006X.56.6.893>
 13. Cunha JA. Manual da versão em português das Escalas Beck. São Paulo: Casa do Psicólogo; 2001.
 14. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An Inventory for Measuring Depression. *Arch Gen Psychiatr.* 1961;4:561-71. <http://dx.doi.org/10.1001/archpsyc.1961.01710120031004>
 15. Lipp, MN. Manual do Inventário de Sintomas de Stress para Adultos de Lipp (ISSL). São Paulo: Casa do Psicólogo; 2000.
 16. Siegel S, Castellan NJ. Estatística não-paramétrica para ciências do comportamento. 2nd ed. São Paulo: Artmed; 2006.
 17. Siqueira LS, Tibúrcio JD. Estatística na área da Saúde: Conceitos, metodologia, aplicações e prática computacional. Belo Horizonte: Coopmed; 2011.
 18. Costa Neto PL. Estatística. 2nd ed. São Paulo: E Blucher Ltda.; 2005.
 19. Silva ST, Martins MC, Faria RF, Cotta RM. Combating smoking in Brazil: the strategic importance of government actions. *Ciê Saúde Colet.* 2014;19(2):539-52.
 20. Russo AC, Azevedo RC. Factors that motivate smokers to seek outpatient smoking cessation treatment at a university general hospital. *J Bras Pneumol.* 2010;36(5):603-11. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132010000500012>
 21. Miller WR, Rollnick S. Entrevista motivacional: preparando as pessoas para a mudança de comportamentos adictivos. Porto Alegre: Artes Médicas; 2001.
 22. Miller WR, Sanchez VC. Motivating Young adults for treatment and lifestyle change. In: Howard, G, editor. *Issues in alcohol use and misuse by young adults.* Notre Dame: University of Notre Dame; 1993. p. 55-82.
 23. Prochaska, JO, DiClemente CC, Norcross JC. In search of how people change: applications to addictive behaviors. *Am Psychol.* 1992;47:102-14. <http://dx.doi.org/10.1037/0003-066X.47.9.1102>
 24. Mundim MM, Bueno GN. Behavioral analysis in a case of dependence to the nicotine. *Rev Bras Ter Comport Cogn.* 2006;8(2):179-81.
 25. Mathew AR, Robinson JD, Norton PJ, Cinciripini PM, Brown RA, Blalock JA. Affective trajectories before and after a quit attempt in smokers with current depressive disorders. *Nicotine Tob Res.* 2013;15(11):1807-15. <http://dx.doi.org/10.1093/ntr/ntt036>
 26. Taylor G, McNeill A, Girling A, Farley A, Lindson-Hawley N, Aveyard P. Change in mental health after smoking cessation: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2014;348:g1151. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.g1151>
 27. Cavazos-Rehg PA, Breslau N, Hatsukami D, Krauss MJ, Spitznagel EL, Gruzca, R, et al. Smoking cessation is associated with lower rates of mood/anxiety and alcohol use disorder. *Psychol Med.* 2014;44(12):2523-35. <http://dx.doi.org/10.1017/S0033291713003206>
 28. Beco-a E, Vázquez FL, del Carmen Míguez M. Smoking cessation and anxiety in a clinical sample. *Pers Individ Dif.* 2002;32:489-94. [http://dx.doi.org/10.1016/S0191-8869\(01\)00050-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0191-8869(01)00050-2)
 29. Mykletun A, Overland S, Aarø LE, Liabø HM, Stewart R. Smoking in relation to anxiety and depression: Evidence from a large population survey: The Hunt Study. *Eur Psychiatry.* 2008;23(2):77-84. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eurpsy.2007.10.005>
 30. Urdapilleta-Herrera EC, Sansores RH, Ramírez-Venegas A, Méndez-Guerra M, Lara-Rivas AG, Guzmán-Barragán SA, et al. Ansiedad y depresión en fumadores mexicanos y su relación con el grado de adicción. *Salud Pública Méx.* 2010;52(2):120-7. <http://dx.doi.org/10.1590/s0036-36342010000800007>
 31. Edwards AC, Kendler KS. Nicotine withdrawal-induced negative affect is a function of nicotine dependence and not liability to depression or anxiety. *Nicotine Tob Res.* 2011;13(8):677-85. <http://dx.doi.org/10.1093/ntr/ntn058>
 32. Andrade LH, Gorenstein C. General aspects of anxiety rating scales. *Rev Psiquiatr Clin.* 1998;25(6):285-90.
 33. Donald S, Chartrand H, Bolton JM. The relationship between nicotine cessation and mental disorders in a nationally representative sample. *J Psychiatr Res.* 2013;47(11):1673-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychires.2013.05.011>
 34. Gigliotti AP, Lemos T. Quais as características das comorbidades psiquiátricas e do tabagismo: depressão, ansiedade e esquizofrenia? In: Araújo AJ, editor. *Manual de Condutas e Práticas em Tabagismo – Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia.* São Paulo: AC Farmacêutica; 2012.
 35. Rosenberg J. Nicotina: droga Universal. São Paulo: Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo/Centro de Vigilância Epidemiológica; 2003. [cited 2014 Dec 1]. Available from: ftp://ftp.cve.saude.sp.gov.br/doc_tec/cronicas/nicotina.pdf
 36. Iivings K. Livre-se do cigarro – um plano para aniquilar o vício em nicotina. São Paulo: Madras; 2009.
 37. Fitzpatrick P. Using tobacco does not reduce stress, researchers report. [monograph on the Internet]. Washington: United States Air Force; 2011 [cited 2014 Dec 1]. Available from: <http://www.af.mil/News/ArticleDisplay/tabid/223/Article/113470/using-tobacco-does-not-reduce-stress-researchers-report.aspx>



Fatores preditivos para apneia obstrutiva do sono em pacientes em avaliação pré-operatória de cirurgia bariátrica e encaminhados para polissonografia em um laboratório do sono

Ricardo Luiz de Menezes Duarte^{1,2}, Flavio José Magalhães-da-Silveira¹

1. Sleep – Laboratório de Estudo dos Distúrbios do Sono, Centro Médico BarraShopping, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
2. Instituto de Doenças do Tórax, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

Recebido: 12 fevereiro, 2015.

Aprovado: 18 maio, 2015.

Trabalho realizado no Sleep – Laboratório de Estudo dos Distúrbios do Sono, Centro Médico BarraShopping, e no Instituto de Doenças do Tórax – IDT – Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ – Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

RESUMO

Objetivo: Identificar os principais fatores preditivos para o diagnóstico de apneia obstrutiva do sono (AOS) em pacientes encaminhados para cirurgia bariátrica. **Métodos:** Estudo retrospectivo de pacientes consecutivos submetidos a avaliação pré-operatória de cirurgia bariátrica e referenciados para a realização de polissonografia em um laboratório do sono. Oito variáveis foram avaliadas: gênero, idade, circunferência do pescoço (CP), IMC, escore da escala de sonolência de Epworth (ESE), ronco, apneia observada e hipertensão. Utilizamos a análise de curvas ROC para determinar o melhor ponto de corte para cada variável e regressão linear múltipla para identificar preditores independentes de gravidade de AOS. **Resultados:** Foram avaliados 1.089 pacientes, dos quais 781 (71,7%) eram mulheres. A prevalência geral de AOS — definida como índice de apneia-hipopneia (IAH) $\geq 5,0$ eventos/h — foi de 74,8%. Os melhores pontos de corte para CP, IMC, idade e escore da ESE foram 42 cm, 42 kg/m², 37 anos e 10 pontos, respectivamente. Todas as oito variáveis foram preditoras independentes para o diagnóstico de AOS em geral e de AOS moderada/grave (IAH $\geq 15,0$ eventos/h), exceto hipertensão para o diagnóstico de AOS moderada/grave. Elaboramos um modelo de seis itens, denominado NO-OSAS (acrônimo formado pelos seguintes itens em inglês: CP, obesidade, apneia observada, ronco, idade e gênero), com um ponto de corte ≥ 3 para identificar pacientes de alto risco. Para o diagnóstico de AOS moderada/grave, o modelo mostrou acurácia de 70,8%, sensibilidade de 82,8% e especificidade de 57,9%. **Conclusões:** Nesta amostra de pacientes encaminhados para cirurgia bariátrica, houve uma alta prevalência de AOS. O modelo proposto de seis itens, com um ponto de corte ≥ 3 , apresentou boa acurácia para o diagnóstico de AOS moderada/grave.

Descritores: Polissonografia; Apneia do sono tipo obstrutiva; Cirurgia bariátrica.

INTRODUÇÃO

A apneia obstrutiva do sono (AOS) é uma doença importante, que afeta pelo menos 2% das mulheres e 4% dos homens, em todo o mundo.⁽¹⁾ É um distúrbio respiratório relacionado ao sono, caracterizado por obstrução das vias aéreas superiores durante o sono, que resulta em um ciclo de hipoxemia, aumento do trabalho respiratório e microdespertares frequentes, sendo a obesidade o mais comum fator de risco conhecido.⁽²⁾ Dados recentes mostram que no período 2011-2012, a prevalência de obesidade nos Estados Unidos era de 16,9% em juvenis e de 34,9% em adultos.⁽³⁾ A obesidade é uma doença crônica que se tornou epidêmica nos Estados Unidos e em todo o mundo; é também um importante fator de risco para diversos distúrbios, inclusive a AOS.⁽⁴⁾ Além disso, ao longo das últimas várias décadas, os critérios utilizados para a determinação da prevalência de AOS foram redefinidos,⁽⁵⁾ principalmente porque a prevalência

de obesidade continua a aumentar,⁽³⁾ o que, por sua vez, aumenta a de AOS.

Na maioria dos casos, a cirurgia bariátrica resulta em perda de peso dramática e melhora significativa dos índices de distúrbios respiratórios do sono.⁽⁴⁾ Além disso, a AOS é subdiagnosticada em uma proporção significativa de pacientes obesos submetidos à cirurgia bariátrica.⁽⁶⁻¹⁰⁾ A maioria dos programas de cirurgia bariátrica agora emprega a triagem de rotina para AOS em todos os pacientes, independentemente da presença ou não de queixas de sono, pois, anteriormente, a maioria dos casos de AOS não estava sendo diagnosticada antes do procedimento cirúrgico.⁽¹¹⁾ A cirurgia bariátrica reduz acentuadamente o peso corporal e diminui a gravidade das comorbidades associadas à obesidade, assim como diminui a da AOS.^(12,13) Em todo o mundo, os critérios aceitos para cirurgia bariátrica incluem o seguinte^(14,15): idade de 18-65 anos, IMC ≥ 40 kg/m² ou ≥ 35 kg/m² e presença de qualquer comorbidade relacionada à obesidade

Endereço para correspondência:

Ricardo L. M. Duarte. Sleep – Laboratório de Estudo dos Distúrbios do Sono, Centro Médico BarraShopping, Avenida das Américas, 4666, sala 309, Barra da Tijuca, CEP 22649-900. Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
Tel.: 55 21 2430-9222. Fax: 55 21 2430-9220. E-mail: rlmduarte@gmail.com
Apoio financeiro: Nenhum.

(hipertensão resistente, doença cardíaca estabelecida, osteoartrite degenerativa grave ou insuficiência respiratória). Embora a exata fisiopatologia da AOS em pacientes obesos permaneça pouco compreendida, pensa-se que a deposição de tecido adiposo no pescoço estreita o lúmen das vias aéreas superiores, induzindo assim o seu colapso.^(4,15)

A população do Brasil é composta por uma série de diferentes grupos étnicos, raciais e socioeconômicos. Em virtude do considerável grau de miscigenação no país, convém identificar as principais variáveis clínicas avaliadas na realização do diagnóstico de AOS em pacientes pertencentes a esses diversos grupos. Embora diversos estudos tenham mostrado que a AOS é bastante prevalente entre pacientes de cirurgia bariátrica, ainda faltam dados sobre os principais preditores clínicos de AOS nesses pacientes, especialmente para aqueles no Brasil.

MÉTODOS

Trata-se de uma análise retrospectiva de um banco de dados mantido prospectivamente. Foram analisados dados relativos a pacientes ambulatoriais consecutivos submetidos a avaliação pré-operatória de cirurgia bariátrica entre janeiro de 2010 e outubro de 2014, todos os quais foram referenciados ao nosso laboratório do sono para a realização de polissonografia, independentemente de terem ou não queixas de distúrbios respiratórios relacionados ao sono. Os pacientes foram referenciados por seus respectivos médicos assistentes. Todos os dados demográficos e polissonográficos foram coletados em nosso laboratório do sono. Os critérios de inclusão foram idade de 18-65 anos, obesidade ($\text{IMC} \geq 35,0 \text{ kg/m}^2$) e ausência de diagnóstico prévio de AOS. Foram excluídos pacientes com dados clínicos incompletos, aqueles com tempo total de sono (TTS) $< 3 \text{ h}$ e aqueles em que estudos do sono portáteis tinham sido utilizados para o diagnóstico de AOS. Não foi obtido consentimento informado adicional para o presente estudo, pois não houve nenhuma intervenção. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Rio de Janeiro, sob o protocolo nº 666.608/2014.

Coleta de dados

Todos os estudos foram realizados no Laboratório do Sono do Centro Médico BarraShopping, localizado na cidade do Rio de Janeiro (RJ), um laboratório do sono relativamente grande com 18 leitos, técnicos do sono e dois médicos do sono certificados. As variáveis avaliadas incluíram gênero, idade, IMC, circunferência do pescoço (CP), ronco, apneia observada, hipertensão e grau de sonolência diurna, determinado pela Escala de Sonolência de Epworth (ESE).^(16,17) Na noite da polissonografia, todas as variáveis demográficas foram coletadas por técnicos de laboratório do sono capacitados e qualificados. O IMC foi calculado como peso em quilogramas dividido pela altura em metros quadrados, e as medições da CP foram realizadas

ao nível da membrana cricoide com os pacientes em decúbito dorsal. A população estudada foi estratificada em quatro categorias, de acordo com o IMC: $35,0\text{--}39,9 \text{ kg/m}^2$; $40,0\text{--}49,9 \text{ kg/m}^2$; $50,0\text{--}59,9 \text{ kg/m}^2$; e $\geq 60,0 \text{ kg/m}^2$. Indivíduos com pressão arterial $\geq 140/90 \text{ mmHg}$ foram classificados como portadores de hipertensão arterial sistêmica, assim como aqueles em uso de medicação anti-hipertensiva. Ronco e apneia observada autorreferidos foram avaliados como variáveis dicotômicas (sim/não).

Todos os pacientes foram submetidos a polissonografia de noite inteira em laboratório, realizada com um sistema digital (EMBLA® S7000; Embla Systems, Inc., Broomfield, CO, EUA), constituída por gravação poligráfica contínua a partir de eletrodos de superfície (para a eletroencefalografia, eletro-oculografia, eletromiografia submentoniana e de membros inferiores e eletrocardiografia), termistores (para o fluxo aéreo nasal/bucal), cintas torácica e abdominal (para o trabalho respiratório) e sensores de posição (para a posição durante o sono), juntamente com oximetria de pulso (para a SpO_2) e gravação de áudio através de um microfone traqueal (para o ronco). O escore dos registros polissonográficos foi realizado manualmente, e os mesmos foram interpretados por um médico do sono experiente, conforme diretrizes estabelecidas.⁽¹⁸⁻²⁰⁾ Os dados interpretados incluíram TTS, eficiência do sono, estágios do sono, latência ao *rapid eye movement* (REM), latência ao sono, microdespertares, índice de apneia-hipopneia (IAH) e SpO_2 .

O escore dos estágios do sono foi realizado com base em critérios estabelecidos.⁽¹⁸⁾ Microdespertares foram definidos como episódios com duração $\geq 3 \text{ s}$ em que houve um retorno da atividade alfa associado a um aumento da atividade eletromiográfica. Um evento de apneia foi definido como cessação do fluxo de ar oronasal $\geq 10 \text{ s}$. Um evento de hipopneia foi definido como redução do sinal de pressão nasal $\geq 30\%$ acompanhada de dessaturação $\geq 4\%$ com duração $> 10 \text{ s}$.⁽¹⁸⁾ O IAH foi definido como a soma dos eventos de apneia e hipopneia por hora de sono. O diagnóstico de AOS foi baseado em um IAH $\geq 5,0$ eventos/h, e a gravidade da AOS foi categorizada com base no IAH⁽¹⁸⁾: leve ($5,0\text{--}14,9$ eventos/h); moderada ($15,0\text{--}29,9$ eventos/h); ou grave ($\geq 30,0$ eventos/h).

Análise estatística

A análise estatística foi realizada por meio do *Statistical Package for the Social Sciences*, versão 17.0 para Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA). Os dados contínuos são apresentados em média $\pm$ desvio-padrão, enquanto os dados categóricos são apresentados em porcentagem da população total. As comparações entre os grupos foram realizadas por meio do teste do qui-quadrado para as variáveis dicotômicas, do teste t de Student para as variáveis contínuas com distribuição normal e do teste U de Mann-Whitney para as variáveis contínuas sem distribuição normal. As correlações entre as variáveis contínuas foram avaliadas pelo coeficiente de correlação de Spearman

(r_s). Para cada variável contínua, utilizamos uma curva ROC, calculando a *area under the curve* (AUC, área sob a curva) para obtenção do valor de corte para utilização nas análises univariada e multivariada. Testes univariados e multivariados foram utilizados para o cálculo de *odds ratio* e respectivos intervalos de confiança de 95%. Utilizando tabelas de contingência 2×2 , calculamos os seguintes parâmetros para todas as variáveis: sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e acurácia. Elaboramos modelos preditivos utilizando as principais variáveis independentes obtidas para um IAH $\geq 15,0$ eventos/h, com o objetivo de otimizar a triagem para AOS moderada/grave em pacientes de cirurgia bariátrica. O melhor modelo preditivo foi selecionado de acordo com as curvas ROC. Todos os testes foram bilaterais (*two-sided*), e valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

RESULTADOS

Em um período de 58 meses, 1.480 pacientes consecutivos foram referenciados para a realização de polissonografia. Desses 1.480 pacientes, 391 foram posteriormente excluídos: 308 por dados incompletos; 30 por terem sido submetidos a estudos domiciliares do sono; 28 por terem TTS < 3 h; e 25 por terem sido diagnosticados anteriormente com AOS. Portanto, 1.089 pacientes, dos quais 781 (71,7%) eram mulheres e 308 (28,3%) eram homens, foram considerados elegíveis para análise posterior. As características demográficas e polissonográficas desses 1.089 indivíduos estão listadas na Tabela 1. A prevalência geral de AOS foi de 74,8%, e a prevalência de AOS moderada/grave foi de 52,0%. Em comparação com as mulheres, os homens eram mais jovens ($p = 0,080$), apresentaram maior IMC ($p < 0,001$) e apresentaram maior CP ($p < 0,001$). Em termos da prevalência de sonolência diurna excessiva (escore da ESE ≥ 10), a diferença entre homens e mulheres não atingiu significância estatística ($p = 0,122$). A gravidade da AOS foi maior nos homens do que nas mulheres, assim como a prevalência de AOS moderada/grave (84,7% vs. 39,1%) e de AOS grave (68,5% vs. 18,6%), sendo que as duas últimas diferenças foram estatisticamente significativas ($p < 0,001$ para ambas). As variáveis contínuas (CP, IMC, idade e escore da ESE) foram correlacionadas com o IAH ($r_s = 0,500$, $r_s = 0,308$, $r_s = 0,247$ e $r_s = 0,156$, respectivamente; $p < 0,001$ para todas).

A Tabela 2 mostra as diferenças entre as várias categorias de IMC, em relação a variáveis demográficas, clínicas e polissonográficas. Com o aumento do IMC, houve aumentos estatisticamente significativos na proporção de homens, assim como nas proporções de indivíduos com hipertensão, ronco e apneia observada. Além disso, a CP e o escore da ESE aumentaram paralelamente aos aumentos do IMC, embora tal associação não tenha sido observada entre idade e categoria de IMC ($p = 0,607$). Os microdespertares e o IAH também aumentaram progressivamente em paralelo aos aumentos do IMC, assim como os números

de eventos de apneia e hipopneia por hora quando calculados separadamente ($p < 0,001$ para todos). De modo semelhante, os valores de SpO_2 pioraram em paralelo aos aumentos do IMC ($p < 0,001$ para SpO_2 basal, média e mínima). Como esperado, houve aumentos lineares na prevalência de AOS, especialmente na da forma grave da doença, correspondentes a aumentos do IMC: 253 (66,4%) dos 381 pacientes com IMC de 35,0-39,9 kg/m² foram diagnosticados com AOS, sendo que 81 (21,3%) foram diagnosticados com AOS grave; 460 (77,0%) dos 597 pacientes com IMC de 40,0-49,9 kg/m² foram diagnosticados com AOS, sendo que 200 (33,5%) foram diagnosticados com AOS grave; 88 (89,8%) dos 98 pacientes com IMC de 50,0-59,9 kg/m² foram diagnosticados com AOS, sendo que 65 (66,3%) foram diagnosticados com AOS grave; todos os 13 pacientes com IMC $\geq 60,0$ kg/m² foram diagnosticados com AOS, sendo que 10 (76,9%) foram diagnosticados com AOS grave.

As análises das curvas ROC das variáveis contínuas relevantes produziram as seguintes AUC: 0,711 (IC95%: 0,679-0,744) para CP; 0,657 (IC95%: 0,620-0,694) para idade; 0,625 (IC95%: 0,588-0,662) para IMC; e 0,557 (IC95%: 0,519-0,595) para escore da ESE. Além disso, as curvas ROC mostraram que os melhores pontos de corte para CP, IMC, idade e escore da ESE (como marcadores diagnósticos de AOS) foram 42 cm, 42 kg/m², 37 anos e 10 pontos, respectivamente.

A Tabela 3 mostra as análises univariada e multivariada das oito variáveis avaliadas em relação a três diferentes pontos de corte de IAH (5,0 eventos/h, 15,0 eventos/h e 30,0 eventos/h). Todas essas variáveis foram preditoras independentes para o diagnóstico de AOS em geral (IAH $\geq 5,0$ eventos/h). Todas, exceto hipertensão ($p = 0,421$), foram preditoras independentes para o diagnóstico de AOS moderada/grave (IAH $\geq 15,0$ eventos/h). Todas, exceto hipertensão ($p = 0,963$) e ronco ($p = 0,153$), foram preditoras independentes para o diagnóstico de AOS grave (IAH $\geq 30,0$ eventos/h). O principal preditor para o diagnóstico de AOS em geral foi o gênero masculino, com OR ajustada de 10,20 (IC95%: 5,07-20,83), seguido por ronco, idade ≥ 37 anos, apneia observada, IMC ≥ 42 kg/m², escore da ESE ≥ 10 , hipertensão e CP ≥ 42 cm. O principal preditor para o diagnóstico de AOS moderada/grave também foi o gênero masculino, com OR ajustada de 5,91 (IC95%: 3,92-8,92), seguido por ronco, IMC ≥ 42 kg/m², idade ≥ 37 anos, apneia observada, CP ≥ 42 cm, escore da ESE ≥ 10 e hipertensão. O principal preditor para o diagnóstico de AOS grave foi novamente o gênero masculino, com OR ajustada de 6,80 (IC95%: 4,62-10,00), seguido por IMC ≥ 42 kg/m², idade ≥ 37 anos, apneia observada, ronco, CP ≥ 42 cm, escore da ESE ≥ 10 e hipertensão.

Como se pode ver na Tabela 3, houve sete variáveis independentes associadas ao diagnóstico de AOS moderada/grave: gênero, ronco, IMC, idade, apneia observada, CP e escore da ESE. Entre essas variáveis, o escore da ESE foi o sétimo (isto é, último) em importância. Isso, juntamente com o fato de que a

Tabela 1. Características demográficas, clínicas e polissonográficas dos pacientes avaliados.^a

Características	Total (N = 1,089)	Mulheres (n = 781)	Homens (n = 308)	p
Variável demográfica				
Idade, anos	38,1 ± 10,0	38,4 ± 10,1	37,2 ± 9,7	0,080
Variáveis clínicas				
IMC, kg/m ²	42,8 ± 5,4	42,1 ± 5,0	44,6 ± 5,8	< 0,001
IMC 35,0-39,9 kg/m ² , n (%)	381 (35,0)	310 (39,6)	71 (23,0)	< 0,001
IMC 40,0-49,9 kg/m ² , n (%)	597 (54,8)	416 (53,3)	181 (58,8)	< 0,001
IMC 50,0-59,9 kg/m ² , n (%)	98 (9,0)	49 (6,3)	49 (15,9)	< 0,001
IMC ≥ 60,0 kg/m ² , n (%)	13 (1,2)	6 (0,8)	7 (2,3)	< 0,001
CP, cm	42,3 ± 4,7	40,3 ± 3,3	47,5 ± 3,6	< 0,001
Escore da ESE, pontos	8,9 ± 4,5	8,8 ± 4,5	9,2 ± 4,6	0,306
Escore da ESE ≥ 10, n (%)	449 (41,2)	313 (40,1)	136 (44,2)	0,122
Hipertensão, n (%)	445 (40,9)	296 (37,9)	149 (48,4)	< 0,001
Ronco, n (%)	1.010 (92,7)	704 (90,1)	306 (99,4)	< 0,001
Apneia observada, n (%)	369 (33,9)	228 (29,2)	141 (45,8)	< 0,001
Variáveis polissonográficas				
Tempo total de sono, min	337,7 ± 70,0	340,9 ± 69,3	329,5 ± 71,2	0,019
Eficiência do sono, %	77,4 ± 14,9	77,7 ± 14,8	76,6 ± 15,1	0,250
Estágio do sono N1, %	4,8 ± 5,9	4,3 ± 4,7	6,3 ± 7,9	< 0,001
Estágio do sono N2, %	66,3 ± 12,0	64,8 ± 11,6	70,2 ± 12,2	< 0,001
Estágio do sono N3, %	12,7 ± 9,1	14,1 ± 9,0	9,2 ± 8,6	< 0,001
Estágio do sono R, %	15,5 ± 7,8	16,1 ± 7,6	14,0 ± 8,0	< 0,001
Microdespertares, eventos/h	29,9 ± 27,7	21,8 ± 21,5	50,5 ± 30,9	< 0,001
Latência ao sono, min	41,8 ± 40,4	43,0 ± 39,9	38,7 ± 41,4	0,112
Latência ao REM, min	150,3 ± 81,3	147,7 ± 80,0	157,3 ± 84,5	0,095
IAH, eventos/h	27,2 ± 29,5	18,1 ± 22,6	50,4 ± 32,2	< 0,001
IA, eventos/h	12,1 ± 23,4	5,6 ± 14,9	28,6 ± 31,6	< 0,001
IH, eventos/h	15,1 ± 15,3	12,5 ± 14,1	21,8 ± 16,1	< 0,001
SpO ₂ basal, %	95,7 ± 2,1	96,1 ± 2,1	95,0 ± 2,0	< 0,001
SpO ₂ média, %	93,7 ± 3,1	94,2 ± 3,0	92,5 ± 3,2	< 0,001
SpO ₂ mínima, %	81,8 ± 9,1	83,6 ± 8,3	77,3 ± 9,6	< 0,001
Prevalência de AOS^b				
Sem AOS, n (%)	275 (25,2)	265 (33,9)	10 (3,3)	< 0,001
AOS leve, n (%)	248 (22,8)	211 (27,0)	37 (12,0)	< 0,001
AOS moderada, n (%)	210 (19,3)	160 (20,5)	50 (16,2)	< 0,001
AOS grave, n (%)	356 (32,7)	145 (18,6)	211 (68,5)	< 0,001

CP: circunferência do pescoço; ESE: Escala de Sonolência de Epworth; REM: *rapid eye movement*; IAH: índice de apneia-hipopneia; IA: índice de apneia; IH: índice de hipopneia; e AOS: apneia obstrutiva do sono. ^aValores expressos em média ± dp, exceto onde indicado. ^bSem AOS: IAH < 5,0 eventos/h; AOS leve: IAH = 5,0-14,9 eventos/h; AOS moderada: IAH = 15,0-29,9 eventos/h; e AOS grave: IAH ≥ 30,0 eventos/h.

ESE é composta por oito questões, nos levou a excluir os escores da ESE, simplificando assim os modelos. Portanto, testamos quatro modelos (Tabela 4): um modelo de três itens incluindo gênero masculino, ronco e IMC ≥ 42 kg/m²; um modelo de quatro itens englobando o modelo de três itens mais idade ≥ 37 anos; um modelo de cinco itens englobando o modelo de quatro itens mais apneia observada; e um modelo de seis itens englobando o modelo de cinco itens mais CP ≥ 42 cm. Dos quatro modelos preditivos avaliados, o que se mostrou melhor em prever AOS em geral, AOS moderada/grave e AOS grave foi o modelo de seis itens, que apresentou AUC de 0,777 (IC95%: 0,747-0,807), 0,784 (IC95%: 0,757-0,811) e 0,796 (IC95%: 0,769-0,824), respectivamente.

A Tabela 5 mostra os parâmetros preditivos do modelo de seis itens, que foi categorizado em seis possíveis pontos de corte (para a distinção entre alto e baixo risco de AOS), nas três diferentes situações: diagnóstico de AOS em geral, diagnóstico de AOS moderada/grave e diagnóstico de AOS grave. Como o principal objetivo do modelo foi identificar pacientes com alto risco para AOS moderada/grave (IAH ≥ 15,0 eventos/h), procuramos determinar o ponto de corte que (dentro dessa categoria) obteve o melhor equilíbrio entre sensibilidade e especificidade. Para a AOS moderada/grave, o melhor desempenho diagnóstico foi obtido com o ponto de corte ≥ 3, que apresentou acurácia de 70,8%, sensibilidade de 82,8% e especificidade de 57,9%. A utilização do ponto de corte ≥ 3 no modelo

Tabela 2. Parâmetros demográficos, clínicos e polissonográficos, por categoria de IMC, dos 1.089 pacientes avaliados.^a

Parâmetros	IMC				p
	35,0-39,9 kg/m ² (n = 381)	40,0-49,9 kg/m ² (n = 597)	50,0-59,9 kg/m ² (n = 98)	≥ 60,0 kg/m ² (n = 13)	
Variáveis demográficas					
Gênero masculino, n (%)	71 (18,6)	181 (30,3)	49 (50,0)	7 (53,8)	< 0,001
Idade, anos	38,2 ± 9,9	38,0 ± 10,0	38,4 ± 10,5	34,5 ± 7,9	0,607
Variáveis clínicas					
CP, cm	40,2 ± 3,7	42,9 ± 4,4	46,7 ± 5,0	47,6 ± 4,2	< 0,001
IMC, kg/m ²	37,8 ± 1,3	43,9 ± 2,7	53,0 ± 2,4	63,4 ± 3,1	< 0,001
Escore da ESE, pontos	8,7 ± 4,3	8,8 ± 4,6	10,4 ± 4,4	11,0 ± 5,5	0,004
Escore da ESE ≥ 10, n (%)	149 (39,1)	236 (39,5)	57 (58,2)	7 (53,8)	0,003
Hipertensão, n (%)	125 (32,8)	263 (44,1)	49 (50,0)	8 (61,5)	< 0,001
Ronco, n (%)	340 (89,2)	562 (94,1)	95 (96,9)	13 (100,0)	0,007
Apneia observada, n (%)	108 (28,3)	213 (35,7)	39 (39,8)	9 (69,2)	0,002
Variáveis polissonográficas					
Microdespertares, eventos/h	21,8 ± 20,1	30,8 ± 27,8	51,6 ± 33,8	66,3 ± 41,7	< 0,001
IAH, eventos/h	18,4 ± 21,5	28,1 ± 29,6	51,3 ± 35,6	67,1 ± 43,4	< 0,001
IA, eventos/h	6,5 ± 14,8	12,6 ± 24,3	27,4 ± 32,3	34,8 ± 39,6	< 0,001
IH, eventos/h	11,8 ± 12,6	15,4 ± 14,8	22,7 ± 20,2	32,2 ± 25,3	< 0,001
SpO ₂ basal, %	96,2 ± 1,7	95,6 ± 2,3	95,1 ± 2,0	94,9 ± 2,5	< 0,001
SpO ₂ média, %	94,5 ± 2,5	93,5 ± 3,2	91,9 ± 3,6	90,5 ± 5,1	< 0,001
SpO ₂ mínima, %	84,6 ± 7,8	81,2 ± 8,9	76,1 ± 10,6	71,7 ± 13,0	< 0,001
Prevalência de AOS ^b					
Sem AOS, n (%)	128 (33,6)	137 (23,0)	10 (10,2)	-	< 0,001
AOS leve, n (%)	111 (29,1)	125 (20,9)	10 (10,2)	2 (15,4)	< 0,001
AOS moderada, n (%)	61 (16,0)	135 (22,6)	13 (13,3)	1 (7,7)	< 0,001
AOS grave, n (%)	81 (21,3)	200 (33,5)	65 (66,3)	10 (76,9)	< 0,001

CP: circunferência do pescoço; ESE: Escala de Sonolência de Epworth; IAH: índice de apneia-hipopneia; IA: índice de apneia; IH: índice de hipopneia; e AOS: apneia obstrutiva do sono. ^aValores expressos em média ± dp, exceto onde indicado. ^bSem AOS: IAH < 5,0 eventos/h; AOS leve: IAH = 5,0-14,9 eventos/h; AOS moderada: IAH = 15,0-29,9 eventos/h; e AOS grave: IAH ≥ 30,0 eventos/h.

de seis itens apresentou acurácia, sensibilidade e especificidade, respectivamente, de 73,0%, 74,3% e 69,4% para o diagnóstico de AOS em geral; de 70,8%, 82,8% e 57,9% para o diagnóstico de AOS moderada/grave; e de 62,9%, 90,1% e 49,7% para o diagnóstico de AOS grave. Após a escolha do modelo de seis itens como o melhor modelo, criamos um dispositivo mnemônico para o mesmo, que foi denominado modelo NO-OSAS, acrônimo para **NC** ≥ 42 cm, **O**besity (**B**MI ≥ 42 kg/m²), **O**bserved apnea, **S**nororing, **A**ge ≥ 37 years, and **m**ale **S**ex. Portanto, este modelo consiste em seis questões com respostas sim/não (escore total máximo possível, 6 pontos).

DISCUSSÃO

No presente estudo, que envolveu uma grande amostra de pacientes consecutivos e encaminhados para cirurgia bariátrica, mostramos que todas as variáveis avaliadas (gênero, CP, IMC, idade, escore da ESE, ronco, apneia observada e hipertensão) foram preditoras independentes do IAH, independentemente do ponto de corte utilizado, sendo as únicas exceções a hipertensão em dois dos pontos de corte de IAH (≥ 15,0 eventos/h e ≥ 30,0 eventos/h) e o ronco

no ponto de corte de IAH ≥ 30,0 eventos/h. Em três diferentes pontos de corte (IAH ≥ 5,0 eventos/h, ≥ 15,0 eventos/h e ≥ 30,0 eventos/h), o principal preditor para o diagnóstico de AOS foi o gênero masculino. A prevalência de AOS moderada/grave e grave foi maior entre os homens do que entre as mulheres (p < 0,001). O modelo de seis itens NO-OSAS, com um ponto de corte ≥ 3, apresentou bom desempenho diagnóstico para a distinção entre pacientes de alto risco e pacientes de baixo risco, em relação ao diagnóstico de AOS, independentemente do grau de gravidade.

Em nossa amostra de pacientes à espera de cirurgia bariátrica, com ou sem características clínicas de suspeita de AOS, a prevalência geral de AOS foi alta (74,8%), assim como a prevalência de AOS grave (32,7%). Nossos resultados são consistentes com os de estudos anteriores envolvendo pacientes de cirurgia bariátrica, todos os quais relataram alta (69,9-93,6%) prevalência de AOS^(10,11,15,21-27) e uma elevada proporção de indivíduos classificados como portadores da forma grave da doença.^(9-11,15,21-25) Nossos resultados indicam que essa população difere da população geral de pacientes com AOS.^(1,5) Constatamos que, em comparação com a população geral de pacientes com AOS, a de pacientes de cirurgia bariátrica apresentou

Tabela 3. Parâmetros preditivos para o diagnóstico de apneia obstrutiva do sono, por nível de gravidade, nos pacientes avaliados.

Gravidade da AOS, pelo IAH ^a Parâmetros	Análise Univariada OR (IC95%)	Análise Multivariada OR (IC95%)	Sensibilidade %	Especificidade %	VPP %	VPN %	Acurácia %
Leve/moderada/grave							
Gênero							
Masculino vs. feminino	15,30 (8,01-29,23)	10,20 (5,07-20,83)	36,6	96,3	96,7	33,9	51,6
Ronco							
Sim vs. não	5,03 (3,14-8,08)	2,30 (1,38-3,86)	96,0	17,0	77,4	59,4	76,1
Idade, anos							
≥ 37 vs. < 37	2,55 (1,92-3,40)	2,25 (1,61-3,15)	56,2	66,5	83,2	33,9	58,8
Apneia observada							
Sim vs. não	3,17 (2,25-4,47)	1,85 (1,26-2,71)	39,5	82,9	87,2	31,6	50,5
IMC, kg/m ²							
≥ 42 vs. < 42	2,21 (1,66-2,94)	1,60 (1,14-2,23)	53,0	66,1	82,2	32,2	56,3
Escore da ESE							
≥ 10 vs. < 10	1,69 (1,26-2,26)	1,56 (1,12-2,16)	44,3	68,0	80,4	29,2	50,3
Hipertensão							
Sim vs. não	2,69 (1,97-3,66)	1,52 (1,06-2,17)	46,5	75,6	84,9	32,2	53,8
CP, cm							
≥ 42 vs. < 42	4,01 (2,97-5,41)	1,45 (1,01-2,09)	60,0	72,7	86,7	38,0	63,2
Moderada/grave							
Gênero							
Masculino vs. feminino	8,66 (6,15-12,20)	5,91 (3,92-8,92)	46,1	91,0	84,7	60,9	67,6
Ronco							
Sim vs. não	5,59 (3,10-10,10)	2,41 (1,27-4,56)	97,5	12,4	54,6	82,2	56,6
IMC, kg/m ²							
≥ 42 vs. < 42	2,66 (2,08-3,40)	2,12 (1,58-2,84)	59,7	64,2	64,3	59,5	61,8
Idade, anos							
≥ 37 vs. < 37	1,98 (1,56-2,52)	2,09 (1,54-2,83)	58,6	58,3	60,3	56,5	58,4
Apneia observada							
sim vs. não	2,78 (2,13-3,62)	1,84 (1,35-2,51)	44,5	77,6	68,2	56,3	60,4
CP, cm							
≥ 42 vs. < 42	4,44 (3,44-5,73)	1,63 (1,18-2,26)	68,9	66,7	69,1	66,4	67,8
Escore da ESE							
≥ 10 vs. < 10	1,59 (1,25-2,03)	1,49 (1,11-2,00)	46,6	64,6	58,7	52,8	55,2
Hipertensão							
Sim vs. não	1,96 (1,53-2,51)	1,13 (0,83-1,52)	48,5	67,4	61,7	54,8	57,6
Grave							
Gênero							
Masculino vs. feminino	9,54 (7,06-12,88)	6,80 (4,62-10,00)	59,2	86,7	68,5	81,4	77,7
IMC, kg/m ²							
≥ 42 vs. < 42	2,70 (2,08-3,52)	2,14 (1,56-2,94)	64,6	59,7	43,8	77,6	61,3
Idade, anos							
≥ 37 vs. < 37	1,72 (1,33-2,22)	2,02 (1,45-2,81)	59,5	53,8	38,5	73,2	55,7
Apneia observada							
Sim vs. não	2,73 (2,09-3,56)	1,85 (1,34-2,55)	49,4	73,6	47,6	75,0	65,7
Ronco							
Sim vs. não	5,43 (2,47-11,92)	1,84 (0,79-4,29)	98,0	9,8	34,5	91,1	38,6
CP, cm							
≥ 42 vs. < 42	5,70 (4,16-7,45)	1,73 (1,18-2,52)	78,0	60,9	49,2	85,1	66,5
Escore da ESE							
≥ 10 vs. < 10	1,64 (1,27-2,12)	1,54 (1,12-2,52)	49,4	62,7	39,1	71,8	58,4
Hipertensão							
Sim vs. não	1,68 (1,30-2,17)	1,00 (0,72-1,36)	49,4	63,3	39,5	72,0	58,7

AOS: apneia obstrutiva do sono; IAH: índice de apneia-hipopneia; VPP: valor preditivo positivo; VPN: valor preditivo negativo; ESE: Escala de Sonolência de Epworth; e CP: circunferência do pescoço. ^aLeve/moderada/grave = IAH ≥ 5,0 eventos/h; moderada/grave = IAH ≥ 15,0 eventos/h; e grave = IAH ≥ 30,0 eventos/h.

Tabela 4. Curvas ROC para os modelos avaliados, por nível de gravidade da apneia obstrutiva do sono.

Modelos	Gravidade da AOS, pelo IAH ^a		
	Leve/moderada/grave AUC (IC95%)	Moderada/grave AUC (IC95%)	Grave AUC (IC95%)
De três itens			
Gênero masculino			
Ronco	0,716 (0,683-0,748)	0,739 (0,710-0,769)	0,759 (0,729-0,790)
IMC ≥ 42 kg/m ²			
De quatro itens			
Gênero masculino			
Ronco	0,752 (0,719-0,785)	0,756 (0,727-0,784)	0,765 (0,735-0,794)
IMC ≥ 42 kg/m ²			
Idade ≥ 37 anos			
De cinco itens			
Gênero masculino			
Ronco			
IMC ≥ 42 kg/m ²	0,764 (0,733-0,796)	0,765 (0,738-0,793)	0,771 (0,742-0,800)
Idade ≥ 37 anos			
Apneia observada			
De seis itens			
Gênero masculino			
Ronco			
IMC ≥ 42 kg/m ²	0,777 (0,747-0,807)	0,784 (0,757-0,811)	0,796 (0,769-0,824)
Idade ≥ 37 anos			
Apneia observada			
CP ≥ 42 cm			

AOS: apneia obstrutiva do sono; IAH: índice de apneia-hipopneia; AUC: area under the curve; e CP: circunferência do pescoço. ^aLeve/moderada/grave = IAH $\geq 5,0$ eventos/h; moderada/grave = IAH $\geq 15,0$ eventos/h; e grave = IAH $\geq 30,0$ eventos/h.

maior proporção de mulheres e era composta por pacientes mais jovens. Além disso, a prevalência de AOS foi muito maior em nossa amostra de pacientes de cirurgia bariátrica do que na população em geral.

Em linha com os resultados de estudos anteriores,^(11,24) observamos aumentos lineares na prevalência e gravidade da AOS em paralelo a aumentos do IMC. Em um estudo anterior,⁽²⁸⁾ os autores identificaram 10 variáveis que foram preditivas de AOS em pacientes de cirurgia bariátrica: CP, pressão arterial sistólica, razão cintura/quadril, cintura, ronco alto, ronco frequente, peso, IMC, hipertensão e gênero masculino. Utilizando-se cinco ou mais dessas variáveis, foi possível obter um modelo com sensibilidade de 77% e especificidade de 77% em prever IAH $\geq 15,0$ eventos/h.⁽²⁸⁾

Utilizando a análise de curvas ROC, constatamos que os principais pontos de corte para as variáveis contínuas em nossa amostra foram idade ≥ 37 anos, IMC ≥ 42 kg/m², CP ≥ 42 cm e escore da ESE ≥ 10 . Dixon et al. mostraram que idade avançada, gênero masculino, apneia observada e obesidade grave (especialmente obesidade central) aumentam o risco de maior IAH.⁽²⁹⁾ Esses autores também utilizaram a análise de curvas ROC para a determinação dos pontos de corte apropriados para as variáveis contínuas, que constataram ser CP ≥ 43 cm, idade ≥ 38 anos e IMC ≥ 45 kg/m², bastante semelhantes aos pontos de corte identificados em nosso estudo. Porém, esses

autores incluíram apenas pacientes com suspeita clínica de AOS, enquanto nossa amostra incluiu todos os pacientes à espera de cirurgia bariátrica, com ou sem sintomas de AOS.

No presente estudo, houve diferenças significativas entre homens e mulheres: os homens apresentaram maiores valores de IMC e CP, assim como maior prevalência de hipertensão, ronco e apneia observada. Além disso, os homens apresentaram maior IAH, menor nadir da SpO₂, maior índice de microdespertares, juntamente com maior prevalência de AOS moderada/grave e grave. Essas diferenças entre os gêneros também foram relatadas em alguns outros estudos de pacientes de cirurgia bariátrica.^(9-11,13,15,21-23,25,30)

Pacientes à espera de cirurgia bariátrica devem ser submetidos a triagem para AOS a fim de reduzir a ocorrência de complicações peri e pós-operatórias. A cirurgia bariátrica é a terapia de perda de peso mais eficaz para pacientes com obesidade mórbida; ela melhora a AOS na maioria dos pacientes e apresenta taxa de mortalidade relativamente baixa.⁽⁴⁾ Em virtude da alta prevalência de AOS, especialmente das formas graves, estudos anteriores^(6,11,23,26) reforçam a necessidade de polissonografia em todos os pacientes à espera de cirurgia bariátrica, independentemente da presença ou ausência de sintomas de AOS.

Nosso estudo apresenta algumas limitações. A seleção dos pacientes ocorreu de forma retrospectiva em um

Tabela 5. Parâmetros preditivos do modelo de seis itens em relação ao nível de gravidade da apneia obstrutiva do sono.

Gravidade da AOS, pelo IAH ^a	Alto risco n (%)	Baixo risco n (%)	Sensibilidade %	Especificidade %	VPP %	VPN %	Acurácia %	OR (IC95%)
Parâmetros								
Leve/moderada/grave								
≥ 1 vs. < 1	1.056 (97,0)	33 (3,0)	98,8	8,7	76,2	72,7	76,1	8,55 (3,92-18,64)
≥ 2 vs. < 2	915 (84,0)	174 (16,0)	91,0	36,7	80,9	58,0	77,3	5,89 (4,18-8,30)
≥ 3 vs. < 3	689 (63,3)	400 (36,7)	74,3	69,4	87,8	47,7	73,0	6,58 (4,87-8,89)
≥ 4 vs. < 4	431 (39,6)	658 (60,4)	48,7	87,6	92,1	36,6	58,5	6,74 (4,59-9,91)
≥ 5 vs. < 5	187 (17,2)	902 (82,8)	22,6	98,9	98,3	30,1	41,8	26,48 (8,38-83,59)
6 vs. < 6	52 (4,8)	1.037 (95,2)	6,3	100,0	100,0	26,5	30,0	-
Moderada/grave								
≥ 1 vs. < 1	1.056 (97,0)	33 (3,0)	99,4	5,7	53,3	90,9	54,4	11,42 (3,46-37,64)
≥ 2 vs. < 2	915 (84,0)	174 (16,0)	95,7	28,6	59,2	86,2	63,5	9,08 (5,78-14,25)
≥ 3 vs. < 3	689 (63,3)	400 (36,7)	82,8	57,9	68,0	75,7	70,8	6,65 (5,03-8,80)
≥ 4 vs. < 4	431 (39,6)	658 (60,4)	59,3	81,8	77,9	65,0	70,1	6,58 (4,98-8,69)
≥ 5 vs. < 5	187 (17,2)	902 (82,8)	29,8	96,5	90,3	55,9	61,8	11,94 (7,21-19,75)
6 vs. < 6	52 (4,8)	1.037 (95,2)	8,6	99,4	94,2	50,1	52,2	16,42 (5,08-53,04)
Grave								
≥ 1 vs. < 1	1.056 (97,0)	33 (3,0)	99,7	4,3	33,6	96,9	35,5	16,20 (2,20-119,07)
≥ 2 vs. < 2	915 (84,0)	174 (16,0)	97,4	22,5	37,9	94,8	47,0	11,20 (5,65-22,19)
≥ 3 vs. < 3	689 (63,3)	400 (36,7)	90,1	49,7	46,5	91,2	62,9	9,09 (6,23-13,27)
≥ 4 vs. < 4	431 (39,6)	658 (60,4)	69,9	75,1	57,7	83,7	73,4	7,04 (5,31-9,33)
≥ 5 vs. < 5	187 (17,2)	902 (82,8)	39,0	93,4	74,3	75,9	75,6	9,14 (6,36-13,12)
6 vs. < 6	52 (4,8)	1.037 (95,2)	12,6	99,0	86,5	70,0	70,2	15,00 (6,69-33,64)

AOS: apneia obstrutiva do sono; IAH: índice de apneia-hipopneia; VPP: valor preditivo positivo; e VPN: valor preditivo negativo. ^aLeve/moderada/grave = IAH ≥ 5,0 eventos/h; moderada/grave = IAH ≥ 15,0 eventos/h; e grave = IAH ≥ 30,0 eventos/h.

laboratório do sono, o que aumentou a possibilidade de viés de seleção. Além disso, trata-se de um estudo unicêntrico, e as implicações de nossos resultados para a população em geral podem, portanto, ser limitadas. Ademais, não avaliamos comorbidades (a não ser hipertensão) ou outras queixas de sono como noctúria, sintomas nasais, cefaleia matinal e sufocamento ou engasgo noturno. Além do mais, dados sobre obesidade regional (circunferência da cintura, circunferência do quadril, razão pescoço/cintura ou razão cintura/quadril) não estavam disponíveis. Por outro lado, nosso estudo apresenta alguns pontos fortes. Em primeiro lugar, ele envolveu uma grande amostra de pacientes consecutivos, todos os quais foram avaliados com polissonografia completa em um centro do sono, independentemente de apresentarem ou não queixas de sono. Além disso, os prontuários médicos dos pacientes incluídos em nossa amostra final continham informações completas sobre todas as oito variáveis de interesse. Ademais, a possibilidade de confundimento foi reduzida na análise por meio

da utilização de um modelo logístico multivariado incluindo todas as variáveis com valor de $p < 0,05$. Portanto, acreditamos que as limitações do estudo foram superadas por seus pontos fortes e não afetaram a interpretação dos resultados.

Em conclusão, nossos achados sugerem que, entre pacientes à espera de cirurgia bariátrica, há uma alta prevalência de AOS em geral e de AOS moderada/grave. Nossos dados também indicam que as variáveis gênero, idade, CP, IMC, escore da ESE, ronco, apneia observada e hipertensão podem ser utilizadas para confirmação da suspeita de AOS e para avaliação da gravidade da mesma. O modelo de seis itens NO-OSAS, com um ponto de corte ≥ 3 para identificação de pacientes de alto risco, apresentou boa acurácia diagnóstica para AOS em geral, assim como para AOS moderada/grave e grave. São necessários mais estudos, especialmente os prospectivos, para validar a utilização do modelo NO-OSAS como meio de triagem para AOS em pacientes de cirurgia bariátrica.

REFERÊNCIAS

- Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(9):1217-39. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.2109080>
- Peppard PE, Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA*. 2000;284(23):3015-21. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.284.23.3015>
- Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, Flegal KM. Prevalence of childhood and adult obesity in the United States, 2011-2012. *JAMA*. 2014;311(8):806-14. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2014.732>
- Shah N, Roux F. The relationship of obesity and obstructive

- sleep apnea. *Clin Chest Med.* 2009;30(3):455-65. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccm.2009.05.012>
5. Tufik S, Santos-Silva R, Taddei JA, Bittencourt LR. Obstructive sleep apnea syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. *Sleep Med.* 2010;11(5):441-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.sleep.2009.10.005>
6. Rasmussen JJ, Fuller WD, Ali MR. Sleep apnea syndrome is significantly underdiagnosed in bariatric surgical patients. *Surg Obes Relat Dis.* 2012;8(5):569-73. <http://dx.doi.org/10.1016/j.soard.2011.06.021>
7. Carneiro G, Flório RT, Zanella MT, Pradella-Hallinan M, Ribeiro-Filho FF, Tufik S, et al. Is mandatory screening for obstructive sleep apnea with polysomnography in all severely obese patients indicated? *Sleep Breath.* 2012;16(1):163-8. <http://dx.doi.org/10.1007/s11325-010-0468-7>
8. Nepomnayshy D, Hesham W, Erikson B, MacDonald J, Iorio R, Rams D. Sleep apnea: is routine preoperative screening necessary? *Obes Surg.* 2013;23(3):287-91. <http://dx.doi.org/10.1007/s11695-012-0806-x>
9. Yeh PS, Lee YC, Lee WJ, Chen SB, Ho SJ, Peng WB, et al. Clinical predictors of obstructive sleep apnea in Asian bariatric patients. *Obes Surg.* 2010;20(1):30-5. <http://dx.doi.org/10.1007/s11695-009-9854-2>
10. Farinholt GN, Carr AD, Chang EJ, Ali MR. A call to arms: obese men with more severe comorbid disease and underutilization of bariatric operations. *Surg Endosc.* 2013;27(12):4556-63. <http://dx.doi.org/10.1007/s00464-013-3122-1>
11. O'Keefe T, Patterson EJ. Evidence supporting routine polysomnography before bariatric surgery. *Obes Surg.* 2004;14(1):23-6. <http://dx.doi.org/10.1381/096089204772787248>
12. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD, Pories W, Fährbach K, et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2004;292(14):1724-37. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.292.14.1724>
13. Mostaedi R, Lackey DE, Adams SH, Dada SA, Hoda ZA, Ali MR. Prevalence of undiagnosed and inadequately treated type 2 diabetes mellitus, hypertension, and dyslipidemia in morbidly obese patients who present for bariatric surgery. *Obes Surg.* 2014;24(6):927-35. <http://dx.doi.org/10.1007/s11695-014-1196-z>
14. Gasa M, Salord N, Fortuna AM, Mayos M, Vilarrasa N, Dorca J, et al. Obstructive sleep apnoea and metabolic impairment in severe obesity. *Eur Respir J.* 2011;38(5):1089-97. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00198810>
15. Ravesloot MJ, van Maanen JP, Hilgevoord AA, van Wagenveld BA, de Vries N. Obstructive sleep apnea is underrecognized and underdiagnosed in patients undergoing bariatric surgery. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2012;269(7):1865-71. <http://dx.doi.org/10.1007/s00405-012-1948-0>
16. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep.* 1991;14(6):540-5.
17. Bertolazi AN, Fagundes SC, Hoff LS, Pedro VD, Menna Barreto SS, Johns MW. Portuguese-language version of the Epworth sleepiness scale: validation for use in Brazil. *J Bras Pneumol.* 2009;35(9):877-83. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132009000900009>
18. Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson Jr AL, Quan SF. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2007.
19. Silber MH, Ancoli-Israel S, Bonnet MH, Chokroverty S, Grigg-Damberger MM, Hirshkowitz M, et al. The visual scoring of sleep in adults. *J Clin Sleep Med.* 2007;3(2):121-31.
20. Kushida CA, Littner MR, Morgenthaler T, Alessi CA, Bailey D, Coleman J Jr, et al. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures: an update for 2005. *Sleep.* 2005;28(4):499-521.
21. Frey WC, Pilcher J. Obstructive sleep-related breathing disorders in patients evaluated for bariatric surgery. *Obes Surg.* 2003;13(5):676-83. <http://dx.doi.org/10.1381/096089203322509228>
22. Daltro C, Gregorio PB, Alves E, Abreu M, Bomfim D, Chicourel MH, et al. Prevalence and severity of sleep apnea in a group of morbidly obese patients. *Obes Surg.* 2007;17(6):809-14. Erratum in: *Obes Surg.* 2007 Jul;17(7):996. <http://dx.doi.org/10.1007/s11695-007-9147-6>
23. Sareli AE, Cantor CR, Williams NN, Korus G, Raper SE, Pien G, et al. Obstructive sleep apnea in patients undergoing bariatric surgery—a tertiary center experience. *Obes Surg.* 2011;21(3):316-27. <http://dx.doi.org/10.1007/s11695-009-9928-1>
24. Lopez PP, Stefan B, Schulman CI, Byers PM. Prevalence of sleep apnea in morbidly obese patients who presented for weight loss surgery evaluation: more evidence for routine screening for obstructive sleep apnea before weight loss surgery. *Am Surg.* 2008;74(9):834-8.
25. Lee YH, Johan A, Wong KK, Edwards N, Sullivan C. Prevalence and risk factors for obstructive sleep apnea in a multiethnic population of patients presenting for bariatric surgery in Singapore. *Sleep Med.* 2009;10(2):226-32. <http://dx.doi.org/10.1016/j.sleep.2008.01.005>
26. Hallowell PT, Stellato TA, Schuster M, Graf K, Robinson A, Crouse C, et al. Potentially life-threatening sleep apnea is unrecognized without aggressive evaluation. *Am J Surg.* 2007;193(3):364-7; discussion 367. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjsurg.2006.09.022>
27. Jakobsen GS, Hofso D, Røislien J, Sandbu R, Hjelmestaeth J. Morbidly obese patients—who undergoes bariatric surgery? *Obes Surg.* 2010;20(8):1142-8. <http://dx.doi.org/10.1007/s11695-009-0053-y>
28. Kolotkin RL, LaMonte MJ, Walker JM, Cloward TV, Davidson LE, Crosby RD. Predicting sleep apnea in bariatric surgery patients. *Surg Obes Relat Dis.* 2011;7(5):605-10. <http://dx.doi.org/10.1016/j.soard.2011.04.226>
29. Dixon JB, Schachter LM, O'Brien PE. Predicting sleep apnea and excessive day sleepiness in the severely obese: indicators for polysomnography. *Chest.* 2003;123(4):1134-41. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.123.4.1134>
30. Gasa M, Salord N, Fortuna AM, Mayos M, Embid C, Vilarrasa N, et al. Optimizing screening of severe obstructive sleep apnea in patients undergoing bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis.* 2013;9(4):539-46. <http://dx.doi.org/10.1016/j.soard.2012.01.020>



Medidas de controle dispensadas a contatos ≤ 15 anos de casos índices com tuberculose pulmonar ativa

Cláudia Di Lorenzo Oliveira¹, Angelita Cristine de Melo²,
Lílian Ruth Silva de Oliveira³, Emerson Lopes Froede¹, Paulo Camargos³

1. Curso de Medicina, Universidade Federal de São João del-Rei, Divinópolis (MG) Brasil.
2. Curso de Farmácia, Universidade Federal de São João del-Rei, Divinópolis (MG) Brasil.
3. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade Federal de São João del-Rei, Divinópolis (MG) Brasil.

Recebido: 7 abril, 2014.

Aprovado: 31 maio, 2015.

Trabalho realizado no Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade Federal de São João Del-Rei, Divinópolis (MG) Brasil.

RESUMO

Estudo descritivo realizado em uma cidade de médio porte no Brasil. Em contatos ≤ 15 anos de casos índices de tuberculose pulmonar ativa, avaliamos o cumprimento das etapas do manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil. Foram entrevistados 43 contatos e seus responsáveis legais. Aproximadamente 80% deles não foram avaliados pelo sistema de saúde pública municipal e apenas 21% realizaram a prova tuberculínica. Os resultados obtidos pelo método *Chi-square Automatic Interaction Detector* sugerem que as equipes de saúde têm uma postura tendenciosa quanto à avaliação desses contatos e ressaltam a necessidade de capacitação desses profissionais na adequada abordagem dos contatos no âmbito de programas de controle da tuberculose.

Descritores: Tuberculose pulmonar\epidemiologia; Tuberculose pulmonar\prevenção & controle; Busca de comunicante.

A avaliação dos contatos é uma das etapas essenciais previstas nos programas de controle da tuberculose e tem como objetivo diagnosticar ou afastar infecção latente ou tuberculose ativa nesses indivíduos.⁽¹⁾

No Brasil, as atividades que devem ser desenvolvidas pelos serviços de saúde com os contatos estão descritas em um manual de recomendações para o controle da tuberculose do Ministério da Saúde.⁽¹⁾ Nele, estão previstas cinco etapas para essa avaliação, a saber, convite para os contatos comparecerem à unidade de saúde para serem avaliados, entrevista pela equipe de saúde, realização da prova tuberculínica, realização de radiografia de tórax e, quando indicado, prescrição de tratamento para a infecção latente da tuberculose (ILTb) ou, se for o caso, para tuberculose ativa.⁽¹⁾

A despeito de sua importância estratégica, tais medidas têm apresentado baixos índices de cumprimento (até cerca de 60%) no Brasil,^(2,3) ao passo que, em países desenvolvidos, a aplicação das medidas de controle e vigilância acima citadas atinge cerca de 90% dos indivíduos.⁽⁴⁾

O presente estudo teve como objetivo verificar o cumprimento das etapas aplicáveis a contatos ≤ 15 anos de idade de casos índices de tuberculose pulmonar ativa.

Trata-se de um estudo descritivo realizado em um município de médio porte no centro-oeste do Estado de Minas Gerais. Minas Gerais é o segundo estado mais populoso e o terceiro em importância econômica para o Brasil; o município em estudo é um polo regional para atenção à saúde para 55 municípios e possuía entre

2007-2010 uma população residente média de 213.501 habitantes.⁽⁵⁾

Os critérios de inclusão dos contatos foram os seguintes: ter idade ≤ 15 anos; ser residente no município em estudo; e ser contato de casos de tuberculose pulmonar ativa notificados entre janeiro de 2007 e dezembro de 2010, segundo os registros do Sistema de Informação de Agravos de Notificação. A localização dos casos índices foi feita através do endereço disponível nas fichas de notificação e de investigação de tuberculose que alimentam esse sistema.

A coleta das informações sobre os contatos ocorreu em dezembro de 2010 e foram obtidas por meio da aplicação de um instrumento codificado e estruturado, em visita domiciliar; da verificação, no sistema de informação municipal de saúde, da realização ou não, até dois anos após a época da notificação do caso índice, de prova tuberculínica e radiografia de tórax; e da verificação da prescrição e adesão ao tratamento da ILTB pelos registros de dispensação de isoniazida.

A análise estatística compreendeu a realização de testes descritivos e análises bivariadas e multivariadas que tiveram como variável resposta o cumprimento ou não das etapas da avaliação dos contatos através do algoritmo CHAID (acrônimo para *Chi-square Automatic Interaction Detector*),⁽⁶⁾ com validação cruzada de 10 subamostras, máximo de 10 nós, 5 casos no nó filho. A separação entre os nós foi realizada pelo teste do qui-quadrado de Pearson e ajustado pelo método de Bonferroni. As variáveis explicativas foram o grau de contato e de parentesco dos contatos com o caso

Endereço para correspondência:

Paulo Camargos. Rua do Ouro, 1200/502, CEP 30220-000, Belo Horizonte, MG, Brasil.
Tel.: 55 31 3267-4879 ou 55 31 9976-4879. Fax: 55 31 3409-9664.

E-mail: paulo.camargos@pq.cnpq.br Apoio financeiro: Este estudo recebeu financiamento parcial da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG; Processo CDS/APQ/00817/12). Paulo Camargos é bolsista de produtividade em pesquisa do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e da FAPEMIG (Processo PPM 00065/14) no âmbito do "Programa Pesquisador Mineiro".

índice, o gênero, o número de cômodos existentes na residência do caso índice e o número de pessoas residentes na mesma moradia. Para a análise da segunda etapa (entrevista com a equipe de saúde), além das variáveis citadas anteriormente, foram ainda incluídas a realização ou não de visita domiciliar e o convite para o comparecimento ao serviço de saúde.

O projeto de pesquisa e o respectivo termo de consentimento livre e esclarecido foram submetidos e aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do Hospital São João de Deus — o único comitê do gênero existente no município à época de realização da pesquisa — sob o número 63/2011.

No período entre janeiro de 2007 e dezembro de 2010 foram realizadas 135 notificações de casos de

tuberculose, das quais 54 (40%) representavam pacientes com tuberculose pulmonar ativa e, portanto, elegíveis para o estudo. Foram excluídos 11 pacientes (20,4%) porque não havia registros dos seus endereços, 18 (34,2%) porque não cumpriram os critérios de inclusão, a saber: 13 (24,0%), porque não tinham contatos ≤ 15 anos na época do diagnóstico, 5 (9,2%), porque residiam em outros municípios e, finalmente, 2 (3,7%), porque se recusaram a participar do estudo. Restaram, assim, 21 casos índices (38,9%), que foram revisitados no período entre julho de 2011 e fevereiro de 2013 e a partir dos quais foram identificados 43 contatos que preencheram os critérios de inclusão.

A Tabela 1 apresenta as características gerais da população estudada.

(A) Etapa 1

Convidado o comparecer em algum serviço de saúde

Cat	%	n
Sim	55,81	24
Não	44,19	19
Total	(100,00)	43

Números de cômodos na residência
P-value = 0,0006; Chi-square = 11,8824; df=1

Até 6 cômodos (Inclusive)

Cat	%	n
Sim	76,92	20
Não	23,08	6
Total	(60,47)	26

Superior a 6 cômodos

Cat	%	n
Sim	23,53	4
Não	76,47	13
Total	(39,53)	17

(C) Etapa 3

Realização de PPD

Cat	%	n
Sim	20,93	9
Não	79,07	34
Total	(100,00)	43

Avaliado por médico
p-value = 0,0000; Chi-square = 22,2265; df = 1

Sim

Cat	%	n
Sim	77,78	7
Não	22,22	2
Total	(20,93)	9

Não

Cat	%	n
Sim	5,88	2
Não	94,12	32
Total	(79,07)	34

Entrevista pela equipe de saúde
p-value = 0,0151; Chi-square = 5,9028; df = 1

Sim

Cat	%	n
Sim	22,22	2
Não	77,78	7
Total	(20,93)	9

Não

Cat	%	n
Sim	0,00	0
Não	100,00	25
Total	(58,14)	25

(B) Etapa 2

Entrevista pela equipe de saúde

Cat	%	n
Sim	34,88	15
Não	65,12	28
Total	(100,00)	43

Convidado a comparecer em algum serviço de saúde
P-value = 0,0000; Chi-square = 18,2366; df=1

Sim

Cat	%	n
Sim	62,50	15
Não	37,50	9
Total	(55,81)	24

Não

Cat	%	n
Sim	0,00	0
Não	100,00	19
Total	(44,19)	19

Duração do contato

P-value = 0,0054; Chi-square = 7,7257; df=1

Até 8 semanas (inclusive)

Cat	%	n
Sim	85,71	12
Não	14,29	2
Total	(32,56)	14

Superior a 8 semanas

Cat	%	n
Sim	30,00	3
Não	70,00	7
Total	(23,26)	10

Figura 1. Análise multivariada dos fatores influentes no acesso aos recursos propedêuticos e terapêuticos de contatos ≤ 15 anos de idade de casos de tuberculose pulmonar ativa entre 2007 e 2010. Cat.: categoria; e df: *degrees of freedom* (graus de liberdade).

Tabela 1. Características descritivas dos contatos ≤ 15 anos de idade de casos índices de tuberculose pulmonar ativa.^a

Características	N = 43	Convite da equipe da APS para avaliação da condição de saúde		p*
		Convitado (n = 24)	Não foi convidado (n = 19)	
Sociodemográficas				
Sexo masculino	22 (51,2)	12 (50,0)	10 (52,6)	> 0,05
Idade na entrevista ^b	10,2 (8,3-12,5)	10,5 (8,6-12,7)	10,0 (7,6-12,2)	> 0,05
Sabe ler ou escrever	35 (81,4)	20 (83,3)	15 (78,9)	> 0,05
Residência				
Própria	32 (74,4)	17 (70,8)	15 (78,9)	
Alugada	10 (23,3)	7 (29,2)	3 (15,8)	
Cedida	1 (2,3)	-	1 (5,3)	
Número de cômodos				0,01
Até quatro	3 (7,0)	2 (8,3)	1 (5,3)	
Cinco	13 (30,2)	9 (37,5)	4 (21,1)	
Seis	10 (23,3)	9 (37,5)	1 (5,3)	
Sete ou mais	17 (39,5)	4 (16,7)	13 (68,4)	
Número de residentes no domicílio				< 0,01
Até quatro	14 (32,6)	11 (45,8)	3 (15,8)	
Cinco ou mais	28 (65,1)	12 (40,0)	16 (85,2)	
Não respondeu	1 (2,3)	1 (4,2)	-	
Condições de saneamento				
Água canalizada e tratada	43 (100,0)	24 (100,0)	19 (100,0)	> 0,05
Rede coletora de esgoto	38 (88,4)	20 (83,3)	18 (94,7)	> 0,05
Coleta de lixo	43 (100,0)	24 (100,0)	19 (100,0)	> 0,05
Contato com o caso índice				
Frequência de contato				
Diário	25 (58,1)	15 (62,5)	10 (52,6)	> 0,05
Residência	20 (80,0)	13 (86,7)	7 (70,0)	
Mesmo lote	5 (20,0)	2 (13,3)	3 (30,0)	
Pouco frequente	18 (41,9)	9 (37,5)	9 (47,4)	
Duração de contato				< 0,01
≤ 2 semanas	12 (27,9)	9 (37,5)	3 (15,8)	
3-10 semanas	14 (32,6)	9 (37,5)	5 (26,3)	
> 10 semanas	17 (39,5)	5 (24,0)	11 (57,9)	
Grau de parentesco com o caso índice				0,03
Neto	16 (37,2)	11 (45,8)	5 (26,3)	
Filho	12 (27,9)	8 (33,8)	4 (21,1)	
Sobrinho	12 (27,9)	2 (8,3)	10 (52,6)	
Outro	2 (4,7)	2 (8,3)	-	
Irmão	1 (2,3)	1 (4,2)	-	
Assistência recebida na APS				> 0,05
Tipo de unidade de saúde				
Unidade de saúde da família	8 (18,6)	5 (20,8)	3 (15,8)	
Unidade básica de saúde	35 (81,4)	19 (79,2)	16 (84,2)	
Atividades preventivas				
Vacinação BCG				> 0,05
Primovacinação	42 (97,7)	23 (95,8)	19 (100,0)	
Revacinação	1 (2,3)	1 (4,2)	-	
Convite pela equipe da APS para avaliação das condições de saúde				
Convite atendido	24 (55,8)	24 (100,0)	-	-
Visita domiciliar	15 (62,5)	15 (62,5)	-	< 0,01
Avaliado pelo médico ^c	7 (43,8)	7 (46,7)	-	0,01
	9 (56,2)	8 (53,3)	1 (100,0)	0,03
Fez prova tuberculínica	9 (20,9)	8 (33,3)	1 (5,3)	0,03
Fez radiografia de tórax	5 (11,6)	4 (16,7)	1 (5,3)	> 0,05
Fez quimioprofilaxia	1 (14,3)	1 (4,2)	-	> 0,05

APS: atenção primária à saúde. ^aValores expressos em n (%), exceto onde indicado. ^bValores expressos em mediana (intervalo interquartil). ^cUm contato que não foi convidado para a avaliação procurou o médico para a análise da sua condição de saúde, totalizando 16 ao invés de 15 avaliações pela equipe da APS. *Teste do qui-quadrado de Pearson com ajuste de Bonferroni.

Entre os 43 contatos, todos foram vacinados com BCG, 22 (51,2%) eram do sexo masculino, 40 (93,0%) residiam com cinco ou mais pessoas na mesma moradia, 25 (58,1%) tinham contato frequente com o caso índice, e 25 (58,1%) declararam renda familiar de até dois salários mínimos.

A Figura 1 contém a árvore de decisão para as três primeiras etapas da avaliação dos contatos. Nela, destacam-se a ausência de convite para os contatos comparecerem ao serviço de saúde (em 44,2%; Figura 1A), a ausência de entrevista pela equipe de saúde (em 65,1%; Figura 1B), assim como de realização da prova tuberculínica (em 79,1%; Figura 1C). Observa-se, ainda, que o convite para comparecer ao serviço de saúde esteve associado apenas ao número de cômodos da moradia (*proxi* para nível socioeconômico), com predomínio para aqueles com menor número de cômodos (76,9%; Figura 1A). Não foram estatisticamente significativas as variáveis grau de contato e nível do sistema de saúde onde ocorreu o atendimento.

A realização da entrevista com os contatos e seus familiares foi determinada pelo recebimento de orientações para o comparecimento ao serviço de saúde e a duração do contato. Apenas 24 contatos (55,8%; Figura 1A) foram convidados a comparecer ao serviço de saúde, ao passo que, entre esses, a taxa de comparecimento foi de 62,5%.

A variável mais significativa ($p < 0,0001$) para a realização da prova tuberculínica foi a avaliação médica, ou seja, 77,8% daqueles que foram avaliados por um profissional médico realizaram a prova, o que denota a centralização da avaliação em um único profissional. Nas situações em que o contato não foi avaliado por um profissional médico, a segunda variável explicativa foi a entrevista pela equipe de saúde. (Figura 1B)

As duas últimas etapas da avaliação dos contatos não integraram a árvore de decisão porque não foram aplicadas a todos os contatos; elas são indicadas de acordo com o resultado obtido na avaliação da etapa anterior, ou seja, a realização de radiografia de tórax depende do resultado da prova tuberculínica, assim como o tratamento da ILTB ou da tuberculose ativa depende do resultado desses dois exames.

O tratamento para ILTB deveria ter sido indicado para pelo menos 2 dos contatos; porém, apenas 1 deles (2,3%) recebeu o tratamento e por apenas cerca de 30 dias.

A revisão da literatura não identificou nenhum estudo sobre a avaliação de contatos que tivesse utilizado o método CHAID, estratégia de análise estatística que permite identificar os pontos críticos de cada etapa da investigação desses indivíduos.

Como demonstrado no presente estudo, a avaliação dos contatos evidenciou índices de cumprimento aquém do desejado. Um estudo realizado em Mato Grosso revelou que 60,5% dos contatos menores de 15 anos foram avaliados, e a proporção de contatos examinados foi 40,0% maior entre os expostos a casos bacilíferos, maior do que o verificado no presente estudo.⁽³⁾ Em São José do Rio Preto (SP), os serviços de saúde municipais examinaram 63,1% dos comunicantes no ano de 2002.⁽²⁾ A situação quase inversa, todavia, é observada em países desenvolvidos; neles, a proporção de contatos investigados varia de 80% a 90%, como é o caso, por exemplo, dos EUA e da Holanda.^(4,7)

É possível admitir a ocorrência de vieses na abordagem dos contatos. O primeiro deles sugere que somente as baixas condições socioeconômicas às quais estavam submetidos os contatos (percebidas, talvez, pelo tamanho das moradias, visto que aproximadamente 60% delas tinham no máximo seis cômodos; Tabela 1) favoreceriam a transmissão da tuberculose. Entretanto, no presente estudo, tal situação não foi observada, pois apenas 11,6% dos contatos residiam com mais de cinco pessoas em moradias com até seis cômodos. O segundo viés permite especular que os profissionais de saúde parecem ter admitido que o risco de adoecimento seria mais elevado entre aqueles 60% (Tabela 1) cuja duração da exposição à fonte bacilífera tenha ocorrido nas primeiras 10 semanas e não após esse período ($p < 0,01$). Em outras palavras, esses profissionais acreditaram que, se os contatos não tivessem contraído tuberculose até aquele momento, não adoeceriam no futuro; essa percepção é totalmente equivocada. Observa-se, ademais, que, ao contrário das recomendações do Programa Nacional de Controle da Tuberculose, que estimula veementemente a participação de todos os profissionais de saúde,⁽²⁾ a avaliação dos contatos esteve fortemente centralizada no médico no presente estudo.

Em conclusão, o presente estudo coloca em evidência a necessidade premente de capacitação das equipes de saúde que atuam na rede básica para a adequada abordagem dos contatos e, muito especialmente, quando esses contatos estiverem expostos a pacientes bacilíferos.

AGRADECIMENTOS

Os autores externam seus agradecimentos a Abiqueila da Silva Conceição, Bruna Carolina Lapertosa Santos, Bruna Pereira Bicalho e Samuel Milanez Carvalho, estudantes do curso de graduação em Medicina da Universidade Federal de São João Del-Rei, pela ajuda prestada durante as visitas domiciliares e a aplicação dos questionários.

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde; 2011.
2. Gazetta CE, Ruffino-Netto A, Pinto Neto JM, Santos Mde L, Cury MR, Vendramini SH, et al. Investigation of tuberculosis contacts in

- the tuberculosis control program of a medium-sized municipality in the southeast of Brazil in 2002. *J Bras Pneumol*. 2006;32(6):559-65. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132006000600014>
3. Hartwig SV, Ignotti E, Oliveira BF, Pereira HC, Scatena JH. Evaluation of surveillance of contacts of new tuberculosis cases in the state of Mato Grosso - Brazil. *J Bras Pneumol*. 2008;34(5):298-303. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132008000500009>
 4. Anger HA, Proops D, Harris TG, Li J, Kreiswirth BN, Shashkina E, et al. Active case finding and prevention of tuberculosis among a cohort of contacts exposed to infectious tuberculosis cases in New York City. *Clin Infect Dis*. 2012;54(9):1287-95. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/cis029>
 5. Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do SUS - DATASUS [homepage on the Internet]. Brasília: Ministério da Saúde [cited 2015 Feb 12]. População Residente - Minas Gerais. Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?ibge/cnv/popmg.def>
 6. Von Zuben FJ, Attux RR. Notas de aula IA004. Tópico 7 - Árvores de Decisão [database on the Internet]. Campinas: Unicamp. Faculdade de Engenharia Elétrica e de Computação. Departamento de Engenharia de Computação e Automação Industrial [cited 2015 Feb 12]. [Adobe Acrobat document, 44p.]. Available from: ftp://ftp.dca.fee.unicamp.br/pub/docs/vonzuben/ia004_1s10/notas_de_aula/topico7_IA004_1s10.pdf
 7. Mulder C, Erkens CG, Kouw PM, Huisman EM, Meijer-Veldman W, Borgdorff MW, et al. Missed opportunities in tuberculosis control in The Netherlands due to prioritization of contact investigations. *Eur J Public Health*. 2012;22(2):177-82. <http://dx.doi.org/10.1093/eurpub/ckr017>



Atualização no diagnóstico e tratamento da fibrose pulmonar idiopática

José Baddini-Martinez¹, Bruno Guedes Baldi², Cláudia Henrique da Costa³, Sérgio Jezler⁴, Mariana Silva Lima⁵, Rogério Rufino^{3,6}

1. Divisão de Pneumologia, Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, Brasil.
2. Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil.
3. Disciplina de Pneumologia e Tisiologia, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil.
4. Ambulatório de Pneumologia, Hospital Ana Nery, Salvador, Brasil.
5. Ambulatório de Doenças Pulmonares Intersticiais, Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo, São Paulo, Brasil.
6. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil.

Recebido : 2 julho, 2015.
Aprovado: 6 agosto, 2015.

RESUMO

A fibrose pulmonar idiopática é um tipo de pneumonia intersticial crônica fibrosante, de causa desconhecida, associada à piora funcional respiratória progressiva e taxas elevadas de mortalidade. Em anos recentes, o interesse e os conhecimentos sobre essa moléstia têm aumentado substancialmente. O presente artigo de revisão aborda de maneira ampla aspectos relacionados ao diagnóstico e tratamento da doença. Nele são listados os critérios atuais para o diagnóstico e são discutidos as diferentes abordagens terapêuticas agora disponíveis, o tratamento sintomático, a ação de novas drogas eficazes em reduzir o ritmo de deterioração funcional pulmonar e as indicações para transplante pulmonar.

Descritores: Fibrose pulmonar idiopática/diagnóstico; Fibrose pulmonar idiopática/terapia; Fibrose pulmonar idiopática/reabilitação.

CONCEITO

A fibrose pulmonar idiopática (FPI) é uma forma específica de pneumonia intersticial idiopática crônica, fibrosante e de caráter progressivo. Ela ocorre primariamente em adultos idosos, predominantemente nas sexta e sétima décadas, além de ser restrita aos pulmões. O padrão histológico e/ou radiológico associado à FPI é o de pneumonia intersticial usual (PIU).⁽¹⁻³⁾ Uma vez confirmado o padrão histológico de PIU associado à FPI, se estabelece um prognóstico significativamente pior do que o observado em outras pneumonias intersticiais crônicas.⁽⁴⁾ Daí a necessidade do estabelecimento de diagnósticos acurados de FPI, o que, sem dúvida, é um processo desafiador.

Pacientes com FPI exibem mediana de sobrevida de 50% em 2,9 anos, a partir do momento do diagnóstico.^(1,4) Contudo, diante das possibilidades variadas que a história natural da doença pode mostrar, é difícil firmar previsões prognósticas acuradas para um paciente com moléstia recém-diagnosticada.⁽⁵⁾

ASPECTOS DIAGNÓSTICOS

Para o diagnóstico definitivo de FPI é necessário uma abordagem multidisciplinar integrada, envolvendo pneumologistas, radiologistas e patologistas. O diagnóstico de FPI é baseado na ausência de uma causa conhecida

de fibrose pulmonar, associada à presença de padrão PIU. Esse é o aspecto chave no processo de diagnóstico. Mesmo quando a biópsia pulmonar cirúrgica (BPC) revela o padrão histológico de PIU, é necessário excluir outras condições clínicas que se associam com esse padrão, incluindo doenças do tecido conectivo, pneumonite de hipersensibilidade na fase crônica (PHC), lesão pulmonar por drogas, asbestose, fibrose pulmonar familiar e síndrome de Hermansky-Pudlak.^(1,6,7)

Em 2011, as diretrizes publicadas conjuntamente por *American Thoracic Society* (ATS), *European Respiratory Society* (ERS), *Japanese Respiratory Society* (JRS) e *Asociación Latinoamericana del Tórax* (ALAT) recomendam, para o diagnóstico da FPI, uma combinação de critérios envolvendo aspectos de TCAR com características histopatológicas.⁽¹⁾ Esse documento fortalece conclusões prévias de que a TCAR tem um papel primário no diagnóstico de FPI. Em um contexto clínico apropriado, um padrão de PIU definitivo à TCAR elimina a necessidade de BPC (Quadro 1). Entretanto, em pacientes apresentando TCAR com padrão possível ou inconsistente para PIU, recomenda-se a BPC (Quadro 2). As combinações específicas de padrões histopatológicos com os observados à TCAR também podem fornecer o grau de probabilidade do diagnóstico de FPI como definitivo, provável ou possível (Quadro 3).⁽¹⁾

Trabalho realizado na Divisão de Pneumologia, Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto (SP) Brasil.

Endereço para correspondência:

José Baddini-Martinez. Avenida Bandeirantes, 3900, Campus Universitário, CEP 14048-900, Ribeirão Preto, SP, Brasil.
Tel.: 55 16 3602-2531. E-mail: baddini@fmrp.usp.br
Apoio financeiro: Nenhum.

Após a divulgação das diretrizes internacionais,⁽¹⁾ algumas questões surgiram em publicações sequenciais. Inicialmente, nas diretrizes brasileiras de doenças pulmonares intersticiais,⁽⁶⁾ é discutido se o padrão de PIU possível na TCAR, combinado com a BPC demonstrando PIU possível ou fibrose não classificável, possa ser realmente considerado como FPI provável. A questão levantada foi se a presença de fibrose homogênea com inflamação, como descrito na PIU possível, é realmente compatível com o padrão histológico PIU.⁽⁶⁾

Além disso, casos de fibrose não classificável podem ser secundários a erros de amostragem ou a outras condições clínicas que não FPI. Outro ponto relevante é a possibilidade de uma TCAR inconsistente com PIU ainda poder ser compatível com FPI. A presença de opacidades em vidro fosco em regiões basais e subpleurais, observadas principalmente na forma acelerada da doença, se associadas à BPC com PIU definitiva ou provável pode, dentro do contexto apropriado, ser compatível com FPI. Esse conjunto

Quadro 1. Critérios radiológicos de TCAR para o diagnóstico de pneumonia intersticial usual.^a

Padrão PIU (todos os critérios)	Padrão possível PIU (todos os critérios)	Inconsistente com PIU (qualquer um dos critérios)
• Predomínio basal e subpleural • Alterações reticulares • Faveolamento, com ou sem bronquiectasias de tração • Ausência de achados listados como inconsistentes (ver terceira coluna)	• Predomínio basal e subpleural • Alterações reticulares • Ausência de achados listados como inconsistentes (ver terceira coluna)	• Predomínio em campos médios e superiores • Predomínio peribroncovascular • Anormalidades extensas em vidro fosco (maior extensão que as reticulares) • Micronódulos difusos (bilaterais com predomínio em lobos superiores) • Cistos isolados (múltiplos, bilaterais e fora das áreas de faveolamento) • Atenuação em mosaico ou aprisionamento aéreo (bilateral em três ou mais lobos) • Consolidações peribrônquicas ou lobares

PIU: pneumonia intersticial usual. ^aBaseado em Raghu et al.⁽¹⁾

Quadro 2. Critérios histológicos para diagnóstico de pneumonia intersticial usual.^a

Padrão	Características
PIU (todos os critérios)	• Marcada fibrose/distorção arquitetural, com ou sem faveolamento, em distribuição predominantemente subpleural/paraseptal • Envolvimento heterogêneo do parênquima pulmonar por fibrose • Focos fibroblásticos • Ausência de achados atípicos ou sugestivos de outro diagnóstico
Provável PIU (todos os critérios)	• Marcada fibrose/distorção arquitetural, com ou sem faveolamento • Ausência de envolvimento heterogêneo ou de focos fibroblásticos, mas não de ambos • Ausência de achados contrários ao diagnóstico de PIU, sugerindo diagnóstico alternativo ou presença de faveolamento isolado
Possível PIU (todos os critérios)	• Envolvimento difuso ou heterogêneo do parênquima pulmonar por fibrose, com ou sem inflamação intersticial • Ausência de outros critérios para PIU • Ausência de achados contrários ao diagnóstico de PIU, sugerindo diagnóstico alternativo
Não PIU (qualquer um dos critérios)	• Membranas hialinas (exceto se a biópsia foi feita em fase de EA) • Áreas extensas de pneumonia em organização • Granulomas • Infiltrado intersticial inflamatório celular intenso distante do faveolamento • Alterações centradas predominantemente em vias aéreas • Outras características sugestivas de diagnósticos alternativos
Fibrose não classificável	• Biópsias que revelam padrão de fibrose que não se encaixa nos critérios de PIU, nem nos de outras pneumonias intersticiais idiopáticas

PIU: pneumonia intersticial usual; e EA: exacerbação aguda. ^aBaseado em Raghu et al.⁽¹⁾

Quadro 3. Critérios diagnósticos de fibrose pulmonar idiopática em função da combinação de achados de TCAR e de biópsia pulmonar.^a

Achados tomográficos	Achados histológicos	Classificação diagnóstica
Padrão PIU	Biópsia desnecessária	FPI
Possível PIU	PIU ou provável PIU	FPI
Possível PIU	Possível PIU ou fibrose não classificável	Provável FPI
Inconsistente com PIU	PIU	Possível FPI

PIU: pneumonia intersticial usual; e FPI: fibrose pulmonar idiopática. ^aBaseado em Raghu et al.⁽¹⁾

de fatos fez com que as recomendações diagnósticas daquele documento⁽⁶⁾ diferissem em algum grau das contidas nas diretrizes internacionais.⁽¹⁾ A abordagem brasileira não emprega a classificação de FPI em definitiva, provável ou possível (Quadro 4). Embora mais práticos, esses critérios ainda não ganharam plena aceitação em nosso meio.

Posteriormente, foi ainda evidenciado, em uma casuística espanhola, que 20 de 46 pacientes inicialmente diagnosticados com FPI, de acordo com as diretrizes ATS/ERS/JRS/ALAT de 2011,⁽¹⁾ quando revistos em um centro especializado, acabaram por preencher critérios para PHC.⁽⁸⁾ Embora esses resultados levanten preocupações quanto ao grau de confiabilidade fornecido por diagnósticos de PIU baseados unicamente em TCAR, eles não foram considerados suficientemente convincentes para alterar as recomendações diagnósticas publicadas naquelas diretrizes.⁽¹⁾ De qualquer modo, tais resultados ressaltam a importância da rigorosa pesquisa de exposições ambientais em todo paciente com doença intersticial pulmonar.⁽⁹⁾

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Em pacientes com suspeita de FPI, uma análise cuidadosa deve ser feita quanto à possibilidade de diagnósticos alternativos. Pacientes com padrões tomográficos de PIU provável ou possível são frequentemente encontrados na prática clínica, e o diagnóstico diferencial deve ser feito principalmente contra PHC e pneumonia intersticial não específica fibrótica. Entretanto, uma proporção desses pacientes não irá se submeter à BPC, seja pela presença de contraindicações (comorbidades, idade avançada ou gravidade da doença), seja por recusa dos indivíduos ao procedimento cirúrgico.

Nesse contexto, a realização de broncoscopia com coleta de lavado broncoalveolar pode ser útil para aumentar o índice de suspeita para o diagnóstico alternativo de PHC, na qual se pode observar linfocitose geralmente acima de 30%.^(1,6) Vale ressaltar que biópsias transbrônquicas não são úteis quando a suspeita diagnóstica é de PIU. Todavia, dados recentes sugerem que a técnica emergente de criobiópsia endoscópica possa vir a se mostrar útil nesse cenário.⁽¹⁰⁾

Deve-se lembrar ainda da importância de se excluir o acometimento pulmonar por doenças colágeno-vasculares em pacientes com doenças intersticiais fibrosantes, como a artrite reumatoide e a esclerose sistêmica, mesmo nos pacientes cuja TCAR seja compatível com PIU, principalmente na presença de queixas sugestivas

ou história familiar de doenças autoimunes.⁽⁷⁾ Vale lembrar ainda a importância da pesquisa de quadros pulmonares semelhantes em parentes, mesmo sendo distantes, devido à ocorrência não rara de pneumopatias intersticiais de incidência familiar.

O diagnóstico precoce e acurado de FPI é um desafio. A ausculta de estertores finos holo e teleinspiratórios, particularmente do tipo "velcro", é um importante sinal de alerta para essa possibilidade.⁽¹¹⁾ Atualmente, parece ser mais frequente o excesso de diagnósticos feitos por TCAR, sendo necessário um trabalho urgente de conscientização para a padronização das abordagens diagnósticas pelos profissionais especializados. Dificuldades ainda existem na avaliação tomográfica como, por exemplo, a distinção entre faveolamento e bronquiectasias de tração, ou entre faveolamento e a combinação de fibrose e enfisema.⁽¹²⁾ A integração dos dados de TCAR e histologia é quase sempre útil, mas não atende às necessidades de todos os pacientes. A realização de reuniões multidisciplinares é sempre fundamental para o estabelecimento de diagnósticos acurados em pacientes nos quais a aplicação dos critérios propostos se mostrar difícil.

MUDANÇAS DE PARADIGMAS E INSUCESSOS TERAPÊUTICOS

O tratamento da FPI foi inicialmente direcionado ao modelo binominal conhecido de inflamação e fibrose; ou seja, uma lesão ou dano desencadearia a inflamação e o processo de reparo pulmonar seria feito com o estabelecimento de fibrose.⁽¹⁾ Contudo, na FPI, a inflamação identificada é de pequena monta ou praticamente inexistente, e a fibrose é exuberante e progressiva. Foi a partir da mudança de paradigma acerca da patogenia da doença, agora considerada como um distúrbio primariamente epitélio-mesenquimal fibrosante, que investigações com novas modalidades terapêuticas foram desenvolvidas.⁽¹³⁾

Além disso, até o ano de 2000, o termo FPI apresentava variações de denominações (alveolite fibrosante, pneumonia crônica idiopática e pneumonite fibrosante) e englobava diversos padrões histológicos. Naquele ano, houve a publicação de um consenso internacional equalizando as variações e definindo com precisão a doença.⁽¹⁴⁾ Assim, todos os estudos publicados anteriormente a 2000 exibem sérias limitações por não terem empregado os critérios atuais de definição da moléstia. Outro aspecto, de muita relevância, foi o desenvolvimento de estudos randomizados com cálculos amostrais efetivos e de preferência multicêntricos, em

Quadro 4. Critérios diagnósticos de fibrose pulmonar idiopática em função da combinação de achados de TCAR e de biópsia pulmonar preconizados pelas Diretrizes Brasileiras de Doenças Intersticiais Pulmonares de 2012.^a

Achados tomográficos	Achados histológicos
Padrão PIU	Biópsia desnecessária
Possível PIU	PIU ou provável PIU
Padrão PIU ou possível PIU com presença de vidro fosco nas bases	PIU ou provável PIU

PIU: pneumonia intersticial usual. ^aBaseado em Baldi et al.⁽⁶⁾

contrapartida às antigas séries de casos limitadas e trabalhos restritos a um único centro.

A nova fase de investigações do tratamento da FPI cursou com inúmeros ensaios clínicos com resultados negativos, resumidos no Quadro 5. O aprendizado adquirido sobre algumas medicações merece atenção especial.

Ao longo de décadas, os corticosteroides acabaram se tornando a terapia padrão para as “fibroses pulmonares”, apoiados em trabalhos retrospectivos, com poucos pacientes e sem a correta definição de qual condição pulmonar estava sendo tratada.⁽¹⁵⁾ Embora os corticosteroides mostrem-se bastante úteis em alguns quadros intersticiais pulmonares, tais como pneumonia intersticial não específica e pneumonia em organização criptogênica, não há evidências que favoreçam seu uso para o tratamento específico da FPI. Além dessa classe de medicação cursar com muitos efeitos colaterais e elevar o número de comorbidades, há sugestões de que seu uso possa estar associado a uma maior ocorrência de exacerbações agudas (EAs).⁽¹⁵⁾

Os imunossuppressores azatioprina e ciclofosfamida, frequentemente utilizados em pneumopatias intersticiais associadas a doenças colágeno-vasculares, também não estão indicados para pacientes com FPI. Na verdade, em um braço de um estudo randomizado, duplo-cego e placebo-controlado, a combinação de corticosteroides em baixas doses, N-acetilcisteína (NAC) e azatioprina cursou com taxas de hospitalização e de mortalidade significativamente superiores às do uso de placebo.⁽¹⁶⁾ Deve-se admitir que a imunossupressão causada pela combinação das baixas doses de prednisona e azatioprina deva ter influenciado substancialmente tais resultados. Portanto, o emprego de imunossuppressores em FPI está atualmente proscrito.

O IFN- γ é uma citocina endógena que tem propriedades antifibrosantes, imunomoduladoras e antiproliferativas. Inúmeros estudos em modelos animais apontaram para o potencial papel terapêutico do agente em doenças fibrosantes pulmonares. Além disso, um estudo preliminar publicado em 1999 também sugeriu algum grau de eficácia clínica.⁽¹⁷⁾ Esses resultados desencadearam a realização de dois estudos multicêntricos, randomizados, controlados e duplo-cegos, cujos resultados foram desapontadores.^(18,19) A importância desses estudos foi mostrar que grandes ensaios clínicos placebo-controlados também eram viáveis em pacientes

Quadro 5. Alguns ensaios clínicos controlados, duplo-cegos, randomizados, com desfechos primários não alcançados em fibrose pulmonar idiopática.

Autores	Medicamentos
Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network et al. ⁽¹⁶⁾	NAC, prednisona e azatioprina
Raghu et al. ⁽¹⁸⁾	IFN- γ 1b
King Jr et al. ⁽¹⁹⁾	IFN- γ 1b
Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network et al. ⁽⁵⁵⁾	Sildenafil
Raghu et al. ⁽⁶⁶⁾	Etanercepte
King TE Jr et al. ⁽⁶⁷⁾	Bosentana
Daniels et al. ⁽⁶⁸⁾	Imatinibe
King Jr et al. ⁽⁶⁹⁾	Bosentana
Malouf et al. ⁽⁷⁰⁾	Everolimo
Noth et al. ⁽⁷¹⁾	Varfarina
Raghu et al. ⁽⁷²⁾	Ambrisentana
Raghu et al. ⁽⁷³⁾	Macitentan
Shulgina et al. ⁽⁷⁴⁾	Cotrimoxazol
Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network et al. ⁽⁷⁵⁾	NAC

NAC: N-acetilcisteína.

com FPI, assinalando o início de uma nova era nas pesquisas clínicas dirigidas à doença.

A NAC é precursora da glutatona e importante antioxidante endógeno pulmonar. Considera-se que o estresse oxidativo das células epiteliais alveolares seja uma das vias envolvidas na patogenia da FPI, e os níveis de glutatona parecem estar reduzidos em pacientes com FPI. A reposição com NAC aumenta os valores de glutatona sanguínea desses pacientes. Um grupo internacional — *Idiopathic Pulmonary Fibrosis International Group Exploring N-Acetylcysteine I Annual* (IFIGENIA) — sugeriu que a adição de 1.800 mg de NAC a um esquema terapêutico contendo prednisona em baixas doses e azatioprina poderia levar a redução do ritmo de queda da função pulmonar em pacientes com FPI.⁽²⁰⁾ Limitações metodológicas apontadas naquele estudo⁽²⁰⁾ levaram ao desenvolvimento de um ensaio clínico randomizado — denominado PANTHER-IPF — da *Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network*, patrocinado pelo *National Heart, Lung, and Blood Institute* dos EUA, que avaliou o efeito isolado da NAC em comparação ao uso de placebo na FPI.⁽²¹⁾ Verificou-se que, após 60 semanas de uso, não houve diferença estatisticamente significativa entre o grupo NAC (queda da CVF de 180 ml) e o grupo placebo (queda da CVF de 190 ml).⁽²¹⁾ Além disso, a mortalidade foi semelhante nos dois grupos, assim como as taxas de EAs. Portanto, no momento, não há evidências que suportem o emprego de NAC em altas doses para o tratamento rotineiro de pacientes com FPI.

Os inúmeros ensaios clínicos com resultados negativos, embora frustrantes, foram importantes por proporcionarem o aprendizado acerca da história

natural da FPI e a melhor caracterização dos desfechos a serem utilizados em estudos futuros.

TRATAMENTO ESPECÍFICO DA DOENÇA PULMONAR

Apesar de diversas drogas terem sido investigadas em ensaios clínicos randomizados como agentes potenciais para o tratamento da FPI, até o momento, apenas duas substâncias, de fato, mostraram eficácia no tratamento da moléstia: a pirfenidona e o nintedanibe.

As propriedades antifibróticas da pirfenidona vêm sendo investigadas há décadas em diferentes modelos animais.⁽²²⁾ Acumulam-se evidências de que a droga inibe a deposição de colágeno e cursa com proteção da função pulmonar em roedores tratados com bleomicina por via intratraqueal.

Os mecanismos pelos quais a pirfenidona atua parecem ser pleomórficos, mas ainda não estão completamente esclarecidos. Dados experimentais indicam que a droga diminui a expressão genética de pró-colágenos, TGF- β e PDGF, além de inibir a produção de TNF- α . A droga parece ainda possuir propriedades antioxidantes.⁽²³⁾

Os primeiros estudos clínicos realizados com pirfenidona envolveram casuísticas pequenas, foram não controlados ou optaram por desfechos de significância clínica duvidosa.⁽²⁴⁻²⁶⁾

Três foram os melhores estudos de desenho controlado, duplo-cegos e randomizados efetuados com pirfenidona.⁽²⁷⁻²⁹⁾ No estudo multicêntrico de Taniguchi et al.,⁽²⁷⁾ 267 pacientes com FPI foram randomizados para receber, ao longo de 52 semanas, placebo ou pirfenidona, nas doses de 1.200 mg/dia ou 1.800 mg/dia. A medicação, em ambas as doses, levou à redução significativa do grau da queda dos valores de CVF, em comparação ao placebo, ao final do estudo (placebo: $-0,16$ l; dose baixa: $-0,08$ l; e dose alta: $-0,09$ l). Além disso, o uso de pirfenidona em altas doses também esteve associado a um aumento significativo do tempo livre de progressão da doença (tempo para queda da função pulmonar ou óbito) em comparação ao grupo placebo.

Sob um programa denominado *Clinical Studies Assessing Pirfenidone in IPF: Research of Efficacy and Safety Outcomes* (CAPACITY), foram realizados, simultaneamente, dois ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos, placebo-controlados.⁽²⁸⁾ No estudo 004, os pacientes foram randomizados para receber, ao longo de 72 semanas, placebo ou pirfenidona nas doses de 2.403 mg/dia ou de 1.197 mg/dia. O uso de pirfenidona em altas doses levou à redução significativa da intensidade da queda da CVF observada ao final do estudo em comparação ao grupo placebo ($-8,0\%$ vs. $-12,4\%$). O efeito terapêutico da droga foi detectado a partir da vigésima quarta semana de tratamento. O uso da medicação em doses elevadas levou ainda a maior duração do tempo livre de progressão da doença. No estudo 006, foram comparados pacientes medicados com pirfenidona em doses de 2.403 mg/dia com aqueles tratados com placebo. Não foi observada

diferença significativa no ritmo de queda da CVF ao final do estudo, apesar de o efeito terapêutico sobre essa variável ter sido observado entre a décima segunda e a quadragésima oitava semana de tratamento. Quando os dados dos dois estudos foram combinados, o uso de pirfenidona em doses maiores mostrou um efeito terapêutico no ritmo de queda da CVF a partir da décima segunda semana. Ao final do estudo, o grau de queda da CVF no grupo tratado foi significativamente inferior ao no grupo placebo ($-8,5\%$ vs. $-11,5\%$). Do mesmo modo, o tempo livre de progressão da doença foi maior com o uso da medicação.

Os dados conflitantes dos dois estudos CAPACITY no tocante ao ritmo de queda da CVF, seu desfecho primário, levaram à realização de um ensaio clínico denominado *Assessment of Pirfenidone to Confirm Efficacy and Safety in Idiopathic Pulmonary Fibrosis* (ASCEND).⁽²⁹⁾ Naquele estudo, 277 pacientes com FPI receberam placebo, enquanto 278 foram medicados com pirfenidona na dose de 2.403 mg/dia por 52 semanas. O uso de pirfenidona esteve associado a um menor ritmo de queda da CVF e a um maior tempo livre de progressão da doença. Ao final do estudo, o grupo controle mostrou uma média de queda na CVF de 428 ml, enquanto, no grupo medicado, esse valor foi de 235 ml. Quando os dados de mortalidade dos estudos CAPACITY foram analisados em conjunto com os do ASCEND, as taxas de mortalidade, por qualquer causa e por FPI, nos grupos pirfenidona foram significativamente inferiores às nos grupos placebo.^(28,29)

As cápsulas de pirfenidona contêm 267 mg do sal, o que corresponde a 200 mg da substância ativa. De acordo com o fabricante, a pirfenidona deve ser tomada nas doses de um comprimido de 267 mg v.o. a cada 8 h por uma semana. Na segunda semana, a dose aumenta para duas cápsulas v.o. a cada 8 h e, a partir do décimo quinto dia, passa para três cápsulas v.o. a cada 8 h. A medicação deve ser tomada preferencialmente com alimentos para diminuir o risco de náuseas. Adequações podem ser feitas em função do surgimento de efeitos adversos, dentre os quais os mais comumente descritos foram náuseas, sintomas dispnéicos, erupções cutâneas, fotossensibilidade e alterações de enzimas hepáticas.^(28,29)

O nintedanibe foi inicialmente chamado de BIBF 1120. A molécula é um derivado da família das indolinonas, que foi desenvolvida originalmente como um agente inibidor da angiogênese para ser empregado no campo da oncologia.⁽³⁰⁾ A droga já foi testada para o tratamento de tumores sólidos de diferentes linhagens, e sua eficácia clínica já havia sido demonstrada, especialmente para câncer de pulmão não pequenas células.⁽³¹⁾

Os mecanismos pelos quais o nintedanibe age na FPI envolvem a inibição da atividade de receptores cuja ação depende de tirosina quinases.⁽³²⁾ A droga bloqueia pontos intracelulares de ligação do ATP em tirosina quinases específicas. Como consequência, ocorre a inativação de receptores celulares para mediadores envolvidos no desenvolvimento da fibrose pulmonar, em especial os receptores para FGF e PDGF. Além

disso, o nintedanibe também inibe a ação de receptores para VEGF. Como consequência, ocorre prejuízo na proliferação de fibroblastos e redução da deposição de matriz extracelular.

O primeiro ensaio clínico randomizado publicado sobre o uso de nintedanibe em FPI denominou-se *To improve pulmonary fibrosis With BIBF1120* (TOMORROW) e teve uma duração de 12 meses. Naquele estudo,⁽³³⁾ 432 pacientes foram randomizados para receber placebo ou quantidades crescentes da medicação, culminando em 150 mg duas vezes ao dia. O uso de nintedanibe nas doses de 150 mg, duas vezes ao dia, cursou com redução significativa do número de episódios de EAs em comparação ao de placebo. Além disso, ao final do estudo, a intensidade de queda da CVF no grupo tratado com essas doses da droga foi menor do que a do grupo controle ($-0,06$ l vs. $-0,19$ l; $p = 0,06$).

Dois ensaios de fase III adicionais, relacionados à eficácia do nintedanibe na FPI, foram desenvolvidos simultaneamente e denominados INPULSIS.⁽³⁴⁾ Em ambos os ensaios, a dose empregada da medicação foi de 150 mg duas vezes ao dia. No ensaio INPULSIS-1, o uso de nintedanibe levou a uma redução significativa da taxa anual de queda da CVF em comparação ao de placebo ($-114,7$ ml vs. $-239,9$ ml). No estudo INPULSIS-2, o uso da medicação também cursou com redução significativa da taxa anual de queda da CVF em relação ao de placebo ($-113,6$ ml vs. $-207,3$ ml). Naquele estudo, o uso de nintedanibe também esteve associado a um aumento significativo do tempo para surgimento do primeiro episódio de EA.

A dose de nintedanibe recomendada pelo fabricante é de 150 mg, v.o., duas vezes ao dia. Essa dose pode ser reduzida transitoriamente para 100 mg/dia em função do surgimento de reações adversas. Recomenda-se ingerir a droga com um copo cheio d'água e comida. Os efeitos adversos mais comumente associados ao uso da medicação são de natureza digestiva, em especial, diarreia e náuseas. A diarreia está presente em aproximadamente 62% dos pacientes em uso de nintedanibe, mas costuma ser controlada com a associação de loperamida.

Ainda que a pirfenidona já tivesse sido aprovada para venda no Japão e na Europa em função de estudos prévios, a agência americana *Food and Drug Administration* apenas a liberou para uso nos EUA após os resultados do ensaio ASCEND. Na mesma data, o nintedanibe também foi aprovado para uso no país. A aprovação das duas drogas pela *Food and Drug Administration* baseou-se, fundamentalmente, no efeito benéfico observado sobre o ritmo de queda da CVF.⁽³⁵⁾ Mesmo que a CVF seja um fator de prognóstico na FPI, o ideal seria identificar um efeito positivo das novas drogas diretamente sobre a mortalidade dos pacientes. Infelizmente, a caracterização desses efeitos deverá demandar o acompanhamento de um maior número de pacientes por períodos prolongados.

Análises de seguimento de longo prazo ligadas aos ensaios clínicos citados foram recentemente

divulgadas. Há agora sugestões de que a manutenção de pirfenidona, mesmo em pacientes que exibiram queda de pelo menos 10% da CVF ao final de 6 meses de tratamento, esteve associada a uma melhor evolução do que naqueles em uso de placebo. Além disso, o uso de nintedanibe por até 76 semanas mostrou o mesmo perfil de eficácia e de efeitos adversos do observado no seu uso por 52 semanas. Também há sugestões de que ambas as drogas sejam eficazes em pacientes com FPI menos avançada.

Devido a esse conjunto de dados, a atualização de 2015 da diretriz das sociedades ATS/ERS/JRS/ALAT sobre o tratamento de FPI sugere o uso de pirfenidona ou de nintedanibe como opções terapêuticas para o tratamento da moléstia.⁽³⁶⁾

É importante ressaltar que, no presente momento, as evidências quanto à eficácia de ambas as drogas se restringem à FPI, mas não a outras formas de doenças intersticiais pulmonares fibrosantes, tais como PHC ou comprometimento pulmonar por doenças colágeno-vasculares. Além disso, no presente momento, não há indicação para o uso das duas drogas em associação, ainda que um estudo inicial tenha sugerido a segurança dessa.⁽³⁷⁾ Nesse contexto, a opção por uma ou outra medicação deve ser feita caso a caso, e basear-se em aspectos como disponibilidade do produto no mercado, comorbidades, aderência e tolerabilidade dos pacientes aos efeitos adversos, ou ainda a falha prévia do uso de terapia.

Uma questão adicional, ainda não esclarecida, relaciona-se ao melhor momento de introdução da medicação. A maioria dos especialistas no assunto sugere começar o tratamento da FPI com alguma das duas novas drogas assim que o diagnóstico for estabelecido. A justificativa baseia-se no mau prognóstico habitualmente associado com a doença e a possibilidade do surgimento de EAs a qualquer momento. Sendo assim, o uso da medicação estaria justificado mesmo naqueles poucos pacientes diagnosticados com função pulmonar normal. Entretanto, alguns especialistas não compartilham dessa última opinião, alegando que é difícil se estabelecer o prognóstico individual para um determinado paciente, além de as EAs serem mais comuns na fase avançada da doença. Nesse contexto, poder-se-ia monitorar o comportamento da função pulmonar por algum tempo, e a introdução da medicação dar-se-ia assim que detectada alguma deterioração. Essa é uma questão polêmica, no momento sem resposta definitiva, ficando a critério do clínico e do paciente a tomada conjunta de decisão. Finalmente, devido aos critérios de exclusão utilizados pelos estudos, a real efetividade das novas medicações para pacientes com doença muito avançada também não está determinada.

TRATAMENTO SINTOMÁTICO

Tosse

A tosse é um sintoma bastante frequente e seu controle pode se tornar difícil nos pacientes com FPI,

contribuindo de modo significativo para a piora da qualidade de vida. Ela pode estar relacionada ao refluxo gastroesofágico (RGE); porém, na maioria das vezes, é secundária à própria FPI, sendo mais comum nos indivíduos com doença mais avançada.⁽⁶⁾

O tratamento empírico do RGE pode levar à melhora da tosse em alguns casos. Poucas opções estão disponíveis para o tratamento da tosse relacionada à doença propriamente dita, quando antitussígenos tradicionais, como a codeína, falham. Apesar da ausência de efeito sobre a evolução da doença, corticosteroides (prednisona, 20-30 mg/dia) podem promover alívio desse sintoma.^(1,6) Um estudo randomizado demonstrou que a talidomida (50-100 mg/dia v.o.), um derivado do ácido glutâmico, determina uma melhora da tosse e da qualidade de vida em pacientes com FPI. Contudo, a referida droga ainda não está legalmente aprovada para esse uso no nosso meio.⁽³⁸⁾ Há sugestões que a gabapentina (300-1.800 mg/dia) também poderá se mostrar útil para o tratamento dessa condição.⁽³⁹⁾

Dispneia

A dispneia progressiva é bastante comum nos pacientes com FPI, relacionando-se com pior qualidade de vida e maior risco de depressão e de óbito; frequentemente é de difícil controle.⁽⁴⁰⁾ A origem da dispneia na FPI envolve a própria evolução da doença, além da contribuição de outros fatores, como depressão, ansiedade e fraqueza muscular. Apesar das evidências limitadas, morfina v.o., geralmente em baixas doses (até 20 mg/dia), pode ser utilizada em casos selecionados, ajustando-se a ingestão de acordo com a resposta e com a presença de efeitos adversos, como sonolência e constipação intestinal.^(6,41) Para pacientes hipoxêmicos, a suplementação de oxigênio ao repouso ou durante o esforço pode determinar alívio da dispneia (Quadro 6). A reabilitação pulmonar também pode contribuir para a redução do grau de dispneia.⁽⁴²⁾

Depressão e ansiedade

Muitos pacientes com FPI apresentam sintomas de depressão e ansiedade, que devem ser rotineiramente pesquisados nessa população. A prevalência de depressão varia entre 25% e 50% dos pacientes com FPI, relacionando-se com maior grau de dispneia e maior limitação funcional.⁽⁴²⁾ A ansiedade ocorre em torno de 30-40% dos casos, associando-se também com maior intensidade de dispneia.⁽⁴²⁾ Nesse contexto, apesar da ausência de estudos robustos comprobatórios, a abordagem da dispneia pode determinar uma melhora dos sintomas de depressão e ansiedade. Pode-se considerar ainda a realização de acompanhamento psicológico e a utilização de agentes ansiolíticos e antidepressivos.

RECONHECIMENTO DE COMORBIDADES

Algumas comorbidades têm sido identificadas com muita frequência em pacientes com FPI. A explicação para isso pode residir, pelo menos em parte, no fato

de que pacientes com FPI são idosos e comumente ex-fumantes. Nesse contexto, a identificação e o tratamento de comorbidades poderão contribuir para a melhora da qualidade de vida e mesmo da sobrevivência.

RGE

A descrição de uma relação entre a FPI e eventos de microaspiração de conteúdo gástrico não é recente e vem sendo reforçada por dados biológicos e clínicos.⁽⁴³⁾ Substâncias presentes no conteúdo gástrico, como a pepsina, já foram encontradas em níveis elevados em amostras de lavado broncoalveolar de pacientes com EA da FPI.⁽⁴³⁾ A presença de hérnia de hiato em estudos tomográficos do tórax parece ser mais frequente em FPI do que em outras doenças pulmonares, como asma e DPOC. A presença de refluxo ácido detectado através de monitorização do pH também foi frequente em estudos de duas diferentes coortes. Inicialmente, em 65 pacientes com FPI, foi relatada a presença de refluxo ácido em 87% daqueles pacientes, frequência mais elevada que nos controles com asma utilizados no estudo.⁽⁴⁴⁾ Em outra investigação, foi relatada a frequência de 94% de refluxo ácido em pacientes com FPI comparada com 50% em pacientes com outras doenças intersticiais que serviram como controle.⁽⁴⁵⁾ Contudo, naqueles dois estudos,^(44,45) apenas 47% e 25% dos pacientes com FPI, respectivamente, apresentaram sintomas clássicos sugestivos de RGE. Esses dados reforçam que os sintomas de RGE não devem ser usados como ferramenta de rastreamento.

Não existem ensaios clínicos controlados avaliando os efeitos do tratamento do refluxo em pacientes com FPI. Em uma pequena série de 4 pacientes com FPI e RGE tratados com inibidores de bomba de prótons (IBP) ou funduplicatura gástrica, observou-se estabilização da função pulmonar.⁽⁴⁶⁾ Resultados semelhantes foram encontrados em uma série de pacientes com FPI aguardando transplante pulmonar e que realizaram funduplicatura para o tratamento de RGE sintomático.⁽⁴⁷⁾ A análise dos dados dos grupos placebo de três ensaios clínicos em FPI mostrou que o uso das medicações antiácidas com IBP ou antagonistas de receptores H_2 por 30 semanas se associou a menor ritmo de redução da CVF e menor frequência de EAs.⁽⁴⁸⁾ Em um estudo retrospectivo com 204 pacientes acompanhados em dois centros médicos nos EUA, tanto o uso de medicações antirrefluxo como a realização de funduplicatura gástrica cursaram com aumento significativo da sobrevivência.⁽⁴⁹⁾

Mesmo que ainda sejam necessários ensaios clínicos bem desenhados e controlados para responder adequadamente a essa questão, o uso de IBP e/ou antagonistas de receptores H_2 parece ser benéfico para pacientes com FPI, mesmo na ausência de sintomas. O mesmo parece ser verdade para o procedimento de funduplicatura gástrica em casos selecionados. Devido a isso, a atualização de 2015 das sociedades ATS/ERS/JRS/ALAT reafirma a recomendação já feita em 2011 para o tratamento rotineiro do RGE em pacientes com FPI.⁽³⁶⁾

Câncer de pulmão

Pacientes com FPI apresentam um risco mais elevado de apresentar carcinoma de pulmão que a população geral. Em um estudo com 890 pacientes com diagnóstico de FPI, foi relatado um risco 7,31 vezes maior nesses pacientes que em indivíduos da população geral, independentemente da história de tabagismo.⁽⁵⁰⁾ Os fatores etiopatogênicos dessa associação ainda não estão perfeitamente estabelecidos, e a detecção radiológica pode ser dificultada pelas anormalidades fibróticas previamente existentes. A coexistência dessas entidades interfere no tratamento de ambas, com risco de complicações operatórias, exacerbações e toxicidade pulmonar por uso de medicamentos e por radioterapia.

Distúrbios do sono

Pacientes com FPI podem apresentar dessaturação durante o sono, independentemente da presença de apneia obstrutiva do sono (AOS). A qualidade do sono nesse grupo de pacientes pode ser prejudicada pela presença de RGE, tosse noturna, uso de medicações, ou mesmo AOS.⁽⁵¹⁾ Pacientes portadores de FPI apresentam ainda pior qualidade do sono, maior frequência de AOS e dessaturação noturna que indivíduos saudáveis da mesma faixa etária.

Em um estudo, o diagnóstico de AOS foi confirmado por polissonografia em 88% dos pacientes com FPI, a maior parte deles com doença moderada ou grave.⁽⁵²⁾ Investigações adicionais foram feitas sobre o uso de *continuous positive airway pressure* (CPAP, pressão positiva contínua nas vias aéreas) noturna em pacientes com diagnóstico recente de FPI e AOS moderada ou grave.⁽⁵³⁾ Os resultados foram analisados com os sujeitos divididos entre pacientes com boa ou com má aceitação ao tratamento. Os dois grupos exibiram melhoras de qualidade de vida e do sono, com menor intensidade nos indivíduos com má aceitação. Adicionalmente, os pacientes com boa aceitação ao tratamento apresentaram sobrevida maior do que os do outro grupo ao longo do período de avaliação. Por tudo isso, a AOS deve ser ativamente pesquisada e, quando indicado, o tratamento com CPAP deve ser introduzido.

Hipertensão pulmonar

A hipertensão pulmonar é uma complicação bem reconhecida em pacientes com FPI, particularmente nas fases avançadas da doença. Em pacientes aguardando transplante pulmonar, a prevalência é de 46,1%.⁽⁵⁴⁾ Na maioria das vezes, o grau da hipertensão é moderada; porém, em aproximadamente 9% dos casos, ela pode ser grave (pressão média da artéria pulmonar ≥ 35 mmHg ou essa pressão ≥ 25 mmHg com índice cardíaco < 2 l/min/m²).

Níveis elevados de hipertensão pulmonar estão associados com pior sobrevida.^(1,6) Ensaios clínicos que empregaram medicações para redução da hipertensão pulmonar em pacientes com FPI não atingiram os seus desfechos primários.^(55,56) Apesar disso, em um estudo, o uso de sildenafila esteve associado com melhora da PaO₂, DLCO, intensidade da dispneia e qualidade de

vida.⁽⁵⁵⁾ Uma análise *post hoc* dos dados do último estudo sugere que a droga poderia ser mais efetiva em pacientes com evidências ecocardiográficas de disfunção sistólica do ventrículo direito.⁽⁵⁷⁾ Embora no momento não haja fortes evidências que apoiem o uso rotineiro de medicações para reduzir a hipertensão pulmonar em pacientes com FPI, a questão não parece estar completamente esclarecida.

Enfisema pulmonar

A FPI e o enfisema compartilham o tabagismo como fator de risco, e a prevalência de enfisema em pacientes com FPI varia entre 30% e 55%. Embora já descrita em anos anteriores, persiste o debate se essa seria uma entidade clínica específica, com base genética distinta, ou uma coincidência em pacientes tabagistas.⁽⁵⁸⁾ A maioria dos indivíduos é do sexo masculino, com preservação dos volumes pulmonares e importante redução da DLCO. Pacientes com a combinação FPI e enfisema exibem um prognóstico pior do que pacientes com FPI isolada. Neles, a frequência de hipertensão pulmonar é maior e cursa com maior influência na sobrevida que a redução dos volumes pulmonares.^(12,59) A condução terapêutica específica para esses pacientes ainda é incerta pela falta de dados na literatura, baseando-se na suplementação de oxigênio, cessação do tabagismo e medidas gerais.

Doenças cardiovasculares

O risco de aparecimento de doenças cardiovasculares parece ser maior em pacientes com FPI.^(1,6) Um estudo que avaliou 920 pacientes com FPI demonstrou riscos elevados de angina, trombose venosa profunda e eventos coronarianos agudos antes do diagnóstico.⁽⁶⁰⁾ Após o diagnóstico, trombose venosa profunda e doença coronariana aguda apresentaram riscos relativos especialmente elevados (3,39 e 3,14, respectivamente). Portanto, a avaliação regular de eventos cardiovasculares e tromboembólicos deve fazer parte da condução de pacientes com FPI, tanto na fase estável como nas EAs.

TRATAMENTOS NÃO MEDICAMENTOSOS

Educação

É fundamental que o paciente e seus familiares sejam continuamente informados sobre diversos aspectos da doença, incluindo fisiopatologia, sintomas, evolução, tratamento, incluindo medidas paliativas, para a melhora de qualidade de vida e do prognóstico. Adicionalmente, quando pertinentes, questões relativas à terminalidade da vida devem ser abordadas. Nesse contexto, para o manejo mais adequado, preferências e crenças do paciente devem ser valorizadas e discutidas com os profissionais que o acompanham.

Vacinação

Não há estudos que tenham avaliado o impacto da utilização de vacinas especificamente em pacientes com FPI. Entretanto, recomenda-se a aplicação das vacinas

contra influenza (anualmente) e antipneumocócica nessa população.⁽⁶⁾

Suplementação de oxigênio

A hipoxemia é um evento bastante comum nos pacientes com FPI, e muitos necessitarão de oxigênio suplementar durante a evolução da doença. Todos os pacientes deverão ser periodicamente avaliados quanto à ocorrência de hipoxemia ao repouso e durante o esforço.^(1,6) Apesar da ausência de estudos randomizados que tenham avaliado o impacto da suplementação de oxigênio na mortalidade em pacientes com FPI, recomenda-se sua utilização nas situações listadas no Quadro 6.

Sugere-se utilizar fluxo de oxigênio para se manter a SpO_2 entre 90% e 92%, podendo-se observar inclusive melhora do desempenho aos esforços. Foi demonstrado que a necessidade de suplementação de oxigênio se relaciona ao prognóstico, de modo que quanto maior o fluxo de oxigênio necessário ao repouso, menor a sobrevida.^(1,6) Recomenda-se avaliar ainda a necessidade de suplementação de oxigênio durante viagens aéreas.

Reabilitação pulmonar

A limitação ao exercício de grau variado é frequentemente observada nos pacientes com FPI, apresentando múltiplas causas, que atuam de maneira isolada ou combinada, como alterações nas trocas gasosas, limitações ventilatórias, hipertensão pulmonar e disfunções da musculatura periférica. Um programa de reabilitação pulmonar (RP) envolve treinamento aeróbico e melhora da força muscular, além de educação sobre a doença, orientação nutricional e suporte psicossocial. Apesar do número limitado de estudos robustos que avaliaram o impacto da RP em pacientes com FPI, a RP pode produzir redução do grau de dispneia e melhora da qualidade de vida, assim como aumento do tempo de exercício e da distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos nesses pacientes.⁽⁶¹⁾ Um estudo recente demonstrou que os benefícios da RP podem ser mantidos a longo prazo, trazendo a perspectiva de se realizar essa intervenção terapêutica por períodos mais prolongados nessa população.⁽⁶²⁾ Portanto, recomenda-se a realização de RP nos pacientes com FPI, com duração de pelo menos 12 semanas, exceto quando houver alguma contraindicação. Trata-se de um procedimento seguro e com baixo risco de eventos adversos nesse grupo de pacientes.

Na indisponibilidade de acesso a um programa formal de RP, os pacientes podem ser estimulados

Quadro 6. Indicações do uso de oxigenoterapia em pacientes com fibrose pulmonar idiopática.

• $\text{PaO}_2 \leq 55 \text{ mmHg}$ e/ou $\text{SpO}_2 \leq 88\%$ em repouso
• $\text{PaO}_2 = 56\text{-}59 \text{ mmHg}$ e/ou $\text{SpO}_2 = 89\%$, em repouso, se evidência de hipertensão pulmonar e/ou hematócrito $> 55\%$
• Durante os esforços ou durante o sono, na presença de $\text{SpO}_2 \leq 88\%$ nessas situações

a realizarem caminhadas com duração entre 20 e 30 minutos, por pelo menos três vezes por semana, com suplementação de oxigênio quando necessário.

Transplante pulmonar

O transplante pulmonar é uma alternativa de tratamento que proporciona um aumento da sobrevida aos pacientes com FPI.^(1,6) Em função da progressão rápida que ocorre em grande parte dos pacientes, pela idade avançada e pelas comorbidades associadas, a FPI é a doença que determina a maior taxa de mortalidade entre os pacientes em lista de espera para transplante

Quadro 7. Indicações e contraindicações para transplante pulmonar em pacientes com fibrose pulmonar idiopática.

Indicações
• Idade inferior a 65 anos • DLCO abaixo de 40% do previsto • Queda da CVF de, pelo menos, 10% e/ou queda da DLCO de, pelo menos, 15% e/ou queda de, pelo menos, 50 m na DTC6 em intervalo de 6 meses • Queda da SpO_2 abaixo de 88% e/ou DTC6 menor que 250 m • Surgimento de hipertensão pulmonar secundária
Contraindicações relativas
• Idade maior que 65 anos • Obesidade grau I (IMC de 30-35 kg/m^2) • Má nutrição (IMC $< 20 \text{ kg/m}^2$) • Osteoporose grave e sintomática • Ventilação mecânica • Colonização ou infecção por micro-organismos resistentes • Infecção por <i>Burkholderia cepacia</i> • Comorbidades como hipertensão arterial sistêmica e diabetes mellitus (o transplante pode ser realizado se essas situações estiverem controladas)
Contraindicações absolutas
• Neoplasia nos últimos 5 anos • Disfunção importante em outro órgão: rim, fígado, coração e cérebro • Doença arterial coronariana não passível de correção • Tuberculose ativa • Infecção por HIV • Infecção pulmonar crônica que não pode ser tratada • Deformidade importante da coluna ou da parede torácica • $\text{IMC} \geq 35 \text{ kg/m}^2$ • Histórico de não aderência a tratamento • Distúrbio psiquiátrico não controlado • Ausência de suporte social • Estado funcional ruim, sem potencial para reabilitação • Abuso de substâncias, como álcool, tabaco e drogas

DTC6: distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos.

Quadro 8. Tratamento contemporâneo da fibrose pulmonar idiopática.

Tratamento da doença pulmonar	Nintedanibe v.o., 150 mg a cada 12 h ou pirfenidona v.o., 801 mg a cada 8 h
Tratamento do refluxo gastroesofágico	Deve ser realizado mesmo na ausência de sintomas digestivos: inibidores da bomba de prótons e/ou antagonistas de receptores H ₂ ; em casos selecionados, funduplicatura gástrica
Tratamento da tosse	Antitussígenos tradicionais (levodropropizina, codeína, etc.); talidomida (50-100 mg/dia v.o.); gabapentina (300-1.800 mg/dia v.o.); corticosteroides (prednisona, 20-30 mg/dia)
Medidas gerais	Educação sobre a doença; abandono do tabagismo; reabilitação pulmonar; oxigenoterapia (quando indicada); e vacinação contra influenza e pneumococos
Atenção às comorbidades	Ansiedade e depressão; câncer de pulmão; apneia obstrutiva do sono; hipertensão pulmonar; e doenças cardiovasculares
Tratamento paliativo da dispneia	Em casos avançados, morfina v.o.
Transplante de pulmão	Para casos selecionados

pulmonar. Deve-se, portanto, estar atento ao momento correto de encaminhamento desses pacientes para avaliação por um centro de transplantes, uma vez que frequentemente ela acaba ocorrendo tardiamente. O ideal é que os pacientes sejam encaminhados para uma avaliação inicial no momento do diagnóstico de FPI, independentemente do grau de disfunção. As indicações e contraindicações do transplante pulmonar para pacientes com FPI estão listadas no Quadro 7.^(6,63)

A sobrevida dos pacientes com FPI submetidos a transplante de pulmão fica em torno de 50% em 5 anos, com mediana de 4,5 anos, sendo pior que a observada em indivíduos submetidos a transplante por outras doenças pulmonares.

Apesar de o transplante de pulmão ser uma opção que melhora o prognóstico dos pacientes com FPI, o número de procedimentos realizados em nosso meio é limitado e não atende toda a demanda necessária, uma vez que existem poucos centros de referência capazes de realizá-los, associado ao fato de o número de doadores ainda ser bastante restrito.

EXACERBAÇÕES AGUDAS

Episódios de EA da FPI correspondem a um agravamento agudo (inferior a 30 dias) das condições clínicas do paciente, representado por aumento da dispneia e maior necessidade de suplementação de oxigênio, associado ao surgimento de novas imagens pulmonares na TCAR (imagens em vidro fosco ou consolidações pulmonares bilaterais sob um padrão tomográfico anterior de PIU).^(1,6,64) Condições clínicas como insuficiência cardíaca, tromboembolismo pulmonar, pneumotórax e infecção devem ser afastadas. O quadro deve corresponder a uma exacerbação idiopática da doença, sem causa conhecida. Essa agudização idiopática está associada com um aumento da mortalidade, já tendo sido descrita em até 85% dos casos.^(1,6,64)

A incidência da EA é pouco conhecida, em decorrência da falta de uma definição consensual e pelo fato de que, em geral, os estudos que avaliam essa condição são retrospectivos. O tempo de diagnóstico da FPI

pode estar associado a um maior risco de EA. Já foi relatado que a proporção de pacientes que apresentam EAs no primeiro ano de doença após o diagnóstico é inferior àquela observada no terceiro ano de doença.

Os fatores de risco identificados como associados à EA incluem CVF < 72% do previsto, DLCO < 62%, nunca ter sido fumante e presença de hipertensão arterial pulmonar.⁽⁶⁰⁾ Doenças mais extensas na TCAR possuem um maior risco de mortalidade por EA em 3 meses em comparação a doenças mais limitadas. Uma revisão sistemática demonstrou que o risco de óbito por EA em 1 mês é de 60% e, em 3 meses, é de 67%. Após um quadro de EA, pacientes com FPI sobrevivem, em média, 2,2 meses.

A etiologia das EAs é desconhecida. É possível que sejam desencadeadas por uma súbita aceleração da doença fibrótica subjacente, infecção de etiologia não reconhecida, infecção viral, procedimentos cirúrgicos torácicos e extratorácicos, realização de broncoscopia ou presença de microaspirações de conteúdo gastroesofágico.

O achado mais comum na TCAR é o aparecimento de novas imagens de opacidades do tipo vidro fosco sobrepostas a infiltrado intersticial reticular e faveolamento pré-existent. O padrão de distribuição das opacidades parece estar associado com o prognóstico, cursando com melhor evolução quando pequenas e mais periféricas e com pior desfecho quando difusas e multifocais. Na histologia encontra-se dano alveolar difuso sobreposto ao padrão PIU. Tem sido descrito também um padrão de organização pneumônica criptogênica e lesão aguda pulmonar inespecífica sem membrana hialina.

O tratamento das EAs ainda está envolto em muitas incertezas. Não existem estudos duplo-cegos, controlados e randomizados sobre o tema. Diretrizes de sociedades especializadas recomendam o emprego de corticosteroides e cuidados clínicos intensivos. Essa recomendação, fraca, foi baseada em artigos com baixa qualidade de evidência e não especifica doses,

duração do tratamento e via de administração das medicações.^(1,6,64)

Outras propostas terapêuticas têm sido estudadas, como a hemoperfusão direta com polimixina B em coluna fibra imobilizada, rituximabe ou trombomodulina, além do controle do RGE.⁽⁶⁵⁾

Apesar da falta de claras evidências clínicas, o uso dos corticosteroides se apoia no tipo de lesão pulmonar que acontece na EA. A opção mais frequente são pulsos de metilprednisolona, na dose de 1,0 g por 3 dias consecutivos. Entretanto, a experiência clínica sugere que, em algumas situações, doses menores podem se mostrar igualmente efetivas. Na impossibilidade da realização de broncoscopia ou de se descartar completamente a presença de infecção, a maioria dos clínicos tende a também empregar antibioticoterapia de largo espectro previamente ou simultaneamente ao uso de corticosteroides.

PERSPECTIVAS

Um número substancial de progressos vem ocorrendo no campo da FPI nas últimas décadas. Pela primeira vez, há um conjunto de conhecimentos e disponibilidade de moléculas capazes de claramente influenciar de forma positiva a história natural da moléstia (Quadro 8). Além disso, diversas indústrias farmacêuticas dedicam-se atualmente ao desenvolvimento de novas opções terapêuticas para uma doença até recentemente considerada órfã. É sabido que vários estudos em fase II e III envolvendo novas moléculas, inclusive agentes

imunobiológicos, estão em andamento, o que é um fato muito alvissareiro.

Podemos então supor que, nas próximas décadas, serão observados aumentos significativos na sobrevida de pacientes com FPI, o que fará crescer o número de pacientes em acompanhamento por essa doença nos centros de atendimento médico especializados.

Apesar desses avanços, um número substancial de necessidades e desafios ainda persiste, entre eles: (i) promoção do aumento de conhecimento acerca da doença no meio médico e na sociedade como um todo; (ii) desenvolvimento de métodos diagnósticos para a doença em fase inicial; (iii) melhor entendimento das bases genéticas da moléstia e do seu modo de interação com agentes ambientais; (iv) caracterização dos dados de incidência, prevalência e padrão de distribuição da doença nas diferentes partes do mundo; (v) agilização, por parte das agências governamentais, dos processos de aprovação para o uso clínico de drogas com eficácia realmente comprovada; e (vi) garantia de acesso democrático e universal a formas de tratamento medicamentoso e não medicamentoso para os indivíduos acometidos.

É de se supor que a luta contra a FPI só será ganha com uma ampla coalizão de esforços, envolvendo cientistas básicos, pesquisadores clínicos, médicos, empresas farmacêuticas, associações representativas de pacientes e familiares e, em muitos países, o imprescindível apoio governamental.

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. Kavano-Dourado L, Kairalla RA. Usual interstitial pneumonia: a pattern or a disease? A reflection upon the topic. *J Bras Pneumol*. 2013;39(1):111-2. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132013000100017>
3. Wells AU. The revised ATS/ERS/JRS/ALAT diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis (IPF)—practical implications. *Respir Res*. 2013;14 Suppl 1:S2.
4. King TE Jr, Tooze JA, Schwarz MI, Brown KR, Cherniack RM. Predicting survival in idiopathic pulmonary fibrosis: scoring system and survival model. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(7):1171-81. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.164.7.2003140>
5. Martinez FJ, Safrin S, Weycker D, Starko KM, Bradford WZ, King TE Jr, et al. The clinical course of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Intern Med*. 2005;142(12 Pt 1):963-7. http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-142-12_Part_1-200506210-00005
6. Baldi BG, Pereira CA, Rubin AS, Santana AN, Costa AN, Carvalho CR, et al. Highlights of the Brazilian Thoracic Association guidelines for interstitial lung diseases. *J Bras Pneumol*. 2012;38(3):282-91. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132012000300002>
7. Fischer A. Interstitial lung disease in suggestive forms of connective tissue disease. *J Bras Pneumol*. 39(6): 641-43. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132013000600001>
8. Morell F, Villar A, Montero MÁ, Mu-oz X, Colby TV, Pipvath S, et al. Chronic hypersensitivity pneumonitis in patients diagnosed with idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective case-cohort study. *Lancet Respir Med*. 2013;1(9):685-94. [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(13\)70191-7](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(13)70191-7)
9. Cardoso J, Carvalho I. The value of family history in the diagnosis of hypersensitivity pneumonitis. *J Bras Pneumol*. 2014;40(2):183-7. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132014000200013>
10. Pajares V, Puzo C, Castillo D, Lerma E, Montero MA, Ramos-Barbón D, et al. Diagnostic yield of transbronchial cryobiopsy in interstitial lung disease: a randomized trial. *Respirology*. 2014;19(6):900-6. <http://dx.doi.org/10.1111/resp.12322>
11. Cottin V, Cordier JF. Velcro crackles: the key for early diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis? *Eur Respir J*. 2012;40(3):519-21. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00001612>
12. Dias OM, Baldi BG, Costa AN, Carvalho CR. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: an increasingly recognized condition. *J Bras Pneumol*. 2014;40(3):304-12. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132014000300014>
13. Selman M, King TE, Pardo A; American Thoracic Society; European Respiratory Society; American College of Chest Physicians. Idiopathic pulmonary fibrosis: prevailing and evolving hypotheses about its pathogenesis and implications for therapy. *Ann Intern Med*. 2001;134(2):136-51. <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-134-2-200101160-00015>
14. American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS). *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(2 Pt 1):646-64.
15. Richeldi L, Davies HR, Ferrara G, Franco F. Corticosteroids for idiopathic pulmonary fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(3):CD002880. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.cd002880>
16. 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>
17. Ziesche R, Hofbauer E, Wittmann K, Petkov V, Block LH. A preliminary study of long-term treatment with interferon gamma-1b and low-

- dose prednisolone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 1999;341(17):1264-9. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199910213411703>
18. Raghu G, Brown KK, Bradford WZ, Starko K, Noble PW, Schwartz DA, et al. A placebo-controlled trial of interferon gamma-1b in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2004;350(2):125-33. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa030511>
 19. King TE Jr, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Hormel P, Lancaster L, et al. Effect of interferon gamma-1b on survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (INSPIRE): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2009;374(9685):222-8. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60551-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60551-1)
 20. Demedts M, Behr J, Buhl R, Costabel U, Dekhuijzen R, Jansen HM, et al. High-dose acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2005;353(21):2229-42. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa042976>
 21. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network, Martinez FJ, de Andrade JA, Anstrom KJ, King TE Jr, Raghu G. Randomized trial of acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2014;370(22):2093-101. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1401739>
 22. Iyer SN, Wild JS, Schiedt MJ, Hyde DM, Margolin SB, Giri SN. Dietary intake of pirfenidone ameliorates bleomycin-induced lung fibrosis in hamsters. *J Lab Clin Med.* 1995;125(6):779-85.
 23. Carter NJ. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Drugs.* 2011;71(13):1721-32. <http://dx.doi.org/10.2165/11207710-000000000-00000>
 24. Raghu G, Johnson WC, Lockhart D, Mageto Y. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with a new antifibrotic agent, pirfenidone: results of a prospective, open-label Phase II study. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159(4 Pt 1):1061-9. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.159.4.9805017>
 25. Nagai S, Hamada K, Shigematsu M, Taniyama M, Yamauchi S, Izumi T. Open-label compassionate use one year-treatment with pirfenidone to patients with chronic pulmonary fibrosis. *Intern Med.* 2002;41(12):1118-23. <http://dx.doi.org/10.2169/internalmedicine.41.1118>
 26. Azuma A, Nukiwa T, Tsuboi E, Suga M, Abe S, Nakata K, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171(9):1040-7. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200404-571OC>
 27. Taniguchi H, Ebina M, Kondoh Y, Ogura T, Azuma A, Suga M, et al. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* 2010;35(4):821-9. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00005209>
 28. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Glassberg MK, Kardatzke D, et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomized trials. *Lancet.* 2011;377(9779):1760-9. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60405-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60405-4)
 29. King TE Jr, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, Fagan EA, 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. Erratum in: *N Engl J Med.* 2014;371(12):1172. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1402582>
 30. Hilberg F, Roth GJ, Krssak M, Kautschitsch S, Sommergruber W, Tentsch-Grunt U, et al. BIBF 1120: triple angiokinase inhibitor with sustained receptor blockade and good antitumor efficacy. *Cancer Res.* 2008;68(12):4774-82. <http://dx.doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-07-6307>
 31. Rashdan S, Hanna N. Nintedanib for the treatment of non-small-cell lung cancer. *Expert Opin Pharmacother.* 2014;15(5):729-39. <http://dx.doi.org/10.1517/14656566.2014.897695>
 32. Wollin L, Wex E, Pautsch A, Schnapp G, Hostettler KE, Stowasser S, et al. Mode of action of nintedanib in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* 2015;45(5):1434-45. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00174914>
 33. Richeldi L, Costabel U, Selman M, Kim DS, Hansell DM, Nicholson AG, et al. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2011;365(12):1079-87. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1103690>
 34. 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. Erratum in: *N Engl J Med.* 2015;373(8):782. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1402584>
 35. Karimi-Shah BA, Chowdhury BA. Forced vital capacity in idiopathic pulmonary fibrosis—FDA review of pirfenidone and nintedanib. *N Engl J Med.* 2015;372(13):1189-91. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMp1500526>
 36. Raghu G, Rochwerf B, Zhang Y, Garcia CA, Azuma A, Behr J, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline: Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. An update of the 2011 clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;192(2):e3-e19. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201506-1063ST>
 37. Ogura T, Taniguchi H, Azuma A, Inoue Y, Kondoh Y, Hasegawa Y, et al. Safety and pharmacokinetics of nintedanib and pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* 2015;45(5):1382-92. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00198013>
 38. Horton MR, Santopietro V, Mathew L, Horton KM, Polito AJ, Liu MC, et al. Thalidomide for the treatment of cough in idiopathic pulmonary fibrosis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2012;157(6):398-406. <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-157-6-201209180-00003>
 39. Inoue K, Takano H. Gabapentin for refractory chronic cough. *Lancet.* 2013;381(9867):623. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60338-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60338-4)
 40. Ryerson CJ, Donesky D, Pantilat SZ, Collard HR. Dyspnea in idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review. *J Pain Symptom Manage.* 2012;43(4):771-82. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2011.04.026>
 41. Allen S, Raut S, Woollard J, Vassallo M. Low dose diamorphine reduces breathlessness without causing a fall in oxygen saturation in elderly patients with end-stage idiopathic pulmonary fibrosis. *Palliat Med.* 2005;19(2):128-30. <http://dx.doi.org/10.1191/0269216305pm9980a>
 42. Holland AE, Fiore JF Jr, Bell EC, Goh N, Westall G, Symons K, et al. Dyspnoea and comorbidity contribute to anxiety and depression in interstitial lung disease. *Respirology.* 2014;19(8):1215-21. <http://dx.doi.org/10.1111/resp.12360>
 43. Lee JS. The role of gastroesophageal reflux and microaspiration in idiopathic pulmonary fibrosis. *Clin Pulm Med.* 2014;21(2):81-85. <http://dx.doi.org/10.1097/CPM.0000000000000031>
 44. Raghu G, Freudenberger TD, Yang S, Curtis JR, Spada C, Hayes J, et al. High prevalence of abnormal acid gastro-oesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* 2006;27(1):136-42. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.06.00037005>
 45. Tobin RW, Pope CE 2nd, Pellegrini CA, Emond MJ, Sillery J, Raghu G. Increased prevalence of gastroesophageal reflux in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158(6):1804-8. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.158.6.9804105>
 46. Raghu G, Yang ST, Spada C, Hayes J, Pellegrini CA. Sole treatment of acid gastroesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis: a case series. *Chest.* 2006;129(3):794-800. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.129.3.794>
 47. Linden PA, Gilbert RJ, Yeap BY, Boyle K, Deykin A, Jaklitsch MT, et al. Laparoscopic fundoplication in patients with end-stage lung disease awaiting transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006;131(2):438-46. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtcvs.2005.10.014>
 48. Lee JS, Collard HR, Anstrom KJ, Martinez FJ, Noth I, Roberts RS, et al. Anti-acid treatment and disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis: an analysis of data from three randomized controlled trials. *Lancet Respir Med.* 2013;1(5):369-76. [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(13\)70105-X](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(13)70105-X)
 49. Lee JS, Ryu JH, Elicker BM, Lydell CP, Jones KD, Wolters PJ, et al. Gastroesophageal reflux therapy is associated with longer survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184(12):1390-4. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201101-0138OC>
 50. Hubbard R, Venn A, Lewis S, Britton J. Lung cancer and cryptogenic fibrosing alveolitis. A population-based cohort study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161(1):5-8. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.161.1.9906062>
 51. Troy LK, Corte TJ. Sleep disordered breathing in interstitial lung disease: A review. *World J Clin Cases.* 2014;2(12):828-34. <http://dx.doi.org/10.12998/wjcc.v2.i12.828>
 52. Lancaster H, Mason WR, Parnell JA, Rice TW, Loyd JE, Milstone AP, et al. Obstructive sleep apnea is common in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest.* 2009;136(3):772-8. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.08-2776>
 53. Mermigis C, Bouloukaki I, Antoniou K, Papadogiannis G, Giannarakis I, Varouchakis G, et al. Obstructive sleep apnea should be treated in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Sleep Breath.* 2015;19(1):385-91. <http://dx.doi.org/10.1007/s11325-014-1033-6>
 54. Shorr AF, Wainright JL, Cors CS, Lettieri CJ, Nathan SD. Pulmonary hypertension in patients with pulmonary fibrosis awaiting lung transplant. *Eur Respir J.* 2007;30(4):715-21. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00107206>

55. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network, Zisman DA, Schwarz M, Anstrom KJ, Collard HR, Flaherty KR, et al. A controlled trial of sildenafil in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2014;190(2):208-17. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1002110>
56. Corte TJ, Keir GJ, Dimopoulos K, Howard L, Corris PA, Parfitt L, et al. Bosentan in pulmonary hypertension associated with fibrotic idiopathic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;190(2):208-17. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201403-0446OC>
57. Han MK, Bach DS, Hagan PG, Yow E, Flaherty KR, Toews GB, et al. Sildenafil preserves exercise capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and right-sided ventricular dysfunction. *Chest*. 2013;143(6):1699-708. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.12-1594>
58. Fell CD. Idiopathic pulmonary fibrosis: phenotypes and comorbidities. *Clin Chest Med*. 2012;33(1):51-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccm.2011.12.005>
59. Mejia M, Carrillo G, Rojas-Serrano J, Estrada A, Suárez T, Alonso D, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis and emphysema: decreased survival associated with severe pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2009;136(1):10-5. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.08-2306>
60. Hubbard RB, Smith C, Le Jeune I, Gribbin J, Fogarty AW. The association between idiopathic pulmonary fibrosis and vascular disease: a population-based study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178(12):1257-61. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200805-725OC>
61. Dowman L, Hill CJ, Holland AE. Pulmonary rehabilitation for interstitial lung disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;10:CD006322. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.cd006322.pub3>
62. Ryerson CJ, Cayou C, Topp F, Hilling L, Camp PG, Wilcox PG, et al. Pulmonary rehabilitation improves long-term outcomes in interstitial lung disease: a prospective cohort study. *Respir Med*. 2014;108(1):203-10. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2013.11.016>
63. Weill D, Benden C, Corris PA, Dark JH, Davis RD, Keshavjee S, et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014—an update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2015;34(1):1-15. <http://dx.doi.org/10.1016/j.healun.2014.06.014>
64. Collard HR, Moore BB, Flaherty KR, Brown KK, Kaner RJ, King TE Jr, et al. Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(7):636-43. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200703-463PP>
65. Juarez MM, Chan AL, Norris AG, Morrissey BM, Albertson TE. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis—a review of current and novel pharmacotherapies. *J Thorac Dis*. 2015;7(3):499-519.
66. Raghu G, Brown KK, Costabel U, Cottin V, du Bois RM, Lasky JA, et al. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with etanercept: an exploratory, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178(9):948-55. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200709-1446OC>
67. King TE Jr, Behr J, Brown KK, du Bois RM, Lancaster L, de Andrade JA, et al. BUILD-1: a randomized placebo-controlled trial of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177(1):75-81. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200705-732OC>
68. Daniels CE, Lasky JA, Limper AH, Mieras K, Gabor E, Schroeder DR, et al. Imatinib treatment for idiopathic pulmonary fibrosis: Randomized placebo-controlled trial results. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181(6):604-10. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200906-0964OC>
69. King TE Jr, Brown KK, Raghu G, du Bois RM, Lynch DA, Martinez F, et al. BUILD-3: a randomized, controlled trial of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(1):92-9. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201011-1874OC>
70. Malouf MA, Hopkins P, Snell G, Glanville AR; Everolimus in IPF Study Investigators. An investigator-driven study of everolimus in surgical lung biopsy confirmed idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology*. 2011;16(5):776-83. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1843.2011.01955.x>
71. Noth I, Anstrom KJ, Calvert SB, de Andrade J, Flaherty KR, Glazer C, et al. A placebo-controlled randomized trial of warfarin in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(1):88-95. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201202-0314OC>
72. Raghu G, Behr J, Brown KK, Egan JJ, Kawut SM, Flaherty KR, et al. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with ambrisentan: a parallel, randomized trial. *Ann Intern Med*. 2013;158(9):641-9. <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-158-9-201305070-00003>
73. Raghu G, Million-Rousseau R, Morganti A, Perchenet L, Behr J; MUSIC Study Group. Macitentan for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: the randomised controlled MUSIC trial. *Eur Respir J*. 2013;42(6):1622-32. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00104612>
74. Shulgina L, Cahn AP, Chilvers ER, Parfrey H, Clark AB, Wilson EC, et al. Treating idiopathic pulmonary fibrosis with the addition of co-trimoxazole: a randomised controlled trial. *Thorax*. 2013;68(2):155-62. <http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2012-202403>
75. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network, Martinez FJ, de Andrade JA, Anstrom KJ, King TE Jr, Raghu G. Randomized trial of acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2014;370(22):2093-101. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1401739>



Terapia inalatória em ventilação mecânica

Juçara Gasparetto Maccari¹, Cassiano Teixeira¹, Marcelo Basso Gazzana², Augusto Savi¹, Felipe Leopoldo Dexheimer-Neto¹, Marli Maria Knorst^{3,4}

1. Unidade de Terapia Intensiva Adulto, Hospital Moinhos de Vento, Porto Alegre (RS) Brasil.
2. Departamento de Pneumologia, Hospital Moinhos de Vento, Porto Alegre (RS) Brasil.
3. Serviço de Pneumologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.
4. Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS) Brasil.

Recebido: 24 fevereiro, 2015.

Aprovado: 29 junho, 2015.

Trabalho realizado na Unidade de Terapia Intensiva Adulto do Hospital Moinhos de Vento e no Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS) Brasil.

INTRODUÇÃO

Pacientes com doenças pulmonares obstrutivas, como DPOC e asma brônquica, frequentemente necessitam de suporte ventilatório com ventilação mecânica (VM) invasiva ou não invasiva (VNI), dependendo da gravidade da exacerbação. Muitos desses pacientes apresentam aumento da resistência das vias aéreas, com consequente obstrução ao fluxo expiratório, o que resulta em um aumento da *positive end-expiratory pressure* (PEEP, pressão expiratória final positiva), gerando auto-PEEP, fenômeno também conhecido como hiperinsuflação dinâmica. A presença de auto-PEEP gera um aumento do esforço ventilatório, contribuindo para a fadiga muscular nesses pacientes.⁽¹⁾ Desta maneira, o uso da VM com pressão positiva pode aliviar a disfunção ventilatória, melhorando o desfecho nos pacientes descompensados.⁽²⁾ O uso de broncodilatadores inalatórios pode reduzir significativamente a resistência das vias aéreas, contribuindo para a melhora da mecânica respiratória e da sincronia do paciente com o respirador.

O tratamento seletivo pulmonar e a elevada concentração de medicação nas vias aéreas são vantagens importantes do uso da terapia inalatória nesses pacientes. As propriedades farmacológicas conferidas pela via de administração incluem um início de ação mais rápido e poucos efeitos adversos sistêmicos. Porém, para melhor efetividade das drogas, há a necessidade de técnicas

RESUMO

Pacientes com doenças pulmonares obstrutivas frequentemente necessitam de suporte ventilatório através de ventilação mecânica invasiva ou não invasiva, dependendo da gravidade da exacerbação. O uso de broncodilatadores inalatórios pode reduzir significativamente a resistência das vias aéreas, contribuindo para a melhora da mecânica respiratória e da sincronia do paciente com o respirador. Apesar dos diversos estudos publicados, pouco se conhece sobre a eficácia dos broncodilatadores rotineiramente prescritos para pacientes em ventilação mecânica ou sobre sua distribuição pulmonar. Os agonistas beta-adrenérgicos e as drogas anticolinérgicas são os broncodilatadores inalatórios mais usados em UTIs. Muitos fatores podem influenciar no efeito das drogas broncodilatadoras, entre eles o modo ventilatório, a posição do espaçador no circuito, o tamanho do tubo, a formulação/dose da droga, a gravidade da doença e a sincronia do paciente. O conhecimento das propriedades farmacológicas das drogas broncodilatadoras e das técnicas adequadas para sua administração são fundamentais para otimizar o tratamento desses pacientes.

Descritores: Hiper-reatividade brônquica; Sistemas de liberação de medicamentos; Respiração artificial.

específicas de inalação e de uso frequente da medicação, já que a meia-vida das drogas também é reduzida.

Um estudo publicado recentemente avaliou a prática diária de prescrição de drogas inalatórias em 70 países.⁽²⁾ Dos 854 médicos intensivistas avaliados, 99% prescreviam aerossóis para pacientes em VM, incluindo VNI, sendo 43% exclusivamente por nebulização. Durante a nebulização, os parâmetros do respirador não foram alterados em 77% dos casos, e 87% dos médicos consideraram a nebulização ultrassônica superior à nebulização por ar comprimido. Esse estudo evidencia a heterogeneidade na prescrição de drogas inalatórias, demonstrando a pobre aplicação do conhecimento científico atual.

Apesar dos diversos estudos publicados na literatura, pouco se conhece sobre a eficácia dos broncodilatadores rotineiramente prescritos para pacientes em VM, bem como a sua distribuição pulmonar. Um desafio ainda maior é a administração de drogas inalatórias em pacientes com necessidade de VNI.

TERAPIA INALATÓRIA EM VM

O uso de medicações por via inalatória tem como vantagem a possibilidade do tratamento pulmonar seletivo, disponibilizando uma concentração elevada da medicação nas vias aéreas, permitindo um início de ação rápido, com poucos efeitos adversos sistêmicos. Acredita-se que as drogas administradas durante a VM têm benefício menor

Endereço para correspondência:

Cassiano Teixeira.
Rua Ramiro Barcelos, 910, CEP 90035-001, Porto Alegre (RS) Brasil.
Tel.: 55 51 3314-3387.
E-mail: cassiano.rush@gmail.com
Apoio financeiro: Nenhum.

do que nos pacientes em ventilação espontânea. Em um estudo antigo, apenas 2,9% da dose administrada alcançava a via aérea distal, comparado com 11,9% quando a administração ocorria sem via aérea artificial,⁽³⁾ o que pode ser justificado por uma perda substancial da droga pelo fluxo turbilhonado causado pela presença da prótese respiratória. Entretanto, alguns cuidados a serem observados no momento da administração da droga podem melhorar a distribuição do fármaco,⁽⁴⁾ conforme demonstrado no Quadro 1.

Quanto aos dispositivos para a administração da droga, inicialmente se acreditava que o uso de inaladores pressurizados (IPs) proporcionaria uma melhor distribuição pulmonar do que a nebulização convencional.⁽⁵⁾ Entretanto, em condições adequadas de administração, os resultados são similares.^(6,7) Em geral, a terapia por IPs tem sido considerada mais econômica, com possível menor risco de pneumonia nosocomial.^(4,7) Em estudos clínicos, a administração por nebulização ou IP produz efeitos similares na função pulmonar, com alterações equivalentes no VEF.⁽⁶⁾

A via inalatória permite a administração de broncodilatadores, corticoides, antibióticos, prostaglandinas, óxido nítrico, drogas anticoagulantes e heliox. Entretanto, é para o uso dos broncodilatadores que a via inalatória é mais utilizada, podendo melhorar os parâmetros ventilatórios e a sincronia do paciente com o respirador quando há constrição da via aérea.⁽⁸⁾ Os broncodilatadores relaxam a musculatura lisa da via aérea, revertendo a obstrução e prevenindo a broncoconstrição.⁽⁶⁾ Pacientes dependentes de VM, portadores de DPOC ou asma, recebem rotineiramente broncodilatadores inalatórios.

AGENTES FARMACOLÓGICOS

Os agonistas beta-adrenérgicos e as drogas anticolinérgicas são os broncodilatadores inalatórios mais usados em UTIs.⁽⁸⁾ Os agentes beta-adrenérgicos também podem ser administrados por via intravenosa, subcutânea ou oral; porém, a via inalatória é preferida pela disponibilidade pulmonar direta, necessidade de dose menor, início rápido de ação e menor absorção sistêmica, reduzindo efeitos adversos.^(6,8,9) Um estudo avaliou o tratamento de pacientes asmáticos na sala de emergência e demonstrou não haver evidências para o uso de β_2 -agonistas por via endovenosa, mesmo em pacientes refratários à mesma medicação inalatória.⁽¹⁰⁾ No Quadro 2 estão os principais broncodilatadores inalatórios usados em UTIs, com doses e características farmacológicas, tais como tempo de início, pico de ação e duração da ação.

USO CLÍNICO DOS BRONCODILATADORES

O uso de β_2 -agonistas de longa duração e corticoides inalatórios em pacientes com DPOC tem como objetivos o alívio dos sintomas, a melhora da qualidade de vida e da função pulmonar, assim como a prevenção da descompensação.⁽⁸⁾ Pacientes com exacerbação de DPOC ou de asma grave necessitam administração

urgente de drogas broncodilatadoras. A droga de primeira escolha é o β_2 -agonista de curta duração (por exemplo, salbutamol), por ter início de ação mais rápido e melhor efeito broncodilatador, podendo ser repetido em curtos intervalos de tempo na crise de broncoespasmo.⁽⁶⁾ A necessidade de altas doses em pacientes muito graves estimulou o estudo do uso de nebulização contínua em pacientes selecionados. Entretanto, os resultados são conflitantes, sem evidência comprovada de benefício com essa estratégia.^(6,11)

Em geral, a gravidade da descompensação da asma ou da DPOC pode ser mais bem avaliada pela gravidade da crise e pela resposta ao broncodilatador do que pela função pulmonar prévia.

FATORES QUE INFLUENCIAM A OFERTA DAS DROGAS INALATÓRIAS DURANTE A VM

Em pacientes em VM, as drogas broncodilatadoras podem ser ofertadas através de nebulizadores que usam ar comprimido, nebulizadores ultrassônicos ou IPs. Quando se utilizam nebulizadores de ar comprimido, a compressão do gás cria partículas de aerossol que são ofertadas com o volume de ar corrente. Essa técnica, necessariamente, aumenta o volume de ar corrente ofertado ao paciente em cada ciclo inspiratório. Já os nebulizadores ultrassônicos, disponíveis em alguns respiradores, aerolizam o líquido através de vibrações de alta frequência e não aumentam o volume de ar corrente do paciente durante a inspiração.

Até o presente momento, não foi demonstrada uma diferença clínica entre o uso de um ou de outro tipo de nebulizador.⁽⁶⁾ Os nebulizadores convencionais têm como potenciais desvantagens a necessidade de fonte de fluxo externa ao respirador, necessidade de instalação do equipamento e de rigorosa higienização. Já os nebulizadores ultrassônicos podem proporcionar uma maior taxa de nebulização em menor tempo; porém, têm disponibilidade restrita pelo maior custo.⁽⁶⁾

Os resultados dos estudos são também inconsistentes sobre as diferenças clínicas entre uso de nebulização ou de IP. A eficiência da droga administrada por IP depende especialmente da adaptação do tubo ao circuito do respirador. Para a administração de broncodilatadores por esse dispositivo, é fundamental a presença de espaçador, que pode aumentar de quatro a seis vezes a deposição do aerossol nas vias aéreas.⁽¹²⁻¹⁴⁾ Uma variedade de modelos de espaçadores está disponível. Atualmente, acredita-se que o uso de IP com espaçador é tão eficaz quanto o uso de nebulização, sendo mais prático, exigindo menos tempo para administração e sem a necessidade de desconexão do circuito ventilatório a cada dose do tratamento.

Muitos outros fatores influenciam a deposição do aerossol nas vias aéreas inferiores, como demonstrado no Quadro 3. Entre eles estão as propriedades relacionadas às drogas, incluindo propriedades físicas e químicas, as características dos geradores de aerossol, a posição do gerador em relação ao circuito do respirador, os parâmetros e modos ventilatórios, a umidificação

Quadro 1. Estratégias para melhorar a distribuição da droga inalatória durante a ventilação mecânica.

Relacionadas ao ventilador
Ofertar volume de ar corrente maior de 500 ml ^a
Manter fluxo inspiratório de 30 a 50 l/min
Evitar assincronia de disparo do ciclo inspiratório
Relacionadas ao circuito
Remover o filtro ou aplicar a medicação mais proximal ao filtro
Desligar o umidificador 10 min antes da nebulização
Instalar o nebulizador 15 cm proximal à peça em Y
Relacionadas ao dispositivo usado para administração
Inalador pressurizado
Aquecê-lo e agité-lo antes da administração
Usar conector apropriado
Usar espaçador
Sincronizar a administração com inspiração
Nebulizador
Preferir nebulização com fluxo intermitente apenas se a fonte de gás for maior que 15 psi
Quando usada uma fonte externa de fluxo, usar de 6 a 8 l/min
Completar o volume adicionando 2,5 ml de solução salina

psi: *pound-force per square inch*. ^aPacientes com doenças obstrutivas podem apresentar auto-PEEP (hiperinsuflação dinâmica) com volume corrente > 500 ml. Nesses casos, sugere-se a monitorização da mecânica respiratória, com limite de volume corrente para evitar a ocorrência de barotrauma.

Quadro 2. Doses e duração de ação dos principais broncodilatadores administrados em pacientes em ventilação mecânica.

Agente	Apresentação	Dose	Início de ação, min	Pico de ação, min	Frequência, vezes/dia
β₂-agonistas					
Bromidrato de fenoterol	Solução: 5 mg/ml	5-8 gotas	5-10	15	3-6
	Aerossol: 100 µg/jato	1 jato a cada 5 min			
Salbutamol	Aerossol: 100 µg/jato	2 jatos	5-15	30-60	4-6
Antagonista da atividade parassimpática					
Brometo de ipratrópio	Solução: 0,25 mg/ml	20-40 gotas	15	90-120	4-6
	Aerossol: 20 µg/jato	4 jatos			

e o aquecimento do ar inspirado, as características do tubo endotraqueal e a anatomia das vias aéreas, bem como a presença de secreção respiratória.⁽¹⁵⁻¹⁷⁾

Mesmo em pacientes dependentes de VM, prefere-se a posição com a cabeceira elevada para a administração do broncodilatador, uma vez que a posição sentada melhora a oferta da medicação.⁽¹⁶⁾ O aquecimento e a umidificação do ar inspirado são elementos necessários durante o suporte ventilatório pela redução do risco de pneumonia associada à VM. Entretanto, é importante lembrar que essas propriedades aumentam o impacto das partículas no circuito ventilatório, reduzindo em até 40% a deposição do aerossol nas vias aéreas mais distais.^(12,13)

O gerador de partículas inaladas deve ficar posicionado a uma distância de 20 a 30 cm do tubo endotraqueal, entre o tubo e o Y do circuito,^(16,18,19) conforme a Figura 1. Isso porque a via inspiratória do circuito respiratório funciona como um reservatório do aerossol durante a fase expiratória.⁽¹⁹⁾ A sincronização da geração do aerossol com o início do fluxo inspiratório aumenta a taxa de deposição pulmonar em até 30%, quando comparada com a liberação não sincronizada. Um atraso

de 1 a 1,5 segundos em relação ao ciclo inspiratório pode reduzir a eficácia da distribuição da droga.⁽¹³⁾

Os parâmetros respiratórios também são importantes na oferta da medicação inalada. Um volume de ar corrente mínimo de 500 ml,⁽²⁰⁾ além de tempo inspiratório maior e de fluxo inspiratório baixo (30 a 50 l/min) são recomendados para otimizar a distribuição pulmonar da droga.^(16,18,20) Deve-se atentar para os efeitos adversos do volume corrente elevado (> 500 ml) em pacientes com doença obstrutiva, podendo agravar a hiperinsuflação dinâmica ou provocar barotrauma. De acordo com dados de um estudo in vitro, a distribuição da droga nebulizada também pode variar conforme o modo ventilatório: pressão ou volume controlado.⁽²¹⁾ Entretanto, não existe um estudo clínico que comprove benefícios de algum modo ventilatório específico na administração de drogas inalatórias.⁽⁶⁾

Fluxos altos e turbulentos podem levar a um maior impacto das partículas, levando a maior deposição dessas nas vias aéreas proximais.⁽¹⁷⁾ A densidade do gás inalado também influencia a distribuição da droga. A inalação de gás menos denso, como a mistura hélio-oxigênio 70/30, torna o fluxo menos

Quadro 3. Fatores que influenciam a deposição do aerossol nas vias aéreas durante a ventilação mecânica.

Fatores	Parâmetros	Exemplos da influência na deposição do aerossol
Relacionados ao ventilador	Modo ventilatório	Estudos in vitro demonstram diferenças conforme modo ventilatório.
	Volume de ar corrente	
	Frequência respiratória	
	Relação tempo inspiratório/expiratório	
	Forma do fluxo inspiratório	
	Mecanismo de disparo inspiratório	
Relacionados ao circuito	Tamanho do tubo endotraqueal	Quanto maior o tubo, mais turbilhonado o fluxo e pior a distribuição da droga.
	Umidade do gás inalado	
	Densidade do gás inalado	
Relacionados ao nebulizador	Tipo de nebulizador	Fluxos altos e turbulentos aumentam a deposição das drogas em vias aéreas proximais, reduzindo a eficácia da medicação.
	Volume inalado	
	Fluxo de gás	
	Ciclagem da nebulização: inspiratório vs. contínua	
	Duração da nebulização	
Relacionados ao inalador pressurizado	Posição no circuito	Assincronia do jato com a inspiração piora a distribuição pulmonar das drogas.
	Tipo de espaçador e de conector	
	Posição do espaçador	
	Sincronização do jato com a inspiração	
Relacionados à droga	Tipo de inalador pressurizado	Durante a ventilação mecânica, são necessárias doses maiores dos broncodilatadores inalatórios.
	Dose	
	Formulação	
	Tamanho da partícula aerossol	
	Duração da ação	
Relacionados ao paciente	Gravidade da obstrução da via aérea	Obstrução grave de via aérea e presença de auto-PEEP reduzem a distribuição dos broncodilatadores nas vias aéreas mais distais, reduzindo o efeito da medicação
	Mecanismo da obstrução	
	Presença de hiperinsuflação dinâmica	
	Sincronia do paciente com respirador	

Adaptado de Dhand.⁽¹⁵⁾

turbulento e mais linear, facilitando a distribuição da droga inalatória.^(22,23)

RESPOSTA AO BRONCODILATADOR NA VM

Como não é possível a avaliação do VEF_1 ou da CVF em pacientes submetidos à VM, a resposta ao tratamento é baseada em parâmetros de mecânica respiratória. O objetivo do tratamento deve incluir a redução da resistência inspiratória das vias aéreas, o que pode ser confirmado pela redução na pressão de pico ou na diferença entre a pressão de pico e a de platô durante uma pausa inspiratória. Uma redução de mais de 10% na variação da resistência indica resposta significativa ao broncodilatador.⁽⁶⁾ É importante avaliar a curva de fluxo antes e depois da administração dos broncodilatadores. Ainda na avaliação da curva de fluxo, pode-se também observar uma redução da PEEP intrínseca, ou seja, da auto-PEEP.⁽⁶⁾

TERAPIA BRONCODILATADORA DURANTE VNI

Diante da evidência científica para o uso de VNI em pacientes com DPOC ou asma, torna-se obrigatório o estudo da administração de broncodilatadores

durante a VNI. Atualmente, na prática diária, para o uso de broncodilatadores em pacientes em VNI, a máscara é removida e a medicação é inalada como habitualmente (nebulização ou IP) ou o dispositivo é adaptado à máscara ou ao circuito do respirador. Até o presente momento, não há disponibilidade de sistemas específicos para o uso de terapia inalatória em VNI.⁽²⁴⁾

Assim como na VM invasiva, o efeito da droga inalada vai depender das propriedades farmacológicas e da distribuição pulmonar da mesma. Para uma melhor deposição, as partículas de aerossol devem ser pequenas o suficiente para penetrar através das vias aéreas superiores, mas grandes o suficiente para evitar serem eliminadas pelo fluxo expiratório. Dispositivos que produzem aerossóis com massa menor de 2 μ m são mais eficientes para a deposição pulmonar durante a VNI.⁽¹⁷⁾

Em pacientes dependentes de VNI, na administração de broncodilatadores por IP, o uso de espaçador aumenta a oferta da droga aos pulmões, aumentando a sua eficácia de quatro a seis vezes, quando comparado com a aplicação sem o espaçador.⁽¹⁷⁾ Em um estudo, Nava et al.⁽²⁵⁾ avaliaram a aplicação de broncodilatador por IP em pacientes com DPOC clinicamente estáveis, com e

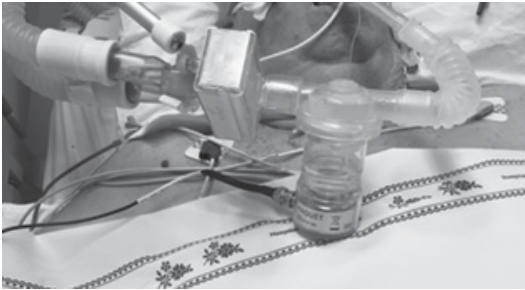


Figura 1. O nebulizador deve estar a uma distância de 20-30 cm do tubo endotraqueal, entre o tubo e o Y do circuito.

sem VNI. Foi demonstrado um aumento significativo do VEF₁ com a administração de salbutamol, independente do modo de aplicação.⁽²⁵⁾

A deposição do aerossol na máscara e nas cavidades nasais reduz significativamente a distribuição pulmonar da droga,^(17,26-28) podendo reduzir a sua eficácia. Entretanto, o uso da máscara é necessário para o suporte ventilatório em alguns pacientes com broncoespasmo, podendo evitar a intubação.⁽²⁹⁻³²⁾ Para uma melhor eficácia, a máscara deve estar bem fixada. A presença de escape pode reduzir significativamente a oferta da medicação para o paciente.⁽³³⁾

Em respiradores exclusivos de VNI (circuitos com apenas uma traqueia), a posição da válvula de exalação pode influenciar a eficiência da nebulização, fato que não é observado na administração por IP.⁽¹⁷⁾ Branconnier & Hess⁽³⁴⁾ estudaram, em um modelo experimental, a oferta de salbutamol por nebulização e por IP, testados em modelos com exalação na máscara ou no circuito. Naquele estudo, a nebulização foi mais eficaz quando a exalação foi posicionada no circuito de traqueia do que na máscara.⁽³⁴⁾ Calvert et al.⁽³⁵⁾ relataram que a nebulização entre a exalação e o respirador de VNI tem melhor eficiência do que a colocada entre a exalação e a máscara. Em contraste, Abdelrahim et al.⁽³⁶⁾ encontraram uma maior deposição de aerossol com a nebulização posicionada entre a exalação e a máscara. Os resultados divergentes confirmam a controvérsia sobre o assunto e demonstram a necessidade de mais estudos.

A orientação do nebulizador em relação à máscara também é importante para a deposição do aerossol, sendo que os nebulizadores frontais apresentam melhor distribuição da droga do que aqueles localizados lateralmente à máscara.⁽³⁷⁾ Um estudo in vitro que avaliou os parâmetros ventilatórios e a posição do nebulizador na oferta do fármaco demonstrou uma variação importante na oferta do salbutamol dependendo do local do nebulizador no circuito, das pressões inspiratórias e expiratórias e da frequência respiratória. A oferta foi melhor (alcançando 25% da dose) quando o nebulizador foi colocado mais próximo ao paciente (entre a máscara e o circuito), quando a pressão inspiratória foi maior (20 cmH₂O) e quando a pressão expiratória foi menor (5 cmH₂O).⁽³⁸⁾

A extensão da doença pulmonar e a habilidade do paciente de tolerar a máscara também são fatores decisivos no sucesso do tratamento com VNI combinado com terapia inalatória. A sincronização da ventilação do paciente com o respirador melhora a distribuição pulmonar do aerossol. Um atraso de 1 a 1,5 segundos na administração da droga em relação ao início da inspiração pode reduzir significativamente a sua eficiência.^(13,17)

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Muitos pacientes com DPOC necessitam suporte ventilatório com VM invasiva ou VNI. A oferta das drogas inalatórias nesse contexto é complexa. Múltiplos são os fatores que influenciam a eficácia dos broncodilatadores quando administrados em VM. Para uma melhor efetividade da droga, recomenda-se a prescrição da dose adequada para a via inalatória, na apresentação conforme sua disponibilidade. É importante atentar para as medidas que podem melhorar a eficácia das medicações, como o uso de espaçador, a sincronia do paciente, o intervalo adequado entre as doses e o ajuste dos parâmetros ventilatórios durante a administração.

Apesar das recomendações definidas para a administração de drogas inalatórias, poucas dessas intervenções são implementadas na prática clínica diária. O conhecimento sobre os aspectos que influenciam a distribuição pulmonar das drogas é fundamental para otimizar o tratamento desses pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Jezler S, Holanda MA, José A, Franca S. Mechanical ventilation in decompensated chronic obstructive pulmonary disease (COPD) [Article in Portuguese]. *J Bras Pneumol.* 2007;33 Suppl 2S:S111-8. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132007000800006>
2. Ehrmann S, Roche-Campo F, Sferrazza Papa GF, Isabey D, Brochard L, Apiou-Sbirlea G, et al. Aerosol therapy during mechanical ventilation: an international survey. *Intensive Care Med.* 2013;39(6):1048-56. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-013-2872-5>
3. MacIntyre NR, Silver RM, Miller CW, Schuler F, Coleman RE. Aerosol delivery in intubated, mechanically ventilated patients. *Crit Care Med.* 1985;13(2):81-4. <http://dx.doi.org/10.1097/00003246-198502000-00005>
4. Kallet RH. Adjunct therapies during mechanical ventilation: airway clearance techniques, therapeutic aerosols, and gases. *Respir Care.* 2013;58(6):1053-73. <http://dx.doi.org/10.4187/respcare.02217>
5. Marik P, Hogan J, Krikorian J. A comparison of bronchodilator therapy delivered by nebulization and metered-dose inhaler in mechanically ventilated patients. *Chest.* 1999;115(6):1653-7. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.115.6.1653>
6. Dhand R. Bronchodilator Therapy. In: Tobin MJ, editor. *Principles and Practice of Mechanical Ventilation.* 3rd ed. Chicago: McGraw Hill Medical; 2013.1419-46.
7. Duarte AG. Inhaled bronchodilator administration during mechanical ventilation. *Respir Care.* 2004;49(6):623-34.
8. Menezes AM, Macedo SE, Noal RB, Fiterman J, Cukier A, Chatkin JM, et al. Pharmacological treatment of COPD. *J Bras Pneumol.* 2011;37(4):527-43. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132011000400016>
9. Sears MR, Lötvall J. Past, present and future—beta2-adrenoceptor agonists in asthma management. *Respir Med.* 2005;99(2):152-70.

- <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2004.07.003>
10. Travers AH, Rowe BH, Barker S, Jones A, Camargo CA Jr. The effectiveness of IV beta-agonists in treating patients with acute asthma in the emergency department: a meta-analysis. *Chest*. 2002;122(4):1200-7. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.122.4.1200>
11. Camargo CA Jr, Spooner CH, Rowe BH. Continuous versus intermittent beta-agonists in the treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(4):CD001115.
12. Dhand R, Tobin MJ. Inhaled bronchodilator therapy in mechanically ventilated patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156(1):3-10. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.156.1.9610025>
13. Diot P, Morra L, Smaldone GC. Albuterol delivery in a model of mechanical ventilation. Comparison of metered-dose inhaler and nebulizer efficiency. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995; 152(4 Pt 1):1391-4. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.152.4.7551401>
14. Bishop MJ, Larson RP, Buschman DL. Metered dose inhaler aerosol characteristics are affected by the endotracheal tube actuator/adaptor used. *Anesthesiology*. 1990;73(6):1263-5. <http://dx.doi.org/10.1097/0000542-199012000-00027>
15. Dhand R. Basics techniques for aerosol delivery during mechanical ventilation. *Respir Care*. 2004;49(6):611-22.
16. Dhand R, Guntur VP. How best to deliver aerosol medications to mechanically ventilated patients. *Clin Chest Med*. 2008;29(2):277-96. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccm.2008.02.003>
17. Dhand R. Aerosol therapy in patients receiving noninvasive positive pressure ventilation. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2012;25(2):63-78. <http://dx.doi.org/10.1089/jamp.2011.0929>
18. Guerin C, Fassier T, Bayle F, Lemasson S, Richard JC. Inhaled bronchodilator administration during mechanical ventilation: how to optimize it, and for which clinical benefit? *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2008;21(1):85-96. <http://dx.doi.org/10.1089/jamp.2007.0630>
19. Ari A, Areabi H, Fink JB. Evaluation of aerosol generator devices at 3 locations in humidified and non-humidified circuits during adult mechanical ventilation. *Respir Care*. 2010;55(7):837-44.
20. Fink JB, Dhand R, Duarte AG, Jenne JW, Tobin MJ. Aerosol delivery from a metered-dose inhaler during mechanical ventilation. An in vitro model. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154(2 Pt 1):382-7. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.154.2.8756810>
21. Hess DR, Dillman C, Kacmarek RM. In vitro evaluation of aerosol bronchodilator delivery during mechanical ventilation: pressure-control vs. volume control ventilation. *Intensive Care Med*. 2003;29(7):1145-50. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-003-1792-1>
22. Goode ML, Fink JB, Dhand R, Tobin MJ. Improvement in aerosol delivery with helium-oxygen mixtures during mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(1):109-14. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.163.1.2003025>
23. Hess DR, Acosta FL, Ritz RH, Kacmarek RM, Camargo CA Jr. The effect of heliox on nebulizer function using a beta-agonist bronchodilator. *Chest*. 1999;115(1):184-9. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.115.1.184>
24. Hess DR. The mask for noninvasive ventilation: principles of design and effects on aerosol delivery. *J Aerosol Med*. 2007;20 Suppl 1:S85-98; discussion S98-9.
25. Nava S, Karakurt S, Rampulla C, Braschi A, Fanfulla F. Salbutamol delivery during non-invasive mechanical ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized, controlled study. *Intensive Care Med*. 2001;27(10):1627-35. <http://dx.doi.org/10.1007/s001340101062>
26. Chua HL, Collis GG, Newbury AM, Chan K, Bower GD, Sly PD, et al. The influence of age on aerosol deposition in children with cystic fibrosis. *Eur Respir J*. 1994;7(12):2185-91. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.94.07122185>
27. Everard ML, Hardy JG, Milner AD. Comparison of nebulized aerosol deposition in the lungs of healthy adults following oral and nasal inhalation. *Thorax*. 1993;48(10):1045-6. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.48.10.1045>
28. Kishida M, Suzuki I, Kabayama H, Koshibu T, Izawa M, Takeshita Y, et al. Mouthpiece versus facemask for delivery of nebulized salbutamol in exacerbated childhood asthma. *J Asthma*. 2002;39(4):337-9. <http://dx.doi.org/10.1081/JAS-120002291>
29. Quon BS, Gan WQ, Sin DD. Contemporary management of acute exacerbations of COPD: a systematic review and metaanalysis. *Chest*. 2008;133(3):756-66. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.07-1207>
30. Lightowler JV, Wedzicha JA, Elliott MW, Ram FS. Non-invasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure resulting from exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2003;326(7382):185. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.326.7382.185>
31. Ram FS, Picot J, Lightowler JV, Wedzicha JA. Non-invasive positive pressure ventilation for treatment of respiratory failure due to exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(3):CD004104. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.cd004104.pub3>
32. Keenan SP, Sinuff T, Cook DJ, Hill NS. Which patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease benefit from noninvasive positive-pressure ventilation? A systematic review of the literature. *Ann Intern Med*. 2003;138(11):861-70. <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-138-11-200306030-00007>
33. Erzinger S, Schuepp KG, Brooks-Wildhaber J, Devadason SG, Wildhaber JH. Facemasks and aerosol delivery in vivo. *J Aerosol Med*. 2007;20 Suppl 1:S78-83; discussion S83-4.
34. Branconnier MP, Hess DH. Albuterol delivery during noninvasive ventilation. *Respir Care*. 2005;50(12):1649-53.
35. Calvert LD, Jackson JM, White JA, Barry PW, Kinnear WJ, O'Callaghan C. Enhanced delivery of nebulised salbutamol during non-invasive ventilation. *J Pharm Pharmacol*. 2006;58(11):1553-7. <http://dx.doi.org/10.1211/jpp.58.11.0017>
36. Abdelrahim ME, Plant P, Chrystyn H. In-vitro characterisation of the nebulised dose during non-invasive ventilation. *J Pharm Pharmacol*. 2010;62(8):966-72. <http://dx.doi.org/10.1111/j.2042-7158.2010.01134.x>
37. Smaldone GC, Sangwan S, Shah A. Facemask design, facial deposition, and delivered dose of nebulized aerosols. *J Aerosol Med*. 2007;20 Suppl 1:S66-75; discussion S75-7.
38. Chatmongkolchart S, Schettino GP, Dillman C, Kacmarek RM, Hess DR. In vitro evaluation of aerosol bronchodilator delivery during noninvasive positive pressure ventilation: effect of ventilator settings and nebulizer position. *Crit Care Med*. 2002;30(11):2515-9. <http://dx.doi.org/10.1097/00003246-200211000-00018>



Aspergilose pulmonar invasiva aguda, logo após exposição ocupacional a água poluída barrenta, em indivíduo previamente saudável

Vikas Pilaniya¹, Kamal Gera¹, Rajesh Gothi², Ashok Shah¹

1. Department of Respiratory Medicine, Vallabhbhai Patel Chest Institute, University of Delhi, Delhi, India.
2. Department of Radiology and Imaging, Saket City Hospital, Saket, New Delhi, India.

Recebido: 23 fevereiro, 2015.
Aprovado: 28 julho, 2015.

Trabalho realizado no Department of Respiratory Medicine, Vallabhbhai Patel Chest Institute, University of Delhi, Delhi, India.

RESUMO

A aspergilose pulmonar invasiva (API) ocorre predominantemente em indivíduos imunocomprometidos com neutropenia grave. A ocorrência de API aguda após exposição breve, mas maciça, a conídios de *Aspergillus* sp. em indivíduos previamente saudáveis já foi documentada, embora apenas seis casos tenham sido relatados. O diagnóstico foi tardio em todos os seis pacientes afetados, dos quais cinco foram a óbito. Relatamos o caso de um homem de 50 anos de idade, HIV negativo, trabalhador de manutenção de tubulação de água, que apresentou dispneia e febre de início agudo um dia após trabalhar 2 h em uma vala funda contendo água poluída e barrenta. Num período de um mês, seu estado geral se deteriorou acentuadamente, apesar da antibioticoterapia. Exames de imagem mostraram nódulos bilaterais difusos com cavitação, alguns dos quais circundados por opacidade em vidro fosco sugestiva de sinal do halo (uma característica da API). As culturas (de amostras de escarro/aspirado brônquico) e a sorologia foram positivas para *Aspergillus fumigatus*. Após iniciado o tratamento com itraconazol, o paciente melhorou. Concluímos que a exposição maciça a conídios de *Aspergillus* pode levar a API em indivíduos imunocompetentes.

Descritores: Exposição ambiental; Azois; Poluição da água; Imunocompetência; Aspergilose pulmonar invasiva.

INTRODUÇÃO

Os fungos do gênero *Aspergillus* podem causar uma grande variedade de distúrbios respiratórios, dependendo do estado imunológico do paciente. Tais distúrbios podem variar de simples reações alérgicas e colonização saprofítica até a destruição do tecido pulmonar com disseminação sistêmica, designada aspergilose pulmonar invasiva (API), que pode ser fatal. A API tipicamente ocorre em pacientes imunocomprometidos, com ou sem neutropenia. Atualmente, vem sendo observada também em pacientes críticos, sem imunossupressão aparente, em unidades de terapia intensiva. Outros fatores de risco predisponentes incluem quimioterapia (em pacientes com malignidade hematológica aguda), alcoolismo, diabetes mellitus, terapia de imunossupressão (em receptores de transplantes de órgãos) e altas doses de corticosteroides sistêmicos.^(1,2)

Há poucos relatos de API aguda causada por exposição breve, mas maciça, a *Aspergillus* sp. A busca na literatura revelou quatro relatos de seis casos que ocorreram em indivíduos imunocompetentes.⁽³⁻⁶⁾ Também há alguns relatos de API aguda em indivíduos imunocompetentes após quase afogamento em água contaminada.⁽⁷⁾ A raridade de tais cenários nos levou a relatar o caso de um homem previamente saudável de 50 anos de idade que desenvolveu API após trabalhar 2 h em uma vala contendo água poluída barrenta.

RELATO DE CASO

Homem de 50 anos de idade, HIV negativo, ex-fumante, trabalhador de manutenção de tubulação de água junto ao órgão desabastecimento de água do estado de Delhi, Índia, foi encaminhado ao nosso instituto para avaliação de dispneia e febre que haviam evoluído de forma aguda e atingiu um pico num período de três dias. Apresentou-se novamente a nós após um mês, e sua evolução clínica se caracterizava por dispneia progressiva aos esforços, juntamente com tosse e escarro escasso e mucoide, acompanhados de febre baixa intermitente com calafrios e rigores. Ausência de sibilância, dor torácica, palpitações e hemoptise.

Quando questionado, relatou ter sido exposto a água poluída barrenta por 2 h enquanto trabalhava em uma vala funda, para consertar uma tubulação de água, um dia antes do início dos sintomas. Porém, negou enfaticamente ter aspirado qualquer quantidade da mesma. O paciente era totalmente saudável antes desse evento e não tinha história de uso de corticosteroides ou qualquer outra medicação. Apresentava carga tabágica de 10 anos-maço: antes de parar de fumar há 10 anos, havia fumado 10 cigarros por dia durante 20 anos. O tipo de cigarro que ele fumou é conhecido como *bidi* (ou *beedi*), que é fabricado na Índia e consiste em tabaco seco ao sol, moído muito fino, enrolado em uma folha marrom de

Endereço para correspondência:

Ashok Shah. Department of Respiratory Medicine, Vallabhbhai Patel Chest Institute, University of Delhi, Delhi, 110007, India.
Tel.: 91 11 2543-3783. Fax: 91 11 2766-6549. E-mail: ashokshah99@yahoo.com
Apoio financeiro: Nenhum.

Diospyros melanoxylon ou *Diospyros ebenum* — duas plantas de folha larga nativas da Índia.⁽⁸⁾

Ao exame físico, o paciente de meia idade apresentava dificuldade respiratória. Ausência de palidez, hipocratismo digital e cianose. Apresentava taquipneia, com frequência respiratória de 25 ciclos/min, e febre. A excursão diafragmática, embora rápida, era comparável em ambos os lados. Sons respiratórios de mesma intensidade eram audíveis bilateralmente, juntamente com estertores grossos bibasais.

Respirando ar ambiente, o paciente apresentava SpO₂ de 90%, com pH de 7,37, PaCO₂ de 41,2 mmHg e PaO₂ de 46 mmHg. A contagem total de leucócitos foi de $28,6 \times 10^3$ células/ μ l, sendo que os neutrófilos representaram 89%. Os resultados do eletrocardiograma, da análise da urina e do teste de glicose no sangue, bem como dos testes de função renal e hepática, estavam todos dentro dos limites normais. A radiografia de tórax realizada após o início dos sintomas mostrou consolidações multifocais bilaterais com cavitação em algumas das lesões (Figura 1A). A TCAR de tórax com contraste realizada uma semana após o início dos sintomas revelou múltiplas áreas de consolidação bem como lesões nodulares de tamanhos variados com limites mal definidos. Algumas dessas lesões apresentavam cavitação, enquanto outras eram circundadas por opacidade em vidro fosco, sugestiva de sinal do halo (Figura 1B). A ultrassonografia abdominal revelou hepatomegalia com infiltração gordurosa grau 2. A baciloscopia e as culturas de escarro revelaram ausência de crescimento de *Mycobacterium tuberculosis* e outros organismos aeróbicos. Porém, as culturas de escarro apresentaram crescimento puro de *Aspergillus fumigatus*.

A espirometria mostrou que o paciente apresentava CVF de 3,01 l (82% do previsto), VEF₁ de 1,88 l (62% do previsto) e relação VEF₁/CVF de 0,62. Esses resultados são indicativos de doença pulmonar obstrutiva moderada sem resposta ao broncodilatador.

A fibrobroncoscopia revelou mucosa hiperêmica com manchas esbranquiçadas e focos de sangramento de mucosa no lobo superior direito. As culturas de escarro pós-broncoscopia e de aspirado brônquico apresentaram crescimento significativo de *A. fumigatus*. No teste cutâneo, o paciente também apresentou reatividade imediata a *A. fumigatus* e *A. niger*. A IgE sérica total foi de 114 quilo unidades de alérgeno por litro (kUA/l; referência < 64 kUA/l), e o imunoensaio enzimático com fluorescência (ImmunoCAP 100E; Phadia, Uppsala, Suécia) identificou anticorpos IgE e IgG específicos contra *A. fumigatus*. Múltiplas biópsias endobrônquicas e transbrônquicas de ambos os pulmões demonstraram inflamação crônica inespecífica. O aspirado brônquico revelou-se negativo para *M. tuberculosis* e qualquer outro organismo aeróbico.

O paciente foi diagnosticado com API. O diagnóstico foi fundamentado pelo crescimento significativo de *A. fumigatus* observado nas culturas de escarro após a broncoscopia, bem como nas de aspirado brônquico. O paciente iniciou tratamento com itraconazol (200 mg duas vezes ao dia por dois meses), juntamente com tratamento para doença pulmonar obstrutiva na forma de um β_2 -agonista inalatório de longa duração e um antagonista muscarínico inalatório. O paciente apresentou notável melhora clínica, e os exames de imagem do tórax mostraram resolução importante das lesões, com fibrose residual (Figuras 2A e 2B). Encontra-se atualmente em tratamento regular para doença pulmonar obstrutiva, cuja gravidade diminuiu consideravelmente, e amplamente assintomático.

DISCUSSÃO

A API, observada predominantemente em indivíduos imunocomprometidos, é uma forma de pneumonia causada por *Aspergillus* spp., mais comumente o *A. fumigatus*. Vem sendo observada cada vez mais em pacientes críticos internados em unidades de terapia intensiva e em receptores de transplantes de órgãos.^(1,2)

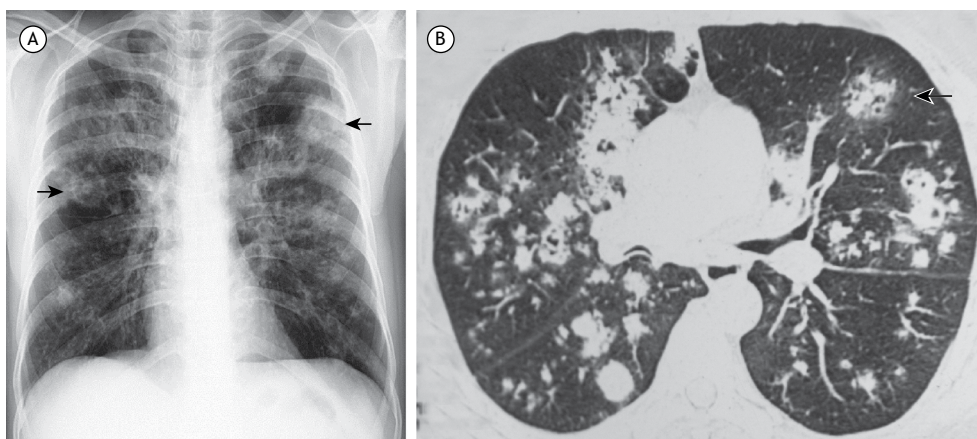


Figura 1. A) Radiografia de tórax, realizada após o início dos sintomas, mostrando consolidações multifocais bilaterais com cavitação em algumas das lesões (setas); B) TCAR de tórax, realizada uma semana após o início dos sintomas, mostrando múltiplas áreas de consolidação bem como lesões nodulares de tamanhos variados, algumas apresentando cavitação e outras circundadas por opacidade em vidro fosco compatível com sinal do halo (seta).

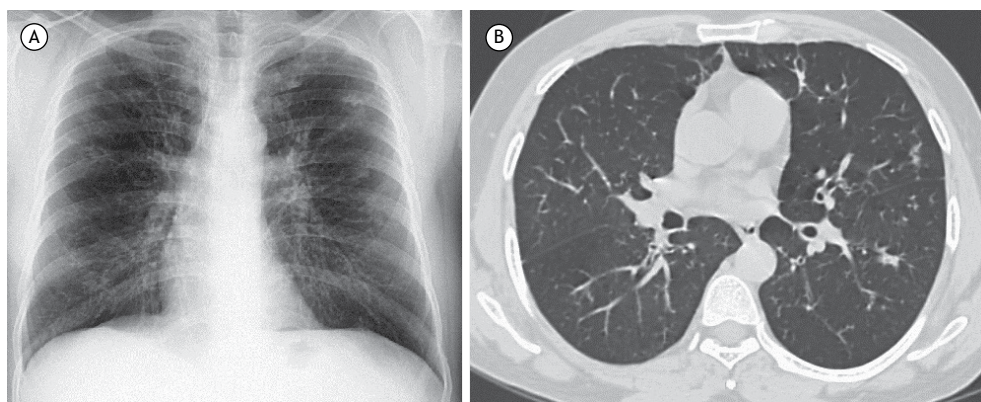


Figura 2. Radiografia de tórax (A) e TCAR de tórax (B), ambas realizadas após dois meses de tratamento, mostrando resolução importante das lesões, com fibrose residual.

A ocorrência de API em um indivíduo previamente saudável é muito incomum, e a API causada por exposição ambiental maciça, mas breve, ao *Aspergillus* sp. é bastante rara; na literatura, identificamos quatro relatos descrevendo um total coletivo de seis casos.⁽³⁻⁶⁾ As descrições clínicas desses seis pacientes e do nosso paciente encontram-se resumidas na Tabela 1.⁽³⁻⁶⁾ Todos os seis pacientes apresentavam história de exposição a material úmido que provavelmente abrigava *Aspergillus* sp., o que potencialmente resultou em inalação maciça de conídios. Houve um atraso considerável no diagnóstico em todos os seis casos. Dos seis pacientes, cinco foram a óbito,⁽³⁻⁶⁾ e o diagnóstico foi estabelecido apenas na autópsia em quatro.^(3,5,6) As culturas de escarro ou aspirado brônquico foram positivas para *A. fumigatus* em três dos seis pacientes.⁽⁴⁻⁶⁾ Em nosso paciente, o *A. fumigatus* também foi cultivado no escarro coletado na admissão. As radiografias de tórax mostraram infiltrados irregulares/homogêneos em cinco pacientes,⁽³⁻⁶⁾ com cavitação no lobo superior direito em um.⁽⁶⁾ Nosso paciente também apresentou nódulos cavitados difusos bilaterais com limites mal definidos. A TCAR de tórax, realizada em apenas um dos seis pacientes,⁽⁶⁾ revelou infiltrados intersticiais bilaterais. Em nosso paciente, a TCAR demonstrou múltiplos nódulos de tamanhos variados com limites mal definidos, alguns dos quais apresentavam cavitação, enquanto outros eram circundados por opacidade em vidro fosco sugestiva de sinal do halo, que é uma característica da API e, portanto, facilitou o diagnóstico. Quatro dos seis pacientes foram submetidos a biópsia^(3,4,6): biópsia com agulha em um; biópsia pulmonar a céu aberto em um; e biópsia brônquica em dois. Hifas de *Aspergillus* foram identificadas em apenas dois dos seis pacientes^(4,6): a partir de fragmento de biópsia pulmonar a céu aberto em um e a partir de fragmento de biópsia brônquica no outro.

Sabe-se que fungos ocorrem em águas poluídas. Um estudo realizado na Malásia identificou fungos em água residuária proveniente de uma estação de tratamento de esgoto,⁽⁹⁾ sendo que os isolados de *Aspergillus* spp. foram os segundos mais comuns. Outro estudo, realizado na Dinamarca, destacou os

perigos da inalação de aerossóis, inclusive os conídios de *Aspergillus* spp., por trabalhadores que lidam com água residuária.⁽¹⁰⁾ O lodo pútrido de águas residuárias propicia condições aquecidas e úmidas, que são ideais para o crescimento de mofo.⁽¹⁰⁾ Nosso paciente foi exposto a água barrenta poluída por 2 h enquanto trabalhava em uma vala funda. Uma vez que os sintomas começaram já no dia seguinte, essa água foi muito provavelmente a fonte de sua exposição a conídios de *Aspergillus*.

Episódios de quase afogamento, especialmente em águas poluídas, podem também resultar em API aguda em indivíduos imunocompetentes.⁽⁷⁾ Os *Aspergillus* spp. costumam ser recuperados em corpos d'água e são uma possível causa de doença invasiva em vítimas de quase afogamento, pois o tecido pulmonar pode ser danificado devido à imersão e a um grande inóculo de *Aspergillus* que pode ser depositado no mesmo sob tais circunstâncias.⁽⁷⁾

Nosso paciente apresentou reatividade cutânea imediata a antígenos de *Aspergillus*, e também testou positivo para anticorpos IgE e IgG específicos contra *A. fumigatus*, o que sugere sensibilização prévia. Como sua profissão implicava trabalhar em tais ambientes regularmente, é provável que ele tenha sido previamente exposto a antígenos de *Aspergillus*. A investigação sorológica desempenha um papel coadjuvante no diagnóstico de API. Embora a doença tipicamente ocorra em indivíduos imunocomprometidos, anticorpos IgG contra antígenos de *Aspergillus* são detectados em 29-100% dos pacientes com API, sendo tal sensibilização proporcionalmente maior em pacientes não neutropênicos. Porém, o fato de os anticorpos levarem uma média de 10,8 dias para aparecer durante a fase aguda da doença reduz sua utilidade diagnóstica.⁽¹¹⁾

O sinal do halo é definido como um nódulo ou massa circundada por opacidade em vidro fosco na TCAR e é a manifestação mais precoce da API. Esse sinal é transitório, observado principalmente durante os estágios iniciais, e tende a desaparecer com o tempo.⁽¹²⁾ É, portanto, imperativo realizar TCAR nos

Tabela 1. Descrições clínicas de casos de aspergilose pulmonar invasiva aguda, após exposição maciça a conídios de *Aspergillus*, em indivíduos imunocompetentes.

Referência	Caso	História de exposição aguda	Status tabágico	Outras comorbidades	Sintomas respiratórios	Exames de imagem	Culturas	Confirmação diagnóstica	Marcadores sorológicos	Tratamento	Desfecho
Strelling et al., ⁽³⁾ realizado no Reino Unido em 1966	1	Irmãs que brincaram muitas horas em um celeiro durante os meses que antecederam a doença, expondo-se assim a estercoro natural e artificial; óleo de linhaça; torta para gado; e grãos.	Não referido	Nenhuma	Dispneia, febre e tosse	A radiografia de tórax mostrou infiltrados irregulares bilaterais, mais nos lobos médios.	Escarro, negativos para fungos	Biópsia pulmonar com agulha, nenhum organismo foi identificado	Não referidos	Não referido	Óbito (em ambos os casos); coloração positiva para fungos foi observada na autópsia
	2				Dispneia e febre	A radiografia de tórax mostrou infiltrados homogêneos bilaterais.		Não referida			
Meeker et al., ⁽⁴⁾ realizado nos EUA em 1991	3	Exposição a feno velho e úmido duas semanas antes da apresentação	Não referido	Nenhuma	Febre baixa, calafrios e tosse seca	A radiografia de tórax mostrou infiltrados intersticiais e nodulares difusos.	Escarro e LBA, negativos para fungos; tecido pulmonar, positiva para <i>Aspergillus fumigatus</i>	Biópsia pulmonar a céu aberto, hifas de <i>Aspergillus</i> sp.	IgE total, 6.630 kUA/l (referência < 260 kUA/l); imunodifusão, positiva para anticorpos contra <i>Aspergillus</i>	Anfotericina B	Óbito: nenhuma autópsia foi realizada
Batard E et al., ⁽⁵⁾ realizado na França em 2003	4	Exposição a poeira vegetal um dia antes da apresentação	Fumante atual (de 10 cigarros por)		Febre, cefaleia, mialgia e tosse seca	A radiografia de tórax mostrou infiltrados intersticiais miliares bilaterais.	Aspirado brônquico, positiva para <i>A. fumigatus</i>	Não referida	Sorologia, negativa para <i>Aspergillus</i>	Anfotericina B	Óbito: cultura de biópsia pulmonar <i>post-mortem</i> positiva para <i>A. fumigatus</i>
Arendrup et al., ⁽⁶⁾ realizado na Dinamarca em 2006	5	Ambos expostos a lascas de casca de árvore no dia em que os sintomas começaram	Não referido	Doença cardíaca	Febre e tosse seca	A radiografia de tórax e a TCAR mostraram infiltrados intersticiais bilaterais.	LBA, positiva para <i>A. fumigatus</i>	Biópsia brônquica, hifas	Título positivo de anticorpos contra <i>Aspergillus</i>	Anfotericina B	Óbito: histopatologia <i>post-mortem</i> sugestiva de pneumonia por <i>Aspergillus</i>
Presente estudo	6		Fumante atual (de 20 cigarros por dia)	DPOC leve e esôfago de Barrett	Tosse seca, dor torácica pleurítica e sudorese	A radiografia de tórax mostrou pneumonia cavitária no lobo superior direito.	LBA, negativa para fungos	Biópsia brônquica, não sugestiva de <i>Aspergillus</i>	Resultado positivo no teste de precipitina para aspergilose	Itraconazol	Melhora
	7	Trabalhou 2 h em uma vala funda contendo água barrenta poluída, 1 dia antes do início dos sintomas	Ex-fumante que parou de fumar há 10 anos (carga tabágica, 10 maços-ano)	Doença pulmonar obstrutiva moderada não diagnosticada	Dispneia, tosse e febre	A radiografia de tórax mostrou cavitação bilateral: a TCAR de tórax mostrou múltiplas lesões nodulares mal definidas acometendo ambos os pulmões, com cavitação, algumas circundadas por opacidade em vidro fosco (sinal do halo).	Escarro e aspirado brônquico, positivos para <i>A. fumigatus</i>	Inflamação crônica inespecífica	IgE total, 114 kUA/l (referência < 64 kUA/l); reatividade no teste cutâneo para <i>A. fumigatus</i> e <i>A. niger</i> ; positividade para anticorpos IgE e IgG específicos contra <i>A. fumigatus</i>	Itraconazol (200 mg duas vezes ao dia por 2 meses)	Melhora clínica e radiológica

kUA: quilo unidades de alérgeno.

estágios iniciais da API, pois esse marcador radiológico fundamental pode não ser visível posteriormente. Em nosso paciente, o sinal do halo levantou a suspeita de API e possibilitou a rápida introdução de um antifúngico, o que provavelmente ajudou nosso paciente a sobreviver. Embora sejam mais comuns na API, os sinais do halo também podem ser observados em outras infecções fúngicas, virais ou bacterianas e até mesmo em algumas doenças sistêmicas ou neoplásicas.⁽¹²⁾

Como a API geralmente ocorre em hospedeiros imunocomprometidos, a mesma raramente é lembrada no diagnóstico daqueles que são imunocompetentes. Isso frequentemente leva a atrasos consideráveis no diagnóstico e, conseqüentemente, a desfechos ruins. Nosso relato destaca a importância da suspeição de API em pacientes imunocompetentes que, em cenários comparáveis, possam ter sofrido exposição breve, mas maciça, a conídios de *Aspergillus*, levando a API aguda.

REFERÊNCIAS

- Walsh TJ, Anaisie EJ, Denning DW, Herbrecht R, Kontoyiannis DP, Marr KA, et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2008;46(3):327-60. <http://dx.doi.org/10.1086/525258>
- Kosmidis C, Denning DW. The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis. *Thorax*. 2015;70(3):270-7. <http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2014-206291>
- Strelling MK, Rhaney K, Simmons DA, Thomson J. Fatal acute pulmonary aspergillosis in two children of one family. *Arch Dis Child*. 1966;41(215):34-43. <http://dx.doi.org/10.1136/adc.41.215.34>
- Meeker DP, Gephardt GN, Cordasco EM Jr, Wiedemann HP. Hypersensitivity pneumonitis versus invasive pulmonary aspergillosis: two cases with unusual pathologic findings and review of the literature. *Am Rev Respir Dis*. 1991;143(2):431-6. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm/143.2.431>
- Batard E, Renaudin K, Morin O, Desjars P, Germaud P. Fatal acute granulomatous pulmonary aspergillosis in a healthy subject after inhalation of vegetal dust. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2003;22:357-9. <http://dx.doi.org/10.1007/s10096-003-0939-x>
- Arendrup MC, O'driscoll BR, Petersen E, Denning DW. Acute pulmonary aspergillosis in immunocompetent subjects after exposure to bark chippings. *Scand J Infect Dis*. 2006;38(10):945-9. <http://dx.doi.org/10.1080/00365540600606580>
- Ratermann KL, Ereshefsky BJ, Fleishaker EL, Thornton AC, Buch KP, Martin CA. Fulminant invasive pulmonary aspergillosis after a near-drowning accident in an immunocompetent patient. *Ann Pharmacother*. 2014;48(9):1225-9. <http://dx.doi.org/10.1177/1060028014537611>
- Malson JL, Sims K, Murty R, Pickworth WB. Comparison of the nicotine content of tobacco used in bidis and conventional cigarettes. *Tob Control*. 2001;10(2):181-3. <http://dx.doi.org/10.1136/tc.10.2.181>
- Fakhrul-Razi A, Alam MZ, Idris A, Abd-Aziz S, Molla AH. Filamentous fungi in Indah Water Konsortium (IWK) sewage treatment plant for biological treatment of domestic wastewater sludge. *J Environ Sci Health A Tox Hazard Subst Environ Eng*. 2002;37(3):309-20. <http://dx.doi.org/10.1081/ESE-120002830>
- Hansen ES, Hilden J, Klausen H, Rosdahl N. Wastewater exposure and health—a comparative study of two occupational groups. *Occup Environ Med*. 2003;60(8):595-8. <http://dx.doi.org/10.1136/oem.60.8.595>
- Page ID, Richardson M, Denning DW. Antibody testing in aspergillosis—quo vadis? *Med Mycol*. 2015;53(5):417-39. <http://dx.doi.org/10.1093/mmy/myv020>
- Georgiadou SP, Sipsas NV, Marom EM, Kontoyiannis DP. The diagnostic value of halo and reversed halo signs for invasive mold infections in compromised hosts. *Clin Infect Dis*. 2011;52(9):1144-55. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/cir122>



Fibroelastose pleuroparenquimatosa idiopática: achados incidentais em uma paciente com suspeita de pneumonia

Gaetano Rea¹, Venerino Poletti², Carlo Iadevaia³, Marialuisa Bocchino⁴, Gennaro Mazzarella³

AO EDITOR:

A fibroelastose pleuroparenquimatosa idiopática (FEPI) é uma doença rara que afeta a pleura e os pulmões. Em 2013, a FEPI foi considerada uma doença pulmonar intersticial (DPI) rara em uma declaração conjunta da *American Thoracic Society/European Respiratory Society* sobre a classificação das pneumonias intersticiais idiopáticas.⁽¹⁾ Caracterizada por fibrose e espessamento do tecido pleural e subpleural (fibroelastose subpleural), a FEPI afeta predominantemente a periferia dos lobos pulmonares superiores, com perda de volume, como inicialmente descreveram Frankel et al. em 2004.⁽²⁾ Até o momento, não mais de quarenta casos de FEPI foram descritos na literatura em inglês. Atualmente, além de não haver consenso a respeito dos critérios diagnósticos usados para classificar a FEPI, não se sabe se a doença é de fato uma entidade específica nova. Embora a etiologia seja desconhecida, a FEPI está relacionada com infecções, transplante de medula óssea, autoimunidade e, possivelmente, predisposição genética. Clinicamente, pacientes com FEPI geralmente apresentam sintomas respiratórios crônicos como dispneia e tosse seca. O diagnóstico de FEPI baseia-se em achados clínicos, radiológicos e histopatológicos. A TCAR de tórax mostra consolidações subpleurais pronunciadas com espessamento irregular; distorção, geralmente nos lobos pulmonares superiores ("capa pleural"); bronchiolectasias subpleurais; opacidades reticulares e, em alguns casos, faveolamento leve. Essas características são semelhantes às de outras formas de fibrose pulmonar idiopática. No entanto, na FEPI, elas são vistas principalmente nos lobos superiores, e são raras ou ausentes nos lobos inferiores.^(3,4) As características histológicas da FEPI são fibrose subpleural homogênea e fibras elásticas abundantes (vistas por meio de técnicas de coloração de fibras elásticas).⁽⁵⁾

Uma paciente não fumante de 55 anos de idade procurou seu pneumologista com febre (38°C durante seis dias), piora da dispneia sob estresse e tosse produtiva. A paciente disse que não havia sido exposta a alérgenos ambientais ou amianto. Disse ainda que não havia usado nenhum tipo de droga e que não havia sido exposta a alérgenos ambientais. Disse também que não estava recebendo nem quimioterapia nem radioterapia. Todos os testes sorológicos foram negativos, à exceção do teste de autoanticorpos antiendomísio. O exame físico mostrou que, ao longo de um período de seis meses, a

paciente perdera peso (5 kg) e massa muscular. Houve também uma redução da saturação de oxigênio (SaO₂ de 81% em ar ambiente). A auscultação revelou murmúrio vesicular reduzido e estertores bilaterais leves nos campos pulmonares superiores. A frequência e o ritmo cardíaco estavam normais. Suas extremidades também estavam normais, sem baqueteamento digital. Os testes de função pulmonar revelaram CVF normal (96%) e VEF₁ normal (91%), embora a DLCO estivesse reduzida (61%). A radiografia de tórax inicial (não mostrada) revelou opacidades irregulares pronunciadas na região subpleural dos campos superiores, com leve retração hilar superior. Realizou-se fibrobroncoscopia com LBA, e verificou-se que os neutrófilos correspondiam a 72% das células inflamatórias (valor normal: 1-2%). Os resultados dos testes microbiológicos foram negativos. Para elucidar os achados da radiografia de tórax e da LBA, realizou-se TCAR de tórax. A TCAR mostrou focos periféricos de consolidação pulmonar, com distorção e espessamento pleuroparenquimatoso irregular, mais evidente nas regiões subpleurais dos lobos superiores, com bronchiolectasias, leve espessamento dos septos interlobulares e (em casos raros) alterações subpleurais microcísticas (Figura 1A). Imagens dos campos pulmonares inferiores (lobo médio e língula) revelaram muito menos alterações fibróticas, sem distorção ou nenhuma outra doença intersticial nos segmentos apicais e basais dos lobos inferiores (Figuras 1B e 1C, respectivamente). Tais achados de TCAR são um dilema diagnóstico para o radiologista, que deve fazer o diagnóstico diferencial entre FEPI, sarcoidose e (embora menos provável) pneumonia de hipersensibilidade crônica. Portanto, realizou-se também uma biópsia pleuroparenquimatosa por congelamento nos lobos superiores. Os achados histopatológicos da coloração de fibras elásticas revelaram distorção e espessamento pleural pronunciado, com evidências de tecido fibroelástico denso na pleura e nas paredes alveolares, bem como focos fibroblásticos esparsos perto da transição do pulmão para a pleura (Figura 1D). Com base nos dados clínicos e radiológicos, fez-se o diagnóstico de FEPI. Em suma, embora haja achados específicos de TCAR que sugerem a presença de FEPI, a doença continua a ser subdiagnosticada, provavelmente porque o conhecimento dessa entidade ainda seja escasso. Deve-se considerar o diagnóstico de FEPI em casos de fibrose pulmonar localizada predominantemente nos lobos superiores. O diagnóstico diferencial inclui pneumonia

1. Dipartimento di Radiologia, Ospedale Monaldi di Napoli, Napoli, Italia.

2. Dipartimento di Pneumologia, Ospedale Morgagni-Pierantoni, Forlì, Italia.

3. Dipartimento di Scienze Cardio-toraciche e Respiratorie, Scuola di Medicina e Chirurgia, Seconda Università degli Studi di Napoli, Napoli, Italia.

4. Divisione di Medicina Respiratoria, Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II, Napoli, Italia.

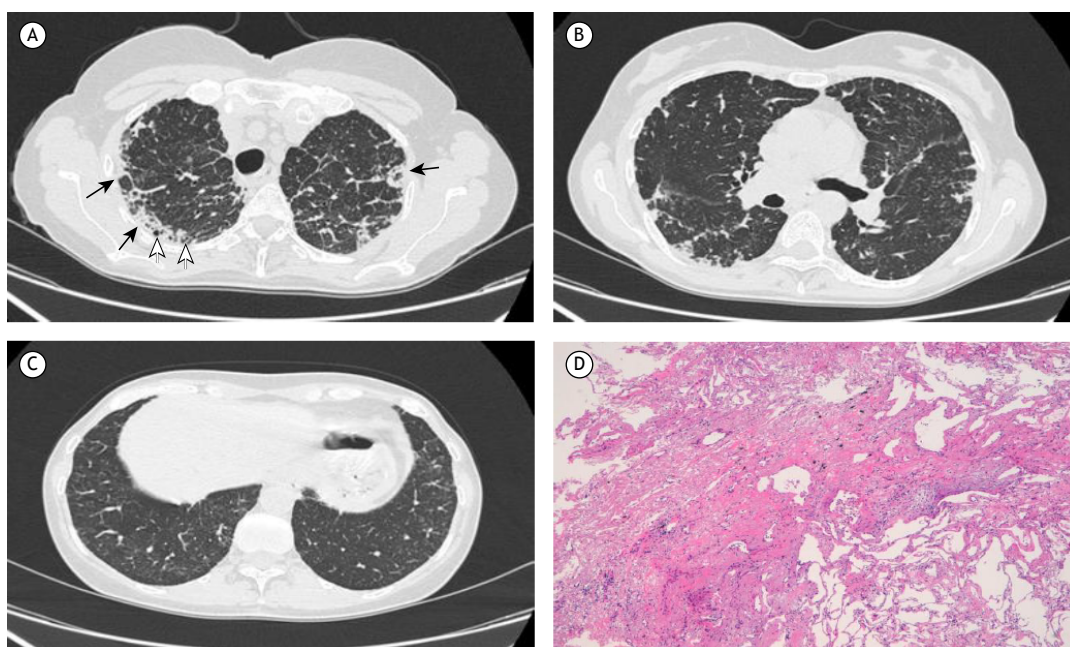


Figura 1. TCAR de tórax e histologia: A) TCAR mostrando espessamento subpleural pronunciado e consolidações irregulares (setas pretas), opacidades reticulares no parênquima pulmonar nos lobos superiores, alterações subpleurais microcísticas (setas brancas) e bronquiolectasias; B) TCAR mostrando alterações subpleurais fibróticas esparsas nos segmentos apicais dos lobos pulmonares inferiores, mais pronunciadas à direita; C) TCAR mostrando a quase ausência de alterações fibróticas nos segmentos basais dos lobos pulmonares inferiores; D) corte histológico mostrando tecido fibroelástico subpleural denso com transição abrupta de parênquima pulmonar patológico para normal, contendo um foco fibroblástico.

de hipersensibilidade avançada, sarcoidose avançada, DPI avançada relacionada com tabagismo, asbestose, doença do tecido conjuntivo, pneumonia causada por radiação e doença pulmonar induzida por drogas. Portanto, deve-se ter em mente a possibilidade de FEPPi quando as evidências radiológicas não forem coerentes

com outras DPI, mais bem definidas. Recomenda-se que se realize, na área afetada, biópsia cirúrgica (por meio de videotoracoscopia) ou, melhor ainda, biópsia por congelamento. É necessário compreender melhor a etiologia, os fatores de risco, o prognóstico e a terapia da FEPPi para tratá-la no futuro.

REFERÊNCIAS

1. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE Jr, Lynch DA, Nicholson AG, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(6):733-48. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201308-1483ST>
2. Frankel SK, Cool CD, Lynch DA, Brown KK. Idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis: description of a novel clinicopathologic entity. *Chest*. 2004;126(6):2007-13. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.126.6.2007>
3. Piciucchi S, Tomassetti S, Casoni G, Sverzellati N, Carloni A, Dubini A, et al. High resolution CT and histological findings in idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis: features and differential diagnosis. *Respir Res*. 2011;12:111. <http://dx.doi.org/10.1186/1465-9921-12-111>
4. Camus P, von der Thüsen J, Hansell DM, Colby TV. Pleuroparenchymal fibroelastosis: one more walk on the wild side of drugs? *Eur Respir J*. 2014;44(2):289-96. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00088414>
5. Becker CD, Gil J, Padilla ML. Idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis: an unrecognized or misdiagnosed entity? *Mod Pathol*. 2008;21(6):784-7. <http://dx.doi.org/10.1038/modpathol.2008.56>



BCGite: Uma complicação rara da terapia intravesical com BCG

Maria João Oliveira¹, Daniel Vaz¹, Aurora Carvalho^{1,2}, Rosário Braga³, Raquel Duarte^{1,2,4,5}

AO EDITOR:

Na maioria dos casos, o carcinoma de bexiga situa-se superficialmente, e a abordagem terapêutica é geralmente a ressecção transuretral seguida de terapia intravesical (quimioterapia ou imunoterapia).^(1,2) Inicialmente produzido como uma vacina contra a tuberculose, o BCG — uma cepa atenuada de *Mycobacterium bovis* — tem sido amplamente usado na imunoterapia nas últimas décadas.^(1,3) Embora o uso do BCG na imunoterapia não tenha produzido os melhores resultados em muitos cânceres, tem-se obtido êxito clínico com o uso do BCG no tratamento intravesical de carcinomas superficiais de bexiga.⁽⁴⁾ A imunoterapia com BCG intravesical erradica o tumor residual, retarda a progressão da doença, reduz a necessidade de cistectomia e prolonga a sobrevida.⁽⁴⁾ O tratamento com BCG é bem tolerado por mais de 95% dos pacientes. Os efeitos colaterais mais comuns são locais (inflamação, febre e adenopatia pélvica). No entanto, há relatos de complicações sistêmicas, embora sejam raras.^(1,3-6) A disseminação sistêmica do bacilo *M. bovis* atenuado é conhecida como BCGite. É mais comum em indivíduos com imunodeficiência primária ou secundária subjacente, mas pode ocorrer em pacientes imunocompetentes.^(1,6) Há apenas alguns relatos de casos de BCGite respiratória.^(1,2,6) Relatamos aqui o caso de um paciente que recebeu imunoterapia local com BCG para o tratamento de carcinoma urotelial de bexiga e apresentou grave infecção respiratória por *M. bovis*.

Em março de 2013, um homem de 72 anos apresentou hematúria. O paciente apresentava também hipertensão, dislipidemia, doença cerebrovascular (acidente vascular cerebral anterior), insuficiência renal crônica e depressão. Estava sendo tratado com perindopril, indapamida, atorvastatina, ácido acetilsalicílico, furosemida e escitalopram. Não tinha alergias medicamentosas conhecidas. A ultrassonografia revelou um pólipó de 2,5 cm na bexiga. O paciente foi submetido a ressecção transuretral do

tumor da bexiga. O exame histológico revelou carcinoma de células uroteliais (grau 2), sem invasão vascular ou muscular. O paciente passou a receber quimioterapia e imunoterapia com instilação intravesical de BCG, que prosseguiram até dezembro de 2013. Em fevereiro de 2014, o paciente foi ao pronto-socorro; apresentava dispnéia e tosse produtiva (escarro mucopurulento) havia uma semana. O paciente não referiu febre, dor torácica, hemoptise, sudorese ou outros sintomas. O exame físico revelou que o paciente estava afebril, com frequência respiratória aumentada, estabilidade hemodinâmica e SpO₂ de 89% em ar ambiente. A auscultação revelou murmúrio vesicular bilateral, com estertores crepitantes em ambas as bases pulmonares. Não havia nenhuma outra alteração significativa. Os resultados de testes complementares revelaram um nível de proteína C reativa de 10 mg/dl, sem leucocitose, com função hepática e renal normal, sobrepondo-se a estudos anteriores do paciente. A gasometria (com FiO₂ de 24%) revelou pH de 7,43, PaO₂ de 66 mmHg, PaCO₂ de 45 mmHg e HCO₃ de 29,9 mEq/l. A radiografia de tórax revelou infiltrado reticulonodular difuso bilateral. A TC de tórax revelou micronódulos distribuídos aleatoriamente nos pulmões, além de linfonodomegalia hilar e mediastinal (Figura 1). Após a coleta de escarro para análise, o paciente passou a receber antibioticoterapia empírica (amoxicilina e ácido clavulânico). Em virtude de insuficiência respiratória e suspeita de tuberculose miliar ou metástase pulmonar difusa, o paciente foi internado na enfermaria de pneumologia do hospital.

Durante a internação, os resultados das culturas microbiológicas e micobacteriológicas de amostras de escarro foram negativos. A broncoscopia revelou secreções mucopurulentas bilaterais, edema e congestão difusa da mucosa. Os resultados das culturas microbiológicas de amostras de lavado brônquico e lavado broncoalveolar

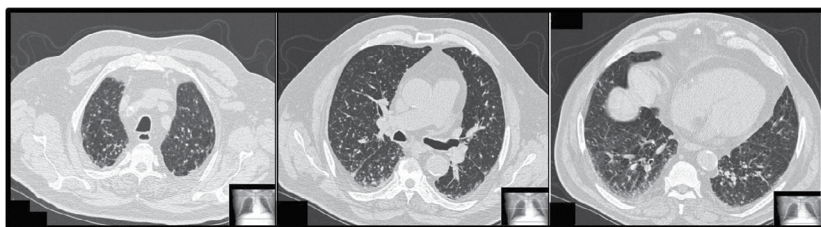


Figura 1. TC de tórax mostrando micronódulos distribuídos aleatoriamente nos pulmões, além de linfonodomegalia hilar e mediastinal.

1. Serviço de Pneumologia, Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho, Vila Nova de Gaia, Portugal.
2. Centro de Diagnóstico Pneumológico, Vila Nova de Gaia, Portugal.
3. Serviço de Patologia Clínica, Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho, Vila Nova de Gaia, Portugal.
4. Unidade de Investigação em Epidemiologia – EPIUnit – Instituto de Saúde Pública, Universidade do Porto, Porto, Portugal.
5. Departamento de Epidemiologia Clínica, Medicina Preditiva e Saúde Pública, Faculdade de Medicina, Universidade do Porto, Porto, Portugal.

foram negativos. A baciloscopia do lavado broncoalveolar foi negativa para *M. tuberculosis*, mas o teste de DNA do complexo *M. tuberculosis* e a cultura para *M. bovis* foram positivos. A citologia do lavado broncoalveolar foi negativa para células malignas. Além disso, os testes dos marcadores virais de infecção por HIV, HCV e HBV foram negativos. Como o resultado do teste de amplificação dos ácidos nucleicos do lavado broncoalveolar foi positivo, o paciente passou a receber tratamento para tuberculose com isoniazida, rifampicina, pirazinamida e etambutol. Apesar da melhora nos resultados dos testes e da resolução clínica da insuficiência respiratória, o paciente apresentou um ligeiro aumento das enzimas hepáticas (para menos que o dobro dos valores normais). O paciente foi submetido a ultrassonografia abdominal superior, que revelou esteatose hepática sem outras anormalidades. Como a cultura do lavado broncoalveolar fora positiva para *M. bovis* (que é naturalmente resistente à pirazinamida), a pirazinamida foi suspensa, e os valores das enzimas hepáticas então voltaram ao normal.

O paciente recebeu alta hospitalar e passou a ser tratado em regime ambulatorial. As instilações de BCG que já haviam sido programadas foram suspensas. Na fase inicial do tratamento, foi usada a associação medicamentosa de isoniazida, rifampicina e etambutol, ao passo que na fase de manutenção foi usada a associação de isoniazida e rifampicina. Após um total de 6 meses de tratamento, o paciente apresentou boa

resposta. No momento, o paciente está recebendo acompanhamento para a avaliação de sua bexiga, e não há sinais de recidiva. O paciente assinou um termo de consentimento livre e esclarecido por meio do qual autorizou o relato de seu caso.

Vários estudos recentes têm analisado os desfechos de pacientes com carcinoma de bexiga submetidos a instilação intravesical terapêutica de BCG. O estudo de Lamm et al. mostrou que a BCGite disseminada é extremamente rara.⁽²⁾ Alguns estudos mostraram que, em pacientes com câncer de bexiga, há uma relação entre as complicações da instilação de BCG e um diagnóstico prévio de tuberculose; essas complicações não ocorrem em pacientes sem história de tuberculose e sem evidências de sequelas na radiografia de tórax.⁽¹⁾

Neste relato, apresentamos o caso de um paciente do sexo masculino sem história de tuberculose que apresentou infecção respiratória logo após o tratamento com instilação intravesical de BCG. As hipóteses diagnósticas iniciais incluíram doença maligna. No entanto, após cuidadosa investigação, o paciente recebeu diagnóstico de BCGite, sem nenhuma dúvida de que a doença pulmonar ocorrera em virtude da disseminação do BCG usado no tratamento de seu carcinoma de bexiga. Apesar da raridade dessa complicação, nosso relato de caso ressalta a necessidade de atenção à possibilidade de disseminação do BCG, já que o bacilo é amplamente usado em pacientes com carcinoma de bexiga.

REFERÊNCIAS

1. Manfredi R, Dentale N, Piergentili B, Pultrone C, Brunocilla E. Tubercular disease caused by bacillus of Calmette-Guérin administered as a local adjuvant treatment of relapsing bladder carcinoma. Pathogenetic, diagnostic and therapeutic issues, and literature review. AVFT [serial on the Internet]. 2009 Jul [cited 2015 Jun 15];28(2):54-60. Available from: <http://www.revistaavft.com/avft%202%202009/hoja4.html>
2. Lamm DL, van der Meijden PM, Morales A, Brosman SA, Catalona WJ, Herr HW, et al. Incidence and treatment of complications of bacillus Calmette-Guérin intravesical therapy in superficial bladder cancer. J Urol. 1992;147(3):596-600.
3. Harbjerg JL, Bjerre CC, Lillebæk T, Weinreich UM. Pulmonal bacillus Calmette-Guérin infection two years after intravesical bacillus Calmette-Guérin installation [Article in Danish]. Ugeskr Laeger. 2014;176(25A): pii: V07120381.
4. de Saint Martin L, Boiron C, Poveda JD, Herremans G. Generalized BCG infection after intravesical instillations of Calmette-Guérin bacillus [Article in French]. Presse Med. 1993;22(29):1352-6.
5. Sicard D, Steg A, Leleu C, Boccaccio F, Abadia R, Tulliez M, et al. "BCGitis", a systemic complication of intravesical BCG therapy of bladder tumor [Article in French]. Ann Med Interne (Paris). 1987;138(7):555-6.
6. Deeks SL, Clark M, Scheifele DW, Law BJ, Dawar M, Ahmandipour N, et al. Serious adverse events associated with bacille Calmette-Guérin vaccine in Canada. Pediatr Infect Dis J. 2005;24(6):538-41. <http://dx.doi.org/10.1097/01.inf.0000164769.22033.2c>



Bronquiectasia por imunodeficiência comum variável

Paulo Henrique do Amor Divino¹, José Henrique de Carvalho Basilio¹,
Renato Moraes Alves Fabbri¹, Igor Polônio Bastos¹, Wilma Carvalho Neves Forte²

AO EDITOR:

As imunodeficiências primárias (IDPs) são caracterizadas pelo comprometimento de um ou mais setores da resposta imunológica, resultando em menor defesa, aumento de infecções e, em certos casos, maior incidência de doenças autoimunes e neoplasias.⁽¹⁾ São consideradas doenças raras, embora muitas delas sejam mais frequentes do que as atualmente diagnosticadas pelo "teste do pezinho". Suas manifestações são heterogêneas e surgem geralmente por defeitos genéticos do sistema imunológico e do seu desenvolvimento.

A imunodeficiência comum variável (ICV) é a mais prevalente entre as IDPs graves. É caracterizada por diminuição de IgG e IgA e/ou IgM, assim como diminuição de anticorpos específicos, depois de excluídas outras causas de hipogamaglobulinemia.⁽²⁾ A incidência de ICV é semelhante nos dois gêneros, com distribuição esporádica ou familiar, podendo se manifestar em qualquer época da vida, principalmente em adolescentes e adultos jovens. As características mais marcantes dessa doença são a hipogamaglobulinemia associada a infecções frequentes, principalmente por bactérias encapsuladas, além de resposta deficitária a protocolos de imunizações.⁽³⁾

Uma mulher, negra, 27 anos, doméstica, foi admitida no PS de um hospital terciário com quadro de tosse produtiva, febre e dispneia há sete dias. Na história clínica, referia asma, pneumonias de repetição e alguns episódios de furunculose ao longo da vida. Relatava internação há um mês por pneumonia, durante cinco dias, e referia aumento da frequência dessas infecções nos últimos cinco anos.

Ao exame inicial, apresentava-se febril, taquidispneia, SpO₂ de 84% em ar ambiente por oximetria digital, frequência cardíaca de 120 bpm e pressão arterial de 90/60 mmHg. A imagem radiológica de tórax mostrou derrame pleural à direita e infiltrado pneumônico em terço médio e em lobo inferior de hemitórax esquerdo (Figura 1). Foi iniciada antibioticoterapia para o foco pulmonar, assim como foram realizadas toracocentese seguida de drenagem torácica direita devido a empiema.

Os exames complementares mostraram-se negativos: FAN, sorologias para HIV, HTLV, hepatites A, B e C, vírus Epstein-Barr, rubéola, toxoplasmose, citomegalovírus, sífilis (VDRL), baciloscopias de escarro e culturas de escarro para fungos e tuberculose. Não foram isoladas bactérias na hemocultura e na cultura do líquido pleural. Os exames para função tireoidiana, antitireoglobulina e antitireoperoxidase mostraram-se normais, afastando-se a possibilidade de tireoidite autoimune. As imunoglobulinas

séricas revelaram diminuição persistente de IgA, IgM e IgG. A sorologia para antígeno de superfície de vírus de hepatite B (anti-HBs) foi não reagente, embora a paciente tivesse recebido três doses de vacinação. Os demais exames imunológicos foram normais: dosagem do complemento total (CH50), fotorredução do azul de nitrotetrazólio e ingestão da fagocitose por neutrófilos e por fagócitos mononucleares.

Diante do quadro clínico, anamnese e exames laboratoriais, foi feito o diagnóstico de ICV e indicada a reposição com imunoglobulina humana (600 mg/kg), havendo rápida melhora clínica e radiológica. Dois meses após a internação, a paciente recebeu alta hospitalar, passando a ser acompanhada nos ambulatórios de pneumologia e de alergia e imunodeficiências para continuar a reposição de imunoglobulina mensalmente.

Pneumonias de repetição podem ter como consequência bronquiectasias e fazem parte do quadro clínico principal da ICV. Entre as IDPs, a ICV é a segunda mais comum, apesar de se acreditar que seu diagnóstico seja subestimado. Sua incidência é descrita em 1:10.000 caucasianos, sendo rara em japoneses (1:2.000.000).⁽⁴⁾ Até o momento, não há estudos sobre sua incidência na população negra.

As bactérias encapsuladas, como *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae*, são combatidas por anticorpos a antígenos polissacarídeos, contidos na subclasse IgG2. Na falta de tais imunoglobulinas, como na ICV, o paciente apresenta infecções sinopulmonares, em especial pneumonias, bronquites, sinusites e otites.^(1,2) São descritas ainda infecções por bactérias atípicas, como algumas espécies do gênero *Mycoplasma*.⁽⁵⁾ Muitas vezes os pacientes apresentam quadros de amigdalites, otites e giardíase na infância, facilitados pela deficiência de IgA e, quando adolescentes ou adultos jovens, passam a ter pneumonias de repetição, características da deficiência de IgG, sugerindo que a ICV possa ser uma evolução da deficiência de IgA.⁽⁶⁾

A paciente em questão havia sido imunizada contra hepatite B, conforme preconizado, recebendo as três doses da vacina. Apesar disso, apresentava anti-HBs não reagente, ou seja, apresentava deficiência da produção de anticorpos proteicos específicos, o que também ocorre na ICV.⁽²⁾ Nessa IDP, pode haver deficiência de outros anticorpos específicos, em especial a antígenos polissacarídeos, tendo-se que levar em consideração a vacinação antipneumocócica do paciente para essa avaliação.

1. Departamento de Medicina, Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

2. Disciplina de Imunologia, Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

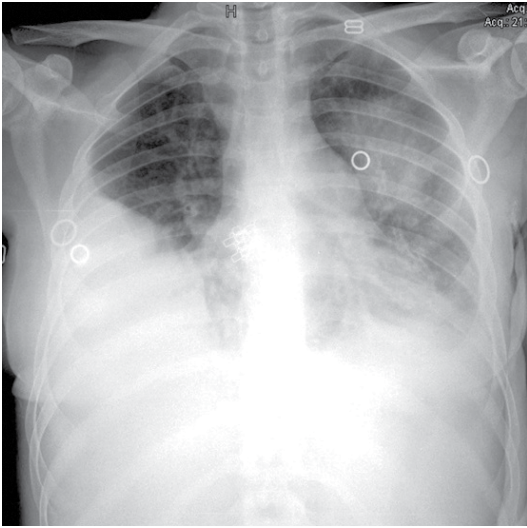


Figura 1. Radiografia de tórax mostrando derrame pleural à direita e infiltrado pneumônico em terço médio e em lobo inferior de hemitórax esquerdo.

Pacientes com ICV apresentam número normal ou discretamente diminuído de linfócitos B. Entretanto, esses linfócitos não têm a capacidade para se diferenciar em plasmócitos bons produtores de anticorpos, não atuam perfeitamente como células apresentadoras de antígenos para linfócitos T auxiliares ou não recebem a cooperação suficiente de linfócitos T auxiliares, devido a problemas intrínsecos dessas células: tais fatos prejudicam a resposta a imunizações e infecções.⁽³⁻⁷⁾ Essas alterações provavelmente são devidas a distúrbios

da expressão de moléculas de superfície em linfócitos B e/ou T auxiliares, da atividade enzimática intracelular ou do aumento da apoptose.⁽⁸⁾

Complicações pulmonares crônicas têm alta prevalência (27,0-34,2%) no momento em que se diagnostica a ICV.⁽⁹⁾ As bronquiectasias são as complicações clínicas mais frequentes dessa doença. Pneumonias extensas e a cronicidade de eventos infecciosos pulmonares são responsáveis por determinar um pior prognóstico para o paciente.⁽¹⁰⁾ Além da ICV, outras doenças podem cursar com bronquiectasias: tuberculose, aspergilose, fibrose cística, deficiência de alfa-1 antitripsina, AIDS, neoplasias, lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide, dentre outras, tornando-se necessário o diagnóstico de exclusão, seja por anamnese, seja por exames complementares.

O tratamento para pacientes com ICV inclui a reposição de imunoglobulina humana e combate às infecções. As preparações de imunoglobulina contêm anticorpos neutralizantes contra uma grande variedade de bactérias e vírus, refletindo a memória imunológica dos doadores, e devem ser administradas a cada três ou quatro semanas.

Acreditamos que a ICV deva ser lembrada entre os profissionais de saúde que cuidam de pacientes com pneumonias de repetição. É uma IDP que geralmente se manifesta na vida adulta e que deve ser diagnosticada precocemente para uma rápida instituição terapêutica, gerando menor morbidade, melhorando a qualidade de vida e, muitas vezes, possibilitando a sobrevida desses pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Forte WC. *Imunologia do Básico ao Aplicado*. 3rd ed. São Paulo: Atheneu; 2015. p. 339.
2. European Society of Immunodeficiencies–ESID [homepage on the Internet]. Geneva: Esid; c2015 [cited 2015 Mar 25]. Available from: <http://www.esid.org>
3. Primary immunodeficiency diseases: report of a WHO scientific group. *Clin Exp Immunol*. 1997;109 Suppl 1:1-28.
4. Kokron CM, Errante PR, Barros MT, Baracho GV, Camargo MM, Kalil J, et al. Clinical and laboratory aspects of common variable immunodeficiency. *An Acad Bras Cienc*. 2004;76(4):707-26. <http://dx.doi.org/10.1590/S0001-37652004000400007>
5. Cunningham-Rundles C, Bodian C. Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients. *Clin Immunol*. 1999;92(1):34-48. <http://dx.doi.org/10.1006/clim.1999.4725>
6. Carvalho Neves Forte W, Ferreira De Carvalho Júnior F, Damaceno N, Vidal Perez F, Gonzales Lopes C, Mastrotti RA. Evolution of IgA deficiency to IgG subclass deficiency and common variable immunodeficiency. *Alergol Immunopathol (Madr)*. 2000;28(1):18-20.
7. Conley ME, Notarangelo LD, Etzioni A. Diagnostic criteria for primary immunodeficiencies. Representing PAGID (Pan-American Group for Immunodeficiency) and ESID (European Society for Immunodeficiencies). *Clin Immunol*. 1999;93(3):190-7. <http://dx.doi.org/10.1006/clim.1999.4799>
8. Errante PR, Condino-Neto A. Imunodeficiência comum variável: revisão da literatura. *Rev Bras Alerg Immunopatol*. 2008;31(1):10-8.
9. Roxo Junior P. Primary immunodeficiency diseases: relevant aspects for pulmonologists. *J Bras Pneumol*. 2009;35(10):1008-17.
10. Costa-Carvalho BT, Cocco RR, Rodrigues WM, Colla VA, Solé D, Carneiro-Sampaio MM. Pneumonias de repetição em paciente com deficiência de anticorpos e imunoglobulinas normais. *J Pneumol*. 2002;28(3):155-8. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-35862002000300008>



Cistos pulmonares difusos

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

Mulher, 57 anos, com massa abdominal a esclarecer. Assintomática do ponto de vista respiratório. Exames laboratoriais normais. A TC de abdome evidenciou massas renais bilaterais, com conteúdo gorduroso e cistos nas bases dos pulmões. A TCAR mostrou cistos pulmonares disseminados (Figura 1).



Figura 1. TCAR evidenciando múltiplos cistos arredondados, de paredes finas, distribuídos homogeneamente pelos pulmões. O restante do parênquima pulmonar é normal. Observar que alguns dos cistos situam-se nas bases pulmonares.

A paciente apresentava basicamente cistos pulmonares difusos na TCAR. Cistos caracterizam-se por áreas arredondadas de baixo coeficiente de atenuação no parênquima pulmonar, com uma interface bem definida com o pulmão normal adjacente. Eles são diferenciáveis do enfisema pulmonar por não conter arteríolas no seu centro e, geralmente, apresentar parede identificável. A espessura da parede do cisto pode variar, sendo normalmente fina. Cistos geralmente contêm ar, mas, ocasionalmente, podem conter líquido. O padrão cístico é observado em uma série de doenças, sendo as mais características a linfangioleiomiomatose (LAM), a histiocitose de células de Langerhans, a pneumonia intersticial linfocítica (PIL) e a síndrome de Birt-Hogg-Dubé (SBHD). Clinicamente, os cistos em geral são assintomáticos ou cursam com

dispneia e muitas vezes são descobertos em exames de rotina ou devido a complicações, como o pneumotórax.

Alguns critérios clínicos e tomográficos podem servir para o diagnóstico diferencial. Na PIL, os cistos são menos numerosos e podem estar associados a opacidades em vidro fosco. A PIL frequentemente ocorre em pacientes com doenças imunológicas, especialmente síndrome de Sjögren. Na histiocitose de células de Langerhans, os cistos podem ter formas mais bizarras e, mais importante, predominam nos campos pulmonares superiores, preservando as bases pulmonares, especialmente os seios costofrênicos.

Dois quadros sindrômicos podem cursar com cistos pulmonares e massas renais: a esclerose tuberosa e a SBHD. Na SBHD, os cistos são menos numerosos, maiores, e predominam nos lobos inferiores. As massas renais correspondem, em regra, a tumores malignos. Na esclerose tuberosa, os cistos correspondem a LAM, sendo mais numerosos e difusos, acometendo também as bases pulmonares. As massas renais são de natureza benigna, do tipo angiomiolipomas.

A esclerose tuberosa é uma síndrome genética, causada por mutações nos genes *TSC1* ou *TSC2*, e caracteriza-se pela formação de hamartomas em múltiplos órgãos ou sistemas. Não obstante o recente advento dos testes genéticos para mutações dos genes *TSC*, o diagnóstico continua a basear-se em critérios clínicos. O diagnóstico definitivo pode ser feito quando o paciente apresenta pelo menos dois dos seguintes achados: rabdomiomas cardíacos, tubérculos corticais, angiofibromas faciais, máculas hipermelanóticas, LAM, angiomiolipomas renais, hamartomas de retina, placas de Shagreen, astrocitomas de células gigantes subependimais, nódulos subependimais ou fibromas ungueais.

No caso desta paciente, levando-se em conta a presença de cistos numerosos e difusos acometendo as bases pulmonares, associados a massas renais com presença de gordura (angiomiolipomas), o diagnóstico final foi de LAM em paciente com esclerose tuberosa.

LEITURA RECOMENDADA

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

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.



O que realmente significa o valor-p?

Juliana Carvalho Ferreira^{1,3}, Cecília Maria Patino^{2,3}

POR QUE CALCULAR UM VALOR-P?

Considere um experimento no qual 10 indivíduos recebem um placebo e outros 10 recebem um diurético experimental. Após 8 h, a média do débito urinário no grupo placebo é de 769 ml versus 814 ml no grupo diurético — uma diferença de 45 ml (Figura 1). Como sabemos se essa diferença significa que a droga funciona e não é simplesmente resultado do acaso?

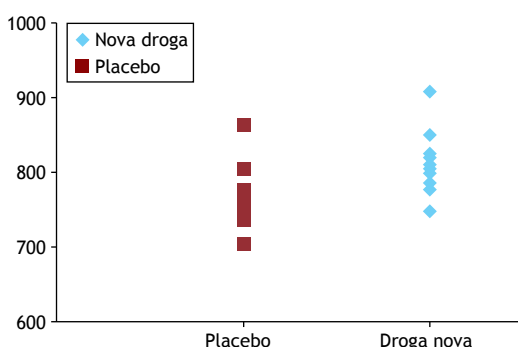


Figura 1. Débito urinário (ml) para cada indivíduo nos grupos placebo (quadrados) e droga nova (losangos).

A forma mais comum de se abordar esse problema é utilizar um teste de hipótese. Primeiramente, estabelecemos a hipótese nula de nenhuma diferença estatística entre os grupos e a hipótese alternativa de uma diferença estatística. Em seguida, selecionamos um teste estatístico para computar uma estatística de teste, que é uma medida numérica padronizada da diferença entre os grupos. Sob a hipótese nula, esperamos que o valor da estatística de teste seja pequeno, mas há uma pequena probabilidade que essa seja grande, somente por acaso. Uma vez calculada a estatística de teste, a utilizamos para calcular o valor-p.

O valor-p é definido como a probabilidade de se observar um valor da estatística de teste maior ou igual ao encontrado. Tradicionalmente, o valor de corte para rejeitar a hipótese nula é de 0,05, o que significa que, quando não há nenhuma diferença, um valor tão extremo para a estatística de teste é esperado em menos de 5% das vezes.

Agora voltemos ao nosso caso: estamos comparando médias e assumindo que os dados são distribuídos normalmente; por isso, usamos um teste t e computamos uma estatística t de 2,34, com um valor-p = 0,031. Como utilizamos um valor de corte de 0,05 para o valor-p, rejeitamos a hipótese nula e concluímos que existe uma

diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Então, o que “p = 0,031” significa? Significa que há apenas uma probabilidade de 3% de se observar uma diferença de 45 ml na média do débito urinário entre os grupos sob a hipótese nula. Como essa probabilidade é muito pequena, rejeitamos a hipótese nula. Isso **não** significa que a droga seja um diurético, nem que haja uma chance de 97% de a droga ser diurética.

CONCEPÇÕES ERRADAS SOBRE O VALOR-P

Significância clínica vs. estatística do tamanho do efeito

É um equívoco achar que um valor muito pequeno de p signifique que a diferença entre os grupos é altamente relevante. Ao olharmos para o valor-p isoladamente, nossa atenção é desviada do tamanho do efeito. No nosso exemplo, o valor-p é significativo, mas uma droga que aumente a produção de urina em 45 ml não tem relevância clínica.

Valor-p não significativo

Outro equívoco é achar que se o valor-p for maior do que 5%, o novo tratamento não tem nenhum efeito. O valor-p indica a probabilidade de se observar uma diferença **tão grande ou maior** do que a que foi observada sob a hipótese nula. Mas se o novo tratamento tiver um efeito de tamanho menor, um estudo com uma pequena amostra pode não ter poder suficiente para detectá-lo.

Interpretação exagerada de valor-p não significativa, próximo a 5%

Outro conceito equivocado é acreditar que, se o valor-p está próximo de 5%, há uma tendência de haver uma diferença entre os grupos. É inadequado interpretar um valor-p de, digamos, 0,06, como **uma tendência de diferença**. Um valor-p de 0,06 significa que existe uma probabilidade de 6% de se obter esse resultado por acaso quando o tratamento não tem nenhum efeito real. Como definimos o nível de significância de 5%, a hipótese nula não deve ser rejeitada.

Tamanho do efeito vs. valor-p

Muitos pesquisadores acreditam que o valor-p é o número mais importante a ser relatado. No entanto, devemos nos concentrar no tamanho do efeito. Evite relatar o valor-p isoladamente e, preferencialmente, relate os valores médios para cada grupo, a diferença, o intervalo de confiança de 95% e, então, o valor-p.

LEITURA RECOMENDADA

1. Glantz SA. Primer in Biostatistics, 5th ed. New York: McGraw-Hill; 2002.

1. Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração – InCor – Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil.
2. Department of Preventive Medicine, Keck School of Medicine, University of Southern California, Los Angeles, CA, USA.
3. Methods in Epidemiologic, Clinical and Operations Research–MECOR–program, American Thoracic Society/Asociación Latinoamericana del Tórax.



Exclusão pulmonar direita em tromboembolismo pulmonar maciço

Rodrigo Abensur Athanazio¹, Samia Zahi Rached¹

Uma paciente de 37 anos procurou o setor de emergência com história de dispneia, hipoxemia, dor torácica pleurítica e edema nos membros inferiores há três semanas. A paciente não apresentava história de comorbidades e havia tido duas gravidezes normais e sem história familiar de trombose. O eletrocardiograma mostrou desvio do eixo à direita e os testes sanguíneos revelaram níveis de dímero D elevados. Uma radiografia de tórax de rotina mostrou oligoemia no hemitórax direito e ingurgitamento da artéria pulmonar esquerda (Figura 1). A angiotomografia de tórax confirmou a presença de um trombo no tronco da artéria pulmonar e completa oclusão do segmento direito (Figura 2). A reconstrução coronal mostrada na Figura 3 elegantemente demonstra

a completa falta de perfusão pulmonar no pulmão direito, associada a oligoemia ipsilateral. A ecocardiografia confirmou hipertensão pulmonar (pressão sistólica da artéria pulmonar = 80 mmHg) e disfunção ventricular direita. Devido à instabilidade hemodinâmica, a paciente foi submetida a trombólise com alteplase e iniciou terapia anticoagulante. A dispneia persistiu, sendo a paciente categorizada como classe funcional III segundo os critérios da *New York Heart Association*. Seis meses depois, a paciente evoluiu para doença tromboembólica pulmonar crônica. A tomografia por emissão de pósitrons e a ressonância magnética nuclear foram realizadas a fim de excluir o diagnóstico de angiosarcoma. Até o momento, a paciente está sendo avaliada para tromboendarterectomia.

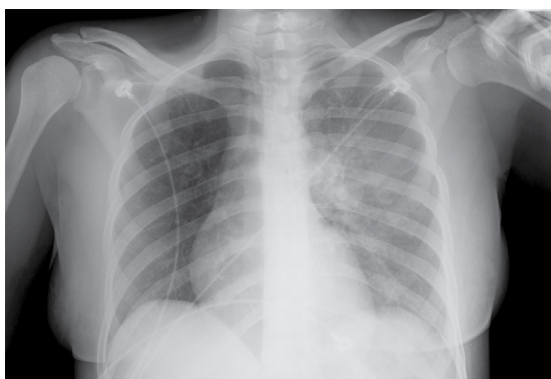


Figura 1. Radiografia de tórax evidenciando oligoemia no hemitórax direito e ingurgitamento da artéria pulmonar esquerda.



Figura 2. TC confirmando um trombo no tronco da artéria pulmonar e oclusão completa do segmento direito (seta).

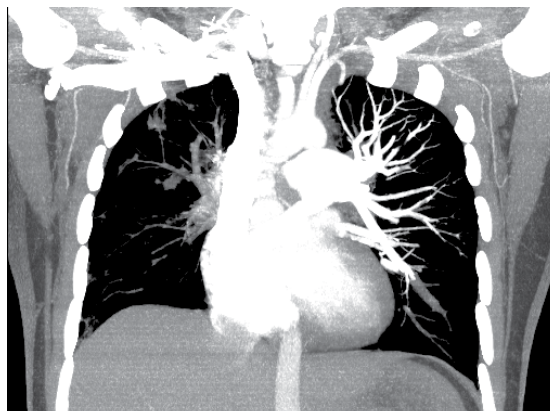


Figura 3. Reconstrução coronal demonstrando a completa falta de perfusão pulmonar no pulmão direito associada a oligoemia ipsilateral.

1. Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, Brasil.



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. Pedem-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 8 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 inusitado, 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 cardiopulmonary responses to maximum cycle ergometry: a randomized study. *Eur Respir J*. 1999;14(6):304-13.
2. Capelozzi VL, Parras ER, Ab'Saber AM. Apresentação anatomopatológica das vasculites pulmonares. *J Bras Pneumol*. 2005;31 Supl 1:S9-15.

Resumos

3. Rubin AS, Hertz J, Souza FJFB, Moreira JS. Eficácia imediata do formoterol em DPOC com pobre reversibilidade [resumo]. *J Bras Pneumol*. 2006;32 Supl 5:S219.

Capítulos de livros

4. Queluz T, Andres G. Goodpasture's syndrome. In: Roitt IM, Delves PJ, editors. *Encyclopedia of immunology*. London: Academic Press; 1992. p. 621-3.

Teses

5. Martinez TY. Impacto da dispnéia e parâmetros funcionais respiratórios em medidas de qualidade de vida relacionada a saúde de pacientes com fibrose pulmonar idiopática [tese]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; 1998.

Artigos publicados na internet

6. Aboud S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. *Am J Nurs [serial on the Internet]*. 2002 [cited 2002 Aug 12];102(6):[about 3 p.]. Available from: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm>

Homepages/endereços eletrônicos

7. Cancer-Pain.org [homepage on the Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc., c2000-01 [updated 2002 May 16; cited 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.cancer-pain.org/>

Outras situações

Situações não contempladas pelas Instruções aos Autores deverão seguir as recomendações contidas em *International Committee of Medical Journal Editors. Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals. Updated February 2006*. Disponível em <http://www.icmje.org/>.

Toda correspondência deve ser enviada para:

Prof. Dr. 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
E-mail: sociedadealagoana.dt@gmail.com

ASSOCIAÇÃO CATARINENSE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Presidente: Alberto Chterpensue
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: Paulo Roberto de Albuquerque
Secretária: Suzianne Ruth Hosannah de Lima Pinto
Endereço: Av. Campos Sales, 762 - Tirol
CEP: 59.020-300 - Natal - RN
Telefone: (84)32010367 - (84)99822853
E-mail: paulo213@uol.com.br

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 BRASILIENSE 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: Mara Rúbia Fernandes de Figueiredo
Secretária: Thiago de Oliveira Mendonça
Endereço: Av. Dom Luis, 300, sala 1122, Aldeota
CEP: 60160-230 - Fortaleza - CE
Telefone: (85) 3087-6261 - 3092-0401
E-mail: assessoria@sapt.org.br - site: www.scpt.org.br

SOCIEDADE DE PNEUMOLOGIA DA BAHIA

Presidente: Guilherme Sóstenes Costa Montal
Secretária: Dalva Virginia Oliveira Batista Neves
Endereço: ABM - Rua Baependi, 162. Sala 03 - Terreo - Ondina
CEP: 40170-070 - Salvador - BA
Tel/fax: (71) 33326844
E-mail: spba@terra.com.br - pneumoba@gmail.com

SOCIEDADE DE PNEUMOLOGIA DO ESPÍRITO SANTO

Presidente: Cilea 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: cilea38@hotmail.com

SOCIEDADE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA DO MATO GROSSO

Presidente: Ayrces Benedita Duarte dos Anjos Pivetta
Secretário: Paulo Cesar da Silva Neves
Endereço: Av. Érico Preza, 1275 Res. Alphaville
Rua das Mangabas 1440 - Jardim Itália
CEP: 78060-758 - Cuiabá - MT
Telefone: (65)99779367
E-mail: dpivetta@terra.com.br

SOCIEDADE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA DO MATO GROSSO DO SUL

Presidente: Angela Maria Dias de Queiroz
Secretária: Lilian Andries
Endereço: Rua Dr. Arthur Jorge n° 2117 - 902, Bairro São Francisco
CEP: 79010-210 - Campo Grande - MS
Telefone: (67)3352955 / (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 - 3° 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 n° 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: David Vogel Koza
Secretária: Ana Cristina De Carvalho Fernandez Fonseca
Endereço: Av. João Pinheiro, 161 - sala 203 - Centro
CEP: 30.130-180 - Belo Horizonte - MG
Tel/fax: (31)3213-3197
E-mail: sociedademineiradepneumologia@gmail.com

SOCIEDADE PARAIBANA DE PNEUMOLOGIA E CIRURGIA TORÁCICA

Presidente: José George Cunha Carneiro Braga
Secretário: José Gerson Gadelha
Endereço: Rua Maria Caetano Fernandes de Lima, 225 - Tambauzinho
CEP: 58042-050 - João Pessoa - PB
Telefone: (83)93020555
E-mail: georgecbraga@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 Velozo 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. Gonzalo 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

NACIONAIS

XVII Curso Nacional de Atualização em Pneumologia

Data: 21 a 23 de abril de 2016
Local: São Paulo/SP
Informações: eventos@sbpt.org.br
Fone: 0800 61 6218

VII Curso Nacional de Ventilação Mecânica

IV Curso Nacional de Sono

Data: 18 a 20 de agosto de 2016
Local: São Paulo/SP
Informações: eventos@sbpt.org.br
Fone: 0800 61 6218

XXXVIII Congresso Brasileiro de Pneumologia e Tisiologia

XI Congresso

Luso-Brasileiro de Pneumologia

XIV Congresso

Brasileiro de Endoscopia Respiratória

Data: 11 a 15 outubro de 2016
Local: Rio de Janeiro/RJ
Informações: eventos@sbpt.org.br
Fone: 0800 61 6218

INTERNACIONAIS

CHEST 2015

Data: 24 a 29 de outubro de 2015
Local: Montreal/Canadá
Informações: www.chestnet.org

ATS 2016

Data: 13 a 18 de maio de 2016
Local: San Francisco/CA-USA
Informações: www.thoracic.org

SEPAR 2016

Data: 10 a 13 de junho de 2016
Local: Granada/Espanha
Informações: www.separ.es

ALAT 2016

Data: 06 a 09 de julho de 2016
Local: Centro de Convenções Casa Piedra, Santiago/Chile
Informações: https://www.congresosalat.org/

ERS 2016

Data: 03 a 07 de setembro de 2016
Local: Londres, Reino Unido
Informações: www.ersnet.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



ASMA

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

Novo!

seebri™

brometo de
glicopirrônio

**EFICAZ NO TRATAMENTO DA DPOC DESDE A MANHÃ^{1,2}
MAIS RÁPIDO³, MAIS SELETIVO^{2,4}, FÁCIL DE USAR⁵**

- **Melhora da função pulmonar desde os 5 minutos e sustentada por 52 semanas⁴**
- **Prolonga significativamente o tempo até a primeira exacerbação; reduz a taxa de exacerbações em 34% e reduz em 61% o risco de exacerbações graves que levam a hospitalizações⁶**
- **Melhora significativamente a tolerância ao exercício aumentando o tempo, diminuindo a dispneia e o desconforto das pernas⁷**
- **Perfil de segurança documentado e comparável a placebo^{2,4,6}**
- **Vem com Breezhaler®, dispositivo desenvolvido especialmente para DPOC e com feedback sensorial: OUVÉ, SENTÉ E VÊ⁸**



SEEBRI™ brometo de glicopirrônio. **Forma farmacêutica e apresentações:** Cápsulas com pó para inalação contendo 63 mcg de brometo de glicopirrônio equivalente a 50 mcg de glicopirrônio. Caixas com 12 cápsulas + 1 inalador ou 30 cápsulas + 1 inalador. **Indicações:** Seebri™ é indicado para tratamento broncodilatador de manutenção para o alívio de sintomas dos pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). **Posologia:** Adultos – A dose recomendada é de uma inalação uma vez ao dia do conteúdo de uma cápsula de Seebri™ 50 mcg usando o inalador de Seebri™. Crianças (menores de 18 anos) – Não deve ser utilizado em pacientes abaixo de 18 anos de idade. População especial – Nenhum ajuste de dose é necessário para pacientes idosos, pacientes com doenças hepáticas ou com insuficiência renal leve e moderada. Deve-se ter cautela em pacientes com insuficiência renal grave, incluindo estágio final de doença renal que requeiram diálise. **Método de administração:** As cápsulas de Seebri™ devem ser administradas apenas por via inalatória oral e apenas usando o inalador de Seebri™. As cápsulas não devem ser engolidas. Seebri™ deve ser administrado no mesmo horário todos os dias. Se uma dose for esquecida, a próxima dose deve ser tomada o mais rápido possível. Os pacientes devem ser instruídos a não administrar mais que uma dose por dia. As cápsulas devem sempre ser armazenadas no blister, e apenas removidas imediatamente antes do uso. Os pacientes devem ser instruídos em como administrar o medicamento corretamente. Os pacientes que não apresentarem melhora na respiração, devem ser questionados se estão engolindo o medicamento ao invés de inalando. **Contraindicações:** Hipersensibilidade ao glicopirrônio, que é o princípio ativo de Seebri™ ou a qualquer um dos excipientes. **Advertências e Precauções:** Uso Agudo – Não deve ser usado como medicamento de resgate. Hipersensibilidade – Se ocorrer reação de hipersensibilidade, Seebri™ deve ser descontinuado imediatamente e uma terapia alternativa deve ser instituída. Broncoespasmo paradoxal – Assim como com outras terapias inalatórias, a administração pode resultar em broncoespasmo paradoxal que pode ocasionar risco à vida. Se ocorrer broncoespasmo paradoxal, Seebri™ deve ser descontinuado imediatamente e um tratamento alternativo deve ser instituído. Efeito Anticolinérgico – utilizar com cautela em pacientes com glaucoma de ângulo fechado e retenção urinária. Insuficiência renal grave – utilizar somente se o benefício esperado for maior que o potencial de risco em pacientes com insuficiência renal grave incluindo aqueles no estágio final de doença renal que requeiram diálise. Gravidez – deve ser utilizado durante a gravidez apenas se os benefícios esperados justificarem o risco potencial ao feto. Lactação – deve ser considerado apenas se o benefício esperado para a mulher for maior que qualquer possível risco ao bebê. **Interações medicamentosas:** A co-administração com outros medicamentos anticolinérgicos inalatórios não foi estudada e, portanto, não é recomendada. Foi usado concomitantemente com broncodilatadores simpaticomiméticos, metilxantinas, esteróides orais e inalatórios, os quais são comumente utilizados no tratamento da DPOC, sem evidência clínica de interações medicamentosas. **Reações adversas:** Comuns (1 a 10%): boca seca, insônia, gastroenterite; Incomuns (0,1 a 1%): dispnéia, cãibras, dor nas extremidades, dor torácica musculoesquelética, erupção cutânea (rash), fadiga, astenia, congestão nasal, tosse produtiva, irritação na garganta, epistaxe, rinite, cistite, hiperglicemia, disúria, retenção urinária, fibrilação atrial, palpitações, hipostesia. Não conhecido: Angioedema, broncoespasmo paradoxal, hipersensibilidade, prurido. Outras reações adversas: nasofaringite, vômito, dor musculoesquelética, dor no pescoço, diabetes mellitus. Em pacientes idosos: Dor de cabeça, infecção no trato urinário. **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.** MS – 1.0068.1117. Informações completas para prescrição disponíveis mediante solicitação ao Departamento Médico da Novartis BBSS 10.03.15 2014-PSB/GLC-0726-s.

Contraindicações: Hipersensibilidade ao glicopirrônio, que é o princípio ativo de Seebri™ ou a qualquer um dos excipientes. **Interações medicamentosas:** A co-administração com outros medicamentos anticolinérgicos inalatórios não foi estudada e, portanto, não é recomendada. Foi usado concomitantemente com broncodilatadores simpaticomiméticos, metilxantinas, esteróides orais e inalatórios, os quais são comumente utilizados no tratamento da DPOC, sem evidência clínica de interações medicamentosas.

Referências: 1. O'Hagan P et al. The impact of morning symptoms on daily activities in chronic obstructive pulmonary Disease. *Curr Med Res Op*. 2014; 30 (2): 301-314. 2. D'Uzo A, Ferguson GF, van Noord JA, Hirata K et al. Efficacy and safety of once-daily NVA237 in patients with moderate-to-severe COPD: the GLOW1 trial. *Respiratory Research* 2011; 12:156. 3. Sykes DA, Dowling MR, Leighton-Davies J, Kent TC, Fawcett L, Renard E, Trillieff A, Charlton SJ. The influence of receptor kinetics on the onset and duration of action and the therapeutic index of NVA237 and tiotropium. *J Pharmacol Exp Ther*. 2012; 343(2):520-8. doi: 0.1124/jpet.112.194456. Epub 2012 Aug 1. 4. Kerwin E, Hebert J, Gallagher N, Martin C et al. Efficacy and safety of NVA237 versus placebo and tiotropium in patients with COPD: the GLOW2 study. *Eur Respir J* 2012; 40: 1106-1114. 5. Molinard M and D'Andrea P. Once-daily glycopyrronium via the breezhaler device for the treatment of COPD: pharmacological and clinical profile. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2013; 6(5): 503-517. 6. D'Uzo A et al. Once daily glycopyrronium for the treatment of COPD: pooled analysis of the GLOW1 and GLOW2 studies. *Curr Med Res Op* 2014; 30 (3):493-508. 7. Beek KM, Singh D, Di SL, et al. Once-daily NVA237 improves exercise tolerance from the first dose in patients with COPD: the GLOW 3 trial. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2012; 7: 503-513. 8. Seebri™ 50 µg. Bula do Produto.

6338790 BM LAMINA ANÚNCIO 0815 BR. Material dirigido unicamente a profissionais da saúde habilitados a prescrever e/ou dispensar medicamentos. Data de Produção: agosto/2015. 2015 - © - Direitos reservados - Novartis Biociências S/A - Proibida a reprodução total ou parcial não autorizada.

 **NOVARTIS**
PHARMACEUTICALS

Novartis Biociências S.A.

Setor Farmá - Av. Prof. Vicente Rao, 90
São Paulo, SP - CEP 04636-000
www.novartis.com.br

www.portal.novartis.com.br

SIC - Serviço de Informação ao Cliente
0800 888 3003
sic.novartis@novartis.com