



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

Volume 41, Número 6
novembro | dezembro
2015

DESTAQUE

**Sono e terapia
intensiva**

Transplante pulmonar

Imagem e DPOC

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 6, p. 487-566 novembro/dezembro 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

André Luis Pereira de Albuquerque - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP

Ascedio Jose Rodrigues - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP

Bruno Hochhegger - Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Porto Alegre - RS

Edson Marchiori - Universidade Federal Fluminense, Niterói - RJ

Fernanda Carvalho de Queiroz Mello - Universidade Federal do Rio de Janeiro - Rio de Janeiro - RJ

Gilberto de Castro Junior - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP

Irma de Godoy - Universidade Estadual Paulista, Botucatu - SP

Marcelo Alcântara Holanda - Universidade Federal do Ceará - Fortaleza - CE

Oliver Augusto Nascimento - Universidade Federal de São Paulo - São Paulo - SP

Pedro Caruso - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP

Pedro Rodrigues Genta - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP

Renato Telbom 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

Emílio Pizzichini - Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis - SC

Fábio Biscegli Jatene - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP

Frank McCormack - University of Cincinnati School of Medicine, Cincinnati, OH - USA

Geraldo Lorenzi - Filho - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP

Gustavo Rodrigo - Departamento de 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 Tudor - 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

Pleuria - Roberto Karla Barbosa de Sales - 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

GOVERNO FEDERAL
BRASIL
PAÍS RICO É PAÍS SEM POBREZA

Expediente



Jornal Brasileiro de Pneumologia

Publicação Bimestral J Bras Pneumol. v.41, número 6, p. 487-566 novembro/dezembro 2015

EDITORIAL

487 - A imagem e a DPOC

Bruno Hochhegger

ARTIGOS ORIGINAIS

489 - Influência da distribuição do enfisema nos parâmetros de função pulmonar em pacientes com DPOC

Helder Novais e Bastos, Inês Neves, Margarida Redondo, Rui Cunha, José Miguel Pereira, Adriana Magalhães, Gabriela Fernandes

496 - Fatores associados à qualidade de vida sob a perspectiva da terapia medicamentosa em pacientes com asma grave

Daiane Silva Souza, Lúcia de Araújo Costa Beisl Noblat, Pablo de Moura Santos

502 - Avaliação da qualidade de vida de acordo com o nível de controle e gravidade da asma em crianças e adolescentes

Natasha Yumi Matsunaga, Maria Angela Gonçalves de Oliveira Ribeiro, Ivete Alonso Bredda Saad, André Moreno Morcillo, José Dirceu Ribeiro, Adyléia Aparecida Dalbo Contrera Toro

509 - Variação na função pulmonar está associada com piores desfechos clínicos em indivíduos com fibrose cística

João Paulo Heinzmann-Filho, Leonardo Araujo Pinto, Paulo José Cauduro Marostica, Márcio Vinícius Fagundes Donadio

516 - Influências específicas do esporte nos padrões respiratórios em atletas de elite

Tijana Durmic, Biljana Lazovic, Marina Djelic, Jelena Suzic Lazic, Dejan Zikic, Vladimir Zugic, Milica Dekleva, Sanja Mazic

523 - O impacto das leis antifumo em alunos do ensino médio em Ancara, Turquia

Melike Demir, Gulistan Karadeniz, Fikri Demir, Cem Karadeniz, Halide Kaya, Derya Yenibertiz, Mahsuk Taylan, Sureyya Yilmaz, Velat Sen

530 - Índice de respiração rápida e superficial como preditor de sucesso de desmame da ventilação mecânica: utilidade clínica quando mensurado a partir de dados do ventilador

Leonardo Cordeiro de Souza, Jocemir Ronaldo Lugo

COMUNICAÇÃO BREVE

536 - Análise de custos de um teste de amplificação de ácido nucleico para o diagnóstico da tuberculose pulmonar sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde

Márcia Pinto, Anete Trajman, Ricardo Steffen, Aline Piovezan Entringer

ARTIGO DE REVISÃO

539 - Sono na unidade de terapia intensiva

Flávia Gabe Beltrami, Xuân-Lan Nguyen, Claire Pichereau, Eric Maury, Bernard Fleury, Simone Fagundes



Jornal Brasileiro de Pneumologia

Publicação Bimestral J Bras Pneumol. v.41, número 6, p. 487-566 novembro/dezembro 2015

547 - Transplante pulmonar: abordagem geral sobre seus principais aspectos

Priscila Cilene León Bueno de Camargo, Ricardo Henrique de Oliveira Braga Teixeira, Rafael Medeiros Carraro, Silvia Vidal Campos, José Eduardo Afonso Junior, André Nathan Costa, Lucas Matos Fernandes, Luis Gustavo Abdalla, Marcos Naoyuki Samano, Paulo Manuel Pêgo-Fernandes

RELATO DE CASO

554 - O desafio do tratamento da tuberculose extensivamente resistente em um hospital de referência no estado de São Paulo: um relato de três casos

Marcos Abdo Arbex, Hélio Ribeiro de Siqueira, Lia D'Ambrosio, Giovanni Battista Migliori

CARTA AO EDITOR

560 - Quantos pacientes com fibrose pulmonar idiopática existem no Brasil?

José Baddini-Martinez, Carlos Alberto Pereira

562 - Nódulo intracavitário em tuberculose em atividade: diagnóstico diferencial de aspergiloma

Edson Marchiori, Bruno Hochegger, Gláucia Zanetti

EDUCAÇÃO CONTINUADA: IMAGEM

564 - Sinal do halo invertido

Edson Marchiori, Gláucia Zanetti, Bruno Hochegger

EDUCAÇÃO CONTINUADA: METODOLOGIA CIENTÍFICA

565 - Intervalos de confiança: uma ferramenta útil para estimar o tamanho do efeito no mundo real

Cecilia Maria Patino, Juliana Carvalho Ferreira

ÍNDICE REMISSIVO DE ASSUNTOS DO V.41 (1-6)

567 - Índice remissivo de assuntos do volume 41 (1-6) 2015

ÍNDICE REMISSIVO DE AUTORES DO V.41 (1-6)

569 - Índice remissivo de autores do volume 41 (1-6) 2015

RELAÇÃO DOS REVISORES DO V.41 (1-6)

573 - Relação de revisores do volume 41 (1-6) 2015



A imagem e a DPOC

Bruno Hochhegger^{1,2}

A DPOC envolve a destruição de septos alveolares nos pulmões, associada a uma dilatação parcialmente irreversível de pequenas vias aéreas.⁽¹⁾ O primeiro processo leva a perda de superfície para trocas gasosas (componente restritivo), enquanto o segundo acarreta prejuízos a um adequado ciclo ventilatório (componente obstrutivo). Revela-se uma entidade de extrema relevância em saúde pública, devido a sua elevada prevalência, e estando associada à ocorrência de câncer de pulmão e à diminuição de expectativa e de qualidade de vida.⁽²⁾

O diagnóstico da DPOC baseia-se na combinação de achados clínicos e alterações nos testes de função pulmonar, sobretudo a espirometria. A obtenção de um índice de Tiffeneau (relação VEF₁/CVF) inferior a 70% do previsto após prova broncodilatadora é considerada como critério diagnóstico da doença.⁽¹⁻⁴⁾ Além disso, a classificação da *Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease* agrupa pacientes em classes de gravidade, no intuito de sistematizar as abordagens terapêuticas.⁽³⁾ Entretanto, a relação entre o VEF₁ e a sintomatologia demonstra ser limitada,⁽⁴⁾ havendo dissociação entre a classe *Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease* e a gravidade dos sintomas em diversos pacientes.^(4,5)

Atualmente, a tentativa de dividir os pacientes com DPOC em vários grupos tem sido muito explorada na literatura. O termo fenótipo na DPOC é definido como “uma combinação única de atributos ou de doença que descreve as diferenças entre os indivíduos com DPOC e como eles se relacionam com os resultados clínicos significativos”. Entre todos os fenótipos descritos, três são os que estão associados com o prognóstico e, especialmente, com uma diferente resposta a terapias correntemente disponíveis. Os fenótipos são os seguintes: exacerbador, sobreposição DPOC-asma; e sobreposição enfisema-hiperinsuflação. A expectativa é a de que, ao identificarem-se as peculiaridades dos diferentes fenótipos da DPOC, isso nos permitirá implantar um tratamento mais personalizado, de forma que as características dos doentes e a gravidade da doença possam ser a chave para a escolha da melhor opção de tratamento.⁽⁵⁾

Neste contexto, para a caracterização do enfisema, a imagem é essencial. Na opinião de vários autores, a quantificação de enfisema pela radiologia convencional é falha.⁽³⁻⁷⁾ Por isso, a TC tomou tamanha importância na avaliação imagética do enfisema pulmonar. Vários estudos têm sido dedicados à detecção, à correlação com

a anatomia patológica e à quantificação de enfisema por TC.⁽⁸⁾ Uma das maiores vantagens da TC é a possibilidade de classificação anatomopatológica do enfisema pulmonar. A classificação anatomopatológica atual do enfisema foi proposta por Reid,⁽⁸⁾ fundamentada na sua distribuição em relação ao ácino, e dividida em quatro grandes grupos: centroacinar; parasseptal ou periacinar; panacinar; e irregular. Entretanto, a distribuição destes achados no parênquima pulmonar e sua relação com o diagnóstico, a gravidade, o tratamento e o prognóstico do DPOC ainda não é bem entendida.⁽⁵⁻⁷⁾

A quantificação do enfisema por um escore visual geralmente utiliza escalas que vão de 1 a 4 ou de 1 a 5, graduando a doença conforme a proporção do acometimento (0%, 25%, 50%, 75% ou 100% dos pulmões). A correlação dessa técnica com a anatomia patológica apresenta uma correlação de $r = 0,91$ in vitro (com espécimes pulmonares de cadáveres). Deve-se considerar, contudo, que existem limitações naturais quando se utiliza uma análise subjetiva para a quantificação de enfisema, seja por método radiológico, seja por avaliação macro ou microscópica da anatomia patológica.⁽¹⁻⁵⁾

Como se poderia prever, a comparação entre os métodos de quantificação por escores visuais e aqueles realizados automaticamente por computação gráfica demonstrou uma diferença significativa a favor da automação. A máscara de densidades apresentada por Müller et al.⁽⁹⁾ foi uma das técnicas de maior importância na avaliação automatizada do enfisema, sendo citada em praticamente todos os demais artigos. Aquele foi o primeiro estudo em grande escala com o objetivo de diagnóstico do enfisema com a utilização da TC com auxílio computacional. A correlação da graduação por máscaras de densidades com a anatomia patológica chega a $r = 0,89$. Entretanto, a avaliação visual, por sua simplicidade, ainda tem sido utilizada e facilita sua utilização na prática clínica.

O estudo publicado no presente número do JBP por Bastos et al.⁽¹⁰⁾ avalia uma coorte de pacientes enfisematosos e demonstra que o enfisema pulmonar predominante nos lobos inferiores está relacionado à doença mais grave que aquele predominante nos lobos superiores. Outrossim, os autores descrevem que pacientes com enfisema homogêneo tendem a ter maior hiperinflação. Tais dados são importantes na construção de um conhecimento sobre a influência das diferentes alterações morfoestruturais dos fenótipos da DPOC, para que possamos chegar a um tratamento individualizado e mais eficaz.

REFERÊNCIAS

1. Hochhegger B, Alves GR, Irion KL, Moreira Jda S, Marchiori Edos S. Emphysema index in a cohort of patients with no recognizable lung disease: influence of age. *J Bras Pneumol.* 2012;38(4):494-502. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132012000400012>
1. Laboratório de Pesquisa em Imagens Médicas, Pavilhão Pereira Filho, Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.
2. Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.

2. Mannino DM, Kiriz VA. Changing the burden of COPD mortality. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2006;1(3):219-33. <http://dx.doi.org/10.2147/copd.2006.1.3.219>
3. Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187(4):347-65. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201204-0596PP>
4. Gelb AF, Gutierrez CA, Weisman IM, Newsom R, Taylor CF, Zamel N. Simplified detection of dynamic hyperinflation. *Chest.* 2004;126(6):1855-60. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.126.6.1855>
5. Miravittles M, Calle M, Soler-Cataluña JJ. Clinical phenotypes of COPD: identification, definition and implications for guidelines. *Arch Bronconeumol.* 2012;48(3):86-98. <http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2011.10.007>
6. Giacomelli IL, Steidle LJ, Moreira FF, Meyer IV, Souza RG, Pincelli MP. Hospitalized patients with COPD: analysis of prior treatment. *J Bras Pneumol.* 2014;40(3):229-37.
7. Moreira GL, Manzano BM, Gazzotti MR, Nascimento OA, Perez-Padilla R, Menezes AM, et al. PLATINO, a nine-year follow-up study of COPD in the city of São Paulo, Brazil: the problem of underdiagnosis. *J Bras Pneumol.* 2014;40(3):229-37. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132014000100005>
8. Reid L. The pathology of emphysema. Chicago: Year Book Medical Publishers; 1967.
9. Müller NL, Staples CA, Miller RR, Abboud RT. "Density mask". An objective method to quantitate emphysema using computed tomography. *Chest.* 1988;94(4):782-7. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.94.4.782>
10. Bastos HN, Neves I, Redondo M, Cunha R, Pereira JM, Magalhães A, et al. Influence of emphysema distribution in pulmonary function parameters of COPD patients. *J Bras Pneumol.* 2015;41(6):489-495.



Influência da distribuição do enfisema nos parâmetros de função pulmonar em pacientes com DPOC

Helder Novais e Bastos^{1,2,3}, Inês Neves¹, Margarida Redondo¹, Rui Cunha^{4,5}, José Miguel Pereira^{4,5}, Adriana Magalhães¹, Gabriela Fernandes^{1,5}

1. Serviço de Pneumologia, Centro Hospitalar de São João EPE, Porto, Portugal.
2. Instituto de Investigação em Ciências da Vida e Saúde – ICVS –, Escola de Ciências da Saúde, Universidade do Minho, Braga, Portugal.
3. Laboratório Associado ICVS/3B's, Instituto de Investigação em Ciências da Vida e Grupo de Investigação em Biomateriais, Biodegradáveis e Biomiméticos, Braga/Guimarães, Portugal.
4. Serviço de Radiologia, Centro Hospitalar de São João EPE, Porto, Portugal.
5. Faculdade de Medicina, Universidade do Porto, Porto, Portugal.

Recebido: 14 junho, 2015.

Aprovado: 4 novembro, 2015.

Estudo realizado no Serviço de Pneumologia, Centro Hospitalar de São João EPE, Porto, Portugal.

RESUMO

Objetivo: Avaliar o impacto que a distribuição do enfisema tem na gravidade clínica e funcional em pacientes com DPOC. **Métodos:** A distribuição do enfisema foi analisada em pacientes com DPOC, que foram classificados de acordo com um sistema de classificação visual de cinco pontos a partir de achados de TC de tórax. Avaliou-se a influência do tipo de distribuição do enfisema na apresentação funcional e clínica da DPOC. Hipoxemia após o teste da caminhada de seis minutos (TC6) foi também avaliada e a distância percorrida (DTC6) foi determinada. **Resultados:** Foram incluídos 86 pacientes. A média de idade foi de $65,2 \pm 12,2$ anos, 91,9% eram homens, e todos menos um eram fumantes (média de carga tabágica, $62,7 \pm 38,4$ anos-maço). A distribuição do enfisema foi categorizada como obviamente predominante no pulmão superior (tipo 1), em 36,0% dos pacientes; levemente predominante no pulmão superior (tipo 2), em 25,6%; homogêneo entre o pulmão superior e inferior (tipo 3), em 16,3%; e levemente predominante no pulmão inferior (tipo 4), em 22,1%. A distribuição do enfisema do tipo 2 foi associada a menores valores de VEF_1 , CVF, relação VEF_1/CVF e DLCO. Em comparação com os pacientes do tipo 1, os do tipo 4 apresentaram maior probabilidade de ter $VEF_1 < 65\%$ do previsto (OR = 6,91, IC95%: 1,43-33,45; $p = 0,016$), DTC6 < 350 m (OR = 6,36, IC95%: 1,26-32,18; $p = 0,025$), e hipoxemia após o TC6 (OR = 32,66, IC95%: 3,26-326,84; $p = 0,003$). Os pacientes do tipo 3 tiveram uma relação VR/CPT maior, embora sem diferença significativa. **Conclusões:** A gravidade da DPOC parece ser maior nos pacientes do tipo 4, e os do tipo 3 tendem a apresentar maior hiperinsuflação. A distribuição do enfisema pode ter um impacto importante nos parâmetros funcionais e deve ser considerada na avaliação de pacientes com DPOC.

Descritores: Doença pulmonar obstrutiva crônica; Enfisema pulmonar; Testes de função respiratória; Tomografia computadorizada por raios X.

INTRODUÇÃO

A doença pulmonar conhecida como a DPOC é caracterizada por uma limitação ao fluxo aéreo persistente que é geralmente progressiva, que consiste em uma combinação de doença das pequenas vias aéreas (bronquiolite obstrutiva) e destruição do parênquima (enfisema).⁽¹⁾ Há cada vez mais evidências que sugerem que distinguir diferentes perfis fenotípicos de pacientes com DPOC tem implicações prognósticas e terapêuticas.⁽²⁻⁴⁾ Na verdade, os pacientes com DPOC e enfisema confirmado têm um comprometimento da função pulmonar mais grave, inflamação das vias aéreas mais intensa e possivelmente deficiência extrapulmonar mais importante do que aqueles sem enfisema.^(2,5,6) A hiperinsuflação pulmonar causada pela perda de retração elástica pulmonar tem sido associada a limitações na capacidade funcional desses pacientes.^(7,8) Além disso, a destruição da membrana alveolocapilar no enfisema é responsável por hipoxemia mais profunda.⁽⁹⁾

Os avanços na digitalização e em programas de processamento de imagens na TC têm permitido a medição precisa da extensão das áreas de baixa

atenuação correspondentes ao enfisema. Em estudos de validação, os resultados obtidos com essas técnicas mostraram boa correlação com características patológicas e funcionais.⁽¹⁰⁻¹³⁾ Esse tipo de avaliação tem sido usado principalmente para avaliar pacientes para procedimentos de redução do volume pulmonar e para monitorar a terapia de reposição em pacientes deficientes de alfa-1 antitripsina.⁽¹⁴⁻¹⁶⁾ Entretanto, quantificar o enfisema pode ter uma utilidade mais ampla, uma vez que há relatos de que a heterogeneidade da distribuição do dano parenquimatoso pode estar associada a diferentes graus de gravidade clínica.^(13,17-19) No entanto, os resultados são contraditórios, podendo ser atribuídos aos diferentes métodos que têm sido utilizados nessas análises. A maioria dos autores tem utilizado medições computadorizadas, que são caras e não amplamente disponíveis. A fim de promover uma utilização generalizada e definitiva dos dados de imagem na avaliação clínica de pacientes com enfisema, acreditamos que há também a necessidade de padronização dos métodos qualitativos.

O objetivo do presente estudo foi avaliar o impacto que a distribuição do enfisema tem em características

Endereço para correspondência:

Helder Novais e Bastos. Serviço de Pneumologia, Centro Hospitalar de São João EPE, Alameda Prof. Hernâni Monteiro, 4200-319, Porto, Portugal.
Tel.: 351 225 512 100. Celular: 351 962 250 784. Fax: 351 225 025 766. E-mail: helder.bastos@hsjoao.min-saude.pt
Apoio financeiro: Nenhum.

clínicas e funcionais em pacientes com DPOC. A fim de testar nossa hipótese, foi utilizado um sistema de classificação visual para categorizar os pacientes de acordo com a distribuição regional do seu enfisema.

MÉTODOS

Participantes do estudo

Estudo observacional transversal envolvendo pacientes com DPOC e enfisema, recrutados entre agosto de 2011 e agosto de 2012, acompanhados no ambulatório de pneumologia do Centro Hospitalar de São João, um centro médico terciário localizado na cidade do Porto, Portugal. Foram incluídos pacientes com enfisema pulmonar e qualquer grau de limitação do fluxo aéreo que estivessem clinicamente estáveis nos 3 meses antes da sua inclusão no estudo. Os critérios de inclusão foram ter uma relação $FEV_1/FVC < 0,70$ pós-broncodilatador e mostrar evidências de enfisema na inspeção visual de imagens de TC, estimado em $> 25\%$ do parênquima pulmonar.⁽²⁰⁾ Pacientes com histórico de asma, bronquiectasias, sequelas de tuberculose, fibrose pulmonar, cirurgia torácica ou outras doenças que pudessem causar confusão foram excluídos (Figura 1). O estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da instituição e todos os pacientes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido.

Avaliação clínica e da função pulmonar

Foram registrados os dados demográficos e antropométricos, ou seja, idade, sexo e IMC.⁽²¹⁾ Os pacientes também foram submetidos à avaliação clínica, que incluiu responder o *COPD Assessment Test* (CAT, Teste de Avaliação da DPOC) e da escala modificada do *Medical Research Council* (mMRC) para a determinação da gravidade da dispneia,⁽²²⁾ bem como a avaliação do status tabágico (fumante atual, ex-fumante ou não fumante), carga tabágica (em anos-maço), a presença de comorbidades significativas e uso de medicação atual. O número de exacerbações da DPOC

no último ano^(23,24) foi obtido de forma retrospectiva por autorrelato do paciente, e, na maioria dos casos, os prontuários médicos foram usados para corroborar a informação. Cada paciente foi submetido à espirometria (MasterScreen™ Body; Jaeger, Würzburg, Alemanha), incluindo a determinação de volumes pulmonares e DLCO, de acordo com diretrizes internacionais.^(25,26) O teste de caminhada de seis minutos (TC6) foi realizado utilizando a metodologia descrita pela *American Thoracic Society*.⁽²⁷⁾ A gasometria arterial foi mensurada (Rapidlab™ 1265; Siemens, Munique, Alemanha). depois de um período mínimo de descanso de 30 min em uma posição sentada. Definimos hipoxemia como $PaO_2 < 60$ mmHg em FiO_2 de 0,21.

Avaliação da TC

Todos os pacientes foram submetidos à TC com multi-detecores do tórax em inspiração máxima sustentada, desde o início do tórax até as glândulas suprarrenais, com um tomógrafo com 64 fileiras de detectores (Somatom Sensation 64; Siemens Healthcare, Erlangen, Alemanha). Foram utilizados os seguintes parâmetros de imagem: tensão de tubo, 120 kVp; corrente do tubo, 40 mAs; tempo de rotação, 0,33 s; *pitch*, 1,3; colimação do detector, $32 \times 0,6$ mm; e aquisição de cortes com a técnica *z-flying focal spot*, $64 \times 0,6$ mm. Não foram usados quaisquer meios de contraste. A partir dos dados brutos, secções de 1 mm de espessura foram obtidas utilizando uma reconstrução *kernel* do tecido mole (B50f; Siemens Healthcare). Para os sujeitos submetidos a vários exames de TC, aquele realizado o mais próximo da participação no estudo foi utilizado.

Dois radiologistas torácicos revisaram independentemente os estudos de imagem da TC. Ambos foram cegados em relação aos dados clínicos dos pacientes. Desacordos nos resultados entre os dois radiologistas foram resolvidos por consenso. Eles revisaram as imagens de TC nos planos sagital e coronal para avaliar a heterogeneidade das variações do enfisema na direção apical para caudal. Para a interpretação das imagens, foi utilizado um nível de janela de -700 a -900 UH e largura de janela de 600 - 1.600 UH.⁽²⁸⁾ Um sistema de classificação visual de cinco pontos foi aplicado, conforme descrito anteriormente.⁽¹⁸⁾ Essa avaliação qualitativa elenca os tipos de enfisema pulmonar de acordo com a sua distribuição predominante, como se segue: tipo 1, obviamente predominantes no pulmão superior; tipo 2, levemente predominante no pulmão superior; tipo 3, igualdade de extensão no pulmão superior e inferior (distribuição homogênea); tipo 4, levemente predominante no pulmão inferior; e tipo 5, obviamente predominante no pulmão inferior.

Análise estatística

As variáveis com distribuição normal são expressas como médias e desvios-padrão, enquanto aquelas com distribuição não normal são expressas como mediana e intervalo interquartil (percentis 25-75). As variáveis categóricas são expressas em valores absolutos e proporções. O teste t de Student para amostras

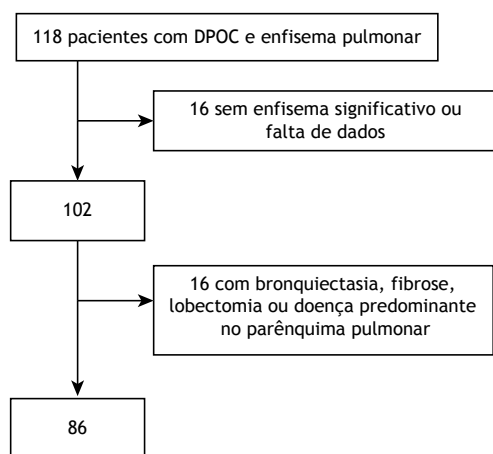


Figura 1. Fluxograma para a seleção dos pacientes participantes.

independentes foi utilizado para comparar variáveis com distribuição normal, e o teste de Mann-Whitney foi utilizado para comparar variáveis com distribuição não normal. Teste do qui-quadrado de Pearson foi utilizado para variáveis categóricas. *One-way ANOVA* foi utilizada para comparar os grupos de distribuição do enfisema, em conjunto com o teste *post hoc* de Tukey para identificar diferenças significativas. Razões de chances e intervalos de confiança de 95% correspondentes foram calculados por meio de regressão logística binária. As razões de chances foram ajustadas para idade e IMC. A significância estatística foi fixada em $p < 0,05$ (bicaudal), e todas as análises estatísticas foram realizadas com o pacote estatístico SPSS Statistics, versão 19.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, EUA).

RESULTADOS

Durante o período do estudo, 86 pacientes com DPOC e enfisema pulmonar foram selecionados, e suas características estão apresentadas na Tabela 1. O sexo masculino foi predominante nessa população, todos menos um dos pacientes eram fumantes atuais ou ex-fumantes, e uma paciente apresentou deficiência de alfa-1-antitripsina (homozigose PiZZ). Os escores do CAT indicaram sintomas graves mais frequentemente do que os escores da escala de dispneia mMRC: 56,1% dos pacientes tinham escores do CAT ≥ 10 ,

enquanto apenas 40,8% tiveram escores da escala mMRC ≥ 2 . Apenas 24,4% dos pacientes apresentaram exacerbações frequentes (≥ 2 exacerbações no último ano). Hipoxemia estava presente em 15 pacientes (18,8%). As características dos pacientes demonstraram uma ampla gama de limitação do fluxo aéreo, com uma distribuição uniforme em toda a classificação de gravidade da *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*,⁽¹⁾ que é baseada em VEF₁ — leve, em 27,9%; moderada, em 22,1%; grave, em 29,1%; e muito grave, em 20,9% — refletindo o espectro da doença encontrada na prática clínica. No entanto, houve uma clara tendência de hiperinflação nesse grupo de pacientes, com mediana da relação volume residual/capacidade pulmonar total (VR/CPT) de 55,5% e uma mediana significativa de dessaturação de oxigênio durante o TC6 de 6%.

Na maioria (36,0%) dos pacientes, o enfisema, obviamente, foi predominante no pulmão superior (distribuição do tipo 1). A seguir, as distribuições mais comuns foram as dos tipos 2 e 4 (levemente predominante no pulmão superior e levemente predominante no pulmão inferior, em 25,6% e 22,1% dos pacientes, respectivamente). A distribuição do tipo 3 (distribuição homogênea no pulmão superior e inferior) foi a menos comum, em apenas 16,3%. Nenhum dos pacientes da nossa amostra foi classificado como apresentando o tipo 5 de distribuição do enfisema (obviamente

Tabela 1. Características demográficas, clínicas e de imagem dos pacientes selecionados com DPOC e enfisema.^a

Características	(n = 86)
Idade, anos	65,2 $\pm$ 12,2
Gênero	
Masculino	79 (91,9)
Feminino	7 (8,1)
IMC, kg/m ²	23,1 $\pm$ 4,5
Carga tabágica, (anos-maço)	54 (38-79)
Escore da escala de dispneia mMRC	1 (0,5-3,0)
Escore da escala de dispneia mMRC ≥ 2	35 (40,8)
Escore CAT	12 (7,0-22,5)
Escore CAT ≥ 10	48 (56,1)
Exacerbações no último ano	1 (0-2)
≥ 2 exacerbações no último ano	21 (24,4)
Hipoxemia	15 (18,8)
Dessaturação após TC6, %	6 (4,0-9,8)
DTC6, m	400 (256,3-463,8);
CVF, % do previsto	86,1 $\pm$ 24,8
VEF ₁	50,0 (32,0-83,3)
Relação VEF ₁ /CVF	45,9 (35,0-63,2)
VR	162,0 (125,1-225,0)
CPT	118,3 $\pm$ 24,4
Relação VR/CPT	55,5 (43,9-67,1)
DLCO	59,0 (40,0-77,7)
Distribuição do enfisema	
Tipo 1 (obviamente predominante no pulmão superior)	31 (36,0)
Tipo 2 (levemente predominante no pulmão superior)	22 (25,6)
Tipo 3 (extensão semelhante no pulmão superior e inferior)	14 (16,3)
Tipo 4 (levemente predominante no pulmão inferior)	19 (22,1)

mMRC: *modified Medical Research Council*; CAT: *COPD Assessment Test*; TC6: teste da caminhada de seis minutos; e DTC6: distância percorrida no TC6. ^aValores expressos em média $\pm$ dp, n (%), or mediana (intervalo interquartil).

predominante no pulmão inferior). A correlação interobservador para os escores de classificação de enfisema foi boa ($r_s = 0,621$, $p < 0,001$).

A Figura 2 mostra as diferenças encontradas nos parâmetros clínicos de acordo com a classificação das imagens de TC da distribuição do enfisema. A distância caminhada no TC6 (DTC6), a dessaturação de oxigênio após o TC6, CVF, VEF₁, a relação VEF₁/FVC (em % dos valores previstos) e DLCO diferiram

significativamente entre os grupos. O teste *post hoc* de Tukey revelou que não houve diferenças significativas em todas as variáveis acima descritas entre os pacientes classificados como tipo 1 e aqueles classificados como tipo 4. Na verdade, todas essas variáveis parecem piorar na predominância de direção superior-inferior. Os pacientes classificados como tipo 3 apresentaram a maior relação VR/CPT, embora essa não tenha alcançado significância estatística ($p = 0,064$).

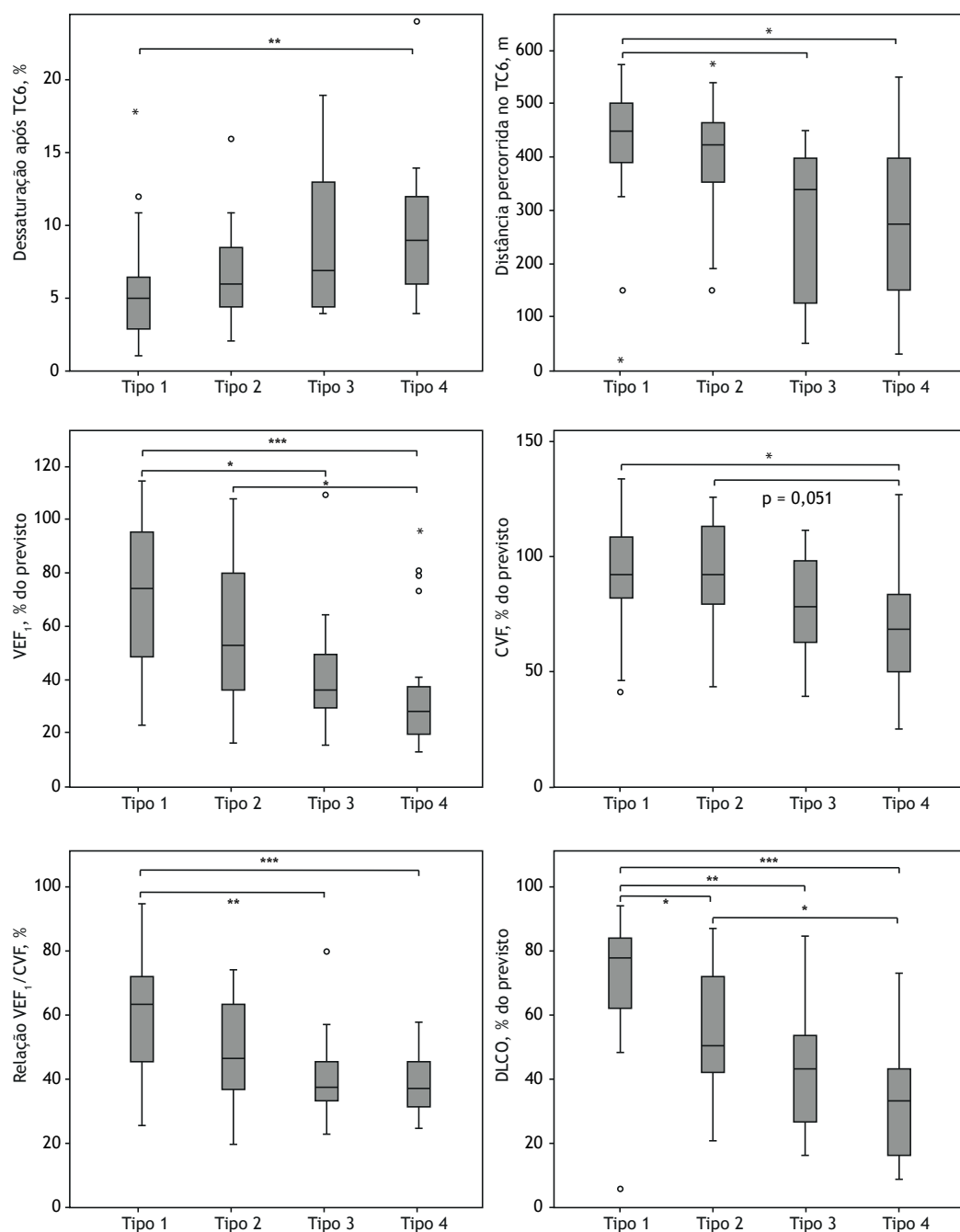


Figura 2. Características de função pulmonar dos pacientes com diferentes distribuições do enfisema. *Indica um valor de $p < 0,05$. TC6: teste de caminhada de seis minutos; tipo 1: obviamente predominante no pulmão superior; tipo 2: levemente predominante no pulmão superior; tipo 3: extensão semelhante no pulmão superior e inferior; e tipo 4: levemente predominante no pulmão inferior.

A análise de regressão logística para diferentes dimensões do estado funcional revelou que os pacientes do tipo 4 apresentaram um risco significativamente maior para apresentar $VEF_1 < 65\%$ do predito (OR ajustado = 6,92; IC95%: 1,43-33,45; $p = 0,016$), $DTC6 < 350\text{ m}$ (OR ajustado = 6,36; IC95%: 1,26-32,18; $p = 0,025$) e hipoxemia (OR ajustado = 32,66; IC95%: 3,26-326,84; $p = 0,003$; Tabela 2). No entanto, nenhum dos diferentes tipos de distribuição do enfisema mostrou-se como preditores significativos de $IMC \leq 21\text{ kg/m}^2$, ≥ 2 exacerbações no último ano, escala de dispneia mMRC ≥ 2 ou dessaturação de oxigênio após o TC6 $\geq 4\%$.

DISCUSSÃO

Embora a DPOC seja uma doença altamente heterogênea, a sua fenotipagem pode ser mais precisa quando imagens de TC do parênquima pulmonar são combinadas com uma avaliação das características clínicas e fisiológicas. Aqui, nós descrevemos o papel de uma análise qualitativa dos achados a partir da TC a fim de determinar a distribuição do enfisema pulmonar e a contribuição potencial de que essa distribuição tem para caracterizar ainda mais o quadro clínico desses pacientes.

Os pacientes com DPOC foram classificados de acordo com uma análise subjetiva da heterogeneidade da distribuição do enfisema no pulmão superior versus pulmão inferior, usando um sistema de escore visual descrito primeiramente por Chae et al.⁽¹⁸⁾ Na sua apreciação da heterogeneidade regional da distribuição do enfisema, aqueles autores encontraram uma correlação significativa entre a avaliação quantitativa (com um algoritmo de computador) e a avaliação visual. Eles também encontraram uma concordância interobservador considerável na avaliação visual. Assim, a avaliação visual da distribuição do enfisema pulmonar pode ser um método confiável, com uma grande vantagem, que é o fato de que todos podem

utilizá-lo, especialmente quando um programa de análise de TC não for disponível.

Nossos resultados sugerem que, entre os pacientes com DPOC e enfisema, há uma maior gravidade da DPOC, definida como um maior grau de obstrução ao fluxo aéreo e uma menor capacidade de difusão alveolocapilar, naqueles com enfisema predominantemente no pulmão inferior, ao passo que o estado funcional é melhor naqueles com enfisema predominantemente no pulmão superior. Esses resultados podem ser explicados, em parte, pela menor área do pulmão afetado quando o enfisema é predominantemente nos lobos superiores.

Em relação aos pacientes com DPOC e enfisema homogêneo (tipo 3), nossos dados indicam uma tendência a maior hiperinsuflação, com uma maior relação VR/CPT (Figura 2), embora a diferença não tenha alcançado significância estatística. Isso provavelmente está associado com a distribuição mais ampla e uniforme da destruição do parênquima, juntamente com o fato de que a mediana da carga tabágica em anos-maço foi maior entre os pacientes com o tipo 3 de distribuição do enfisema (60,0 anos-maço vs. 40,5 anos-maço para aqueles com um tipo de distribuição do enfisema do tipo 1; $p = 0,012$).

Após estratificar a população do estudo de acordo com os valores de corte para a atribuição de pelo menos um ponto no índice *Body mass index, airflow Obstruction, Dyspnea, and Exercise capacity* (BODE; IMC, obstrução de fluxo aéreo, dispneia e capacidade de exercício),⁽²¹⁾ que avalia o risco de morte para pacientes com DPOC, foi observado que a distribuição do enfisema do tipo 4 (moderadamente predominante no pulmão inferior) aumenta significativamente o risco de obstrução grave das vias aéreas ($VEF_1 < 65\%$ do previsto) e reduz a DTC6 para $< 350\text{ m}$ (Tabela 2). A hipoxemia foi identificada como outro fator de risco para a mortalidade em pacientes com DPOC.^(21,29) Os resultados mostram que os pacientes com enfisema

Tabela 2. Distribuição do enfisema pulmonar de acordo com o status funcional e a respectiva gravidade funcional.

Variáveis	Distribuição do enfisema	Frequência ^a n (%)	OR ajustada ^b (IC95%)	p
VEF ₁ < 65% do previsto ^c	Tipo 1	14 (45,2%)	1 (referência)	0,045*
	Tipo 2	13 (61,9%)	1,69 (0,32-8,92)	0,537
	Tipo 3	12 (85,7%)	5,79 (1,06-31,64)	0,043*
	Tipo 4	15 (78,9%)	6,92 (1,43-33,45)	0,016*
DTC6 < 350 m ^c	Tipo 1	1 (3,6%)	1 (referência)	0,064
	Tipo 2	2 (9,5%)	1,63 (0,31-8,70)	0,567
	Tipo 3	3 (21,4%)	5,58 (1,01-30,84)	0,049*
	Tipo 4	9 (52,9%)	6,36 (1,26-32,18)	0,025*
Hipoxemia ^d	Tipo 1	3 (13,0%)	1 (referência)	0,006*
	Tipo 2	4 (20,0%)	2,85 (0,24-33,89)	0,408
	Tipo 3	6 (50,0%)	7,60 (0,67-86,19)	0,102
	Tipo 4	9 (52,9%)	32,66 (3,26-326,84)	0,003*

DTC6: distância percorrida no TC6; tipo 1: obviamente predominante no pulmão superior; tipo 2: levemente predominante no pulmão superior; tipo 3: extensão semelhante no pulmão superior e inferior; e tipo 4: levemente predominante no pulmão inferior. ^aCorresponde somente aos pacientes com status funcional mais baixo, como definido na primeira coluna. ^bAjustada para idade e IMC. ^cValor de corte de ao menos 1 ponto no índice *Body mass index, airflow Obstruction, Dyspnea, and Exercise capacity* (BODE). ^dDefinido como $PaO_2 < 60\text{ mmHg}$ com FiO_2 de 0,21. * $p < 0,05$.

moderadamente predominante no pulmão inferior são mais susceptíveis de ser hipoxêmicos.

Nossos achados são consistentes com os de estudos anteriores que mostram uma forte associação entre enfisema na zona inferior e limitação ao fluxo aéreo.^(18,19,30) Em outro estudo, no entanto, o predomínio de enfisema na zona superior foi associado com um escore pior no *St George's Respiratory Questionnaire*, embora sem associação significativa com VEF₁ em % do previsto.⁽¹⁷⁾ Os relatos também são inconsistentes quanto à relação entre a capacidade de difusão e as diferenças regionais na distribuição do enfisema. Gurney et al.⁽³¹⁾ observaram que a DLCO é mais fortemente afetada por enfisema no pulmão inferior do que por enfisema no pulmão superior, enquanto Parr et al.⁽³²⁾ relataram que a DLCO está relativamente preservada em pacientes com enfisema pulmonar inferior. Essas diferenças podem ser atribuídas aos diferentes métodos aplicados para avaliar a distribuição regional do enfisema.

O presente estudo tem uma série de limitações. Em primeiro lugar, o sexo feminino não é bem representado neste grupo de estudo. No entanto, isso é representativo da distribuição por gênero dos pacientes com enfisema atendidos em nosso ambulatório. Em segundo lugar, nossa amostra não incluiu quaisquer indivíduos com enfisema pulmonar inferior claramente predominante (tipo 5). Visto que a maior parte dos pacientes era fumante, esperar-se-ia que o tipo de distribuição de enfisema (poupando o pulmão superior) fosse bastante raro. Podemos presumir que as correlações clínico-radiológicas para o enfisema do tipo 5 seriam semelhantes às encontradas para o do tipo 4. A fim de extrapolar nossos resultados, uma maior amostra de estudo, com proporções de gênero semelhantes e incluindo todos os tipos de

distribuição do enfisema, é necessária. Finalmente, alguma variabilidade interobservador é previsível, como relatado anteriormente.^(18,33,34) Tal discordância pode ser vista principalmente para pacientes com enfisema menos grave e com apenas predominância parcial no pulmão superior ou inferior. Na verdade, a maioria dos casos discordantes foi relacionada a diferenças entre os tipos de classificação contíguos.

No passado, considerava-se que a observação visual direta e a classificação visual subjetiva tinham uma precisão semelhante à dos métodos de quantificação do enfisema assistidos por computador na TC.⁽³⁵⁻³⁹⁾ Apesar de não termos fornecido uma medida direta da gravidade do enfisema, o propósito do presente estudo foi apresentar um método qualitativo (e não quantitativo) alternativo simples e acessível que pudesse ser amplamente utilizado por médicos para classificar a heterogeneidade do enfisema pulmonar.

Em resumo, neste grupo de pacientes com DPOC e enfisema pulmonar, a distribuição do enfisema predominante no pulmão inferior, avaliada por um escore subjetivo, mostrou ter um impacto significativo sobre os parâmetros fisiológicos, incluindo os resultados dos testes de função pulmonar e de capacidade de exercício, mas não na apresentação clínica da doença, avaliada pela escala de dispnéia mMRC e o número de exacerbações no último ano. Mais estudos são necessários para confirmar a importância de nossos achados.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos a Cristina Carrondo, Elisabete Santa Clara, Ermelinda Eusébio, Joana Pipa, Patrícia Dantas, Paulo Viana, e Teresa Santiago a realização dos testes de função pulmonar.

REFERÊNCIAS

- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease [homepage on the Internet]. Bethesda: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. [cited 2012 Dec 1]. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD—revised 2011. [Adobe Acrobat document, 90p.]. Available from: http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2011_Feb21.pdf
- de Torres JP, Bastarrika G, Zagaceta J, Sáiz-Mendiguren R, Alcaide AB, Seijo LM, et al. Emphysema presence, severity, and distribution has little impact on the clinical presentation of a cohort of patients with mild to moderate COPD. *Chest*. 2011;139(1):36-42. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.10-0984>
- Celli BR, Roger s. Mitchell lecture. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes and their clinical relevance. *Proc Am Thorac Soc*. 2006;3(6):461-6. <http://dx.doi.org/10.1513/pats.200603-029MS>
- Marsh SE, Travers J, Weatherall M, Williams MV, Aldington S, Shirlcliffe PM, et al. Proportional classifications of COPD phenotypes. *Thorax*. 2008;63(9):761-7. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2007.089193>
- Boschetto P, Quintavalle S, Zeni E, Leprotti S, Potena A, Ballerín L, et al. Association between markers of emphysema and more severe chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2006;61(12):1037-42. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2006.058321>
- Boschetto P, Miniati M, Miotto D, Braccioni F, De Rosa E, Bononi I, et al. Predominant emphysema phenotype in chronic obstructive pulmonary. *Eur Respir J*. 2003;21(3):450-4.
- O'Donnell DE, Revill SM, Webb KA. Dynamic hyperinflation and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(5):770-7. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.164.5.2012122>
- Diaz O, Villafranca C, Ghezzi H, Borzone G, Leiva A, Milic-Emil J, et al. Role of inspiratory capacity on exercise tolerance in COPD patients with and without tidal expiratory flow limitation at rest. *Eur Respir J*. 2000;16(2):269-75. <http://dx.doi.org/10.1034/j.1399-3003.2000.16b14.x>
- Kent BD, Mitchell PD, McNicholas WT. Hypoxemia in patients with COPD: cause, effects, and disease progression. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2011;6:199-208.
- Hayhurst MD, MacNee W, Flenley DC, Wright D, McLean A, Lamb D, et al. Diagnosis of pulmonary emphysema by computed tomography. *Lancet*. 1984;2(8398):320-2. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(84\)92689-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(84)92689-8)
- Müller NL, Staples CA, Miller RR, Abboud RT. "Density Mask". An objective method to quantitate emphysema using computed tomography. *Chest*. 1988;94(4):782-7. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.94.4.782>
- Gould GA, Redpath AT, Ryan M, Warren PM, Best JJ, Flenley DC, et al. Lung CT density correlates with measurements of airflow limitation and the diffusing capacity. *Eur Respir J*. 1991;4(2):141-6.
- Haraguchi M, Shimura S, Hida W, Shirato K. Pulmonary function and regional distribution of emphysema as determined by high-resolution computed tomography. *Respiration*. 1998;65(2):125-9. <http://dx.doi.org/10.1159/000029243>
- Edwards MA, Hazelrigg S, Naunheim KS. The National Emphysema Treatment Trial: summary and update. *Thorac Surg Clin*.

- 2009;19(2):169-85. <http://dx.doi.org/10.1016/j.thorsurg.2009.02.007>
15. Ingenito EP, Wood DE, Utz JP. Bronchoscopic lung volume reduction in severe emphysema. *Proc Am Thorac Soc.* 2008;5(4):454-60. <http://dx.doi.org/10.1513/pats.200707-085ET>
 16. Silverman EK, Sandhaus RA. Clinical practice. Alpha1-antitrypsin deficiency. *N Engl J Med.* 2009;360(26):2749-57. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMc0900449>
 17. Mair G, Miller JJ, McAllister D, Maclay J, Connell M, Murchison JT, et al. Computed tomographic emphysema distribution: relationship to clinical features in a cohort of smokers. *Eur Respir J.* 2009;33(3):536-42. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00111808>
 18. Chae EJ, Seo JB, Song JW, Kim N, Park BW, Lee YK, et al. Slope of emphysema index: an objective descriptor of regional heterogeneity of emphysema and an independent determinant of pulmonary function. *AJR Am J Roentgenol.* 2010;194(3):W248-55. <http://dx.doi.org/10.2214/AJR.09.2672>
 19. Nakano Y, Sakai H, Muro S, Hirai T, Oku Y, Nishimura K, et al. Comparison of low attenuation areas on computed tomographic scans between inner and outer segments of the lung in patients with chronic obstructive pulmonary disease: incidence and contribution to lung function. *Thorax.* 1999;54(5):384-9. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.54.5.384>
 20. Park KJ, Bergin CJ, Clausen JL. Quantitation of emphysema with three-dimensional CT densitometry: comparison with two-dimensional analysis, visual emphysema scores, and pulmonary function test results. *Radiology.* 1999;211(2):541-7. <http://dx.doi.org/10.1148/radiology.211.2.r99ma52541>
 21. 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>
 22. Mahler DA, Wells CK. Evaluation of clinical methods for rating dyspnea. *Chest.* 1988;93(3):580-6. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.93.3.580>
 23. Rodriguez-Roisin R. Toward a consensus definition for COPD exacerbations. *Chest.* 2000;117(5 Suppl 2):398S-401S. http://dx.doi.org/10.1378/chest.117.5_suppl.2.398S
 24. Burge S, Wedzicha JA. COPD exacerbations: definitions and classifications. *Eur Respir J Suppl.* 2003;41:46s-53s. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.03.00078002>
 25. Celli BR, MacNee W; ATS/ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J.* 2004;23(6):932-46. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.04.00014304>
 26. Roca J, Burgos F, Sunyer J, Saez M, Chinn S, Antó JM, et al. Reference values for forced spirometry. Group of the European Community Respiratory Health Survey. *Eur Respir J.* 1998;11(6):1354-62. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.98.11061354>
 27. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(1):111-7. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.166.1.at1102>
 28. Webb WR. Radiology of obstructive pulmonary disease. *AJR Am J Roentgenol.* 1997;169(3):637-47. <http://dx.doi.org/10.2214/ajr.169.3.9275869>
 29. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. *Ann Intern Med.* 1980;93(3):391-8. <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-93-3-391>
 30. Saitoh T, Koba H, Shijubo N, Tanaka H, Sugaya F. Lobar distribution of emphysema in computed tomographic densitometric analysis. *Invest Radiol.* 2000;35(4):235-43. <http://dx.doi.org/10.1097/00004424-200004000-00004>
 31. Gurney JW, Jones KK, Robbins RA, Gossman GL, Nelson KJ, Daughton D, et al. Regional distribution of emphysema: correlation of high-resolution CT with pulmonary function tests in unselected smokers. *Radiology.* 1992;183(2):457-63. <http://dx.doi.org/10.1148/radiology.183.2.1561350>
 32. Parr DG, Stoel BC, Stolk J, Stockley RA. Pattern of emphysema distribution in alpha1-antitrypsin deficiency influences lung function impairment. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170(8):1172-8. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200406-761OC>
 33. Hersh CP, Washko GR, Jacobson FL, Gill R, Estepar RS, Reilly JJ, et al. Interobserver variability in the determination of upper lobe-predominant emphysema. *Chest.* 2007;131(2):424-31. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.06-1040>
 34. Bankier AA, De Maertelaer V, Keyzer C, Gevenois PA. Pulmonary emphysema: subjective visual grading versus objective quantification with macroscopic morphometry and thin-section CT densitometry. *Radiology.* 1999;211(3):851-8. <http://dx.doi.org/10.1148/radiology.211.3.r99n05851>
 35. Bergin C, Müller NL, Nichols DM, Lillington G, Hogg JC, Mullen B, et al. The diagnosis of emphysema. A computed tomographic-pathologic correlation. *Am Rev Respir Dis.* 1986;133(4):541-6.
 36. Hruban RH, Mezian MA, Zerhouni EA, Khouri NF, Fishman EK, Wheeler PS, et al. High resolution computed tomography of inflation-fixed lungs. Pathologic-radiologic correlation of centrilobular emphysema. *Am Rev Respir Dis.* 1987;136(4):935-40. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.136.4.935>
 37. Miller RR, Müller NL, Vedral S, Morrison NJ, Staples CA. Limitations of computed tomography in the assessment of emphysema. *Am Rev Respir Dis.* 1989;139(4):980-3. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.139.4.980>
 38. Kuwano K, Matsuba K, Ikeda T, Murakami J, Araki A, Nishitani H, et al. The diagnosis of mild emphysema. Correlation of computed tomography and pathology scores. *Am Rev Respir Dis.* 1990;141(1):169-78. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.141.1.169>
 39. Stern EJ, Frank MS. CT of the lung in patients with pulmonary emphysema: diagnosis, quantification, and correlation with pathologic and physiologic findings. *AJR Am J Roentgenol.* 1994;162(4):791-8. <http://dx.doi.org/10.2214/ajr.162.4.8140992>



Fatores associados à qualidade de vida sob a perspectiva da terapia medicamentosa em pacientes com asma grave

Daiane Silva Souza¹, Lúcia de Araújo Costa Beisl Noblat², Pablo de Moura Santos¹

1. Serviço de Farmácia, Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos, Universidade Federal da Bahia, Salvador (BA) Brasil.
2. Faculdade de Farmácia, Universidade Federal da Bahia, Salvador (BA) Brasil.

Recebido: 5 janeiro, 2015.

Aprovado: 11 setembro, 2015.

Trabalho realizado no Programa para Controle da Asma na Bahia, Salvador (BA) Brasil.

RESUMO

Objetivo: Identificar, caracterizar e medir a associação de fatores relacionados à qualidade de vida (QV) de pacientes asmáticos sob a perspectiva da farmacoterapia.

Métodos: Estudo de corte transversal com 49 pacientes (≥ 18 anos) portadores de asma grave não controlada ou asma refratária, atendidos em um ambulatório especializado do Sistema Único de Saúde, em uso regular de altas doses de corticoides inalatórios (CIs) e/ou de diversos medicamentos e com comorbidades. Obtiveram-se as medidas de QV através da aplicação do questionário *Asthma Quality of Life Questionnaire* (AQLQ) num único momento. O escore global e dos domínios do AQLQ foram relacionados com variáveis demográficas (gênero e idade), escore do *Asthma Control Questionnaire*, terapia medicamentosa (dose inicial de CI, dispositivos inalatórios e politerapia) e comorbidades.

Resultados: Melhores escores do AQLQ associaram-se com asma controlada — escore global (OR = 0,38; IC95%: 0,004-0,341; $p < 0,001$) e domínios “sintomas” (OR = 0,086; IC95%: 0,016-0,476; $p = 0,001$) e “função emocional” (OR = 0,086; IC95%: 0,016-0,476; $p = 0,001$) — e com dose de CI $\leq 800 \mu\text{g}$ — domínio “limitação de atividades” (OR = 0,249; IC95%: 0,070-0,885; $p = 0,029$). Piores escores do AQLQ correlacionaram-se com politerapia — domínio “limitação de atividades” (OR = 3,651; IC95%: 1,061-12,561; $p = 0,036$) — e com número de comorbidades ≤ 5 — domínio “estímulo ambiental” (OR = 5,042; IC95%: 1,316-19,317; $p = 0,015$).

Conclusões: Nossos resultados, a importância do tema, e a escassez de estudos sob a perspectiva da farmacoterapia apontam a necessidade da realização de estudos longitudinais para se estabelecer uma relação de causalidade entre os fatores identificados e a QV em pacientes com asma.

Descritores: Asma; Asma/quimioterapia; Qualidade de Vida; Conduta do tratamento medicamentoso.

INTRODUÇÃO

A asma é uma doença inflamatória crônica das vias aéreas inferiores e está entre as condições crônicas mais comuns, afetando tanto crianças quanto adultos. Apresenta um característico aumento da responsividade das vias aéreas a estímulos diversos, resultando, consequentemente, em obstrução ao fluxo aéreo, com típica reversibilidade e recorrência.⁽¹⁾

O grau em que essas manifestações clínicas se apresentam depende do tratamento que é necessário ao controle da doença, modificando-se com o tempo de tratamento e podendo denominar-se também como gravidade da doença. Quanto mais graves e mais intensas as manifestações clínicas da asma, maior será a complexidade envolvida no cuidado ao paciente.⁽²⁾

No Brasil, estima-se uma prevalência de asma em torno de 10%. As prevalências médias de sintomas indicativos de asma em grandes cidades brasileiras para crianças e adolescentes são, respectivamente, 24,3% e 19,0%. Há registros de história de sibilância em 46,6% das crianças na cidade de Salvador (BA), assim como uma tendência de aumento no diagnóstico de asma em crianças e adolescentes no Brasil.^(3,4)

Em 2003, criou-se o Programa de Controle da Asma e da Rinite Alérgica na Bahia (ProAR). Trata-se de um projeto multiprofissional de ensino, pesquisa e assistência, que integra o Sistema Único de Saúde (SUS) e a universidade pública. O ProAR objetiva principalmente a coordenação das ações preventivas e de assistência a pacientes portadores de asma e de rinite alérgica, com o intuito de fornecer medicamentos gratuitos regularmente e promover reduções tanto nas internações como nos atendimentos de emergência e na mortalidade, assim como a melhoria na qualidade de vida (QV).⁽⁵⁻⁷⁾

Informações obtidas pela avaliação da QV em um determinado serviço de saúde podem direcionar a tomada de decisão por um procedimento ou tratamento, entre diversos disponíveis, que deve ser instituído ao paciente, de modo a serem obtidos os melhores resultados para a sua saúde.⁽⁸⁾ Segundo La Scala et al., “talvez a maior razão para se falar em QV, na prática clínica, é o fato de que o planejamento do tratamento e sua evolução se focam no indivíduo e não na doença. A QV não significa apenas o resultado final do tratamento, mas sim ter qualidade em todos os aspectos que compõem o indivíduo [...]”.⁽⁹⁾

O instrumento doença-específico mais utilizado e citado nos estudos de asma é o *Asthma Quality of Life*

Correspondência:

Daiane Silva Souza. Rua Augusto Viana, s/n, Canela, CEP 40110-060, Salvador, BA, Brasil.
Tel.: 55 71 3283-8085. E-mail: dssouza.farma@gmail.com
Apoio financeiro: Nenhum.

Questionnaire (AQLQ), criado em 1992 especificamente para ser aplicado em estudos clínicos. Contém domínios relacionados às situações comumente presentes no cotidiano do paciente asmático, mas também avalia suas condições físicas e emocionais, o que torna mensurável a subjetividade do indivíduo. Foi validado para uso no Brasil em 2007, sendo, portanto, aplicável à realidade brasileira.^(10,11)

O surgimento dos dispositivos inalatórios na farmacoterapia da asma trouxe a necessidade de cuidados ao paciente acerca da educação da técnica inalatória e do manuseio desses dispositivos. O melhor uso do dispositivo possibilita o alcance do medicamento ao local de ação e, como consequência, a efetividade do tratamento, obtendo-se o controle da asma, o que é importante para uma melhor QV.⁽¹²⁾ O nível de satisfação com o dispositivo em uso é relatado como um fator que influencia o alcance de um melhor desfecho na asma, com redução de idas a serviços de emergência e de exacerbações noturnas, assim como a melhoria da QV.⁽¹³⁾

Estudos demonstram uma correlação entre o nível de controle de sintomas da asma e QV. Questionários foram desenvolvidos para a avaliação do controle da asma, e a correlação desse controle com a QV já foi mensurada.^(14,15) O *Asthma Control Questionnaire* (ACQ), por exemplo, é um instrumento que pode ser utilizado na prática clínica, em ensaios clínicos ou em estudos transversais e tem boa correlação com o AQLQ.^(14,16)

A asma grave tem sido associada a inúmeras comorbidades que se relacionam a um pior controle da asma, aumento da utilização do sistema de saúde e redução da QV, cujos manejos têm incrementado positivamente os desfechos em asma.⁽¹⁷⁾ É comum a ocorrência concomitante de outras morbidades: rinite alérgica, obesidade, osteoporose, doença do refluxo gastroesofágico, tuberculose, hipertensão e diabetes.⁽¹⁸⁾

Em paralelo às diversas patologias diagnosticadas, quase sempre o paciente asmático tem no estabelecimento do seu tratamento uma polifarmácia. O risco de interações medicamentosas e de reações adversas aumenta exponencialmente com o aumento do número de medicamentos em uso. A iatrogenia também favorece a adição de outros medicamentos, tornando a polifarmácia um problema de saúde pública que impacta negativamente na QV do paciente.⁽¹⁹⁾

Na Bahia, apesar do acesso a um programa que possibilita o tratamento com corticoides inalatórios, broncodilatadores, educação em asma e orientações sobre o uso dos dispositivos inalatórios a pacientes portadores de asma grave, a complexidade da terapia medicamentosa, aliada à manifestação clínica da doença de base, impelem à expansão do cuidado para além do controle da asma ou do acesso ao(s) medicamento(s). No contexto da assistência farmacêutica, no entanto, são escassos estudos focados especificamente na QV do paciente asmático grave sob a perspectiva da farmacoterapia.

Tendo em vista a importância do tema frente à população de pacientes com asma grave atendidos em

um centro de referência, objetivou-se, com o presente estudo, identificar e caracterizar os fatores relacionados à QV nessa população, assim como verificar a associação desses achados com o questionário doença-específico (AQLQ e seus domínios).

MÉTODOS

Trata-se de um estudo de corte transversal para avaliar a QV de pacientes com asma grave. O estudo foi realizado no período entre setembro e novembro de 2013. Os dados são provenientes de um banco de dados de um ensaio clínico randomizado controlado, realizado no ambulatório especializado em asma da Rede SUS, onde funciona o ProAR.

A população estudada foi composta por pacientes com idade ≥ 18 anos com asma grave, asma refratária ou asma não controlada e/ou com critérios clínicos de gravidade, admitidos no ambulatório do ProAR, que recebiam medicamentos regularmente na farmácia, em uso de diversos medicamentos e/ou em uso de doses elevadas de corticosteroides inalatórios, que apresentavam comorbidades e tinham $VEF_1 \leq 60\%$ do valor predito.

Os dados de medidas de QV foram obtidos através da aplicação, em um único momento, do AQLQ por três farmacêuticas treinadas previamente. O AQLQ é um questionário doença-específico que apresenta 32 perguntas agrupadas em quatro domínios: limitação de atividades (11 itens), sintomas (12 itens), função emocional (5 itens) e estímulo ambiental (4 itens). Foi desenvolvido para ser aplicado por um entrevistador ou ser autoaplicado. O escore global do questionário é a média aritmética de todos os itens, sendo o escore mínimo de 1 (QV extremamente baixa) e o máximo de 7 (QV excelente).⁽¹⁰⁾

O controle da asma foi mensurado pelo ACQ no mesmo momento da aplicação do AQLQ. É um questionário com cinco questões referentes a sintomas, uma questão sobre o uso de β_2 -agonistas de curta duração e uma questão sobre o VEF_1 . Os itens possuem o mesmo peso, e o nível de controle da asma é resultante da média das sete questões, variando entre zero (asma bem controlada) a seis (asma extremamente não controlada).⁽²⁰⁾

Extraíram-se desse banco os dados sociodemográficos (gênero, idade, escolaridade, raça e ocupação), dados clínicos (história de tabagismo, história de tuberculose pulmonar, presença de outras patologias respiratórias, diagnóstico de asma refratária, IMC, presença de comorbidades, VEF_1 % predito e escore do ACQ), dados clínicos referentes à farmacoterapia (dose inicial de corticoide inalatório, tipos e número de dispositivos inalatórios e quantidade de medicamentos em uso) e dados de QV (escores do AQLQ).

Por conta de o AQLQ ter sido aplicado em um único momento, utilizou-se como referência o ponto de corte igual a 4 (QV mediana). Valores maiores que 4 foram interpretados como QV de mediana a excelente, enquanto valores menores ou iguais a 4 como QV de mediana a ruim.⁽²¹⁾

Para o ACQ, o ponto de corte foi estabelecido como 1,5. Valores de ACQ $\leq 1,5$ foram considerados como asma controlada, enquanto valores acima do ponto de corte foram considerados como asma não controlada.⁽²⁰⁾

Adotou-se como definição de politerapia o uso de pelo menos cinco medicamentos pelo paciente.⁽¹⁹⁾

Foi considerada como dose alta de corticoide inalatório como o uso acima de 800 μg de budesonida ou equivalente.⁽²⁾

Fizeram-se as análises descritivas das variáveis sociodemográficas, clínicas, das medidas de QV e daquelas referentes à terapia medicamentosa.

A fim de comprovar a distribuição normal das variáveis quantitativas, utilizou-se o teste de Kolmogorov-Smirnov. Quando as variáveis tiveram distribuição normal, foram utilizadas suas médias para os cálculos estatísticos; quando a distribuição não era normal, as medianas foram consideradas.

O teste t de Student serviu à verificação entre variáveis com distribuição normal na avaliação de diferenças significativas entre os grupos comparados. Para as variáveis cuja distribuição não foi normal, utilizou-se o teste de Mann-Whitney. Desses dois testes estatísticos foi extraído o valor de p, obedecendo-se às características das variáveis estudadas.

As variáveis de interesse foram dicotomizadas da seguinte forma: gênero (feminino/masculino), idade (< 60 anos/ ≥ 60 anos), número de dispositivos inalatórios associados (≤ 2 dispositivos associados/ > 2 dispositivos inalatórios associados), dose de corticoide inalatório (≤ 800 μg / > 800 μg), politerapia (sim/não), controle da asma (ACQ $\leq 1,5$ /ACQ $> 1,5$), número de comorbidades (≤ 5 comorbidades/ > 5 comorbidades), escore global e dos domínios de AQLQ (≤ 4 / > 4). Calculou-se, deste modo, a medida estimada da associação de *odds ratio* (OR) de cada uma das variáveis com o escore global e de cada domínio do AQLQ.

Ao final, foram identificados e caracterizados os fatores associados à QV para nossa amostra, assim como foi avaliada a associação desses fatores com o escore global e com cada um dos quatro domínios do AQLQ.

As variáveis independentes foram consideradas fatores de proteção para a QV quando $OR < 1$. Considerou-se que houve associação entre as variáveis independentes e pior QV quando $OR > 1$. No caso de $OR = 1$, considerou-se não haver associação entre a variável independente e QV. Consideraram-se estatisticamente significantes valores de $p < 0,05$.

O presente estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos da Universidade Federal da Bahia (CAAE 128/2008).

A análise estatística foi realizada por meio do programa estatístico *Statistical Package for the Social Sciences*, versão 14.0, (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA).

RESULTADOS

No presente estudo foram avaliados os dados de 49 pacientes (98%) dos 50 pacientes registrados em

nosso banco de dados. Um paciente (2%) foi excluído da análise pela indisponibilidade de todos os dados necessários.

Os dados sociodemográficos e clínicos dos pacientes estudados encontram-se dispostos na Tabela 1. As características relacionadas à farmacoterapia estão apresentadas na Tabela 2.

Os valores do AQLQ revelam uma QV mediana nessa amostra (em torno de 4), tanto em relação ao escore global como aos escores dos domínios do questionário (Tabela 3).

Não houve diferenças significativas quanto ao escore global do AQLQ ou aos de seus domínios quando os pacientes foram comparados em relação a gênero, idade e número de dispositivos inalatórios associados. Quando comparados quanto à dose de corticoide, politerapia e número de comorbidades, não houve diferenças estatisticamente significativas entre eles quanto ao escore global do AQLQ, mas essa ocorreu particularmente em relação a alguns dos seus domínios.

Houve uma diferença estatisticamente significativa apenas quando se avaliaram os pacientes quanto ao controle da asma (média do valor do ACQ) em relação ao escore global do AQLQ ($p < 0,01$).

Referentes aos domínios do AQLQ, observaram-se diferenças estatisticamente significativas quando os pacientes foram avaliados quanto à politerapia e à dose de corticoide inalatório em relação ao domínio "limitação de atividades".

Em relação ao domínio "estímulo ambiental", houve uma diferença estatisticamente significativa quando os pacientes foram avaliados quanto ao número de comorbidades.

Quanto aos domínios "função emocional" e "sintomas", houve diferenças estatisticamente significativas quando se avaliaram os pacientes quanto ao controle da asma (ACQ; Tabela 4).

A medida de associação (OR) de cada uma das variáveis com o escore global e os dos domínios de AQLQ está apresentada na Tabela 4.

DISCUSSÃO

Os resultados obtidos no presente estudo revelaram que não houve associações estatisticamente significativas entre o escore global do AQLQ ou de seus domínios com as variáveis gênero, idade e número de dispositivos inalatórios associados.

Por outro lado, constatarem-se associações significativas do AQLQ e de seus domínios (sintomas, limitação de atividades, função emocional e estímulo ambiental) com as seguintes variáveis: politerapia, dose de corticoide inalatório, escore do ACQ e número de comorbidades associadas.

Dentre as variáveis analisadas, politerapia e dose de corticoide inalatório estão diretamente vinculadas ao tratamento medicamentoso. O ACQ e o número de comorbidades, contudo, estão indiretamente ligados ao tratamento medicamentoso.

Tabela 1. Características sociodemográficas e clínicas de 49 pacientes com diagnóstico de asma grave ou asma refratária atendidos em um ambulatório especializado da Rede do Sistema Único de Saúde em Salvador (BA).^a

Características	Resultados
Idade, anos	53,6 ± 13,4
Gênero	
Feminino	41 (84)
Masculino	8 (16)
Raça/Cor	
Negra	22 (45)
Mulata	7 (14)
Branca	7 (14)
Outras	6 (13)
Não declaradas	7 (14)
Ocupação	
Dona de casa	18 (37)
Comerciário	3 (6)
Assistente jurídico	7 (14)
Aposentado	10 (20)
Costureira	2 (4)
Diarista	2 (4)
Desempregado	1 (2)
Outros	6 (14)
Escolaridade	
Analfabetos	2 (4)
Ensino fundamental	28 (57)
Ensino médio	12 (25)
Ensino superior	7 (14)
História de tabagismo	
Sim	19 (38)
Não	30 (62)
História de tuberculose pulmonar	
Sim	12 (25)
Não	37 (76)
Asma refratária	
Sim	10 (20)
Não	39 (80)
Obesidade	
Sim	14 (29)
Não	35 (71)
VEF ₁ , % do predito	47,6 ± 15,8

^aValores expressos em n (%) ou em média ± dp.

O ACQ vincula-se indiretamente ao tratamento medicamentoso, uma vez que, com a instituição desse tratamento, objetiva-se o controle da asma, a redução do remodelamento das vias aéreas e da mortalidade.^(1,15) O número de comorbidades vincula-se ao campo do tratamento medicamentoso, como a possível instituição de politerapia ou mesmo como condições não tratadas. Por conta disso, houve a inclusão dessas variáveis na avaliação de associações com a QV (AQLQ).

Muitos estudos têm avaliado a QV em asma, demonstrando o quão impactante essa patologia é para o paciente asmático grave.^(9-11,22,23)

Por se tratar de um estudo de corte transversal, com uma única medida de AQLQ, adotou-se como ponto

Tabela 2. Estatística descritiva das variáveis independentes relativas à terapia medicamentosa dos pacientes com asma grave de um centro de referência em asma em Salvador (BA).^a

Variáveis	Resultados
Escore ACQ, pontos ^b	2,73 ± 1,37
Número de comorbidades ^c	4 (2-8)
Dose de corticoide inalatório, µg ^c	1.600 (800-1.800)
Combinação de dispositivos inalatórios (IPo + IP)	19 (39)
Aerolizer® como dispositivo principal	28 (57)
IP como dispositivo associado	30 (61)
Quantidade de medicamentos em uso ≥ 5	31 (62)

ACQ: *Asthma Control Questionnaire*; IPo: inalador de pó; e IP: inalador pressurizado. ^aValores expressos como n (%), exceto onde indicado. ^bValor expresso como média ± dp. ^cValores expressos como mediana (variação).

Tabela 3. Escore global e dos domínios do *Asthma Quality of Life Questionnaire*.^a

AQLQ, pontos	Resultados
Escore global	3,66 ± 1,41
Sintomas	3,69 ± 1,52
Limitação das atividades	3,59 ± 1,45
Função emocional	3,60 ± 1,87
Estímulo ambiental	4 (1-7)

AQLQ: *Asthma Quality of Life Questionnaire*. ^aValores expressos como média ± dp ou como mediana (variação).

de corte o valor 4 (QV mediana) para a verificação da associação das variáveis independentes à QV. Num estudo de corte transversal, o mesmo ponto de corte foi utilizado para as avaliações da QV em pacientes asmáticos em um único momento. O AQLQ é um instrumento que apresenta correlação transversal e longitudinal com medidas clínicas.^(10,24)

O conceito de politerapia não é consensual na literatura disponível. Estudos revelam que, na presença de politerapia, não há um aumento da QV dos pacientes, assim como se estima uma alta proporção (50%) de interação medicamentosa e a possibilidade de iatrogenia a partir da quantidade de cinco medicamentos usados concomitantemente.^(19,25-27)

A politerapia esteve associada significativamente ao AQLQ quanto ao domínio "limitação das atividades". Supõe-se que, para esses pacientes, a instituição da politerapia aumentou a chance de se ter uma pior QV no quesito "limitações das atividades". Houve uma maior chance também de o escore global ter o valor médio final influenciado negativamente pelo valor obtido para esse domínio (< 4, ou seja, QV de mediana a ruim), embora não tenha havido uma associação significativa entre a variável polifarmácia e o escore global do AQLQ para comprovar essa suposição.

O controle da asma (medido pelo ACQ) revelou-se como um "fator protetor", em relação ao escore global do AQLQ e de seus domínios "sintomas" e "função emocional". Para esses pacientes, o escore ACQ ≤ 1,5 (asma controlada) resultou em uma maior chance

Tabela 4. Associação entre variáveis independentes e escore global e dos domínios do *Asthma Quality of Life Questionnaire*.

Variáveis	Escore global		Sintomas		Limitação de atividades		Função emocional		Estímulo ambiental	
	OR (IC95%)	p	OR (IC95%)	p	OR (IC95%)	p	OR (IC95%)	p	OR (IC95%)	p
Gênero	2,215 (0,382-11,828)	0,382	0,962 (0,201-4,604)	0,961	4,480 (0,503-39,919)	0,149	1,920 (0,344-10,711)	0,452	0,864 (0,190-3,932)	0,851
Idade	1,064 (0,467-5,512)	0,451	1,830 (0,528-6,342)	0,338	2,100 (0,599-7,361)	0,242	0,808 (0,225-2,896)	0,743	3,231 (0,901-11,586)	0,069
Número de dispositivos inalatórios	0,900 (0,285-2,843)	0,858	0,750 (0,234-2,408)	0,628	0,889 (0,274-2,885)	0,845	1,067 (0,334-3,40)	0,913	2,489 (0,787-7,870)	0,121
Politerapia	1,800 (0,554-5,845)	0,326	2,100 (0,638-6,916)	0,219	3,651 (1,061-12,561)	0,036	1,008 (0,306-3,318)	0,990	1,029 (0,325-3,253)	0,962
ACQ	0,380 (0,004-0,341)	0,000	0,086 (0,016-0,476)	0,001	0,262 (0,062-1,111)	0,060	0,086 (0,016-0,476)	0,001	0,298 (0,067-1,330)	0,105
Número de comorbidades	0,461 (0,122-1,741)	0,253	0,317 (0,075-1,330)	0,110	0,587 (0,154-2,237)	0,438	0,808 (0,225-2,896)	0,745	5,042 (1,316-19,317)	0,015
Dose de CI	0,500 (0,148-1,691)	0,266	0,435 (0,127-1,487)	0,184	0,249 (0,070-0,885)	0,029	0,643 (0,189-2,187)	0,483	1,771 (0,522-6,003)	0,362

ACQ: *Asthma Control Questionnaire*; e CI: corticoide inalatório.

de haver um melhor escore global do AQLQ (> 4), assim como para os domínios “sintomas” e “função emocional”. A associação entre um bom índice de controle da asma e uma melhor QV foi constatada em outros estudos, que demonstraram que pacientes com asma bem controlada também tiveram escores globais de AQLQ maiores.^(16,28)

Constatou-se uma associação do número de comorbidades com o domínio “estímulo ambiental”. Os pacientes que apresentavam menos que cinco comorbidades, curiosamente, tiveram uma maior chance de ter resultados piores no escore “estímulo ambiental”. Por consequência, esses pacientes tiveram uma maior chance de ter o escore global da QV influenciado negativamente pelo valor desse domínio, mas isso não foi estatisticamente significativo.

Embora não seja possível estabelecer causalidade através desse desenho de estudo, existe a possibilidade de que, no grupo estudado, houvesse pacientes com outras patologias respiratórias ou com condições clínicas que sofressem influência de questões relacionadas ao estímulo ambiental e que essas questões estivessem implicando no não controle da asma (atopia, rinite alérgica de difícil controle, etc.). Dessa maneira, a influência de comorbidades como essas, ainda que houvesse um número menor de patologias associadas, poderia gerar uma pior percepção da QV por parte dos pacientes.

A alergia pode estar ligada à asma por fatores genéticos ou ambientais.⁽¹⁷⁾ Essa variável, entretanto, não foi avaliada no presente estudo.

Outros autores encontraram resultados diferentes dos nossos. De acordo com Heyworth et al., quanto

maior o número de condições crônicas, maior seria a influência negativa na QV.⁽²⁹⁾

A dose de budesonida ou a equivalente de corticoide ≤ 800 µg revelou-se um fator de proteção para uma melhor QV em relação à “limitação de atividades” (> 4, ou seja, QV de mediana a excelente). Houve uma maior chance de que houvesse pacientes com uma melhor QV referente a esse domínio quando utilizada essa faixa de dose. Por conseguinte, houve a possibilidade de essa medida contribuir positivamente no escore global de QV. Por outro lado, também não houve associação estatisticamente significativa entre essa variável e o escore global de AQLQ para comprovar tal suposição.

Há um resultado diverso na literatura para o uso de altas doses de corticoide inalatório (fluticasona), equivalentes a 1.600 µg de budesonida, comparando-se o mesmo grupo de pacientes com asma moderada e grave em dois períodos, antes e após o tratamento.⁽³⁰⁾ O escore global do AQLQ, assim como de seus domínios, foram correlacionados com uma melhor QV. Tratava-se, contudo, de um estudo longitudinal, com uma amostra de 60 pacientes, e, por conta disso, o nível de associação pode ter sido diferente do encontrado no presente estudo. Além disso, o estudo foi realizado em um país diferente, podendo-se considerar aspectos variados relativos ao paciente, influenciando os resultados de QV.⁽³⁰⁾

Não foi possível avaliar outros aspectos relativos à terapia medicamentosa, como adesão ao tratamento, reações adversas a corticoides inalatórios ou a outros medicamentos, uso de plantas medicinais e/ou fitoterápicos e estratificação da terapia medicamentosa por classe de medicamentos, por não haver dados disponíveis suficientes para tais análises.

Através de um estudo de corte transversal, não se pode estabelecer causalidade entre variáveis independentes estudadas e QV. Porém, diante da importância do tema e pelos resultados apresentados, é necessária a realização de um estudo longitudinal para estabelecê-la, tendo em vista a escassez de investigação acerca da QV sob a perspectiva da terapia medicamentosa.

A importância do tema frente à população de pacientes com asma grave, atendidos em um ambulatório da Rede SUS, referência para asma, e os resultados encontrados no presente estudo indicam a necessidade de fomentar novos estudos acerca dos fatores da farmacoterapia que influenciam a QV dessa população.

O direcionamento das intervenções farmacêuticas e a instituição da terapia medicamentosa, portanto, no que concerne o alcance das metas estabelecidas com o protocolo e diretrizes terapêuticas para o controle da asma, são tão importantes quanto o alcance de uma

melhor QV desses pacientes, pois se trata do ponto de vista do paciente quanto aos resultados dos manejos da asma e da sua convivência com a patologia.

Para essa população, é de extrema importância a colaboração do profissional farmacêutico para o reconhecimento dos aspectos da terapia medicamentosa nas medidas de QV, auxiliando no direcionamento da farmacoterapia para o alcance do controle da asma, a redução de morbidade e da mortalidade, além do bem-estar do paciente.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos a todos que colaboraram direta e indiretamente para a realização do presente estudo, em especial a Aline Lima, Viviane Ferreira, Sôstenes Mistro, colegas do Setor de Farmácia do Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos, equipe do ProAR, Carolina Vidal e Elaine Almeida.

REFERÊNCIAS

- Global Initiative for Asthma - GINA. [homepage on the Internet]. Bethesda: Global Initiative for Asthma. [cited 2012 Oct 5]. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Available from: <http://www.ginasthma.org>
- Cruz AA, Fernandes AL, Pizzichini E, Fiterman J, Pereira LF, Pizzichini M, et al. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia Para o Manejo da Asma-2012. *J Bras Pneumol*. 2012;38(Suppl 1):S1-S46.
- Solé D, Wandalsen GF, Camelo-Nunes IC, Naspitz CK; ISAAC - Brazilian Group. Prevalence of symptoms of asthma, rhinitis, and atopic eczema among Brazilian children and adolescents identified by the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) - Phase 3. *J Pediatr (Rio J)*. 2006;82(5):341-6. <http://dx.doi.org/10.1590/S0021-75572006000600006>
- Solé D, Melo KC, Camelo-Nunes IC, Freitas LS, Britto M, Rosário NA, et al. Changes in the prevalence of asthma and allergic diseases among Brazilian schoolchildren (13-14 years old): comparison between ISAAC phases One and Three. *J Trop Pediatr*. 2007;53(1):13-21. <http://dx.doi.org/10.1093/tropej/fml044>
- Ponte E, Souza-Machado A, Franco RA, Sarkis V, Shah K, Souza-Machado C, et al. Asthma and allergic rhinitis control program for state of Bahia (ProAr): a model for integration of health care, teaching and research [Article in Portuguese]. *Rev Baiana Saude Publica*. 2004;28(1):124-32.
- Ponte EV, Souza-Machado A, Souza-Machado C, Franco R, Cruz AA. Clinical characteristics and prognosis in near-fatal asthma patients in Salvador, Brazil. *J Bras Pneumol*. 2011;37(4):431-7. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132011000400004>
- Ponte E, Franco RA, Souza-Machado A, Souza-Machado C, Cruz AA. Impact that a program to control severe asthma has on the use of Unified Health System resources in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2007;33(1):15-9. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132007000100006>
- Seidl EM, Zannon CM. Quality of life and health: conceptual and methodological issues [Article in Portuguese]. *Cad Saude Publica*. 2004;20(2):580-8. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X2004000200027>
- La Scala CS, Naspitz CK, Solé D. Quality of life in asthma: How to evaluate it? [Article in Portuguese]. *Rev Bras Alerg Immunopatol*. 2004;27(6):217-30.
- Juniper EF, Buist AS, Cox FM, Ferrie PJ, King DR. Validation of a standardized version of the Asthma Quality of Life Questionnaire. *Chest*. 1999;115(5):1265-70. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.115.5.1265>
- Silva LM, Silva LL. Validação do questionário de qualidade de vida em asma (Juniper) para o português brasileiro. *Rev AMRGS*. 2007;51(1):31-7.
- Mastalerz L, Kasperkiewicz H. Effect of inhaled corticosteroids on small airway inflammation in patients with bronchial asthma. *Pol Arch Med Wewn*. 2011;121(7-8):264-9.
- Small M, Anderson P, Vickers A, Kay S, Fermer S. Importance of inhaler-device satisfaction in asthma treatment: real-world observations of physician-observed compliance and clinical/patient-reported outcomes. *Adv Ther*. 2011;28(3):202-12. <http://dx.doi.org/10.1007/s12325-010-0108-4>
- Juniper EF, Wisniewski ME, Cox FM, Emmett AH, Nielsen KE, O'Byrne PM. Relationship between quality of life and clinical status in asthma: a factor analysis. *Eur Respir J*. 2004;23(2):287-91. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.04.00064204>
- Pereira ED, Cavalcante AG, Pereira EN, Lucas P, Holanda MA. Asthma control and quality of life in patients with moderate or severe asthma. *J Bras Pneumol*. 2011;37(6):705-11.
- Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH, Ferrie PJ, King DR. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur Respir J*. 1999;14(4):902-7. <http://dx.doi.org/10.1034/j.1399-3003.1999.14d29.x>
- Gershon AS, Guan J, Wang C, Victor JC, To T. Describing and quantifying asthma comorbidity [corrected]: a population study. *PLoS One*. 2013;7(5):e34967. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0034967>
- Cazzola M, Calzetta L, Bettoncelli G, Novelli L, Cricelli C, Rogliani P. Asthma and comorbid medical illness. *Eur Respir J*. 2011;38(1):42-9. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00140310>
- Diniz JS, Ferreira F, Medeiros-Souza P, Santos-Neto LL, Silveira AN, Lowande TS. Medicamentos em idosos. In: Brasil. Ministério da Saúde. Formulário Terapêutico Nacional 2010-Renome 2010. 2nd ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2010. p. 41-4.
- Juniper EF, Bousquet J, Abetz L, Bateman ED; GOAL Committee. Identifying 'well-controlled' and 'not well-controlled' asthma using the Asthma Control Questionnaire. *Respir Med*. 2006;100(4):616-21. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2005.08.012>
- Ferreira LN, Brito U, Ferreira PL. Quality of life in asthma patients. *Rev Port Pneumol*. 2010;16(1):23-55. [http://dx.doi.org/10.1016/S0873-2159\(15\)30005-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0873-2159(15)30005-2)
- Guyatt GH, Juniper EF, Walter SD, Griffith LE, Goldstein RS. Interpreting treatment effects in randomized trials. *BMJ*. 1998;316(7132):690-3. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.316.7132.690>
- Lavoie KL, Bacon SL, Barone S, Cartier A, Ditto B, Labrecque M. What is worse for asthma control and quality of life: depressive disorders, anxiety disorders, or both? *Chest*. 2006;130(4):1039-47. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.130.4.1039>
- Juniper EF, Guyatt GH, Ferrie PJ, Griffith LE. Measuring quality of life in asthma. *Am Rev Respir Dis*. 1993;147(4):832-8. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm/147.4.832>
- Delafuente JC. Understanding and preventing drug interactions in elderly patients. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2003;48(2):133-43. <http://dx.doi.org/10.1016/j.critrevonc.2003.04.004>
- Carvalho MF, Romano-Lieber NS, Bergsten-Mendes G, Secoli SR, Ribeiro E, Lebrão ML, et al. Polypharmacy among the elderly in the city of São Paulo, Brazil - SABE Study. *Rev Bras Epidemiol*. 2012;15(4):817-27. <http://dx.doi.org/10.1590/S1415-790X2012000400013>
- Maggiore RJ, Gross CP, Hurria A. Polypharmacy in older adults with cancer. *Oncologist*. 2010;15(5):507-22. <http://dx.doi.org/10.1634/theoncologist.2009-0290>
- Bateman ED, Frith LF, Braunstein GL. Achieving guideline-based asthma control: does the patient benefit? *Eur Respir J*. 2002;20(3):588-95. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.02.00294702>
- Heyworth IT, Hazell ML, Linehan MF, Frank TL. How do common chronic conditions affect health-related quality of life? *Br J Gen Pract*. 2009;59(568):e353-8. <http://dx.doi.org/10.3399/bjgp09X453990>
- Choi JS, Jang AS, Lee JH, Park JS, Park SW, Kim DJ, et al. Effect of high dose inhaled glucocorticoids on quality of life in patients with moderate to severe asthma. *J Korean Med Sci*. 2005;20(4):586-90. <http://dx.doi.org/10.3346/jkms.2005.20.4.586>



Avaliação da qualidade de vida de acordo com o nível de controle e gravidade da asma em crianças e adolescentes

Natasha Yumi Matsunaga¹, Maria Angela Gonçalves de Oliveira Ribeiro², Ivete Alonso Bredda Saad³, André Moreno Morcillo⁴, José Dirceu Ribeiro^{2,5}, Adyléia Aparecida Dalbo Contrera Toro^{2,5}

RESUMO

Objetivo: Avaliar a qualidade de vida de acordo com o nível de controle e gravidade da asma em crianças e adolescentes. **Métodos:** Foram selecionados crianças e adolescentes com asma (7-17 anos de idade) acompanhados no Ambulatório de Pneumologia Pediátrica do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas, localizado na cidade de Campinas (SP). O nível de controle e a gravidade da asma foram avaliados pelo Teste de Controle da Asma e pelo questionário baseado na *Global Initiative for Asthma*, respectivamente. Os pacientes responderam o *Paediatric Asthma Quality of Life Questionnaire* (PAQLQ), validado para uso no Brasil, para a avaliação de sua qualidade de vida. **Resultados:** A média de idade dos asmáticos foi de 11,22 ± 2,91 anos, com mediana de 11,20 (7,00-17,60) anos. Foram selecionados 100 pacientes, dos quais 27, 33 e 40, respectivamente, foram classificados com asma controlada (AC), asma parcialmente controlada (APC) e asma não controlada (ANC). Quanto à gravidade da asma, 34, 19 e 47 foram classificados, respectivamente, com asma leve (AL), asma moderada (AM) e asma grave (AG). Os grupos AC e APC, quando comparados ao grupo ANC, apresentaram maiores valores no escore geral do PAQLQ e em seus domínios (limitação de atividades, sintomas e função emocional; p < 0,001 para todos). O grupo AL apresentou os maiores escores em todos os componentes do PAQLQ quando comparado aos grupos AM e AG. **Conclusões:** A qualidade de vida parece estar diretamente relacionada com o nível de controle e a gravidade da asma, uma vez que as crianças e adolescentes com maior controle e menor gravidade da doença apresentaram melhor qualidade de vida.

Descritores: Asma, Qualidade de vida, Criança, Adolescente.

1. Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas – Unicamp – Campinas (SP) Brasil.
2. Laboratório de Fisiologia Pulmonar, Centro de Investigação em Pediatria, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas – Unicamp – Campinas (SP) Brasil.
3. Curso de Fisioterapia nas Disfunções Cardiorrespiratórias, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas – Unicamp – Campinas (SP) Brasil.
4. Departamento de Pediatria, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas – Unicamp – Campinas (SP) Brasil.
5. Setor de Pneumologia Pediátrica, Departamento de Pediatria, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas – Unicamp – Campinas (SP) Brasil.

Recebido: 29 julho, 2015.

Aprovado: 3 novembro, 2015.

Trabalho realizado no Laboratório de Fisiologia Pulmonar, Centro de Investigação em Pediatria, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas – Unicamp – Campinas (SP) Brasil.

INTRODUÇÃO

A asma é uma doença inflamatória crônica, de natureza heterogênea, muito comum na faixa etária pediátrica e é caracterizada por recorrentes episódios de sibilos, dispneia, sensação de aperto no peito e tosse.^(1,2) É considerada um problema mundial e acomete cerca de 300 milhões de indivíduos no mundo, 24,3% das crianças em idade escolar e 19,0% dos adolescentes no Brasil.^(1,3)

Qualidade de vida é definida como a percepção do indivíduo sobre a sua posição na vida, no contexto cultural e no sistema de valores no qual está inserido, e também em relação aos seus objetivos, metas, expectativas, padrões e preocupações. A qualidade de vida pode ser alterada conforme o ambiente, as experiências vivenciadas até o momento e em resposta a determinadas doenças.^(4,5)

Nessa perspectiva, torna-se importante a avaliação da qualidade de vida em pacientes com doenças crônicas como a asma, uma vez que essa repercute em seus diversos domínios biopsicossociais e pode apresentar

influências no dia a dia dessa população.^(6,7) Além disso, a faixa etária pediátrica merece atenção especial, pois a doença não afeta somente os indivíduos asmáticos, mas também os seus cuidadores, alterando, assim, a rotina familiar e a qualidade de vida de todos os envolvidos.⁽⁸⁻¹⁰⁾

Crianças e adolescentes com maior nível de controle e menor gravidade da asma, com consequente redução dos sintomas e do uso de medicação, podem apresentar melhor qualidade de vida.⁽¹¹⁻¹³⁾ Justifica-se o presente trabalho pela necessidade de se realizar a caracterização da qualidade de vida das crianças e adolescentes asmáticos, atendidos em um serviço de referência para o tratamento da asma. O entendimento sobre o quanto os níveis de controle e de gravidade da asma podem influenciar a qualidade de vida auxilia a estabelecer estratégias terapêuticas, ambientais e comportamentais, com consequente sensibilização do sistema de saúde como um todo para que se promovam ações que permitam um desfecho favorável da doença.

O objetivo do presente estudo foi avaliar a qualidade de vida de crianças e adolescentes asmáticos atendidos

Endereço para correspondência:

Adyléia Aparecida Dalbo Contrera Toro. Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, Cidade Universitária Zeferino Vaz, CEP 13083-887, Campinas, SP, Brasil.
Tel.: 55 19 3521-8983. E-mail: dalbotoro@terra.com.br
Apoio financeiro: Nenhum.

em um centro de referência de acordo com seus níveis de controle e de gravidade da asma.

MÉTODOS

Estudo clínico do tipo corte transversal, observacional e analítico, realizado no período entre novembro de 2013 e janeiro de 2015 no Laboratório de Fisiologia Pulmonar do Centro de Investigação em Pediatria da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), no estado de São Paulo.

Foram incluídos todas as crianças e adolescentes entre 7 e 17 anos de idade, de ambos os sexos, com diagnóstico de asma atópica e acompanhados no Ambulatório de Pneumologia Pediátrica do Hospital de Clínicas da Unicamp.^(1,2) Foram excluídos os participantes com comorbidades cardíacas com repercussões hemodinâmicas significativas; doenças respiratórias com alterações anatômicas e estruturais comprovadas por exames complementares; limitações cognitivas ou motoras que pudessem comprometer a realização ou entendimento dos testes; ou aqueles que apresentassem exacerbação no dia do exame.

Para a avaliação do nível de controle da asma aplicou-se o *Asthma Control Test* (ACT, Teste de Controle da Asma), validado para uso no Brasil, que é composto por cinco questões referentes a sinais, sintomas e uso de medicação de resgate nas últimas quatro semanas.⁽¹⁴⁻¹⁶⁾ No presente estudo, os seguintes escores foram considerados para a definição do controle da asma: asma controlada (AC), 25 pontos; asma parcialmente controlada (APC), 20-24 pontos; e asma não controlada (ANC), < 19 pontos.^(1,14-16)

A classificação da gravidade da asma foi baseada nos critérios modificados das diretrizes da *Global Initiative for Asthma*, analisando os seguintes parâmetros: sintomas, despertares noturnos, uso de medicação de alívio, limitação de atividade e valor do VEF₁.^(1,17,18) Ao final, os asmáticos foram separados em três grupos: asma leve (AL), asma moderada (AM) e asma grave (AG). Para essa classificação considerou-se sempre a manifestação clínica ou funcional de maior gravidade.

A análise da qualidade de vida fez-se pelo *Paediatric Asthma Quality of Life Questionnaire* (PAQLQ, Questionário sobre Qualidade de Vida na Asma Pediátrica), validado para uso no Brasil, que é composto por 23 questões divididas em três domínios.⁽¹⁹⁾ O domínio limitação de atividades contempla cinco questões referentes ao incômodo que a doença proporciona na realização de determinadas atividades; o domínio sintomas, composto por 10 questões, refere-se ao incômodo que as crises, a tosse, a dispnéia, o sibilos, a sensação de aperto no peito e os despertares noturnos provocam nas crianças e adolescentes; e o domínio função emocional, composto por 8 questões, questiona com que frequência a asma fez o paciente sentir raiva, sentir medo por causa de uma crise, sentir-se diferente dos outros ou excluído e ficar irritado ou chateado por não conseguir acompanhar o ritmo dos outros.^(5,19,20) As respostas foram obtidas através de

uma escala de 7 pontos, na qual 1 ponto indica o maior grau de comprometimento e 7 indica nenhum comprometimento.^(5,19,20) Todos os itens possuem pesos iguais e, ao final, além da pontuação dos domínios, calcula-se a média aritmética das 23 questões para se obter o escore geral.^(5,19,20)

Para analisar o quanto o nível de controle da asma e sua gravidade interferem na qualidade de vida das crianças e adolescentes incluídos no estudo, a qualidade de vida dos pacientes foi classificada da seguinte maneira: escore $\geq 6,0$, prejuízo mínimo ou ausente na qualidade de vida; 3,0-5,9 pontos, prejuízo moderado; < 3,0, prejuízo grave.⁽¹¹⁾

Os dados obtidos foram processados pelo programa *Statistical Package for the Social Sciences* para Windows, versão 16.0 (; SPSS Inc., Chicago, IL, EUA).

As variáveis categóricas foram apresentadas na forma descritiva e as diferenças analisadas pelo teste de Fisher-Freeman-Halton com a probabilidade bilateral estimada pelo método de Monte Carlo. Para a comparação das distribuições de variáveis quantitativas não paramétricas entre três grupos, utilizou-se o teste de Kruskal-Wallis, sendo que quando esse demonstrou diferenças significativas entre os grupos, o teste de comparações múltiplas não paramétrico foi empregado. Em todos os casos adotou-se o nível de significância de 5%.

O presente estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp, parecer nº 438.481/2013. Todos os pais ou responsáveis pelas crianças e adolescentes participantes do estudo assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

RESULTADOS

Foram avaliados todos os pacientes com diagnóstico de asma atópica acompanhados no Ambulatório de Pneumologia Pediátrica do Hospital de Clínicas da Unicamp no período do estudo. Foram selecionados 136 pacientes pelos critérios de inclusão, 14 sujeitos foram excluídos por apresentarem cardiopatias com repercussão hemodinâmica significativa; 18, por outras comorbidades respiratórias, como bronquiectasias e bronquiolite obliterante; 2, por limitações cognitivas; e 2, por limitações motoras.

A média de idade dos 100 asmáticos incluídos no estudo foi de $11,22 \pm 2,91$ anos, com mediana de 11,20 (7,0-17,6) anos. A amostra foi composta por 55 (55,0%) meninos e 45 (45,0%) meninas.

Os participantes foram classificados em três grupos de acordo com o nível controle da asma: grupos AC, APC e ANC, compostos, respectivamente, por 27 (27,0%) pacientes, 33 (33,0%) e 40 (40,0%). Dos 27 crianças e adolescentes do grupo AC, 21 (77,8%) apresentaram AL, enquanto 6 (22,2%) apresentavam AM e nenhum apresentava AG. No Grupo APC, 12 (36,9%) apresentavam AL; 12 (36,9%), AM; e 9 (27,3%) AG. No grupo ANC, somente 1 (2,5%) apresentava AL; 1

(2,5%), AM; e 38 (95,0%) AG. Dessa forma, os grupos AL, AM e AG foram compostos, respectivamente, por 34 (34,0%) pacientes, 19 (19,0%) e 47 (47,0%).

Foi observada uma associação entre o nível de controle da asma e de sua gravidade ($p < 0,001$); os pacientes do grupo AG apresentaram uma chance significativa de pertencer ao grupo ANC (OR = 107,67; IC95%, 21,98-527,3; $p < 0,001$).

Não foi observada associação do sexo com o nível de controle da asma ou de sua gravidade.

Ao comparar os grupos segundo o nível de controle da asma, não houve diferenças significativas entre idade, valores em escore Z da altura e IMC (Tabela 1). Em relação ao nível de gravidade, a idade no Grupo AM foi significativamente maior do que no grupo AG, mas não houve diferenças entre os grupos em relação ao escore Z da altura e IMC (Tabela 2), tornando-os comparáveis.

A distribuição da média e desvio-padrão do escore geral e dos domínios limitação de atividades, sintomas e função emocional do PAQLQ encontra-se nas Tabelas 3 e 4. Ao analisar os valores tanto em relação ao nível de controle da asma quanto à gravidade da asma, foram observadas diferenças significativas em todos os parâmetros avaliados ($p < 0,001$).

Em relação ao nível de controle da asma e o PAQLQ, os grupos AC e APC apresentaram valores significativamente maiores que o grupo ANC no escore geral e em todos os domínios ($p < 0,001$ para todos; Tabela

3). Segundo a gravidade da asma e a qualidade de vida, o grupo AL apresentou valores significativamente maiores que os grupos AM e AG no escore geral e nos domínios sintomas e função emocional ($p < 0,001$ para todos). Já quando comparados os valores do domínio limitação de atividades entre os grupos AL e AM, não houve diferença significativa (Tabela 4). Em ambos os casos, o domínio limitação de atividades foi o mais afetado.

A distribuição do tipo de prejuízo relatado pelos pacientes segundo o nível de controle da asma e sua gravidade no escore geral e nos domínios do PAQLQ encontra-se nas Tabelas 5 e 6, respectivamente. Foram verificadas diferenças significativas em todos os quesitos ($p < 0,001$ para todos). No escore geral, 37,0% dos pacientes apresentaram prejuízo mínimo ou ausente; 57,0%, prejuízo moderado; e 6,0%, prejuízo grave. Esses 6 participantes que relataram prejuízo grave da qualidade de vida pertenciam aos grupos ANC (segundo o nível de controle da asma) e AG (de acordo com a gravidade da asma; Tabelas 5 e 6).

Em relação ao domínio limitação de atividades, 31% dos participantes do estudo apresentaram prejuízo mínimo ou ausente; 58%, prejuízo moderado; e 11%, prejuízo grave. Dos 31 indivíduos com prejuízo mínimo ou ausente, 58,1% eram do grupo AC (segundo o nível de controle), enquanto 64,5% pertenciam ao grupo AL (de acordo com a gravidade da asma; Tabela 5 e 6).

Tabela 1. Distribuição da idade em anos, escore Z da altura e IMC das crianças e adolescentes do estudo em relação ao nível de controle da asma.

Variável	Grupo	n	Média	dp	Mínimo	Mediana	Máximo	p
Idade	AC	27	11,26	2,78	7,3	11,2	17,2	0,473
	APC	33	11,70	3,23	7,2	11,4	17,6	
	ANC	40	10,80	2,71	7,0	10,8	17,2	
Altura	AC	27	0,05	1,14	-2,19	-0,22	1,96	0,682
	APC	33	-0,14	0,87	-1,58	-0,26	1,96	
	ANC	40	-0,16	1,04	-2,43	-0,10	1,96	
IMC	AC	27	0,23	1,36	-2,61	0,69	2,47	0,491
	APC	33	0,48	1,50	-2,40	0,39	3,35	
	ANC	40	0,71	1,34	-1,74	0,75	1,34	

AC: asma controlada; APC: asma parcialmente controlada; e ANC: asma não controlada. Teste de Kruskal-Wallis.

Tabela 2. Distribuição da idade em anos, do escore Z da altura e IMC das crianças e adolescentes do estudo em relação ao nível de gravidade da asma.

Variáveis	Grupo	n	Média	dp	Mínimo	Mediana	Máximo	p
Idade	AL	34	11,21	2,79	7,2	11,2	17,2	0,043
	AM	19	12,47	3,23	7,8	13,6	17,6	
	AG	47	10,62	2,68	7,0	10,8	17,2	
Altura	AL	34	-0,14	1,01	-2,19	-0,30	1,96	0,911
	AM	19	-0,07	1,01	-1,58	-0,26	1,91	
	AG	47	-0,08	1,03	-2,43	-0,01	1,96	
IMC	AL	34	0,38	1,49	-2,61	0,61	3,35	0,614
	AM	19	0,34	1,19	-1,51	0,65	2,43	
	AG	47	0,66	1,42	-2,40	0,71	3,25	

AL: asma leve; AM: asma moderada; e AG: asma grave. Teste de Kruskal-Wallis e teste de comparações múltiplas (idade: AM > AG).

Tabela 3. Distribuição dos valores dos componentes do *Paediatric Asthma Quality of Life Questionnaire* de acordo com o nível de controle da asma.

Variáveis	Grupo	Média	dp	Mínimo	Mediana	Máximo	p
Geral	AC	6,39	0,88	3,92	6,61	7,00	< 0,001
	APC	5,83	0,84	3,65	5,20	7,00	
	ANC	4,20	1,16	1,50	4,44	6,10	
Limitação de atividades	AC	6,16	1,17	3,40	7,00	7,00	< 0,001
	APC	5,51	1,09	2,20	5,40	7,00	
	ANC	3,73	1,09	1,60	4,00	6,00	
Sintomas	AC	6,51	0,77	4,20	6,60	7,00	< 0,001
	APC	6,02	0,77	3,80	6,10	7,00	
	ANC	4,33	1,37	1,20	4,40	6,70	
Função emocional	AC	6,49	0,98	2,75	6,87	7,00	< 0,001
	APC	5,96	1,14	1,63	6,37	7,00	
	ANC	4,54	1,54	1,25	4,87	6,63	

AC: asma controlada; APC: asma parcialmente controlada; e ANC: asma não controlada. Teste de Kruskal-Wallis e teste de comparações múltiplas (AC > ANC e APC > ANC para todas as variáveis).

Tabela 4. Distribuição dos valores dos componentes do *Paediatric Asthma Quality of Life Questionnaire* de acordo com o nível de gravidade da asma.

Variáveis	Grupo	Média	dp	Mínimo	Mediana	Máximo	p
Geral	AL	6,37	0,63	4,90	6,50	7,00	< 0,001
	AM	5,56	1,09	3,65	5,48	7,00	
	AG	4,49	1,31	1,50	4,56	7,00	
Limitação de atividades	AL	6,02	1,09	3,60	6,40	7,00	< 0,001
	AM	5,32	1,37	2,20	5,20	7,00	
	AG	4,09	1,32	1,60	4,10	7,00	
Sintomas	AL	6,50	0,56	5,20	6,70	7,00	< 0,001
	AM	5,69	1,04	3,80	5,80	7,00	
	AG	4,66	1,48	1,20	4,70	7,00	
Função emocional	AL	6,59	0,54	5,00	6,75	7,00	< 0,001
	AM	5,69	1,22	2,75	6,12	7,00	
	AG	4,71	1,63	1,25	5,06	7,00	

AL: asma leve; AM: asma moderada; e AG: asma grave. Teste de Kruskal-Wallis e teste de comparações múltiplas: (geral: AL > AM; AL > AG; e AM > AG); (limitação de atividades: AL > AG; AM > AG) e (sintomas e função emocional: AL > AM; AL > AG).

Quando analisado o domínio sintomas, 49% das crianças e adolescentes apresentaram prejuízo mínimo ou ausente, 45%, prejuízo moderado; e 6%, prejuízo grave. Tal como no escore geral, os 6 sujeitos com prejuízo grave pertenciam aos grupos ANC e AG (Tabela 5 e 6).

Na avaliação do domínio função emocional, 55% dos sujeitos apresentaram prejuízo mínimo ou ausente; 36%, prejuízo moderado; e 9%, prejuízo grave. Dentre os participantes com prejuízo mínimo ou ausente, 23 eram do grupo AC e 30 do grupo AL (Tabela 5 e 6).

DISCUSSÃO

Os nossos dados demonstraram que a qualidade de vida está diretamente relacionada com o nível de controle e a gravidade da asma de crianças e adolescentes atendidos em um centro de referência.

Roncada et al. realizaram uma revisão sistemática sobre os questionários validados e utilizados na avaliação da qualidade de vida de crianças e adolescentes asmáticos e concluíram que o PAQLQ é o mais indicado para a utilização na população brasileira.⁽²¹⁾

Nessa perspectiva, os dados do presente estudo foram comparados com os de outros estudos que utilizaram o mesmo questionário.

Nossos resultados do escore geral do PAQLQ corroboram o estudo de validação do questionário para uso na Itália, no qual os autores verificaram que o mesmo apresenta boa correlação com o controle e a gravidade da asma e que menores valores no escore geral desse questionário são observados nos pacientes pediátricos com pior controle e maior gravidade da doença.⁽⁶⁾

Estudos demonstraram que o controle da asma está diretamente relacionado com melhor qualidade de vida e, consequentemente, há menores prejuízos no convívio social e na presença de alterações físicas e emocionais nessa população.^(8,22-26) Al-Gewely et al. avaliaram a qualidade de vida de crianças e adolescentes asmáticos no Egito com o PAQLQ e também encontraram maiores escores no grupo com asma controlada.⁽²⁷⁾

Ao acompanhar crianças e adolescentes com asma em três hospitais espanhóis durante cinco semanas, Tauler et al. avaliaram a gravidade da asma, a qualidade de vida, o PFE do recordatório diário, o índice global

Tabela 5. Distribuição dos casos segundo o nível de controle da asma e o tipo de prejuízo relatado nos componentes do *Paediatric Asthma Quality of Life Questionnaire*.

Variáveis	AC n (%)	APC n (%)	ANC n (%)	Casos n	p
Casos	27 (27,0)	33 (33,0)	40 (40,0)	100	
Geral					
Prejuízo mínimo ou ausente	21 (56,8)	14 (37,8)	2 (5,4)	37	< 0,001
Prejuízo moderado	6 (10,5)	19 (33,3)	32 (56,1)	57	
Prejuízo grave	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (100,0)	6	
Limitação de atividades					
Prejuízo mínimo ou ausente	18 (58,1)	12 (38,7)	1 (3,2)	31	< 0,001
Prejuízo moderado	9 (15,5)	20 (34,5)	29 (50,0)	58	
Prejuízo grave	0 (0,0)	1 (9,1)	10 (90,9)	11	
Sintomas					
Prejuízo mínimo ou ausente	23 (46,9)	20 (40,8)	6 (12,2)	49	< 0,001
Prejuízo moderado	4 (8,9)	13 (28,9)	28 (62,2)	45	
Prejuízo grave	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (100,0)	6	
Função emocional					
Prejuízo mínimo ou ausente	23 (41,8)	21 (38,2)	11 (20,0)	55	< 0,001
Prejuízo moderado	3 (8,3)	11 (30,6)	22 (61,1)	36	
Prejuízo grave	1 (11,1)	1 (11,1)	7 (77,9)	9	

AC: asma controlada; APC: asma parcialmente controlada; e ANC: asma não controlada. Teste de Fisher-Freeman-Halton.

Tabela 6. Distribuição dos casos segundo o nível de gravidade da asma e o tipo de prejuízo relatado nos componentes do *Paediatric Asthma Quality of Life Questionnaire*.

Variáveis	AL n (%)	AM n (%)	AG n (%)	Casos n	p
Casos	34 (34,0)	19 (19,0)	47 (47,0)	100	
Geral					
Prejuízo mínimo ou ausente	24 (70,6)	6 (6,2)	7 (8,9)	37	< 0,001
Prejuízo moderado	10 (17,5)	13 (22,8)	34 (59,6)	57	
Prejuízo grave	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (100,0)	6	
Limitação de atividades					
Prejuízo mínimo ou ausente	20 (58,1)	7 (22,6)	4 (12,9)	31	< 0,001
Prejuízo moderado	14 (24,1)	11 (19,0)	33 (56,9)	58	
Prejuízo grave	0 (0,0)	1 (9,1)	10 (90,9)	11	
Sintomas					
Prejuízo mínimo ou ausente	28 (57,1)	8 (6,3)	13 (26,5)	49	< 0,001
Prejuízo moderado	6 (13,3)	11 (24,4)	28 (62,2)	45	
Prejuízo grave	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (100,0)	6	
Função emocional					
Prejuízo mínimo ou ausente	30 (54,5)	10 (18,2)	15 (27,3)	55	< 0,001
Prejuízo moderado	4 (11,1)	8 (22,2)	24 (66,7)	36	
Prejuízo grave	0 (0,0)	1 (5,3)	8 (88,9)	9	

AL: asma leve; AM: asma moderada; e AG: asma grave. Teste de Fisher-Freeman-Halton.

de alterações e a escala de percepção da saúde geral durante cada visita, verificando que os pacientes com asma intermitente e persistente leve apresentaram maiores valores no escore geral, quando comparados aos sujeitos com asma persistente moderada e grave.⁽²⁸⁾ Em nosso estudo, o grupo com AL também apresentou maiores valores do que os grupos AM e AG.

Em contrapartida, em um estudo de validação do PAQLQ na Turquia, não foram encontradas diferenças no escore geral entre os grupos AL e AM, sendo que os autores justificaram o resultado com o fato de

não haverem incluído pacientes com AG, e, portanto, a comparação foi realizada somente com crianças e adolescentes com AL e AM.⁽²⁹⁾

O domínio limitação de atividades foi o componente do PAQLQ que apresentou menores valores em relação aos grupos segundo o nível de controle e gravidade da asma, com 11% das crianças e adolescentes do estudo que relataram prejuízo grave de sua qualidade de vida. Além disso, os menores valores observados nesse domínio foram nos grupos ANC e AG, ou seja, os grupos com pior controle e maior gravidade da doença.

Basso et al. realizaram o exame de espirometria, o teste do degrau de seis minutos (TD6) e aplicaram o questionário de atividade física e qualidade de vida em 19 adolescentes brasileiros asmáticos de 11 a 15 anos e concluíram que a sensação de dispneia e a fadiga de membros inferiores relatadas no TD6 foram capazes de refletir o incômodo que a asma provocava nas suas atividades de vida diária.⁽³⁰⁾

Já Andrade et al. compararam o desempenho físico e cardiorrespiratório do teste de caminhada de seis minutos (TC6) em 40 crianças com asma moderada e grave de 6 a 16 anos de idade e verificaram que, em relação à avaliação da qualidade de vida, os valores do domínio limitações de atividades do PAQLQ demonstraram piores pontuações e correlação negativa com a diferença das distâncias percorridas.⁽³¹⁾ Os autores concluíram que o desempenho no TC6 dos asmáticos avaliados pela distância percorrida foi significativamente inferior aos valores previstos para indivíduos saudáveis da mesma faixa etária.⁽³¹⁾

Sendo assim, esses autores demonstraram o incômodo que a asma provoca no dia a dia desses indivíduos, e que, conseqüentemente, acarretará maior limitação nas atividades de vida diária dos pacientes com asma menos controlada e mais grave.^(30,31)

Ricci et al. também encontraram menores escores nos domínios limitações de atividades do PAQLQ, sendo esse portanto o mais afetado, juntamente com o domínio sintomas; os autores justificaram que as crianças e adolescentes naquele estudo pareciam estar bem preocupados com as crises de asma e com as limitações que os sintomas poderiam causar no dia a dia.⁽⁶⁾

As maiores médias dos grupos AC e APC pertencem ao domínio sintomas do PAQLQ. No estudo realizado no Egito, esse domínio foi o mais afetado, sendo que esse fato foi justificado devido às limitações do serviço médico do país ou à baixa adesão ao tratamento por parte dos pacientes.⁽²⁷⁾

Em outro estudo realizado em Portugal com crianças e adolescentes asmáticos, o domínio sintomas do PAQLQ também foi o mais afetado, o que implicou piores resultados na qualidade de vida relacionada à saúde dos asmáticos.⁽³²⁾

Ayuk et al. avaliaram 90 crianças e adolescentes asmáticos na Nigéria e também encontraram os menores valores no domínio sintomas do PAQLQ nos adolescentes de 14 a 17 anos de idade e concluíram que a idade mais elevada foi um forte preditor para uma pior qualidade de vida na população estudada.⁽³³⁾

A função emocional foi o domínio do PAQLQ que apresentou maiores valores nos grupos segundo a

gravidade da asma, com 55% e 9% dos participantes do presente estudo, respectivamente, relatando prejuízo mínimo ou ausente e prejuízo grave. Nossos achados corroboram os resultados do estudo realizado na Turquia, cujos autores encontraram maiores valores no grupo AL quando comparado ao grupo AM, assim como os do estudo na Nigéria, que também encontrou esse domínio como o menos afetado.^(29,33)

Cvejaska-Cholakovska et al. acompanharam crianças e adolescentes com asma na Macedônia durante três meses e avaliaram a qualidade de vida e o escore clínico de estabilidade para verificar o controle da asma.⁽³⁴⁾ Ao final dos três meses de seguimento, os autores encontraram maiores valores do PAQLQ, indicando melhora do controle da asma, sendo que os pacientes com melhor controle da asma apresentaram maiores escores no questionário.⁽³⁴⁾ Em relação à gravidade da asma, somente o domínio função emocional apresentou diferenças entre os grupos.⁽³⁴⁾

Tratando-se da influência do nível de controle e gravidade da asma na qualidade de vida de crianças e adolescentes asmáticos, os nossos resultados estão de acordo com a literatura, uma vez que tanto no escore geral do PAQLQ quanto em seus domínios, verificaram-se diferenças entre os grupos, sendo os escores melhores nos pacientes com AC e com menor gravidade da doença.^(6,22-34)

No presente estudo, assim como no de Ricci et al.,⁽⁶⁾ o domínio limitação de atividades do PAQLQ foi o mais afetado. Já outros estudos encontraram o domínio sintomas como o mais afetado^(27,32,33); essa diferença entre os achados pode ser justificada pela falta de relatos sobre a exclusão de pacientes em crise ou sobre a presença de algum sintoma relacionado à crise, o que pode alterar a percepção da qualidade de vida dessa população.^(27,32,33)

A qualidade de vida está diretamente relacionada com o nível de controle e a gravidade da asma, uma vez que as crianças e adolescentes com melhor controle e menor gravidade da doença apresentaram melhor qualidade de vida.

O nível de controle e a gravidade da asma podem influenciar a qualidade de vida de pacientes asmáticos e seus familiares; sendo assim, ressaltamos a importância do acompanhamento adequado dessa população, com ênfase nos fatores que levam a um desfecho desfavorável do seu quadro, como a falta de adesão, o contato com fatores desencadeantes da crise, o uso inadequado dos dispositivos inalatórios e a inacessibilidade a medicamentos e serviços médicos.

REFERÊNCIAS

1. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o Manejo da Asma 2012. J Bras Pneumol. 2012;38(Suppl 1):S1-S46.
2. Global Initiative for Asthma (GINA) [homepage on the Internet]. Bethesda: GINA; c2014 [cited 2015 Jul 29]. Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2014; [Adobe Acrobat document, 148p.]. Available from: <http://www.ginasthma.org/documents/4>
3. Solé D, Wandalsen GF, Camelo-Nunes IC, Naspiiz CK; ISAAC - Brazilian Group. Prevalence of symptoms of asthma, rhinitis, and atopic eczema among Brazilian children and adolescents identified

- by the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) - Phase 3. *J Pediatr* (Rio J). 2006;82(5):341-6. <http://dx.doi.org/10.1590/S0021-75572006000600006>
4. The World Health Organization Quality of Life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization. *Soc Sci Med*. 1995;41(10):1403-9. [http://dx.doi.org/10.1016/0277-9536\(95\)00112-K](http://dx.doi.org/10.1016/0277-9536(95)00112-K)
 5. La Scala CS, Nasipitz CK, Solé D. Adaptation and validation of the Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire (PAQLQ) in Brazilian asthmatic children and adolescents [Article in Portuguese]. *J Pediatr* (Rio J). 2005;81(1):54-60. <http://dx.doi.org/10.2223/JPED.1283>
 6. Ricci G, Dondi A, Baldi E, Bendandi B, Giannetti A, Mais M. Use of the Italian version of the Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire in the daily practice: results of a prospective study. *BMC Pediatr*. 2009;9:30. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2431-9-30>
 7. Souza PG, Sant'Anna CC, March MF. Qualidade de vida na asma pediátrica: revisão da literatura. *Rev Paul Pediatr*. 2011;29(4):640-4. <http://dx.doi.org/10.1590/S0103-05822011000400026>
 8. Stelmach I, Podlecka D, Smejda K, Majak P, Jerzyńska J, Stelmach R, et al. Pediatric asthma caregiver's quality of life questionnaire is a useful tool for monitoring asthma in children. *Qual Life Res*. 2012;21(9):1639-42. <http://dx.doi.org/10.1007/s11136-011-0070-x>
 9. Silva CM, Barros L, Simões F. Health-related quality of life in paediatric asthma: Children's and parent's perspectives. *Psychol Health Med*. 2015;20(8):940-54. <http://dx.doi.org/10.1080/13548506.2014.969745>
 10. Silva N, Carona C, Crespo C, Canavarro MC. Quality of life in pediatric asthma patients and their parents: a meta-analysis on 20 years of research. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2015;15(3):499-519. <http://dx.doi.org/10.1586/14737167.2015.1008459>
 11. Bateman ED, Bousquet J, Keech ML, Busse WW, Clark TJ, Pedersen SE. The correlation between asthma control and health status: the GOAL study. *Eur Respir J*. 2007;29(1):56-62. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00128505>
 12. Giubert TW, Garris C, Jhingran P, Bonafede M, Tomazewski KJ, Bonus T, et al. Asthma that is not well-controlled is associated with increased healthcare utilization and decreased quality of life. *J Asthma*. 2011;48(2):126-32. <http://dx.doi.org/10.3109/02770903.2010.535879>
 13. Miadich SA, Everhart RS, Borschuk AP, Winter MA, Fiese BH. Quality of Life in Children With Asthma: A Developmental Perspective. *J Pediatr Psychol*. 2015;40(7):672-9. <http://dx.doi.org/10.1093/jpepsy/jsv002>
 14. Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, Schatz M, Li JT, Marcus P, et al. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113(1):59-65. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2003.09.008>
 15. Thomas M, Kay S, Pike J, Williams A, Rosenzweig JR, Hillyer EV, et al. The Asthma Control Test (ACT) as a predictor of GINA guideline-defined asthma control: analysis of a multinational cross-sectional survey. *Prim Care Respir J*. 2009;18(1):41-9. <http://dx.doi.org/10.4104/pcrj.2009.00010>
 16. Roxo JP, Ponte EV, Ramos DC, Pimentel L, D'Oliveira Júnior A, Cruz AA. Portuguese-language version of the Asthma Control Test. *J Bras Pneumol*. 2010;36(2):159-66. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132010000200002>
 17. Global Initiative for Asthma (GINA) [homepage on the Internet]. Bethesda: GINA; c2014 [cited 2015 Jul 29]. Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2006. Available from: <http://www.ginasthma.org/documents/4>
 18. Moore WC, Fitzpatrick AM, Li X, Hastie AT, Li H, Meyers DA, et al. Clinical heterogeneity in the severe asthma research program. *Ann Am Thorac Soc*. 2013;10 Suppl:S118-24. <http://dx.doi.org/10.1513/AnnalsATS.201309-307AW>
 19. Sarria EE, Rosa RC, Fischer GB, Hirakata VN, Rocha NS, Mattiello R. Field-test validation of the Brazilian version of the Paediatric Asthma Quality of Life Questionnaire. *J Bras Pneumol*. 2010;36(4):417-24. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132010000400005>
 20. Juniper EF, Guyatt GH, Feeny DH, Ferrie PJ, Griffith LE, Townsend M. Measuring quality of life in children with asthma. *Qual Life Res*. 1996;5(1):35-46. <http://dx.doi.org/10.1007/BF00435967>
 21. Roncada C, Mattiello R, Pitrez PM, Sarria EE. Specific instruments to assess quality of life in children and adolescents with asthma. *J Pediatr* (Rio J). 2013;89(3):217-25. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jped.2012.11.010>
 22. Juniper EF. How important is quality of life in pediatric asthma? *Pediatr Pulmonol Suppl*. 1997;15:17-21. [http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-0496\(199709\)15+<17::AID-PPUL5>3.0.CO;2-O](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1099-0496(199709)15+<17::AID-PPUL5>3.0.CO;2-O)
 23. Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH, Ferrie PJ, King DR. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur Respir J*. 1999;14(4):902-7. <http://dx.doi.org/10.1034/j.1399-3003.1999.14d29.x>
 24. Bloomberg GR, Chen E. The relationship of psychologic stress with childhood asthma. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2005;25(1):83-105. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jiac.2004.09.001>
 25. Gazzotti MR, Nascimento AO, Montealegre F, Fish J, Jardim JR. Level of asthma control and its impact on activities of daily living in asthma patients in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2013;39(5):532-8. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132013000500002>
 26. Gandhi PK, Kenzik KM, Thompson LA, DeValt DA, Revicki DA, Shenkman EA, et al. Exploring factors influencing asthma control and asthma-specific health-related quality of life among children. *Resp Res*. 2013;14:26. <http://dx.doi.org/10.1186/1465-9921-14-26>
 27. Al-Gewely MS, El-Hosseiny M, Abou Elezz NF, El-Ghoneimy DH, Hassan AM. Health-related quality of life in childhood bronchial asthma. *Egypt J Pediatr Allergy Immunol*. 2013;11(2):83-93.
 28. Tauler E, Vilagut G, Grau G, González A, Sánchez E, Figueras G, et al. The Spanish version of the paediatric asthma quality of life questionnaire (PAQLQ): metric characteristics and equivalence with the original version. *Qual Life Res*. 2001;10(1):81-91. <http://dx.doi.org/10.1023/A:1016622519987>
 29. Yüksel H, Yılmaz O, Kırmaz C, Eser E. Validity and reliability of the Turkish translation of the Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire. *Turk J Pediatr*. 2009;51(2):154-60.
 30. Basso RP, Jamami M, Labadessa IG, Regueiro EM, Pessoa BV, Oliveira AD Jr, et al. Relationship between exercise capacity and quality of life in adolescents with asthma. *J Bras Pneumol*. 2013;39(2):121-7. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132013000200002>
 31. Andrade LB, Silva DA, Salgado TL, Figueroa JN, Lucena-Silva N, Britto MC. Comparison of the six-minute walk test in children with moderate/severe asthma with reference values for healthy children. *J Pediatr* (Rio J). 2014;90(3):250-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jped.2013.08.006>
 32. Guedes ML. Avaliação da qualidade de vida em crianças e adolescentes com asma. [dissertation]. Covilhã (Portugal): Universidade da Beira Interior; 2013.
 33. Ayuk AC, Oguonu T, Ikefuna NA, Ibe BC. Asthma control and quality of life in school-age children in Enugu South East, Nigeria. *Niger Postgrad Med J*. 2014;21(2):160-4.
 34. Cvejaska-Cholakovska V, Vlaski E, Velic-Stefanovska V. Quality of life in children with asthma as a marker of clinical stability. *Macedonian Med Rev*. 2014;68(1):21-4. <http://dx.doi.org/10.2478/mmr-2014-0004>



Variação na função pulmonar está associada com piores desfechos clínicos em indivíduos com fibrose cística

João Paulo Heinzmann-Filho^{1,2}, Leonardo Araujo Pinto^{1,2},
Paulo José Cauduro Marostica³, Márcio Vinícius Fagundes Donadio^{1,2,4}

1. Centro Infant, Instituto de Pesquisas Biomédicas, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS) Brasil.
2. Programa de Pós-Graduação em Pediatria e Saúde da Criança, Faculdade de Medicina, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS) Brasil.
3. Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS) Brasil.
4. Faculdade de Enfermagem, Nutrição e Fisioterapia, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS) Brasil.

Recebido: 5 novembro, 2014.

Aprovado: 31 maio, 2015.

Trabalho realizado no Centro Infant, Instituto de Pesquisas Biomédicas, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, e no Ambulatório de Fibrose Cística, Hospital São Lucas, Porto Alegre (RS) Brasil.

RESUMO

Objetivo: Determinar se a variação na função pulmonar em um ano está associada com piores desfechos clínicos e declínio da função pulmonar nos anos seguintes em pacientes com fibrose cística (FC). **Métodos:** Estudo retrospectivo incluindo pacientes com FC (4-19 anos de idade), avaliados por um período de três anos. Avaliamos características demográficas, infecção crônica por *Pseudomonas aeruginosa*, uso de antibióticos, internação hospitalar, distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos (DTC6) e função pulmonar. Os critérios de inclusão foram ter sido submetido a testes de função pulmonar por ao menos três vezes no primeiro ano e a pelo menos um teste em cada um dos dois anos subsequentes. **Resultados:** Foram avaliados 35 pacientes com FC. A variação do VEF₁ no primeiro ano (ΔVEF_1) foi maior entre aqueles que, no terceiro ano, apresentaram VEF₁ reduzido, DTC6 abaixo do normal ou que foram hospitalizados do que entre aqueles que apresentaram VEF₁ normal, DTC6 normal ou sem hospitalização naquele mesmo ano ($p < 0,05$), embora não tenha havido tal diferença em relação ao uso de antibióticos no terceiro ano. Os pacientes com $\Delta\text{VEF}_1 \geq 10\%$ também apresentaram maior declínio do VEF₁ ao longo dos dois anos subsequentes ($p = 0,04$). A ΔVEF_1 também apresentou uma correlação inversa com o VEF₁ no terceiro ano ($r = -0,340$; $p = 0,04$) e com a taxa de declínio do VEF₁ ($r = -0,52$; $p = 0,001$). A regressão linear identificou ΔVEF_1 como um preditor da taxa de declínio do VEF₁ (coeficiente de determinação = 0,27). **Conclusões:** Variações significativas na função pulmonar em um ano parecem estar associadas com uma maior taxa de declínio do VEF₁ e piores desfechos clínicos nos anos subsequentes em pacientes com FC. A ΔVEF_1 de curto prazo pode ser útil como um preditor da progressão da FC na prática clínica.

Descritores: Fibrose cística; Testes de função respiratória; Progressão da doença; Hospitalização; Volume expiratório forçado no primeiro segundo.

INTRODUÇÃO

A fibrose cística (FC) é uma doença genética, com evolução crônica, que compromete a função normal de diversos órgãos e sistemas. É caracterizada por alterações nas secreções do trato respiratório e gastrointestinal.⁽¹⁾ É mais frequente (na proporção de 1/3.500 nascidos vivos) na população branca.^(2,3) É uma condição progressiva em que a doença pulmonar é o principal determinante de morbidade e mortalidade.⁽⁴⁾

Em razão dos avanços no tratamento e compreensão da FC, houve um aumento significativo da expectativa de vida dos indivíduos que sofrem da doença. Na Europa, a sobrevivência dos pacientes com FC atingiu uma idade média de aproximadamente 35 anos.^(3,5) Estimativas mostram que pacientes nascidos após 2000 terão uma expectativa de vida de mais de 50 anos de idade.^(2,5) Porém, o declínio progressivo da função pulmonar ao longo do tempo parece ser uma característica inevitável da doença em quase todos os casos.⁽⁴⁾ Portanto, o comprometimento da função pulmonar, quantificado pela medição do VEF₁,

expresso em porcentagem do previsto, é um dos principais marcadores que afetam a tomada de decisão clínica quanto à alteração ou intensificação dos esquemas terapêuticos empregados em pacientes com FC.^(6,7)

Nas últimas décadas, tem-se estudado o VEF₁ de pacientes com FC para se obter uma melhor compreensão da progressão da doença pulmonar associada e identificar grupos de risco nos quais seja indicado tratamento mais agressivo.⁽⁷⁻⁹⁾ Há relatos de declínio do VEF₁ como um marcador de maior risco de hospitalização e morte em pacientes com doenças pulmonares obstrutivas crônicas,^(6,10) sendo esse declínio também considerado a melhor indicação isolada de transplante pulmonar. Achados anteriores mostraram que 80% das mortes relacionadas a FC estão direta ou indiretamente associadas a redução da função pulmonar.⁽¹¹⁾

Os fatores de risco mais frequentemente associados ao declínio progressivo do VEF₁ entre pacientes com FC incluem idade avançada, sexo feminino, uma mutação ΔF508 no regulador da condutância transmembrana da

Endereço para correspondência:

Márcio V. F. Donadio.

Centro Infant, Instituto de Pesquisas Biomédicas, Avenida Ipiranga, 6690, 2º andar, CEP 90610-000, Porto Alegre, RS, Brasil.

Tel./Fax: 55 51 3320-3000, ramal 2313. E-mail: mdonadio@pucrs.br

Apoio Financeiro: João Paulo Heinzmann-Filho é bolsista de doutorado da Fundação de Amparo à Pesquisa do Rio Grande do Sul (FAPERGS).

FC, presença de genes modificadores, insuficiência pancreática, baixo estado nutricional, diabetes mellitus e colonização do trato respiratório por *Pseudomonas aeruginosa* ou *Burkholderia cepacia*. Além disso, a produção diária de expectoração, a sibilância e o número de exacerbações pulmonares tratadas com antibióticos intravenosos também parecem estar relacionados a declínio da função pulmonar entre pacientes com FC.^(7,12,13) A importância e magnitude dos efeitos desses fatores parecem depender da idade do paciente.⁽¹³⁾ Ademais, achados recentes sugerem que a redução da distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos (DTC6) está associada a maior gravidade da doença pulmonar.⁽¹⁴⁾ Embora estudos tenham demonstrado que exacerbações agudas em pacientes com FC não modificam o coeficiente de variação para a função pulmonar medida ao longo do mesmo dia,⁽¹⁵⁾ outros estudos mostraram que tais exacerbações reduzem significativamente os valores espirométricos se os mesmos forem medidos ao longo de um ano.⁽¹⁶⁾ Porém, ainda há pouca informação sobre como a variação da função pulmonar em um ano pode influenciar o declínio pulmonar e funcional associado à doença nos anos subsequentes.

Seria útil identificar fatores adicionais que possam ajudar a prever o declínio da função pulmonar nos estágios iniciais da FC, já que, em muitos casos, o VEF₁ torna-se anormal apenas nos estágios avançados da doença. Portanto, o objetivo do presente estudo foi determinar se a variação da função pulmonar ao longo de um ano está associada a piores desfechos clínicos e declínio da função pulmonar nos anos subsequentes.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo realizado por meio da revisão de um banco de dados secundários. Foram incluídos pacientes com diagnóstico de FC, confirmado por dosagem de cloro no suor ou teste genético, entre 4-19 anos de idade, atendidos no Ambulatório de Fibrose Cística do Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), localizado na cidade de Porto Alegre (RS). Durante o período em estudo, aproximadamente 80 pacientes com FC estavam em acompanhamento no Ambulatório de Fibrose Cística. A cada três meses, cada paciente era submetido a avaliação clínica e testes de função pulmonar, ocasião na qual eram coletadas amostras (swab de orofaringe ou amostras de escarro) para cultura. O principal critério para inclusão foi ter sido submetido a testes de função pulmonar (espirometria) ao menos três vezes no primeiro ano (cada conjunto de testes tendo sido realizado com pelo menos três meses de intervalo) e a pelo menos um teste em cada um dos dois anos subsequentes. Além disso, incluímos apenas indivíduos com valores espirométricos aceitáveis e reprodutíveis de acordo com diretrizes internacionais, incluindo aqueles estabelecidos para pré-escolares.⁽¹⁷⁾ A variação do VEF₁ (ΔVEF_1) no primeiro ano foi calculada pela seguinte fórmula:

$$\Delta\text{VEF}_1 = (\text{maVEF}_1 - \text{meVEF}_1) / \text{maVEF}_1$$

onde maVEF_1 é o maior VEF₁ (% do previsto) e meVEF_1 é o menor VEF₁ (% do previsto). Se um paciente foi submetido a testes de função pulmonar mais de uma vez no segundo ou terceiro ano, selecionamos o melhor resultado espirométrico obtido, ou seja, o maior VEF₁ (em porcentagem do previsto), em cada ano avaliado. Foram excluídos pacientes com dados incompletos no banco de dados. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS, sob o protocolo n. 08/04102.

Para cada paciente, foram coletados dados demográficos (idade, sexo e raça) e dados antropométricos, assim como informações relativas a infecção crônica por *P. aeruginosa*, número de dias de uso de antibióticos (orais, intravenosos ou ambos) e hospitalização. Considerou-se como infecção crônica por *P. aeruginosa* a infecção persistente por *P. aeruginosa* por pelo menos seis meses consecutivos (três testes consecutivos), determinada por cultura de swab de orofaringe ou de amostras de escarro (dependendo da idade ou estado clínico). Para facilitar análises posteriores, o uso de antibióticos e a hospitalização foram avaliados como variáveis dicotômicas (uso de antibióticos, sim/não; hospitalização, sim/não). Além disso, foram coletados dados sobre resultados de testes de função pulmonar (espirometria) e a DTC6. Ademais, a taxa de declínio do VEF₁ foi determinada subtraindo-se o melhor VEF₁ do terceiro ano do melhor VEF₁ do primeiro ano. Os resultados finais estão expressos como porcentagens dos valores previstos. Os dados foram inseridos em um banco de dados, estratificados por ano (primeiro, segundo e terceiro ano).

Os testes de função pulmonar foram realizados com um espirômetro Koko (PDS Instrumentation, Inc., Louisville, CO, EUA). Os parâmetros espirométricos avaliados incluíram CVF, VEF₁ e FEF_{25-75%}. Todos os procedimentos foram realizados de acordo com os critérios estabelecidos pela *American Thoracic Society*.⁽¹⁷⁾ Os dados espirométricos foram apresentados em porcentagens do previsto.⁽¹⁸⁾ Consideraram-se como normais os valores de VEF₁ ≥ 80% do previsto.

O teste de caminhada de seis minutos (TC6) foi realizado de acordo com as diretrizes da *American Thoracic Society*.⁽¹⁹⁾ Os parâmetros avaliados no teste incluíram frequência cardíaca; SpO₂, medida com um oxímetro de pulso (PalmSAT 2500; Nonin Medical, Plymouth, MN, EUA); pressão arterial, medida com um esfigmomanômetro (Tycos CE0050; Welch Allyn, Skaneateles Falls, NY, EUA); frequência respiratória, contada pela observação das excursões da parede torácica por minuto; e a pontuação da escala modificada de Borg, para quantificar a intensidade da percepção de dispneia. Os pacientes foram instruídos a caminhar o mais rápido possível durante seis minutos em um corredor de 30 m. A DTC6 foi calculada pela contagem do número total de voltas executadas durante o teste e foi expressa em metros. A normalização da DTC6 foi realizada utilizando-se uma equação de referência.⁽²⁰⁾ Assim como o VEF₁, a DTC6 foi considerada normal se ≥ 80% do previsto.

O tamanho da amostra foi estimado com base no comportamento das principais variáveis de interesse (VEF_1 e DTC6). Adotando-se um nível de significância de $p = 0,05$, um poder de 80% e uma correlação mínima de 0,40, estimou-se o tamanho mínimo da amostra em aproximadamente 32 pacientes.

A normalidade dos dados foi testada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. Os dados com distribuição normal foram expressos em médias e desvios-padrão. A ΔVEF_1 no primeiro ano foi calculada conforme descrito acima. Como a ΔVEF_1 no primeiro ano apresentou distribuição assimétrica, foi efetuada a transformação raiz quadrada dos dados. As variáveis categóricas foram apresentadas em frequências absolutas e relativas. Para analisar diferenças na ΔVEF_1 no primeiro ano em relação aos principais desfechos clínicos avaliados nos dois anos subsequentes (taxa de declínio do VEF_1 , hospitalização, DTC6, VEF_1 absoluto e uso de antibióticos), utilizou-se o teste t de Student para amostras independentes. As correlações entre as variáveis foram avaliadas utilizando-se o teste de correlação de Pearson. Também foi utilizado um modelo de regressão linear múltipla *stepwise* para avaliar a influência de potenciais variáveis preditoras (idade, sexo, índice de massa corporal, infecção crônica por *P. aeruginosa*, VEF_1 absoluto basal e ΔVEF_1 no primeiro ano) sobre a taxa de declínio do VEF_1 . Os dados foram processados e analisados utilizando-se o pacote estatístico IBM SPSS, versão 18.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, EUA). Em todos os testes, valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

RESULTADOS

Um total de 38 pacientes com FC foi selecionado para inclusão. Para três pacientes, os dados do banco de dados estavam incompletos, e esses pacientes foram, portanto, excluídos. Consequentemente, a amostra final do estudo foi composta por 35 pacientes, dos quais 19 (54,2%) eram do sexo masculino. A idade média foi de $11,3 \pm 3,8$ anos. A maioria dos pacientes apresentava valores antropométricos dentro dos limites de normalidade. Em geral, a amostra apresentava comprometimento leve da função pulmonar. As características demográficas, antropométricas e clínicas da amostra são apresentadas na Tabela 1.

Na amostra total, a ΔVEF_1 média no primeiro ano foi de $0,39 \pm 0,13\%$. Como se pode observar na Figura 1A, essa variação foi significativamente maior entre pacientes que necessitaram de hospitalização do que entre aqueles que não necessitaram de hospitalização no terceiro ano ($p = 0,03$). A Figura 1B mostra que a ΔVEF_1 média no primeiro ano também foi significativamente maior entre pacientes com DTC6 abaixo do normal do que entre aqueles com DTC6 normal no terceiro ano ($p = 0,02$). Além disso, a ΔVEF_1 média no primeiro ano foi significativamente maior entre os pacientes que apresentaram valores menores de VEF_1 no terceiro ano ($p = 0,03$; Figura 1C). Porém, com relação ao uso de antibioticoterapia (Figura 1D), a ΔVEF_1 média no primeiro ano não diferiu significativamente entre

os pacientes tratados com antibióticos no terceiro ano e aqueles que não o foram ($p = 0,44$).

Entre os pacientes que apresentaram ΔVEF_1 no primeiro ano $\geq 10\%$, a taxa de declínio do VEF_1 ao longo dos dois anos seguintes foi significativamente maior do que entre aqueles que não apresentaram tal variação ($p = 0,04$; Figura 2). Além disso, foi identificada uma correlação negativa significativa entre a ΔVEF_1 no primeiro ano e o VEF_1 absoluto (% do previsto) no terceiro ano ($r = -0,340$, $p = 0,04$), demonstrando que quanto maior a variação da função pulmonar no primeiro ano, menor o VEF_1 no terceiro ano (Figura 3A). Da mesma forma, houve uma correlação negativa significativa entre a ΔVEF_1 no primeiro ano e a taxa de declínio do VEF_1 ao longo dos dois anos seguintes ($r = -0,52$, $p = 0,001$; Figura 3B).

O modelo de regressão linear múltipla passo a passo, que incluiu idade, sexo, índice de massa corporal, infecção crônica por *P. aeruginosa*, VEF_1 basal (% do previsto) e ΔVEF_1 no primeiro ano (Tabela 2), revelou que a ΔVEF_1 no primeiro ano foi o único preditor significativo da taxa de declínio do VEF_1 ao longo dos dois anos seguintes ($p = 0,001$). O modelo mostrou que a ΔVEF_1 no primeiro ano explicou 27% da subsequente taxa de declínio do VEF_1 .

DISCUSSÃO

Os resultados do presente estudo sugerem que, em crianças e adolescentes com FC, maiores ΔVEF_1 ao longo de um ano estão associadas a declínio mais acentuado da função pulmonar e piores desfechos

Tabela 1. Características basais da amostra estudada.^a

Características	(N = 35)
Idade (anos)	$11,3 \pm 3,8$ (4,74-19,7)
Sexo masculino, n (%)	19 (54,2)
Raça branca, n (%)	31 (88,5)
Peso (kg)	$39,3 \pm 13,4$ (19,4-63,7)
Altura (cm)	$142,2 \pm 19,3$ (104,0-178,5)
IMC (kg/m ²)	
Absoluto	$18,9 \pm 2,6$ (15,0-24,6)
Percentil	$57,5 \pm 31,5$ (9,0-99,0)
Função pulmonar	
VEF_1 (L)	$1,9 \pm 0,8$ (0,72-4,28)
VEF_1 (% do previsto)	$84,7 \pm 22,1$ (40,6-121,0)
CVF (L)	$2,4 \pm 1,0$ (0,99-4,47)
CVF (% do previsto)	$93,4 \pm 17,7$ (55,0-125,6)
$FEF_{25-75\%}$ (L)	$1,8 \pm 1,0$ (0,33-5,80)
$FEF_{25-75\%}$ (% do previsto)	$70,7 \pm 35,2$ (14,8-150,2)
Infecção bacteriana crônica	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , n (%)	12 (34,2)
<i>Burkholderia cepacia</i> , n (%)	2 (5,7)
<i>Staphylococcus aureus</i> , n (%)	17 (48,5)
Genótipo com pelo menos um alelo $\Delta F508$, n (%)	13 (81,2) ^b
Insuficiência pancreática, n (%)	30 (85,7)

IMC: índice de massa corpórea. ^aResultados apresentados em média $\pm$ desvio-padrão (variação), exceto onde indicado. ^bDados genotípicos disponíveis apenas para 16 pacientes.

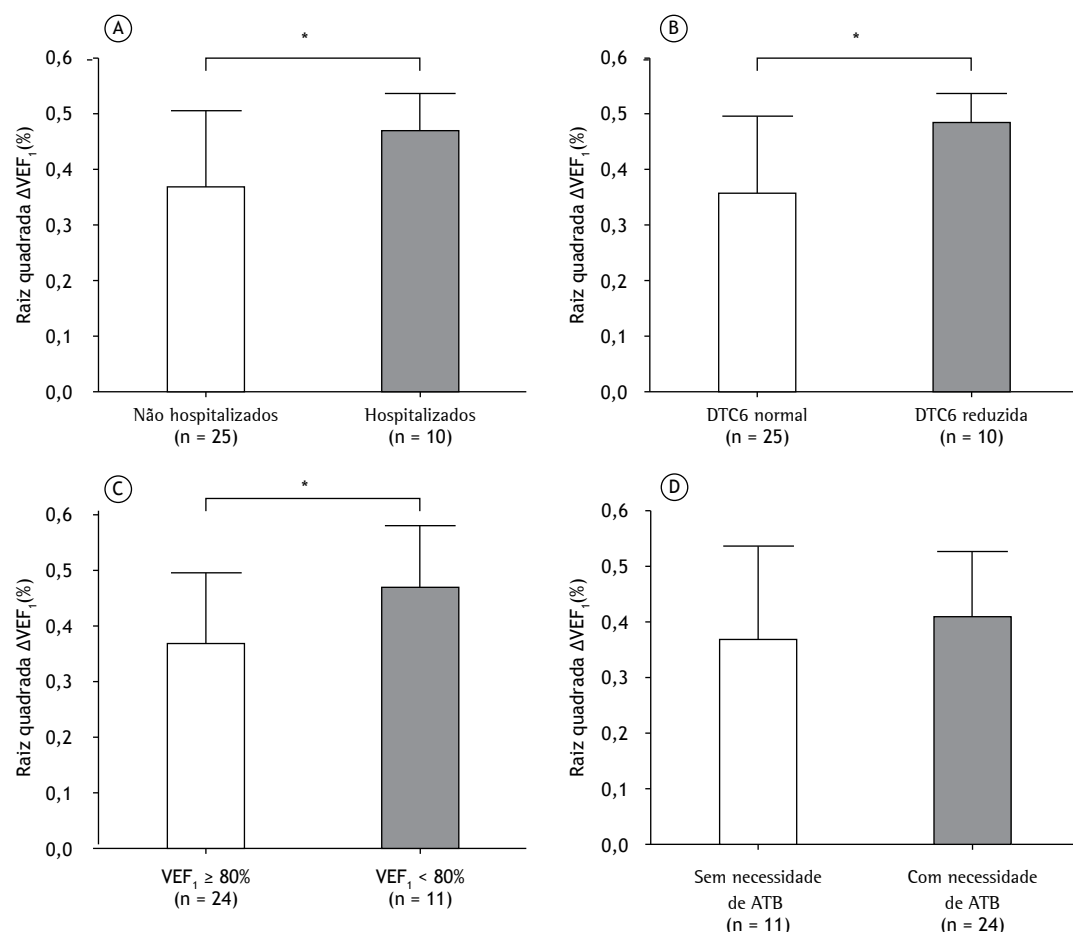


Figura 1. Variação do VEF₁ (ΔVEF_1) no primeiro ano, em relação às seguintes variáveis no terceiro ano: hospitalização (A); distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos (B); VEF₁ em porcentagem do previsto (C); e uso de antibióticos (D). DTC6: distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos; e ATB: antibióticos. *p < 0,05.

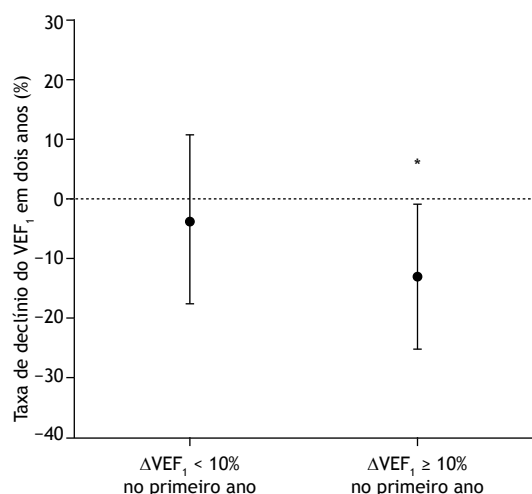


Figura 2. Comparação da taxa de declínio do VEF₁ entre pacientes com baixa e alta variação do VEF₁ (ΔVEF_1) no primeiro ano. *p = 0,04.

clínicos ao longo dos anos subsequentes. Além disso, embora os pacientes aqui avaliados tenham apresentado apenas comprometimento leve da função pulmonar e estado nutricional preservado, a ΔVEF_1 mostrou ser um

preditor de declínio pulmonar progressivo, indicando que, mesmo nos estágios iniciais de progressão da FC, a quantificação desse parâmetro pode facilitar a detecção clínica do distúrbio.

A função pulmonar reduzida, identificada pela medição do VEF₁, parece estar associada a maior mortalidade em pacientes com FC.^(12,21) Porém, em muitos casos, a função pulmonar diminui apenas nos estágios avançados da doença. Os achados do presente estudo demonstram que os pacientes que apresentaram maior variação do VEF₁ ao longo de um ano tiveram maior declínio da função pulmonar ao longo dos dois anos subsequentes de acompanhamento. Porém, a correlação não foi forte, o que pode ser explicado pelo fato de a amostra estudada ser composta por pacientes jovens com estado nutricional preservado e comprometimento pulmonar leve. Além disso, nossos achados mostram que houve correlação moderada entre a ΔVEF_1 no primeiro ano e a taxa de declínio do VEF₁ ao longo dos dois anos seguintes, indicando que quanto maior a variação da função pulmonar ao longo de um ano, maior a taxa de declínio da função pulmonar nos anos subsequentes. Em um estudo anterior,⁽⁸⁾ variações do VEF₁ ≥ 13% mostraram ser preditivas de progressão

clínica mais rápida do comprometimento pulmonar em pacientes com FC, e alterações menores foram atribuídas a flutuações normais no teste. Porém, outros estudos sugeriram que melhor função pulmonar está associada a maior variabilidade no teste.⁽²²⁾

Os pacientes com maior ΔVEF_1 no primeiro ano apresentaram redução da função pulmonar ao longo dos dois anos subsequentes de acompanhamento. Esse achado demonstra que, embora a determinação do VEF_1 seja considerada uma ferramenta útil para o acompanhamento da progressão do comprometimento pulmonar em pacientes com FC, o cálculo da ΔVEF_1 pode ser uma ferramenta complementar de acompanhamento, pois pode ser utilizada mais precocemente do que a determinação do VEF_1 em um único momento, já que, em muitos casos, essa última determinação está associada a maior mortalidade apenas nos estágios avançados da doença.^(12,21) No presente estudo, os pacientes com $\Delta\text{VEF}_1 \geq 10\%$ no primeiro ano apresentaram declínio mais acentuado do VEF_1 ao longo dos dois anos seguintes.

Como mencionado anteriormente, o modelo de regressão linear múltipla mostrou que 27% da taxa de declínio do VEF_1 ao longo dos dois anos subsequentes

de acompanhamento podem ser explicados pela ΔVEF_1 durante o primeiro ano. Esse resultado enfatiza a importância de se avaliar a variação da função pulmonar ao longo de um período de tempo relativamente curto, dada a diminuição da função pulmonar observada depois desse período. Portanto, acreditamos que essa avaliação possa representar uma ferramenta adicional útil para o acompanhamento da progressão da doença em pacientes com FC, pois a redução isolada do VEF_1 é frequentemente vista apenas nos estágios avançados da doença. Entretanto, ao analisarmos os dados sobre variabilidade, constatamos que aproximadamente 46% dos nossos pacientes apresentaram VEF_1 basal baixo, com consequente aumento do VEF_1 ao longo do primeiro ano, mostrando que esse parâmetro indica a variabilidade da função pulmonar em geral, e não especificamente o declínio progressivo esperado em pacientes com FC.

Com base em uma recente revisão da literatura, acreditamos que este seja o primeiro estudo a mostrar que a variação de curto prazo da função pulmonar está associada a piores desfechos clínicos ao longo do tempo em pacientes com FC. Nossos achados demonstram que os pacientes que apresentaram maior ΔVEF_1 no primeiro ano foram mais propensos a necessitar de hospitalização no terceiro ano. Esses achados corroboram os de estudos anteriores, que mostraram que exacerbações pulmonares causam declínio da função pulmonar ao longo do tempo e que o declínio do VEF_1 está associado à gravidade das exacerbações pulmonares, havendo necessidade de hospitalização e administração intravenosa de antibióticos.^(7,23,24) Além disso, a diminuição do VEF_1 parece ser um preditor de hospitalização e mortalidade em pacientes com FC,^(6,13) e constatamos que a ΔVEF_1 ao longo de um ano apresentou relação semelhante com desfechos da FC no presente estudo.

Estudos anteriores constataram uma associação entre o uso de antibióticos e o declínio da função pulmonar em pacientes com FC.^(7,24) No presente estudo, não foi encontrada nenhuma correlação significativa entre a ΔVEF_1 no primeiro ano e o uso de antibióticos. Isso pode ser atribuído ao pequeno tamanho de nossa amostra e ao curto período do estudo. Outros autores mostraram que o uso de antibióticos intravenosos para o tratamento de exacerbações pulmonares é um fator de risco para o declínio da função pulmonar ao longo do tempo em pacientes com FC.^(23,25) Além disso, sugeriu-se que exacerbações consecutivas ao longo de um curto período de tempo contribuem para a progressão da doença pulmonar. Ademais, um estudo anterior demonstrou que a ocorrência de três

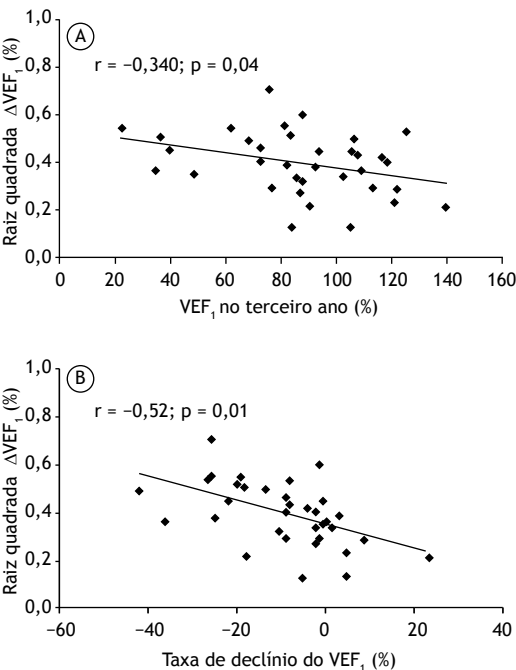


Figura 3. Variação do VEF_1 (ΔVEF_1) no primeiro ano, correlacionada com o VEF_1 (% do previsto) no terceiro ano (A) e com a taxa de declínio do VEF_1 (B).

Tabela 2. Regressão linear múltipla da taxa de declínio do VEF_1 ao longo de dois anos (o segundo e terceiro anos do período de estudo).

Parâmetros	B	Erro padrão de B	IC95%		p	R ²
			Mínimo	Máximo		
Constante	12,014	6,415	-1,036	25,065		
Variação do VEF_1 no primeiro ano (%)	-53,494	15,323	-84,668	-22,319	0,001	0,27

B: coeficiente não padronizado; e R²: coeficiente de determinação.

exacerbações pulmonares por ano aumenta o risco de declínio do VEF_1 em aproximadamente 5%.⁽²⁶⁾

O TC6 é caracterizado como uma ferramenta importante para a avaliação funcional de respostas individuais ao exercício, proporcionando uma análise abrangente da função cardiovascular e pulmonar, na população em geral assim como em indivíduos com FC.^(19,27) O comprometimento da função pulmonar, a desnutrição e a fraqueza muscular foram descritos como de grande importância na determinação do desempenho físico de pacientes com FC. Além disso, o aumento da frequência respiratória, com ventilação com baixo volume corrente e hipoxemia, também parece limitar a capacidade física.^(27,28) Estudos recentes mostraram que existe uma correlação significativa entre a DTC6 e outros importantes desfechos clínicos, tais como VEF_1 , CVF e gravidade da doença, em pacientes com FC.^(14,29,30) Em nosso estudo, os pacientes com maior ΔVEF_1 no primeiro ano também apresentaram DTC6 abaixo do normal no terceiro ano, indicando que o cálculo da ΔVEF_1 pode ser uma ferramenta importante para a previsão de piora funcional em pacientes com FC. Embora duas equações tenham sido desenvolvidas para a padronização dos valores

da DTC6 no Brasil,^(31,32) optamos por utilizar valores de referência internacionais,⁽²⁰⁾ pois estes últimos incluem toda a faixa etária representada em nossa amostra e foram gerados a partir de indivíduos brancos, o que é relevante já que a maioria dos pacientes de nossa amostra era branca.

Nosso estudo apresenta certas limitações, principalmente as inerentes a utilização de um desenho retrospectivo e coleta de dados baseada em pesquisas em bancos de dados secundários. Além disso, nossa amostra era bastante homogênea em termos de função pulmonar e estado nutricional.

Em resumo, nossos achados sugerem que a variação da função pulmonar ao longo de um ano está associada a maior taxa de declínio do VEF_1 e piores desfechos clínicos nos anos subsequentes. A avaliação da ΔVEF_1 ao longo de um período de tempo relativamente curto pode, em conjunto com o acompanhamento rotineiro do VEF_1 , contribuir para a previsão de progressão da doença. Portanto, o cálculo desse parâmetro pode se tornar uma ferramenta adicional para o acompanhamento mais cuidadoso da progressão clínica da doença pulmonar em pacientes com FC.

REFERÊNCIAS

- Beker LT, Russek-Cohen E, Fink RJ. Stature as a prognostic factor in cystic fibrosis survival. *J Am Diet Assoc.* 2001;101(4):438-42. [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-8223\(01\)00113-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-8223(01)00113-4)
- Duguépéroux I, Tamalet A, Sermet-Gaudelus I, Le Bourgeois M, Gérardin M, Desmazes-Dufeu N, et al. Clinical changes of patients with cystic fibrosis during transition from pediatric to adult care. *J Adolesc Health.* 2008;43(5):459-65. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jadohealth.2008.03.005>
- Southern KW, Munck A, Pollitt R, Travert G, Zanolla L, Dankert-Roelse J, et al. A survey of newborn screening for cystic fibrosis in Europe. *J Cyst Fibros.* 2007;6(1):57-65. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcf.2006.05.008>
- Que C, Cullinan P, Geddes D. Improving rate of decline of FEV1 in young adults with cystic fibrosis. *Thorax.* 2006;61(2):155-7. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2005.043372>
- Dodge JA, Lewis PA, Stanton M, Wilsher J. Cystic fibrosis mortality and survival in the UK: 1947-2003. *Eur Respir J.* 2007;29(3):522-6. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00099506>
- Liou TG, Elkin EP, Pasta DJ, Jacobs JR, Konstan MW, Morgan WJ, et al. Year-to-year changes in lung function in individuals with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2010;9(4):250-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcf.2010.04.002>
- Konstan MW, Morgan WJ, Butler SM, Pasta DJ, Craib ML, Silva SJ, et al. Risk factors for rate of decline in forced expiratory volume in one second in children and adolescents with cystic fibrosis. *J Pediatr.* 2007;151(2):134-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcf.2007.01.002>
- Taylor-Robinson D, Whitehead M, Diderichsen F, Olesen HV, Pressler T, Smyth RL, et al. Understanding the natural progression in %FEV1 decline in patients with cystic fibrosis: a longitudinal study. *Thorax.* 2012;67(10):860-6. <http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2011-200953>
- Goss CH, MacNeill SJ, Quinton HB, Marshall BC, Elbert A, Knapp EA, et al. Children and young adults with CF in the USA have better lung function compared with the UK. *Thorax.* 2015;70(3):229-36. <http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2014-205718>
- Mannino DM, Reichert MM, Davis KJ. Lung function decline and outcomes in an adult population. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173(9):985-90. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200508-1344OC>
- Konstan MW, Wagener JS, Yegin A, Millar SJ, Pasta DJ, VanDevanter DR. Design and powering of cystic fibrosis clinical trials using rate of FEV1 decline as an efficacy endpoint. *J Cyst Fibros.* 2010;9(5):332-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcf.2010.05.004>
- Corey M, Edwards L, Levison H, Knowles M. Longitudinal analysis of pulmonary function decline in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr.* 1997;131(6):809-14. [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476\(97\)70025-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476(97)70025-8)
- Konstan MW, Wagener JS, Vandevanter DR, Pasta DJ, Yegin A, Rasouliyan L, et al. Risk factors for rate of decline in FEV1 in adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2012;11(5):405-11. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcf.2012.03.009>
- Stollar F, Rodrigues JC, Cunha MT, Leone C, Adde FV. Six minute walk test Z score: correlations with cystic fibrosis severity markers. *J Cyst Fibros.* 2012;11(3):253-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcf.2011.11.009>
- Sanders DB, Rosenfeld M, Mayer-Hamblett N, Stamey D, Redding GJ. Reproducibility of spirometry during cystic fibrosis pulmonary exacerbations. *Pediatr Pulmonol.* 2008;43(11):1142-6. <http://dx.doi.org/10.1002/ppul.20924>
- Mayer OH, Jawad AF, McDonough J, Allen J. Lung function in 3-5-year-old children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2008;43(12):1214-23. <http://dx.doi.org/10.1002/ppul.20930>
- 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>
- Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, Hall GL, Culver BH, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J.* 2012;40(6):1324-43. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00080312>
- ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(1):111-7. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.166.1.at1102>
- Geiger R, Strasak A, Trembl B, Gasser K, Kleinsasser A, Fischer V, et al. Six-minute walk test in children and adolescents. *J Pediatr.* 2007;150(4):395-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcf.2007.01.002>
- Milla CE. Association of nutritional status and pulmonary function in children with cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med.* 2004;10(6):505-9. <http://dx.doi.org/10.1097/01.mcp.0000138995.08494.69>
- Enright PL, Beck KC, Sherrill DL. Repeatability of spirometry in 18,000 adult patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;169(2):235-8. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200204-3470C>
- Waters V, Stanojevic S, Atenafu EG, Lu A, Yau Y, Tullis E, et al. Effect of pulmonary exacerbations on long-term lung function

- decline in cystic fibrosis. *Eur Respir J*. 2012;40(1):61-6. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00159111>
24. Amadori A, Antonelli A, Balteri I, Schreiber A, Bugiani M, De Rose V. Recurrent exacerbations affect FEV(1) decline in adult patients with cystic fibrosis. *Respir Med*. 2009;103(3):407-13. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2008.09.024>
 25. Sanders DB, Bittner RC, Rosenfeld M, Redding GJ, Goss CH. Pulmonary exacerbations are associated with subsequent FEV1 decline in both adults and children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2011;46(4):393-400. <http://dx.doi.org/10.1002/ppul.21374>
 26. de Boer K, Vandemheen KL, Tullis E, Doucette S, Fergusson D, Freitag A, et al. Exacerbation frequency and clinical outcomes in adult patients with cystic fibrosis. *Thorax*. 2011;66(8):680-5. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2011.161117>
 27. Pereira FM, Ribeiro MÂ, Ribeiro AF, Toro AA, Hessel G, Ribeiro JD. Functional performance on the six-minute walk test in patients with cystic fibrosis. *J Bras Pneumol*. 2011;37(6):735-44.
 28. Thin AG, Dodd JD, Gallagher CG, Fitzgerald MX, Mcloughlin P. Effect of respiratory rate on airway deadspace ventilation during exercise in cystic fibrosis. *Respir Med*. 2004;98(11):1063-70. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2004.03.016>
 29. Ziegler B, Rovedder PM, Lukrafka JL, Oliveira CL, Menna-Barreto SS, Dalcin Pde T. Submaximal exercise capacity in adolescent and adult patients with cystic fibrosis. *J Bras Pneumol*. 2007;33(3):263-9. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37562007000300006>
 30. Stollar F, Adde FV, Cunha MT, Leone C, Rodrigues JC. Shwachman-Kulczycki score still useful to monitor cystic fibrosis severity. *Clinics (Sao Paulo)*. 2011;66(6):979-83. <http://dx.doi.org/10.1590/S1807-59322011000600010>
 31. Priesnitz CV, Rodrigues GH, Stumpf Cda S, Viapiana G, Cabral CP, Stein RT, et al. Reference values for the 6-min walk test in healthy children aged 6-12 years. *Pediatr Pulmonol*. 2009;44(12):1174-9. <http://dx.doi.org/10.1002/ppul.21062>
 32. Iwama AM, Andrade GN, Shima P, Tanni SE, Godoy I, Dourado VZ. The six-minute walk test and body weight-walk distance product in healthy Brazilian subjects. *Braz J Med Biol Res*. 2009;42(11):1080-5. <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-879X2009005000032>



Influências específicas do esporte nos padrões respiratórios em atletas de elite

Tijana Durmic^{1,2}, Biljana Lazovic^{2,3}, Marina Djelic^{2,4}, Jelena Suzic Lazic⁵, Dejan Zikic^{2,6}, Vladimir Zugic^{2,7}, Milica Dekleva^{2,8}, Sanja Mazic^{2,4}

1. Institute of Forensic Medicine, Belgrade, Serbia.
2. School of Medicine, University of Belgrade, Serbia.
3. Zemun University Clinical Hospital Center, Belgrade, Serbia.
4. Institute of Medical Physiology, Belgrade, Serbia.
5. Dr. Dragisa Misovic-Dedinje Clinical Hospital Center, Belgrade, Serbia.
6. Institute of Medical Biophysics, Belgrade, Serbia.
7. Clinic for Lung Diseases, Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia.
8. Zvezdara University Clinical Hospital Center, Belgrade, Serbia.

Recebido: 11 março, 2015.

Aprovado: 27 maio, 2015.

Trabalho realizado no *Institute of Medical Physiology*, Belgrado, Sérvia.

RESUMO

Objetivo: Analisar as diferenças na função pulmonar em atletas praticantes de esportes de natureza semelhante e determinar quais características antropométricas/demográficas se correlacionam com os fluxos e volumes pulmonares. **Métodos:** Estudo transversal com atletas de elite do sexo masculino (N = 150; média de idade de 21 ± 4 anos), praticantes de um dos quatro esportes investigados. Os atletas foram classificados de acordo com o tipo e a intensidade de exercício relacionado ao esporte. Todos os atletas foram submetidos a antropometria completa e testes de função pulmonar (espirometria). **Resultados:** Em todas as faixas etárias e tipos de esporte, os atletas de elite apresentaram valores espirométricos significativamente maiores que os valores de referência. Os valores de CVF, VEF₁, capacidade vital e ventilação voluntária máxima foram maiores nos praticantes de polo aquático que nos praticantes dos outros esportes avaliados ($p < 0,001$). Além disso, o PFE foi significativamente maior em jogadores de basquete do que em jogadores de handebol ($p < 0,001$). A maioria dos parâmetros antropométricos/demográficos apresentou correlações positivas com os parâmetros espirométricos avaliados. O IMC se correlacionou positivamente com todos os parâmetros espirométricos avaliados ($p < 0,001$), sendo a correlação mais forte entre o IMC e a ventilação voluntária máxima ($r = 0,46$; $p < 0,001$). De forma contrária, o percentual de gordura corporal se correlacionou negativamente com todos os parâmetros espirométricos, mais significativamente com VEF₁ ($r = -0,386$; $p < 0,001$). **Conclusões:** Nossos resultados sugerem que o tipo de esporte praticado tem um impacto significativo na adaptação fisiológica do sistema respiratório. Esse conhecimento é particularmente importante quando os atletas apresentam sintomas respiratórios tais como dispnéia, tosse e sibilância. Visto que os especialistas em medicina do esporte utilizam valores previstos (de referência) para os parâmetros espirométricos, o risco de se subestimar a gravidade de doença restritiva ou obstrução de vias aéreas pode ser maior nos atletas.

Descritores: Atletas; Esportes; Espirometria; Testes de função respiratória.

INTRODUÇÃO

A espirometria é um teste de função pulmonar padrão ouro que mede como um indivíduo inspira ou expira volumes de ar em função do tempo. É o mais importante e mais comum teste de função pulmonar, que se tornou indispensável para a prevenção, o diagnóstico e a avaliação de diversas deficiências respiratórias.⁽¹⁾

Na Europa, os resultados da espirometria são atualmente interpretados de acordo com as diretrizes estabelecidas pela Comunidade Europeia do Carvão e do Aço (CECA), que fornecem os valores normais de referência para a população geral.⁽²⁾ Demonstrou-se que, dentre os determinantes conhecidos da função pulmonar, a duração, o tipo e a intensidade do exercício afetam o desenvolvimento e os volumes pulmonares.⁽³⁻⁵⁾ Além disso, é possível distinguir os atletas da população geral, pois aqueles geralmente apresentam melhor função cardiovascular, maior volume sistólico e maior débito cardíaco máximo.^(4,5) Portanto, poder-se-ia supor que os atletas apresentam valores espirométricos maiores que os observados na população geral. No

entanto, apenas alguns estudos examinaram o efeito da atividade física nos resultados dos testes de função pulmonar e a associação entre a composição corporal e parâmetros respiratórios em atletas.⁽⁶⁻⁸⁾ Isso assume importância maior em virtude da carência de estudos com medidas espirométricas específicas para atletas, o que poderia levar à classificação incorreta ou ao diagnóstico incorreto de certas disfunções respiratórias. Além disso, é possível que atletas altamente treinados apresentem alterações mal adaptativas do sistema respiratório, tais como obstrução intratorácica e extratorácica, limitação do fluxo expiratório, fadiga muscular respiratória e hipoxemia induzida pelo exercício, que podem influenciar seu desempenho.⁽⁹⁾ Ademais, alguns estudos relataram alterações adaptativas positivas da função pulmonar em comparação com indivíduos sedentários,^(7,10) embora outros não tenham relatado tais alterações.⁽¹¹⁾ Do ponto de vista teórico, as diferenças entre os diversos tipos de esportes poderia explicar a falta de uniformidade dos estudos. Não obstante, ainda não se sabe se a atividade física regular aumenta a função pulmonar em atletas de elite.

Endereço para correspondência:

Tijana Durmic. Deligradska 31a, 11000, Belgrade, Serbia.

Tel.: 38162519620. E-mail: tijana.durmic@mfub.bg.ac.rs

Apoio financeiro: Este estudo recebeu apoio financeiro do Ministério da Educação e Ciência da República da Sérvia (n. III41022).

Foram dois os objetivos deste estudo. Um deles foi analisar as diferenças na função pulmonar de atletas praticantes de esportes de natureza semelhante, de acordo com o tipo e a intensidade do exercício realizado. O outro foi determinar quais características antropométricas/demográficas correlacionam-se com fluxos e volumes pulmonares.⁽¹²⁾

MÉTODOS

Trata-se de um estudo transversal com 150 atletas do sexo masculino (média de idade de $20,9 \pm 3,5$ anos), praticantes de basquete, handebol, futebol ou polo aquático. Os critérios de inclusão foram praticar um dos esportes supracitados nacional ou internacionalmente e fazê-lo durante 15 h por semana ou mais. Os critérios de inclusão foram praticar um dos esportes supracitados nacional ou internacionalmente e fazê-lo durante 15 h por semana ou mais. Os critérios de exclusão foram ser fumante ou ex-fumante, estar usando qualquer medicação no momento dos testes e ser portador de qualquer doença. Os resultados do exame médico pré-inclusão indicaram que todos os indivíduos logravam boa saúde. Nas últimas três semanas, nenhum dos indivíduos havia tomado qualquer medicação regularmente, havia sido submetido a cirurgia em virtude de problemas cardíacos, respiratórios, alérgicos, oculares ou auriculares, havia tido uma infecção respiratória, havia apresentado pressão arterial descontrolada ou havia sido submetido a cirurgia torácica. Além disso, nenhum apresentava história de embolia pulmonar, hemoptise ativa ou angina instável. Os esportes foram agrupados de acordo com o tipo e a intensidade do exercício envolvido, sendo classificados em esportes que envolviam exercício estático (isométrico) ou dinâmico (isotônico),⁽¹²⁾ e todos os esportes avaliados pertenciam ao grupo altamente dinâmico. Todos os participantes foram informados a respeito dos possíveis riscos de participar do estudo, e todos assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido. Todos os procedimentos foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de Belgrado, em Belgrado, na Sérvia, e foram realizados de acordo com a Declaração de Helsinki da Associação Médica Mundial para pesquisa médica com seres humanos.

Parâmetros antropométricos

Os atletas compareceram no laboratório depois de jejuar e abster-se de exercício durante pelo menos 3 h. Sem calçados e vestindo pouquíssimas roupas, cada atleta foi submetido a avaliações antropométricas, incluindo a determinação do peso e da porcentagem de gordura corporal (GC%), que foram medidos, respectivamente, com uma balança (com precisão de 0,01 kg) e com um analisador da composição corporal segmentar (BC-418; Tanita, Arlington Heights, IL, EUA). A estatura foi medida com precisão de 0,1 cm com um estadiômetro portátil (Seca 214; Seca Corporation, Hanover, MD, EUA), de acordo com procedimentos padronizados previamente descritos.⁽¹³⁾ O IMC foi

calculado por meio da divisão do peso em quilogramas pela estatura em metros quadrados (kg/m^2).

Espirometria

A espirometria foi realizada conforme as recomendações da Força-Tarefa da *American Thoracic Society/European Respiratory Society*.^(10,14) Os valores previstos (de referência) para o gênero, a idade e a estatura estiveram em conformidade com os padrões da CECA. Os participantes foram orientados a não fumar, não fazer exercício, não consumir álcool, não beber bebidas com cafeína, não tomar teofilina e não usar inaladores de β -agonistas antes da espirometria. A espirometria foi realizada em um laboratório, no mesmo período (entre 8h00 e 9h30), com os mesmos instrumentos e técnicas. As medições foram realizadas em condições ambientais normais: temperatura confortável ($18-22^\circ\text{C}$); pressão atmosférica de 760 mmHg e umidade relativa de 30-60%. A temperatura, a umidade e a pressão atmosférica no laboratório foram continuamente monitoradas.

A espirometria foi realizada com um espirômetro Pony FX (Cosmed, Roma, Itália). Eram necessárias pelo menos três manobras aceitáveis por participante, e o melhor dos três valores era registrado. Os maiores valores de CVF e VEF_1 foram extraídos de forma independente das três curvas.

Análise estatística

Os dados contínuos foram expressos em forma de média $\pm$ desvio-padrão. Os dados categóricos foram expressos em forma de frequências. Para avaliar as diferenças entre atletas de acordo com o tipo de esporte que praticavam, foi usada ANOVA, com múltiplos testes *post hoc* de Bonferroni. O coeficiente de correlação de Pearson foi usado para testar as relações entre características antropométricas/demográficas e espirométricas. A análise estatística foi realizada com o programa *Statistical Package for the Social Sciences*, versão 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA). Todos os testes foram bicaudais, e valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

RESULTADOS

As características demográficas e antropométricas dos atletas são apresentadas na Tabela 1. Houve diferenças entre os quatro esportes estudados no tocante a todos os parâmetros investigados. Em comparação com os demais atletas, os jogadores de basquete apresentaram estatura e peso significativamente maiores ($p < 0,001$), embora também tenham apresentado a menor GC%. Os jogadores de polo aquático apresentaram o maior IMC, ao passo que os de handebol apresentaram a maior GC% ($p < 0,001$ para ambos). A diferença entre os jogadores de handebol e os de polo aquático quanto à GC% foi estatisticamente significativa ($p < 0,001$).

Os valores espirométricos medidos nos atletas dos quatro grupos são apresentados na Tabela 2. A CVF, o VEF_1 , a capacidade vital (CV) e a ventilação voluntária

máxima (VVM) foram maiores nos jogadores de polo aquático do que nos demais atletas ($p < 0,001$ para todos). Além disso, o PFE foi significativamente maior nos jogadores de basquete do que nos de handebol ($p < 0,001$). No tocante aos valores dos demais parâmetros espirométricos, não houve diferenças significativas entre os esportes ($p > 0,05$).

A Tabela 3 mostra os valores dos parâmetros espirométricos em porcentagem do previsto. A CVF, a CV e a VVM em porcentagem do previsto foram maiores nos jogadores de polo aquático do que nos demais atletas ($p < 0,001$ para todos). Além disso, o VEF_1 em porcentagem do previsto foi significativamente maior nos jogadores de polo aquático do que nos de basquete ($p < 0,001$). No tocante aos valores em porcentagem do previsto dos demais parâmetros espirométricos, não houve diferenças significativas entre os esportes ($p > 0,05$ para todos).

A Figura 1 mostra as médias dos resíduos (observados menos os valores previstos) dos parâmetros respiratórios previstos para a idade nos quatro grupos. Além de os valores medidos de CV, CVF, VEF_1 e VVM terem sido significativamente maiores nos jogadores de polo

aquático do que nos demais atletas, houve também diferenças significativas entre os esportes avaliados no tocante aos resíduos desses parâmetros ($p < 0,001$). Os resíduos de VVM e CV foram maiores nos jogadores de polo aquático e menores nos de basquete e futebol, respectivamente. Além disso, houve diferença estatisticamente significativa entre os maiores e menores resíduos do VEF_1 , observados nos jogadores de polo aquático e de basquete, respectivamente ($p < 0,001$).

Os resultados da análise de correlação coletiva (global) dos parâmetros antropométricos/demográficos e espirométricos são apresentados na Tabela 4. A maioria dos parâmetros antropométricos/demográficos correlacionou-se significativamente com os parâmetros espirométricos avaliados. A CVF correlacionou-se positivamente com o peso, a estatura e o IMC, mais fortemente com o peso ($r = 0,741$; $p < 0,001$). O VEF_1 correlacionou-se positivamente com todos os parâmetros antropométricos/demográficos exceto a idade e a GC%, embora nenhuma dessas correlações positivas tenha sido estatisticamente significante ($p > 0,05$ para todos). Além disso, o IMC correlacionou-se positivamente com todos os parâmetros espirométricos ($p < 0,001$), mais fortemente com a VVM ($r = 0,46$;

Tabela 1. Características demográficas e antropométricas dos atletas de elite avaliados, por esporte.^a

Variável	Basquete (n = 48)	Handebol (n = 42)	Futebol (n = 35)	Polo aquático (n = 25)
Idade, anos	20 ± 2	22 ± 4	23 ± 4	19 ± 1
Estatura, cm	200,1 ± 7,1 ^{*,†}	180,7 ± 9,4 [*]	183,5 ± 7,1 ^{*,*}	191,0 ± 4,3
Peso, kg	91,7 ± 10,1 [†]	76,1 ± 12,3 [*]	78,7 ± 7,6 ^{*,*}	90,0 ± 9,8
IMC, kg/m ²	22,75 ± 1,86 [*]	23,15 ± 1,88 [*]	23,31 ± 1,27	24,67 ± 2,65
GC%	8,3 ± 1,0 ^{*,†}	13,9 ± 3,5 [*]	9,5 ± 2,0 [†]	11,5 ± 2,9

GC%: porcentagem de gordura corporal. ^aDados expressos em forma de média ± dp. ^{*} $p < 0,01$ vs. polo aquático. [†] $p < 0,01$ vs. handebol. [‡] $p < 0,01$ vs. basquete.

Tabela 2. Valores espirométricos medidos nos atletas de elite avaliados, por esporte.^a

Variável	Basquete (n = 48)	Handebol (n = 42)	Futebol (n = 35)	Polo aquático (n = 25)
CVF (l)	5,7 ± 0,9 ^{*,†,‡}	6,5 ± 1,3 ^{†,‡}	4,9 ± 1,04 [‡]	6,7 ± 0,8
VEF_1 (l)	4,9 ± 0,8 ^{*,‡}	4,4 ± 0,9 [†]	4,4 ± 0,8 [‡]	5,5 ± 0,7
PFE (l)	10,3 ± 2,5	11,1 ± 2,3 [†]	9,4 ± 2,3	10,4 ± 0,8
CV (l)	5,8 ± 0,9 ^{*,‡}	6,4 ± 1,1 [†]	5,2 ± 1,0 [‡]	6,8 ± 0,8
VEF_1 /CVF	84,9 ± 8,3	85,2 ± 8,0	84,6 ± 7,2	82,0 ± 7,5
VVM (l)	172,5 ± 42,7	177,7 ± 44,5	161,7 ± 38,6 [‡]	200,7 ± 34,6

CV: capacidade vital; e VVM: ventilação voluntária máxima. ^aDados expressos em forma de média ± dp. ^{*} $p < 0,01$ vs. basquete. [†] $p < 0,01$ vs. handebol. [‡] $p < 0,01$ vs. polo aquático.

Tabela 3. Valores espirométricos em porcentagem do previsto nos atletas de elite avaliados, por esporte.^a

Variável	Basquete (n = 48)	Handebol (n = 42)	Futebol (n = 35)	Polo aquático (n = 25)
CVF (%)	102,4 ± 11,7 [*]	98,2 ± 20,0 [*]	100,9 ± 11,2 [*]	111,8 ± 16,4
VEF_1 (%)	104,1 ± 14,4	98,1 ± 18,4 [*]	103,7 ± 11,5	113,4 ± 15,9
PFE (%)	101,1 ± 22,7	106,2 ± 21,0	104,8 ± 16,4	104,5 ± 21,0
CV (%)	99,5 ± 11,5 [*]	94,7 ± 14,8 [*]	102,6 ± 11,2 [*]	114,8 ± 16,5
VEF_1 /CVF	101,5 ± 9,5	101,3 ± 9,8	100,4 ± 7,9	97,8 ± 8,9
VVM (%)	108,3 ± 26,7 [*]	104,5 ± 31,7 [*]	111,6 ± 17,6 [*]	143,0 ± 17,4

CV: capacidade vital; e VVM: ventilação voluntária máxima. ^aDados expressos em forma de média ± dp. ^{*} $p < 0,01$ vs. polo aquático.

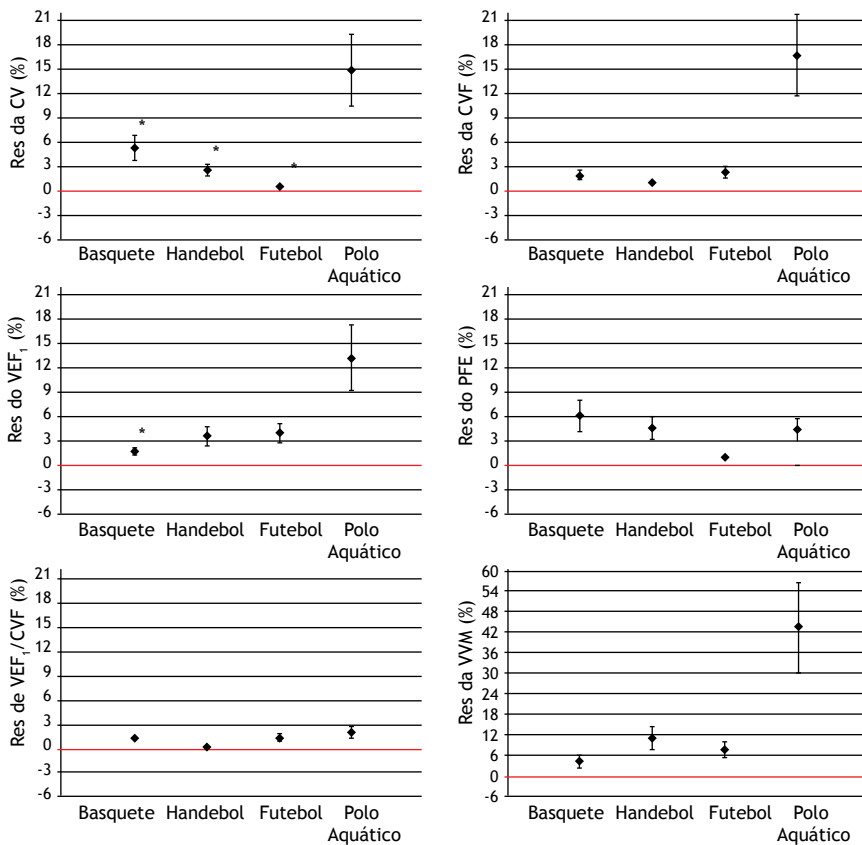


Figura 1. Média $\pm$ dp dos resíduos (observados menos os valores previstos) dos parâmetros respiratórios previstos para a idade nos atletas de elite avaliados, por esporte. Res: resíduo; CV: capacidade vital; e VVM: ventilação voluntária máxima. * $p < 0,05$ vs. polo aquático.

$p < 0,001$). Por outro lado, a GC% correlacionou-se negativamente com todos os parâmetros espirométricos, mais fortemente com o VEF₁ ($r = -0,386$; $p < 0,001$).

No tocante às correlações entre atletas de um mesmo grupo, foram semelhantes às observadas na análise global apresentada na Tabela 4, à exceção do grupo de jogadores de polo aquático, no qual apenas a VVM correlacionou-se significativamente com o peso e o IMC ($r = 0,503$ e $r = 0,424$, respectivamente; $p < 0,05$ para ambos). No grupo de jogadores de basquete, a maioria dos parâmetros antropométricos/demográficos correlacionou-se com todos os parâmetros espirométricos; as correlações positivas mais significativas foram as observadas entre a idade e a CVF ($r = 0,618$; $p < 0,001$) e entre a estatura e a CV ($r = 0,649$; $p < 0,001$). No grupo de jogadores de futebol, a estatura, o peso e o IMC correlacionaram-se positivamente com a CVF e a CV ($p < 0,001$ para todos); a mais forte dessas correlações foi a observada entre o peso e a CV ($r = 0,76$; $p < 0,001$). A GC% não se correlacionou significativamente com nenhum dos parâmetros espirométricos avaliados ($p > 0,05$ para todos). No grupo de jogadores de handebol, as correlações mais significativas foram as da CVF e da CV com todos os parâmetros antropométricos/demográficos avaliados ($p < 0,001$ para todos).

Como se pode observar na Figura 2, todas as correlações supracitadas foram positivas, à exceção das correlações entre a GC% e os parâmetros espirométricos avaliados. Como na análise de correlação global, a correlação negativa mais significativa foi a observada entre a GC% e o VEF₁ ($r = -0,326$; $p < 0,001$).

DISCUSSÃO

É geralmente aceito o fato de que atletas de elite e indivíduos fisicamente ativos tendem a apresentar maior aptidão cardiorrespiratória. No presente estudo, os valores medidos foram significativamente maiores do que os valores previstos para a maioria dos parâmetros espirométricos em todos os quatro grupos de atletas. Esse achado pode ser de grande importância para o diagnóstico de doenças respiratórias, especialmente em casos de obstrução das vias aéreas.⁽¹⁾

Nossos resultados estão de acordo com os relatados em outros estudos.^(15,16) Em um estudo transversal realizado por Myrianthefs et al., que incluiu 276 atletas praticantes de diversos esportes, os resultados foram semelhantes aos obtidos em nosso estudo.⁽¹⁾ Os autores relataram que os valores dos parâmetros espirométricos medidos foram maiores nos atletas do que na população geral e que esses valores foram maiores nos atletas que praticavam esportes aquáticos. Isso nos leva a

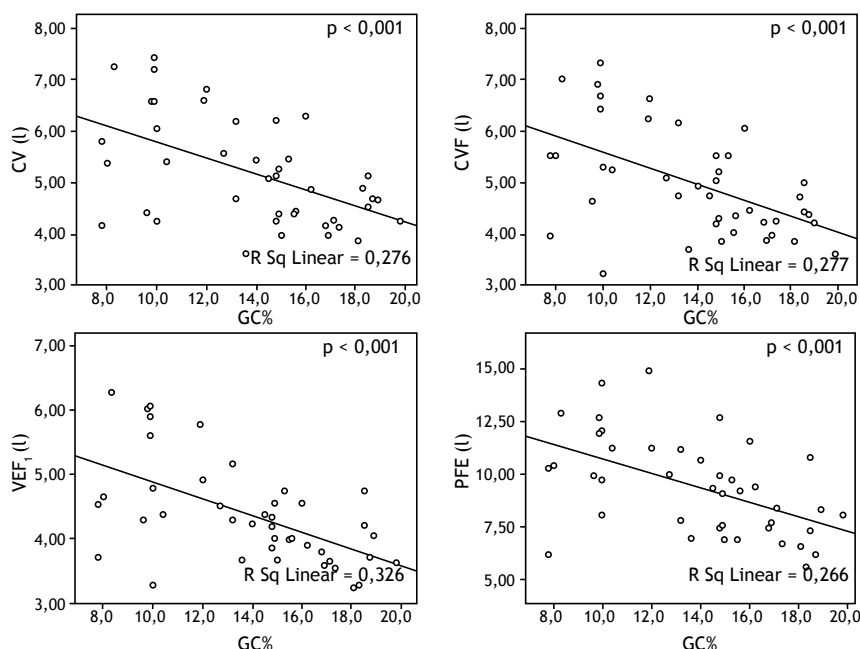


Figura 2. Correlações entre porcentagem de gordura corporal (GC%) e parâmetros espirométricos, em jogadores de handebol. CV: capacidade vital.

Tabela 4. Análise de correlação global envolvendo todos os atletas de elite da amostra (N = 150).

	CVF (l)	VEF ₁ (l)	PFE (l)	CV (l)	VEF ₁ /CVF	VVM (l)
Idade (anos)	0,019	-0,540	0,114	0,020	-0,156	0,100
Estatura (cm)	0,652 [†]	0,619 [†]	0,456 [†]	0,657 [†]	-0,127	0,275 [†]
Peso (kg)	0,741 [†]	0,675 [†]	0,548 [†]	0,765 [†]	-0,235 [†]	0,496 [†]
IMC (kg/m ²)	0,396 [†]	0,307 [†]	0,313 [†]	0,428 [†]	-0,263 [†]	0,460 [†]
GC%	-0,372 [†]	-0,386 [†]	-0,274 [†]	-0,344 [†]	-0,061	-0,176*

GC%: porcentagem de gordura corporal; CV: capacidade vital; e VVM: ventilação voluntária máxima. *Correlação significativa a 0,05 (bicaudal). [†]Correlação significativa a 0,01 (bicaudal).

um dos mais impressionantes resultados de nosso estudo: o fato de que os valores dos parâmetros espirométricos foram maiores nos atletas praticantes de polo aquático, um esporte aquático representativo, do que nos atletas praticantes de outros esportes que envolvem o mesmo tipo e intensidade de exercício. Outro importante achado do presente estudo foi que, além de os valores dos parâmetros espirométricos terem sido maiores nos atletas praticantes de polo aquático do que nos praticantes de esportes terrestres, as equações de previsão da CECA subestimaram certos valores espirométricos nos atletas de elite, como já se relatou.^(17,18) Esse achado está de acordo com os de outros estudos que mostraram que os jogadores de polo aquático apresentam valores estatisticamente maiores dos principais parâmetros espirométricos (CVF, VEF₁, CV e VVM), o que sugere que nadar regularmente melhora a função pulmonar.^(7,19)

No presente estudo, os atletas praticantes de esportes terrestres apresentaram valores espirométricos relativamente “normais” em relação aos valores previstos para a idade e a estatura, ao passo que os jogadores de polo aquático apresentaram valores de VEF₁ aproximadamente 16% maiores que os valores previstos.

Embora se saiba bem disso, a pergunta permanece: o volume pulmonar superior em atletas que praticam esportes aquáticos é consequência de seu treinamento ou trata-se (até certo ponto ou completamente) de um dom natural? Além disso, embora os valores de VEF₁ e CVF tenham sido maiores nos jogadores de polo aquático do que nos demais atletas, a relação VEF₁/CVF foi menor naqueles do que nestes. Isso sugere que a eficiência pulmonar foi maior nos demais atletas ou que os jogadores de polo aquático tinham mais capacidade residual.⁽¹³⁾ Existem vários motivos pelos quais jogadores de polo aquático e atletas que praticam outros esportes aquáticos geralmente apresentam volumes pulmonares maiores do que os observados em atletas que praticam esportes terrestres. Nadadores não só tendem a apresentar características esqueléticas típicas cedo, mas também tendem a ser altos e magros, além de apresentarem diâmetro biacromial elevado para a idade. Além disso, alguns estudos mostraram que nadar regularmente altera a elasticidade dos pulmões e da parede torácica, o que melhora ainda mais a função pulmonar de nadadores e atletas que praticam outros esportes aquáticos.^(7,20) Ademais, a natureza fundamental do exercício realizado

por jogadores de polo aquático é, em alguns aspectos, diametralmente oposta à do exercício realizado por atletas que praticam esportes terrestres. Durante a imersão, a pressão da água aumenta a carga na parede torácica, aumentando, assim, a resistência das vias aéreas. A restrição ventilatória que ocorre momentaneamente em cada ciclo respiratório leva a hipóxia intermitente, que desencadeia um aumento da frequência respiratória.⁽¹⁾ Em geral, os atletas que praticam esportes aquáticos tendem a ter músculos respiratórios funcionalmente melhores por causa da maior pressão à qual são submetidos durante a imersão na água.^(7,20,21) Por último, mas não menos importante, demonstrou-se que fatores genéticos contribuem substancialmente para a função pulmonar melhorada dos nadadores.⁽²²⁾

Além das diferenças significativas entre os atletas que praticam esportes aquáticos e aqueles que praticam esportes terrestres, no tocante aos valores espirométricos observados e confirmados neste estudo, outro aspecto notável de nossos resultados é a óbvia distinção entre os três esportes terrestres avaliados. Até onde sabemos, nenhum estudo investigou essas diferenças, o que torna nosso estudo ainda mais importante. Uma possível explicação é que cada esporte é diferente no tocante ao tipo e intensidade do exercício envolvido, que varia conforme a estação, e que há adaptações da composição corporal específicas de cada esporte, um fenômeno conhecido como "otimização morfológica específica do esporte".⁽²³⁾

Os resultados de nossa análise de correlação global mostraram que quase todos os parâmetros antropométricos/demográficos correlacionaram-se significativamente com os parâmetros espirométricos avaliados. A CVF correlacionou-se positivamente com o peso, a estatura e o IMC, mais fortemente com o peso. Além disso, o IMC correlacionou-se positivamente com todos os parâmetros espirométricos; a correlação positiva mais forte foi a observada entre o IMC e a VVM. No entanto, a GC% correlacionou-se negativamente com todos os parâmetros espirométricos, mais fortemente com o VEF₁. Nossa análise das diferenças entre atletas de um mesmo grupo revelou que as correlações foram semelhantes às observadas na análise geral, à exceção dos jogadores de polo aquático, nos quais a VVM correlacionou-se significativamente com o peso e o IMC. Nossos resultados mostraram que alguns parâmetros antropométricos, especialmente a GC%, correlacionaram-se negativamente com os parâmetros espirométricos avaliados, demonstrando, assim, como em outros estudos, que um aumento da gordura corporal pode resultar em diminuição da função pulmonar.^(16,24) Esse achado está de acordo com os de outros estudos na literatura e pode ser explicado por uma redução do volume de reserva expiratório e da capacidade residual funcional em decorrência da diminuição da complacência pulmonar, da diminuição do volume da parede torácica e do aumento da resistência das vias aéreas.⁽²⁴⁾ Nossos resultados estão de acordo com os de um estudo envolvendo indivíduos obesos, que

demonstrou que a função pulmonar, expressa em DLCO, correlaciona-se positivamente com a massa magra,⁽²⁵⁾ que é o oposto da GC%. Além disso, alguns autores relataram que a DLCO correlaciona-se positivamente com o IMC,⁽²⁶⁾ embora não com a GC%.⁽²⁷⁾ Sabe-se bem que, em indivíduos normais (aqueles que fazem atividades físicas regularmente), a DLCO pode dobrar conforme aumenta o débito cardíaco,⁽²⁸⁾ o que pode explicar o fato de que a GC% não tem nenhuma influência na variabilidade da DLCO em atletas de elite.

De acordo com a literatura, há uma relação significativa entre níveis mais elevados de massa gorda e obesidade em geral (mesmo em atletas) e menor variabilidade da frequência cardíaca em baixa frequência, que reflete principalmente a atividade simpática. Além disso, estudos recentes mostraram que, em alguns distúrbios pulmonares, mesmo em distúrbios leves, a modulação autonômica cardíaca aumenta quando há dominância simpática do equilíbrio autonômico. Isso também está relacionado com a diminuição da DLCO, o que poderia explicar as correlações negativas observadas em nosso estudo.⁽²⁹⁾

Talvez o achado mais importante do presente estudo seja o fato de que os jogadores de polo aquático apresentaram valores espirométricos maiores do que os observados nos demais atletas, o que indica que tanto os volumes pulmonares como a capacidade pulmonar de jogadores de polo aquático são afetados principalmente pelo fato de que praticam um esporte aquático. No entanto, ainda não se sabe por que a prevalência de asma em nadadores é elevada. Não obstante, embora as características antropométricas únicas de atletas praticantes de esportes aquáticos atribuam-se, como mencionado anteriormente, principalmente à herança genética, ainda não está claro se a função pulmonar superior nesses atletas ocorre em virtude de influências genéticas ou do padrão específico de exercício.⁽²²⁾

Verificamos que os valores espirométricos medidos foram significativamente maiores em atletas de elite do que na população geral, independentemente da idade ou do tipo de esporte praticado. Esses resultados são particularmente relevantes quando um atleta busca tratamento para sintomas respiratórios como dispneia, tosse e sibilância. Como os especialistas em medicina esportiva usam valores previstos (de referência) para os parâmetros espirométricos, o risco de subestimar a gravidade da doença restritiva ou da obstrução das vias aéreas pode ser maior em atletas. Não obstante, embora nosso estudo tenha incluído apenas atletas praticantes de esportes semelhantes quanto ao tipo e intensidade do exercício envolvido, os jogadores de polo aquático destacaram-se em virtude dos valores espirométricos relativamente elevados. Nossos resultados sugerem que o tipo de esporte tem um impacto significativo na adaptação respiratória. Em virtude dessas diferenças específicas do esporte, é preciso investigar padrões de exercício específicos; a influência da duração, gravidade e intensidade do exercício; os primeiros anos de treinamento; a força muscular respiratória e influências genéticas específicas.

REFERÊNCIAS

- Myrianthefts P, Grammatopoulou I, Katsoulas T, Baltopoulos G. Spirometry may underestimate airway obstruction in professional Greek athletes. *Clin Respir J*. 2014;8(2):240-7. <http://dx.doi.org/10.1111/crj.12066>
- Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, Hall GL, Culver BH, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J*. 2012;40(6):1324-43. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00080312>
- Losnegard T, Hallén J. Elite cross-country skiers do not reach their running VO2max during roller ski skating. *J Sports Med Phys Fitness*. 2014;54(4):389-93.
- Galy O, Ben Zoubir S, Hambli M, Chaouachi A, Hue O, Chamari K. Relationships between heart rate and physiological parameters of performance in top-level water polo players. *Biol Sport*. 2014;31(1):33-8. <http://dx.doi.org/10.5604/20831862.1083277>
- Carrick-Ranson G, Hastings JL, Bhella PS, Fujimoto N, Shibata S, Palmer MD, et al. The effect of lifelong exercise dose on cardiovascular function during exercise. *J Appl Physiol* (1985). 2014;116(7):736-45. <http://dx.doi.org/10.1152/jappphysiol.00342.2013>
- Degens H, Rittweger J, Parviainen T, Timonen KL, Suominen H, Heinonen A, Korhonen MT. Diffusion capacity of the lung in young and old endurance athletes. *Int J Sports Med*. 2013;34(12):1051-7. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0033-1345137>
- Doherty M, Dimitriou L. Comparison of lung volume in Greek swimmers, land based athletes, and sedentary controls using allometric scaling. *Br J Sports Med*. 1997;31(4):337-41. <http://dx.doi.org/10.1136/bjsm.31.4.337>
- Mazic S, Lazovic B, Djelic M, Suzic-Lazic J, Djordjevic-Saranovic S, Durmic T, et al. Respiratory parameters in elite athletes—does sport have an influence? *Rev Port Pneumol* (2006). 2015;21(4):192-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rppnen.2014.12.003>
- Hackett DA, Johnson N, Chow C. Respiratory muscle adaptations: a comparison between bodybuilders and endurance athletes. *J Sports Med Phys Fitness*. 2013;53(2):139-45.
- MacAuley D, McCrum E, Evans A, Stott G, Boreham C, Trinick T. Physical activity, physical fitness and respiratory function—exercise and respiratory function. *Ir J Med Sci*. 1999;168(2):119-23. <http://dx.doi.org/10.1007/BF02946480>
- Biersteker MW, Biersteker PA. Vital capacity in trained and untrained healthy young adults in the Netherlands. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 1985;54(1):46-53. <http://dx.doi.org/10.1007/BF00426297>
- Mitchell JH, Haskell W, Snell P, Van Camp SP. Task Force 8: classification of sports. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(8):1364-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2005.02.015>
- Cheng YJ, Macera CA, Addy CL, Sy FS, Wieland D, Blair SN. Effects of physical activity on exercise tests and respiratory function. *Br J Sports Med*. 2003;37(6):521-8. <http://dx.doi.org/10.1136/bjsm.37.6.521>
- 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>
- Galanis N, Farmakiotis D, Kouraki K, Fachadidou A. Forced expiratory volume in one second and peak expiratory flow rate values in non-professional male tennis players. *J Sports Med Phys Fitness*. 2006;46(1):128-31.
- Guenette JA, Witt JD, McKenzie DC, Road JD, Sheel AW. Respiratory mechanics during exercise in endurance-trained men and women. *J Physiol*. 2007;581(Pt 3):1309-22. <http://dx.doi.org/10.1113/jphysiol.2006.126466>
- Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J*. 2005;26(5):948-68. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.05.00035205>
- Lazovic B, Mazic S, Suzic-Lazic J, Djelic M, Djordjevic-Saranovic S, Durmic T, et al. Respiratory adaptations in different types of sport. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015;19(12):2269-74.
- Armour J, Donnelly PM, Bye PT. The large lungs of elite swimmers: an increased alveolar number? *Eur Respir J*. 1993;6(2):237-47.
- Anderson M, Hopkins W, Roberts A, Pyne D. Ability of test measures to predict competitive performance in elite swimmers. *J Sports Sci*. 2008;15;26(2):123-30.
- Lomax ME, McConnell AK. Inspiratory muscle fatigue in swimmers after a single 200 m swim. *J Sports Sci*. 2003;21(8):659-64. <http://dx.doi.org/10.1080/0264041031000101999>
- Fisk MZ, Steigerwald MD, Smoliga JM, Rundell KW. Asthma in swimmers: a review of the current literature. *Phys Sportsmed*. 2010;38(4):28-34. <http://dx.doi.org/10.3810/psm.2010.12.1822>
- Berglund L, Sundgot-Borgen J, Berglund B. Adipositas athletica: a group of neglected conditions associated with medical risks. *Scand J Med Sci Sports*. 2011;21(5):617-24. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0838.2011.01322.x>
- Paulo R, Petrica J, Martins J. Physical activity and respiratory function: corporal composition and spirometric values analysis [Article in Portuguese]. *Acta Med Port*. 2013;26(3):258-64.
- Pekkarinen E, Vanninen E, Länsimies E, Kokkarinen J, Timonen KL. Relation between body composition, abdominal obesity, and lung function. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2012;32(2):83-8. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1475-097X.2011.01064.x>
- Zavorsky GS, Kim do J, Sylvestre JL, Christou NV. Alveolar-membrane diffusing capacity improves in the morbidly obese after bariatric surgery. *Obes Surg*. 2008;18(3):256-63. <http://dx.doi.org/10.1007/s11695-007-9294-9>
- Li AM, Chan D, Wong E, Yin J, Nelson EA, Fok TF. The effects of obesity on pulmonary function. *Arch Dis Child*. 2003;88(4):361-3. <http://dx.doi.org/10.1136/adc.88.4.361>
- Zavorsky GS, Beck KC, Cass LM, Artal R, Wagner PD. Dynamic vs. fixed bag filling: impact on cardiac output rebreathing protocol. *Respir Physiol Neurobiol*. 2010;171(1):22-30. Erratum in: *Respir Physiol Neurobiol*. 2012;180(2-3):353-4. <http://dx.doi.org/10.1016/j.resp.2010.01.006>
- Kim JA, Park YG, Cho KH, Hong MH, Han HC, Choi YS, et al. Heart rate variability and obesity indices: emphasis on the response to noise and standing. *J Am Board Fam Pract*. 2005;18(2):97-103. <http://dx.doi.org/10.3122/abfm.18.2.97>



O impacto das leis antifumo em alunos do ensino médio em Ancara, Turquia

Melike Demir¹, Gulistan Karadeniz², Fikri Demir³, Cem Karadeniz⁴,
Halide Kaya¹, Derya Yenibertiz⁵, Mahsuk Taylan¹, Sureyya Yilmaz¹, Velat Sen³

1. Department of Pulmonology, Dicle University Faculty of Medicine, Diyarbakir, Turkey.
2. Department of Pulmonology, Sifa University Faculty of Medicine, Izmir, Turkey.
3. Department of Pediatrics, Dicle University Faculty of Medicine, Diyarbakir, Turkey.
4. Department of Pediatrics, Dr. Behcet Uz Children's Hospital, Izmir, Turkey.
5. Department of Pulmonology, Acibadem University Faculty of Medicine, Istanbul, Turkey.

Recebido: 19 fevereiro, 2015.

Aprovado: 20 março, 2015.

Trabalho realizado no Department of Pulmonology, Dicle University Faculty of Medicine, Diyarbakir, Turkey.

RESUMO

Objetivo: Determinar os fatores que afetam os hábitos de fumar de estudantes do ensino médio, seus pensamentos sobre as mudanças resultantes das leis antifumo e como eles são afetados por essas leis. **Métodos:** Neste estudo transversal, alunos do 11º ano de oito escolas de ensino médio em Ancara, Turquia, foram convidados para preencher um questionário. **Resultados:** Preencheram o questionário 1.199 estudantes de forma satisfatória. A média de idade dos participantes foi de $17,0 \pm 0,6$ anos; 56,1% eram mulheres; das quais 15,3% eram fumantes; e 43,9% eram homens, dos quais 43,7% eram fumantes ($p < 0,001$). Os fatores de risco independentes para o tabagismo foram ser homem, frequentar escola técnica, ter um irmão/irmã que fuma, ter um amigo que fuma e ter baixo desempenho acadêmico. Dos participantes, 74,7% conheciam o conteúdo das leis antifumo; 8,1% aprovavam as restrições e multas, e 8,1% haviam cessado o tabagismo devido a essas leis. Na opinião dos participantes, as intervenções mais efetivas foram a exibição de curtas na TV sobre os malefícios do tabagismo e a proibição da venda de cigarros a menores. A prevalência do tabagismo foi maior (31,5%) nos estudantes de escolas técnicas, mas menor (7,5%) nos estudantes de escolas técnicas médicas. Embora 57,1% dos fumantes soubessem da existência de um serviço telefônico de ajuda para a cessação tabágica, somente 3,7% haviam ligado para esse serviço, mas nenhum tentou parar de fumar. **Conclusões:** Embora a maioria dos alunos avaliados conhecesse os efeitos deletérios do tabagismo e aprovasse as leis antifumo, apenas uma minoria dos fumantes procurou ajuda profissional para a cessação tabágica.

Descritores: Hábito de fumar/prevenção & controle; Hábito de fumar/tendências; Hábito de fumar/psicologia; Estudantes/estatística & dados numéricos; Adolescente; Adulto Jovem.

INTRODUÇÃO

O tabagismo é um importante problema de saúde que põe em risco a vida de pessoas de todas as idades. No mundo, há 1,3 bilhões de fumantes, dos quais 84% vivem em países em desenvolvimento.⁽¹⁾ Anualmente, 5,4 milhões de pessoas morrem por doenças relacionadas ao tabaco, e esse número deve ultrapassar os 8 milhões até 2030.⁽²⁾ As doenças e mortes relacionadas ao tabagismo são evitáveis. Esse conhecimento aumentou a importância dos programas de controle e cessação do tabagismo, e, portanto, muitos países têm implementado esses programas.

Na Turquia, a luta ampla contra o consumo de cigarros começou em 26 de novembro de 1996. Em 2008, a lista de áreas livres de fumo foi expandida para incluir os corredores de edifícios públicos, as áreas externas de escolas e centros de treinamento, os shopping centers, os hotéis e os táxis. Em 19 de julho de 2009, entrou em vigor a proibição de fumar nos ambientes fechados de empresas do setor de alimentação, tais como restaurantes e cafeterias.⁽³⁾ As empresas que permitem o fumo no local de trabalho ou vendem cigarros para menores (indivíduos

< 18 anos de idade) são multadas. As empresas que continuam a fazê-lo após as duas primeiras infrações são não só multadas, mas também estão sujeitas a fechamento. Nos primeiros quatro anos após a promulgação da lei antifumo (2008-2012), 2,2 milhões de pessoas pararam de fumar.⁽³⁾ Embora fumar em casa não tenha sido proibido, o número de fumantes que fumavam em casa diminuiu. Além disso, a prevalência do tabagismo no segmento da população constituído por indivíduos acima dos 15 anos de idade declinou de 33,4% para 27,1% entre 2006 e 2012.⁽³⁾ Com base nos critérios estabelecidos pela Organização Mundial da Saúde,^(2,4) a Turquia ocupa agora o sexto lugar no mundo e o quarto lugar entre os países europeus em termos de medidas adotadas para controlar o tabagismo.

Muitos estudos têm demonstrado que as pessoas geralmente começam a fumar antes dos 18 anos de idade.^(2,5) Uma das principais formas pela qual os programas de controle do tabaco tentam reduzir o tabagismo entre a população adulta é a prevenção do mesmo. Outro foco desses programas é a cessação tabágica. Estudos recentes realizados na Turquia examinaram os efeitos

Endereço para correspondência:

Melike Demir.
Dicle University Faculty of Medicine - Department of Chest Disease, 21020, Diyarbakir, Turkey.
Tel.: 90 412 248-8001.
Fax: 90 412 248-8240.
E-mail: melikedoktor@hotmail.com
Apoio financeiro: Nenhum.

dos programas de controle do tabaco sobre estudantes universitários e funcionários públicos.^(6,7) Porém, há apenas um estudo desse tipo com alunos do ensino médio, e o mesmo se limitou a examinar os efeitos dissuasórios das imagens que aparecem nos maços de cigarros.⁽⁸⁾

Neste estudo, tentou-se determinar os fatores que afetam os hábitos de fumar de alunos do ensino médio na Turquia, seu nível de conhecimento sobre as medidas de controle do tabagismo adotadas no país e como eles são afetados pelas normas antifumo.

MÉTODOS

Sujeitos e procedimentos

Trata-se de um estudo transversal com alunos de escolas de ensino médio em Keçiören, um dos distritos de Ancara, capital da Turquia. O Conselho de Ética Regional e a Direção Provincial da Educação Nacional aprovaram o estudo. No distrito de Keçiören, há vinte e nove escolas de ensino médio, com um total conjunto de 16.175 alunos do 11º ano. A amostra do estudo foi selecionada entre os alunos do 11º ano de oito escolas escolhidas aleatoriamente entre essas vinte e nove. Cada uma das escolas escolhidas era escola pública (regular), escola técnica não médica, escola técnica médica, escola pública anatoliana¹ ou escola particular anatoliana.

Utilizando-se um questionário com 30 itens elaborado para os fins deste estudo; foram obtidos dados relativos a diversos aspectos da vida dos alunos avaliados: características demográficas, hábito de fumar pessoal, ambiente social e conhecimentos/pensamentos sobre as leis e normas antifumo. Esses alunos preencheram os questionários de forma anônima, sob a supervisão dos seus professores. Os questionários foram posteriormente divididos em três grupos com base no status tabágico dos participantes: fumantes atuais, definidos como indivíduos que já fumaram pelo menos 100 cigarros na vida e ainda fumavam regularmente, diariamente ou não, ou haviam parado de fumar recentemente (nos últimos 12 meses); ex-fumantes, definidos como indivíduos que haviam parado de fumar há pelo menos 12 meses; e nunca fumantes, definidos como indivíduos que nunca haviam fumado ou que haviam fumado menos de 100 cigarros na vida.⁽⁹⁾

Por meio dos questionários, os alunos forneceram dados sobre sexo, status tabágico de parentes de primeiro grau e amigos, tipo de escola que frequentavam e nível de sucesso acadêmico. As escolas de ensino médio foram classificadas, de forma ampla, como pertencentes a um dos três grupos: escolas públicas, escolas anatolianas (públicas ou particulares) e escolas técnicas (médicas ou não).

Análise estatística

As variáveis contínuas foram comparadas utilizando-se testes t ou o teste U de Mann-Whitney. O teste do qui-quadrado foi utilizado para comparação das variáveis categóricas. Os fatores de risco para o tabagismo foram

identificados por meio da comparação entre alunos fumantes e alunos não fumantes. Foi então realizada uma análise multivariada utilizando-se um modelo de regressão logística do tipo *forward stepwise* com variável dependente. O nível de significância estatística foi definido como $p < 0,05$.

RESULTADOS

Havia 1.308 alunos do 11º ano matriculados nas oito escolas de ensino médio selecionadas, em conjunto. Porém, no dia da aplicação do questionário, 42 alunos faltaram às aulas. Consequentemente, foram distribuídos questionários a 1.266 alunos, dos quais 22 foram excluídos do estudo por não completarem o inquérito. Portanto, a amostra do estudo foi constituída por 1.244 alunos. A média de idade dos participantes foi de $17,1 \pm 0,6$ anos (variação, 15-20 anos). Dos 1.244 participantes, 697 (56%) eram mulheres. As características demográficas dos participantes são apresentadas na Tabela 1. Houve 45 alunos que não completaram o questionário de forma satisfatória. Portanto, a amostra final foi constituída por 1.199 alunos. Desses alunos, 238 (19,8%) foram classificados como fumantes, 97 (8,1%), como ex-fumantes e 864 (72,1%), como nunca fumantes. Todos os alunos classificados como ex-fumantes afirmaram que haviam parado de fumar por causa das leis antifumo. Dos 238 alunos classificados como fumantes, 173 (72,6%) eram homens. O sexo masculino apresentou correlação significativa com o tabagismo ($p < 0,001$).

Entre os diversos tipos de escola, a prevalência do tabagismo foi maior (31,5%) nas escolas técnicas, embora os alunos das escolas técnicas não médicas tenham sido responsáveis por 24% dessa prevalência, enquanto os das escolas técnicas médicas, por apenas 7,5%. Os alunos classificados como fumantes atuais ou ex-fumantes ($n = 335$ em conjunto) haviam começado a fumar com média de idade de $14,1 \pm 2,0$ anos (variação, 9-17 anos), sendo que 107 (32%) haviam começado aos 15 anos e 67 (20%), aos 16 anos. Dos fumantes atuais, 30% relataram fumar 11-15 cigarros/dia, 24%, 16-20 cigarros/dia e 5%, > 20 cigarros/dia. O motivo mais frequente apresentado para ter começado a fumar foi a procura de uma fonte de conforto após um evento estressante, que foi a resposta dada por 19% dos fumantes atuais, seguido por ter inveja de um amigo, relatada por 16%; busca de prazer, relatada por 15%; pressão dos colegas, relatada por 9%; curiosidade, relatada por 7%; e como estratégia para perder peso, relatada por 4%. Além disso, 6% dos fumantes atuais relataram que, quando começaram a fumar, desconheciam os efeitos deletérios do tabagismo.

A prevalência do tabagismo foi significativamente menor entre os alunos cujo desempenho acadêmico foi classificado como de sucesso do que entre aqueles em que o mesmo foi classificado como baixo ($p < 0,001$), enquanto foi significativamente maior entre os alunos que tinham um irmão/irmã ou amigo que fuma do

Tabela 1. Perfil sociodemográfico dos alunos do ensino médio avaliados.

Características	(N = 1.244)
Sexo, n (%)	
Masculino	547 (43,9)
Feminino	697 (56,1)
Tipo de escola de ensino médio, n (%)	
Regular	251 (20,2)
Técnica não médica	682 (54,8)
Técnica médica	67 (5,4)
Pública anatoliana ^a	184 (14,8)
Particular anatoliana ^a	60 (4,8)
Nível de escolaridade materna, n (%)	
Não alfabetizada	34 (2,7)
Alfabetizada	591 (47,5)
Escola secundária completa	259 (20,8)
Ensino médio completo	226 (18,2)
Ensino superior completo	108 (8,7)
Sem resposta	26 (2,1)
Nível de escolaridade paterna, n (%)	
Não alfabetizado	6 (0,5)
Alfabetizado	327 (26,3)
Escola secundária completa	293 (23,5)
Ensino médio completo	344 (27,6)
Ensino superior completo	259 (20,8)
Sem resposta	15 (1,3)
Ocupação dos pais, n (%)	
Educador	58 (4,7)
Profissional de saúde	21 (1,7)
Outras	1.165 (93,6)
Renda mensal dos pais, n (%)	
≤ 250 USD	74 (5,9)
251-500 USD	454 (36,5)
501-1.000 USD	420 (33,8)
> 1.000 USD	226 (18,2)
Sem resposta	70 (5,6)
Desempenho acadêmico, n (%)	
Excelente	176 (14,1)
Bom	335 (27,0)
Medíocre	344 (27,6)
Baixo	364 (29,2)
Sem resposta	25 (2,1)

USD: dólares americanos.*Refere-se a escolas de ensino médio na Turquia que aceitaram apenas alunos com altas pontuações no teste nacional padronizado conhecido como *Transition from Primary to Secondary Education exam*.

que entre aqueles que não o tinham ($p < 0,001$ para ambos). A prevalência do tabagismo entre as pessoas próximas aos participantes foi maior (50,4%) para pais, seguida por 32,9% para amigos, 27,1% para irmãos/irmãs e 21,9% para mães.

Quando os alunos foram perguntados quem foi a primeira pessoa de que eles se lembravam fumando ao seu redor, 38,8% colocaram em primeiro lugar um ou ambos os pais. A diferença entre pais/mães e

os outros grupos foi estatisticamente significativa ($p < 0,001$). Constatou-se que os hábitos de fumar dos alunos não se correlacionaram com o nível de aptidão matemática e verbal dos mesmos, nem com o nível de escolaridade e renda dos pais/mães.

A análise de regressão logística para avaliação de fumantes e ex-fumantes em conjunto (Tabela 2) revelou que os fatores de risco independentes para o tabagismo foram ser homem ($p < 0,001$), frequentar escola técnica não médica ($p = 0,002$), ter um irmão/irmã que fuma ($p < 0,001$), ter um amigo que fuma ($p < 0,001$) e ter baixo desempenho acadêmico ($p = 0,0013$). Constatou-se que 58,7% dos alunos classificados como fumantes atuais haviam tentado parar de fumar pelo menos uma vez na vida, com variadas taxas de sucesso — 53,6% haviam parado por menos de uma semana, 18,4%, por 1-4 semanas e 28,0%, por 5-12 semanas. Quando perguntados "Você está pensando em parar de fumar?", 54,9% dos fumantes responderam afirmativamente. Dos que pararam (ex-fumantes e fumantes que haviam parado e posteriormente começado a fumar novamente), apenas 8,1% haviam parado de fumar simplesmente porque queriam, sendo que os outros motivos para parar incluíram "para minha própria saúde", citado por 42,9%, e "para dar um bom exemplo para os outros", citado por 18,5%. Dos alunos classificados como fumantes atuais, 29,1% relataram que não estavam pensando em parar. Embora não tenha sido apresentado nenhum motivo predominante para esse posicionamento, 23,6% desses alunos afirmaram que adoravam fumar. Também se constatou que 91,4% dos nunca fumantes, 55% dos fumantes atuais e 78% dos ex-fumantes achavam que os cigarros eram prejudiciais. Quando solicitados a mencionar as doenças relacionadas ao tabagismo mais comuns, 492 alunos (42,4%) responderam "câncer de pulmão", enquanto 472 (40,7%) responderam "doenças cardiovasculares".

Em nossa avaliação da conscientização dos alunos sobre os recursos para a cessação tabágica, constatamos que 61,6% dos alunos sabiam da existência do serviço telefônico de ajuda para a cessação tabágica. Dos 238 alunos classificados como fumantes atuais, 136 (57,1%) conheciam o serviço telefônico de ajuda para a cessação tabágica. Desses 136 fumantes, 5 (3,7%) haviam ligado para o serviço mas não haviam tentado parar de fumar. A maioria dos alunos (74,7%) conhecia a legislação relativa ao programa de controle do tabaco. Essa taxa foi de 77,0% entre os nunca fumantes, 69,9% entre os fumantes e 66,7% entre os ex-fumantes.

Constatou-se que 81,8% dos alunos concordavam com as restrições e punições impostas pelas leis antifumo. A taxa de aprovação entre os fumantes foi de 69,9%. A comparação entre fumantes, nunca fumantes e ex-fumantes é apresentada na Tabela 3. Na opinião dos participantes, as intervenções relacionadas à legislação que foram mais efetivas na redução da prevalência do tabagismo foram a proibição da venda de cigarros a indivíduos com menos de 18 anos de

Tabela 2. Variáveis independentes e dependentes que afetam o tabagismo dos alunos.

Variáveis ^a	n	Tabagismo ^b %	OR (IC95%)	OR ajustada (IC95%)
Sexo (N = 1.199)				
Feminino	666	15,3	1	1
Masculino	533	43,7	4,29 (3,27-5,63)**	2,79 (2,02-3,85)**
Tipo de escola de ensino médio (N = 1.199)				
Regular	239	20,9	1	1
Anatoliana ^c	234	23,9	2,07 (1,17-3,66)*	1,19 (0,77-1,83)
Técnica	726	31,5	1,92 (1,25-2,93)*	1,74 (1,23-2,47)*
Desempenho acadêmico (N = 1.177)				
Bom	496	16,9	1	1
Baixo	681	36,1	2,77 (2,09-3,68)**	1,85 (1,28-2,68)*
Tabagismo materno (N = 1.179)				
Não	858	25,3	1	1
Sim	321	34,6	1,56 (1,18-2,06)	1,27 (0,89-1,79)
Tabagismo paterno (N = 1.171)				
Não	438	25,1	1	1
Sim	733	29,6	1,25 (0,96-1,63)	0,97 (0,70-1,35)
Tem irmão/irmã que fuma (N = 1.199)				
Não	868	21,4	1	1
Sim	331	45,0	3,00 (2,29-3,93)**	2,61 (1,88-3,62)**
Tem amigo que fuma (N = 1.199)				
Não	769	13,9	1	1
Sim	430	53,7	7,42 (5,61-9,82)**	5,08 (3,72-6,92)**

^aO valor de N difere entre as variáveis, pois alguns alunos não responderam todas as questões. ^bFumantes atuais e ex-fumantes foram avaliados em conjunto. ^cRefere-se a escolas de ensino médio na Turquia que aceitam apenas alunos com altas pontuações no teste nacional padronizado conhecido como *Transition from Primary to Secondary Education exam*. *p < 0,01. **p < 0,001.

Tabela 3. As opiniões dos alunos do ensino médio em relação às mudanças associadas às leis antifumo na Turquia.

Opiniões	Status tabágico			p ^a	p ^b
	Nunca fumante (%)	Fumante atual (%)	Ex-fumante (%)		
Eu conheço as leis antifumo.	66,2	57,1	64,6	0,012	0,268
As restrições e as punições impostas pelas leis são justas.	75,9	69,9	78,3	< 0,001	0,004
O cigarro não deve ser vendido a menores (indivíduos com menos de 18 anos de idade).	77,8	35,2	53,1	< 0,001	0,003
Fotos de advertência nas embalagens de cigarros são efetivas.	66,2	73,8	66,3	0,026	0,179
A exibição de vídeos na TV sobre os malefícios do tabagismo é efetiva.	71,2	43,7	67,4	< 0,001	< 0,001
Recomendações sobre o assunto são mais efetivas se feitas por um modelo de conduta não fumante.	71,1	49,6	60,6	< 0,001	0,086
Cursos sobre os efeitos deletérios do tabagismo devem ser implementados nas escolas.	76,9	50,9	58,7	< 0,001	0,217

^aNunca fumantes vs. fumantes atuais. ^bFumantes atuais vs. ex-fumantes.

idade (p = 0,003) e a exibição de curtas na TV sobre os malefícios do tabagismo (p < 0,001).

DISCUSSÃO

Neste estudo, foram avaliados alunos do ensino médio em termos de seu status tabágico, assim como de seu grau de conhecimento e concordância em relação às

leis antifumo. Constatou-se que aproximadamente 20% dos alunos do ensino médio fumavam, sendo que os fumantes atuais e os ex-fumantes, em conjunto, foram responsáveis por aproximadamente 30% da amostra do estudo. Em média, os alunos haviam começado a fumar aproximadamente aos 14 anos de idade. Os principais fatores de risco para o tabagismo foram ser homem, frequentar escola técnica não médica e

ter baixo desempenho acadêmico, assim como ter um irmão/irmã ou amigo que fuma. Nossos resultados também indicam que, embora a maioria dos alunos fumantes achasse o tabagismo prejudicial e conhecesse os recursos disponibilizados por meio do programa de controle do tabaco, apenas uma pequena parcela (8%) havia se esforçado para parar.

Diversos estudos realizados na Turquia antes da implementação do programa de controle do tabaco mostraram que a prevalência do tabagismo entre alunos do ensino secundário e médio variava de 13,3% a 29,0%, e que a média de idade em que esses alunos começaram a fumar era de $13,2 \pm 2,7$ anos.^(10,11) Em um estudo realizado nos Estados Unidos, os pesquisadores constataram que a prevalência do tabagismo entre alunos do ensino fundamental e médio declinou de 65,5% para 40,5% nos primeiros nove anos após a implementação de um programa de controle do tabaco.⁽¹²⁾ Na Turquia, a prevalência do tabagismo entre adultos diminuiu de 31,2% para 27,0% nos primeiros quatro anos após a implementação do programa de controle do tabaco.⁽¹³⁾ Porém, até o momento, não há estudos avaliando o impacto do programa sobre os adolescentes. Embora nosso estudo tenha sido realizado após a implementação do programa de controle do tabaco, constatamos que a prevalência do tabagismo entre os adolescentes é semelhante à relatada antes de o programa de controle ser implementado. Possíveis explicações para esse resultado incluem o fato de que adolescentes individualmente têm percepções imprecisas dos problemas de saúde relacionados ao tabagismo ou ignoram esses futuros problemas em razão do prazer imediato advindo do tabagismo. Portanto, acreditamos que a utilização de uma linguagem compreensível e de mídias acessíveis para explicar os efeitos deletérios do tabagismo sobre a saúde humana aos alunos, em suas escolas e casas, reduz a taxa de iniciação do hábito de fumar.

No presente estudo, foram identificados os seguintes fatores de risco independentes para o tabagismo: ser homem, frequentar escola técnica não médica, ter um irmão/irmã que fuma, ter um amigo que fuma e ter baixo desempenho acadêmico. À semelhança de outros relatos, a prevalência do tabagismo foi maior nos homens do que nas mulheres (relação homem/mulher de 3,3:1).^(14,15) Essa taxa mais elevada talvez se deva ao fato de que o tabagismo entre os homens é visto como um símbolo ou confirmação da masculinidade. A pressão dos colegas é uma causa comum do início do tabagismo em adolescentes. A probabilidade de os adolescentes começarem a fumar aumenta 3 a 4 vezes quando eles têm colegas que fumam.⁽¹⁶⁾ No presente estudo, a maioria dos irmãos/irmãs que fumavam eram mais velhos e eram provavelmente tidos como modelo de conduta. A implementação de leis antifumo em áreas de lazer onde os adolescentes passam tempo com os amigos, tais como cafés, campos esportivos e cinemas, pode ser um efetivo dissuasor para o início do hábito de fumar.

Ter baixo desempenho acadêmico e frequentar escola de baixo nível foram identificados com fatores de risco para o tabagismo em nosso estudo e no estudo realizado por Morin et al.⁽¹⁷⁾ Além disso, constatamos que a prevalência do tabagismo foi menor nas escolas técnicas médicas. Isso demonstra que aumentar a conscientização sobre os efeitos adversos do tabagismo é um importante dissuasor. Parece que abrir espaço para cursos relacionados à saúde no sistema de ensino a partir das séries mais baixas é um meio efetivo de aumentar a conscientização e de criar uma geração livre do fumo.

Até onde sabemos, não há estudos anteriores comparando alunos de escolas técnicas médicas com os de outros tipos de escola de ensino médio em termos da prevalência do tabagismo. Porém, há estudos mostrando que a prevalência do tabagismo é menor entre universitários da área médica do que entre os de qualquer outra área.^(7,18)

Pesquisadores sugerem que as atitudes dos professores em relação ao tabagismo afetam as atitudes de seus alunos adolescentes.⁽¹⁹⁾ No presente estudo, aproximadamente 70% dos alunos afirmaram que recomendações de professores e médicos não fumantes poderiam ser efetivas. Além disso, os alunos eram a favor de cursos escolares sobre os efeitos deletérios do tabagismo. Ademais, diversos estudos realizados em escolas mostram que campanhas antifumo têm efeitos positivos sobre os alunos.^(13,20)

Em estudos anteriores, pesquisadores mostraram que adolescentes podem começar a fumar por inveja⁽²¹⁾ ou curiosidade, e que muitos adolescentes desconhecem os efeitos deletérios do tabagismo.⁽²²⁾ Em nossa população de estudo, o motivo mais frequente apresentado para ter começado a fumar foi a procura de uma fonte de conforto após um evento estressante.

Estudos realizados nos anos anteriores à implementação do programa de controle do tabaco na Turquia mostraram que 42% dos alunos do ensino médio tinham o desejo de parar de fumar, sendo que 3,1% já haviam atingido esse objetivo.⁽²³⁾ Em um estudo realizado nos Estados Unidos, foi relatado que embora 67% dos alunos do último ano do ensino médio quisessem parar de fumar, apenas 3% o haviam feito,⁽²⁴⁾ contra 8,1% no presente estudo. Além disso, observamos que nenhum dos que queriam parar de fumar procurou ajuda de um profissional. Constatamos que a maioria dos alunos classificados como fumantes atuais conheciam o serviço telefônico de ajuda para a cessação tabágica. Porém, apenas alguns desses alunos haviam ligado para o serviço e recebido informações, e nenhum deles havia tentado parar de fumar. Portanto, concluímos que esses jovens ainda não haviam atingido o nível ideal de conscientização. Mesmo assim, pode-se dizer que o programa de controle do tabaco aumentou a taxa de cessação tabágica entre os adolescentes, como foi relatado para a população adulta.⁽¹³⁾ Outro estudo realizado na Turquia examinou os efeitos das leis antifumo sobre estudantes universitários.⁽²⁵⁾ Até onde sabemos, o nosso estudo é o primeiro a examinar

os efeitos dessas leis sobre alunos do ensino médio na Turquia.

No presente estudo, constatou-se que 74,7% dos alunos do ensino médio avaliados conheciam o conteúdo das leis antifumo e que aproximadamente 81,8% consideravam as penas apropriadas. Aproximadamente 60% dos alunos afirmaram que os curtas informativos sobre os malefícios do tabagismo, exibidos na TV, eram impressionantes e aprovavam o desfoque de imagens de tabagismo em filmes e séries de TV. Os alunos classificados como ex-fumantes ou nunca fumantes aprovavam as limitações impostas pelas leis antifumo em maior proporção do que os classificados como fumantes atuais. Constatamos que, na opinião dos alunos avaliados, as intervenções mais efetivas na redução da prevalência do tabagismo foram a proibição da venda de cigarros para pessoas com menos de 18 anos de idade e a exibição de curtas na TV sobre os malefícios do tabagismo. Lazuras et al.⁽²⁶⁾ e Chaaya et al.⁽¹⁴⁾ relataram resultados semelhantes em estudos com alunos de escolas secundárias na Grécia e estudantes universitários no Líbano, respectivamente. A maior conscientização trazida pelas leis antifumo é um desdobramento muito positivo.

Os autores de outro estudo realizado na Turquia constataram que 22,5% dos alunos do ensino médio que pararam de fumar foram influenciados pelas advertências sobre os malefícios do tabagismo nas embalagens de cigarro.⁽²⁷⁾ Antes da promulgação da legislação antifumo na Turquia, a proporção de pessoas que achavam as advertências nas embalagens de cigarro efetivas era de aproximadamente 20%.⁽²⁸⁾ Após a promulgação da legislação, essa proporção aumentou para 80%.⁽²⁹⁾ Em nosso estudo, encontramos uma proporção semelhante (aproximadamente 70%). As campanhas antifumo que empregam mídias visuais têm se mostrado efetivas na redução do número de pessoas que começam a fumar, na redução do

número de cigarros fumados e no aumento da taxa de cessação tabágica.⁽³⁰⁾

Uma das limitações do nosso estudo é que o mesmo enfocou um único distrito, e, portanto, nossos resultados talvez não representem com precisão o pensamento de todos os alunos do ensino médio na Turquia. Outra limitação foi que, em razão do grande número de participantes, os questionários foram aplicados sob a supervisão do professor em cada sala de aula e não em entrevistas individuais face a face. Mesmo assim, acreditamos que nossos resultados são relevantes e indicativos das tendências gerais no país.

Em conclusão, pode-se afirmar que o tabagismo é bastante comum entre os alunos do ensino médio na Turquia. Embora a taxa de procura por ajuda profissional seja baixa, constatamos que esses adolescentes conhecem as leis antifumo. Medidas significativas para aumentar a conscientização sobre os malefícios do tabagismo entre os estudantes da Turquia incluem a implementação mais decisiva das leis antifumo, a implementação de programas educacionais de melhor qualidade nas escolas, a melhora do desempenho acadêmico e o fornecimento de informações abrangentes sobre os efeitos deletérios do tabagismo. Acreditamos que o estabelecimento de centros de saúde para que os alunos recebam orientação e ajuda profissional nas escolas também pode ser útil para ajudar os alunos que querem para de fumar, ao invés de esperar que esses alunos procurem ajuda em serviços de saúde. O apoio da família e a ajuda profissional ajudarão a diminuir a prevalência do tabagismo e a aumentar a taxa de cessação tabágica entre os adolescentes. Acreditamos também que, para serem bem-sucedidas, as campanhas antifumo devem levar em consideração as opiniões da população de adolescentes antes de delinearem planos de ação para o controle do tabaco.

REFERÊNCIAS

1. Warren CW, Jones NR, Peruga A, Chauvin J, Baptiste JP, Costa de Silva V, et al. Global youth tobacco surveillance, 2000-2007. *MMWR Surveill Summ*. 2008;57(1):1-28.
2. World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization. c2015 [cited 2013 Jun 15]. WHO report on the Global Tobacco Epidemic, 2008: the MPOWER package. [Adobe Acrobat document, 329p.]. Available from: http://www.who.int/tobacco/mpower/gtcr_download/en/
3. Republic of Turkey. Ministry of Health [homepage on the Internet]. Ankara: the Ministry. c2013 [cited 2014 Jun 15]. Tobacco Control Activities in Turkey. Available from: <http://www.sb.gov.tr/EN/belge/2-418/tobacco-control-activities-in-turkey.html>
4. Joossens L, Raw M. The Tobacco Control Scale 2010 in Europe [monograph on the Internet]. Brussels: Association of European Cancer Leagues; 2010 [cited 2015 Jul 18]. [Adobe Acrobat document, 28p.]. Available from: https://www.krebshilfe.de/fileadmin/Inhalte/Downloads/PDFs/Kampagnen/TCS_2010_Europe.pdf
5. Özcebe H, Attila S, Bolat R, Forouz A, Koçyigit K, Özkan O, et al. Some opinions of governmental employees about anti-tobacco advertisement movies on TV. *Turkish Thorac J*. 2013;14(2): 4-71 <http://dx.doi.org/10.5152/ttd.2013.13>
6. Çan G, Topbas M, Yavuzylmaz A, Öztuna F, Çan E. Knowledges and Attitudes in Province of Trabzon Regarding Anti-Smoking Legislation [Article in Turkish]. *TAF Prev Med Bull*. 2011;10(3):275-80. <http://dx.doi.org/10.5455/pmb.20101124053651>
7. Gelen ME, Köksal N, Ozer A, Atilla N, Cinkara M, Kahraman H, et al. The assessment of knowledge about recent tobacco law number 5727 among our university students, academic and administrative staff [Article in Turkish]. *Tuberik Toraks*. 2011;59(2):132-9. <http://dx.doi.org/10.5578/tt.2332>
8. Bilir N, Kaplan B, Biçer BK, Ararat E, Akyol M, Arslan A, et al. Opinions of a group of high school students in Ankara on pictorial warnings on cigarette packages. *Turkish Thorac J*. 2013;14(4):127-33. <http://dx.doi.org/10.5152/ttd.2013.17>
9. World Health Organization. WHO guidelines for controlling and monitoring the tobacco epidemic. Geneva: World Health Organization; 1998.
10. Çelik P, Esen A, Yorgancıoğlu A, Sen FS, Topçu F. Attitudes of High School Students towards Smoking in Manisa [Article in Turkish]. *Turkish Thorac J*. 2000;1(1): 61.
11. Erbaydar T, Lawrence S, Dagli E, Hayran O, Collishaw NE. Influence of social environment in smoking among adolescents in Turkey. *Eur*

- J Public Health. 2005;15(4):404-10. <http://dx.doi.org/10.1093/eurpub/cki040>
12. Agaku IT, Vardavas CI. Disparities and trends in indoor exposure to secondhand smoke among U.S. adolescents: 2000-2009. *PLoS One*. 2013;8(12):e83058. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0083058>
 13. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2011) Cigarette package health warnings and interest in quitting smoking — 14 countries, 2008–2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2011;60(20):645-51.
 14. Chaaya M, Alameddine M, Nakkash R, Afifi RA, Khalil J, Nahhas G. Students' attitude and smoking behaviour following the implementation of a university smoke-free policy: a cross-sectional study. *BMJ Open*. 2013;3(4). pii: e002100. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2012-002100>
 15. Liao Y, Huang Z, Huh J, Pentz MA, Chou CP. Changes in friends' and parental influences on cigarette smoking from early through late adolescence. *J Adolesc Health*. 2013;53(1):132-8 <http://dx.doi.org/10.1016/j.jadohealth.2013.01.020>
 16. Bricker JB, Peterson AV, Robyn Andersen M, Leroux BG, Bharat Rajan K, Sarason IG. Close friends', parents', and older siblings' smoking: reevaluating their influence on children's smoking. *Nicotine Tob Res*. 2006;8(2):217-26. <http://dx.doi.org/10.1080/14622200600576339>
 17. Morin AJ, Rodriguez D, Fallu JS, Maiano C, Janosz M. Academic achievement and smoking initiation in adolescence: a general growth mixture analysis. *Addiction*. 2012;107(4):819-28. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1360-0443.2011.03725.x>.
 18. Takeuchi Y, Morita E, Naito M, Hamajima N. Smoking rates and attitudes to smoking among medical students: a 2009 survey at the Nagoya University School of Medicine. *Nagoya J Med Sci*. 2010;72(3-4):151-9.
 19. Poulsen LH, Osler M, Roberts C, Due P, Damsgaard MT, Holstein BE. Exposure to teachers smoking and adolescent smoking behaviour: analysis of cross sectional data from Denmark. *Tob Control*. 2002;11(3):246-51. <http://dx.doi.org/10.1136/tc.11.3.246>
 20. Hong T, Johnson CC, Myers L, Boris N, Brewer D, Webber LS. Process evaluation of an in-school anti-tobacco media campaign in Louisiana. *Public Health Rep*. 2008;123(6):781-9.
 21. Pierce JP, Distefan JM, Kaplan RM, Gilpin EA. The role of curiosity in smoking initiation. *Addict Behav*. 2005;30(4):685-96. <http://dx.doi.org/10.1016/j.addbeh.2004.08.014>
 22. Ulus T, Yurtseven E, Donuk B. Prevalence of smoking and related risk factors among Physical Education and Sports School students at Istanbul University. *Int J Environ Res Public Health*. 2012;9(3):674-84. <http://dx.doi.org/10.3390/ijerph9030674>
 23. Göksel T, Cirit M, Bayindir U. Factors Affecting Smoking Behavior in High School Students in Izmir [Article in Turkish]. *Turkish Thorac J*. 2001;2(3):49-53.
 24. Burt RD, Peterson AV Jr. Smoking cessation among high school seniors. *Prev Med*. 1998;27(3):319-27. <http://dx.doi.org/10.1006/pmed.1998.0269>
 25. Durusoy R, Davas Aksan A, Hassoy H, Ergin I. Do the youth in a medical vocational school support the new legislation on tobacco control? *Turkish Thorac J*. 2011;12(4):145-52. <http://dx.doi.org/10.5152/ttd.2011.34>
 26. Lazuras L, Rodafinos A, Eiser JR. Adolescents' support for smoke-free public settings: the roles of social norms and beliefs about exposure to secondhand smoke. *J Adolesc Health*. 2011;49(1):70-5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jadohealth.2010.10.013>
 27. Ozkaya S, Edinsel S, Ozkaya E, Hamzaçebi H. Effects of new warning labels on cigarette packets among high school adolescents [Article in Turkish]. *Tuberk Toraks*. 2009;57(3):327-32.
 28. Yildirim C, Çelik P, Sakar A, Dinç G. Attitudes of medical students towards smoking [Article in Turkish]. *Respir J*. 2004;6(1):30-5.
 29. Önsüz MF, Topuzoglu A, Algan A, Soydemir E, Aslan I. Evaluation of the relationship between perception of tobacco packaging warning messages and the nicotine addiction levels of smokers. *Marmara Med J*. 2009;22(2):111-22.
 30. The Community Guide [homepage on the Internet]. Washington DC: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, Community Preventive Services Task Force. [cited 2011 Sep 20]. The effectiveness of mass media campaigns to reduce initiation of tobacco use and to increase cessation. Available from: <http://www.thecommunityguide.org/tobacco/index.html>



Índice de respiração rápida e superficial como preditor de sucesso de desmame da ventilação mecânica: utilidade clínica quando mensurado a partir de dados do ventilador

Leonardo Cordeiro de Souza^{1,2,3,4}, Jocemir Ronaldo Lugon^{1,5}

RESUMO

Objetivo: O uso do índice de respiração rápida e superficial (IRRS) é recomendado em UTIs como um preditor de sucesso de desmame da ventilação mecânica (VM). O objetivo deste estudo foi comparar o desempenho do IRRS quando calculado pelo método tradicional (descrito em 1991) com o do IRRS medido diretamente dos parâmetros de VM. **Métodos:** Estudo observacional prospectivo com pacientes em VM por mais de 24 h e candidatos ao desmame. O IRRS foi randomicamente obtido pelo mesmo examinador pelos dois métodos (com um ventilômetro e a partir dos parâmetros da tela do ventilador). Na comparação dos valores obtidos com os dois métodos, utilizamos o teste de Mann-Whitney, o teste de correlação linear de Pearson e a disposição gráfica de Bland-Altman. O desempenho dos métodos foi comparado através das áreas sob as curvas ROC. **Resultados:** Dos 109 pacientes selecionados (60 homens; média de idade de 62 ± 20 anos), o desmame foi bem-sucedido em 65, e 36 foram a óbito. Entre os dois métodos, a frequência respiratória, o volume corrente e o IRRS apresentaram diferenças estatisticamente significativas ($p < 0,001$). Entretanto, quando os dois métodos foram comparados, a concordância e o coeficiente de variação intraobservador foram de, respectivamente, 0,94 (0,92-0,96) e 11,16%. Para o propósito do estudo, foi relevante o fato de que as áreas sob as curvas ROC dos dois métodos foram semelhantes ($0,81 \pm 0,04$ vs. $0,82 \pm 0,04$; $p = 0,935$). **Conclusões:** O desempenho satisfatório do IRRS como um preditor do sucesso do desmame, independentemente do método utilizado, demonstra a utilidade do método com o ventilador mecânico.

Descritores: Respiração artificial; Desmame do respirador; Espirometria.

1. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Universidade Federal Fluminense, Niterói (RJ) Brasil.
2. Universidade Estácio de Sá, Niterói (RJ) Brasil.
3. Serviço de Terapia Intensiva, Hospital & Clínica São Gonçalo, São Gonçalo (RJ) Brasil.
4. Serviço de Terapia Intensiva, Hospital Icaraí, Niterói (RJ) Brasil.
5. Serviço de Nefrologia, Departamento de Medicina, Universidade Federal Fluminense, Niterói (RJ) Brasil.

Recebido: 7 abril 2015.

Aprovado: 25 agosto 2015.

Trabalho realizado na Universidade Federal Fluminense em conjunto com o Hospital Icaraí e o Hospital & Clínica São Gonçalo, Niterói (RJ) Brasil.

INTRODUÇÃO

O uso de índices previsores de sucesso no desmame ventilatório pode reduzir o risco de falhas no processo e de complicações com elevado potencial de morbidade, como a reintubação.^(1,2) Os índices avaliam diferentes funções da mecânica pulmonar e podem informar as causas da dependência de ventilação mecânica (VM).^(3,4) Na atualidade, o uso desses índices é recomendado somente em situações de difícil decisão e não como um instrumento isolado na tomada de decisão para se realizar o teste de respiração espontânea (TRE).^(5,6)

Entre os índices previsores de sucesso de desmame, o índice de respiração rápida e superficial, também referido na literatura como a razão da frequência respiratória sobre o volume corrente (f/V_T), é apontado como o de maior utilização e aceitação mundial devido a sua fácil aplicabilidade e interpretação.^(1,4,7-13) Por essas razões, no último consenso internacional de desmame da VM e no consenso brasileiro de VM, ambos de 2007, assim como nas diretrizes brasileiras de VM de 2013, esse foi um dos índices recomendados como de utilidade clínica.^(5,8,9)

Descrito inicialmente por Yang & Tobin em 1991,⁽³⁾ esse índice avalia a mecânica da respiração através da

frequência respiratória e do V_T . Ele foi idealizado para ser mensurado em respiração espontânea durante um período de 60 segundos, com um ventilômetro conectado à via aérea artificial antes do TRE. Valores inferiores a 105 ciclos/l preveem sucesso no processo de desmame.^(3,11,14)

Alguns autores se propuseram a medir esse índice com o uso direto de ventiladores mecânicos nos modos de ventilação espontânea; porém, devido ao desenho do estudo, ao baixo número de pacientes arrolados e às limitações dos testes estatísticos empregados, os resultados não foram conclusivos.⁽¹⁴⁻¹⁷⁾

As principais limitações do emprego do índice f/V_T parecem estar relacionadas a doenças neurológicas e neuromusculares, assim como a ventilação prolongada. Nessas condições, o índice f/V_T apresenta um desempenho bem inferior ao de outros índices, como a escala de coma de Glasgow e o recente índice *timed inspiratory effort* (TIE, esforço inspiratório cronometrado).^(4,12,13,18,19)

A principal hipótese do presente estudo foi que o desempenho do índice f/V_T como preditor de sucesso de desmame ventilatório quando calculado pelo método alternativo com ventilador mecânico seria comparável ao do índice f/V_T obtido pelo método tradicional.

Endereço para correspondência:

Leonardo Cordeiro de Souza. Hospital Icaraí, Rua Marquês de Paraná, 233, 5º andar, Centro, CEP 24030-215, Niterói, RJ, Brasil.
Tel.: 55 21 3176-5000 ramal 5306. E-mail: leonardo.uti@gmail.com
Apoio financeiro: Nenhum.

MÉTODOS

O presente estudo foi realizado a partir de um banco de dados constituído para um estudo de índices previsores de sucesso de desmame ventilatório, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal Fluminense sob o número 259/09. Na ocasião, o consentimento informado foi obtido de cada paciente, sempre que possível, ou de seu responsável legal.

Para ser incluído, o indivíduo precisava ser maior de 18 anos de idade, estar por mais de 24 h em VM e candidato para o desmame. Os pacientes aceitos para o estudo seguiram os seguintes critérios: resolução da fase aguda da doença que levou o paciente a VM; reflexo de tosse adequado ou ausência de secreções traqueobrônquicas excessivas; estado cardiovascular estável (frequência cardíaca ≤ 120 bpm e pressão arterial sistólica de 90-160 mmHg, sem ou com o uso mínimo de vasopressores); estado metabólico estável; oxigenação adequada ($\text{SaO}_2 > 90\%$ com $\text{FiO}_2 \leq 0,4$ ou razão $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \geq 200$ mmHg com pressão expiratória final positiva ≤ 8 cmH₂O); frequência respiratória adequada (≤ 35 ciclos/min); pressão de suporte ≤ 20 cmH₂O; ausência de acidose respiratória significativa ($\text{pH} > 7,30$); e atividade mental adequada (pontuação da escala de coma de Glasgow > 10) apenas para pacientes com um tubo endotraqueal.

Os critérios de exclusão foram os seguintes: estenose traqueal; pressão intracraniana > 20 mmHg; uso de sedação; insuficiência cardíaca grave ou instabilidade hemodinâmica; e sinais de infecção sistêmica/reinfecção durante o processo de desmame.

Os ventiladores mecânicos utilizados foram os seguintes: eXtend (Air Liquide, Paris, França). Servo-s (Maquet, Rastatt, Alemanha) e Puritan Bennett™ 840 (Covidien Nellcor, Boulder, CO, EUA). Antes da mensuração dos parâmetros em tela, os ventiladores mecânicos e seus circuitos foram devidamente calibrados para não apresentar viés de aferição.

Procedimentos

Quando os critérios para o início do desmame da VM eram alcançados, as medidas do índice f/V_T foram realizadas antes do TRE. Foram utilizados os dois métodos em todos os pacientes do estudo (tradicional com ventilômetro e o método a partir dos parâmetros da tela do ventilador); porém, a escolha de qual dos métodos iria ser o primeiro a ser executado foi randomizada por sorteio. Todos os pacientes estavam sendo ventilados em modo de pressão de suporte ventilatório (PSV) entre 12 e 20 cmH₂O, sem sedação, posicionados com a cabeceira a 45°, com suas vias aéreas aspiradas previamente e sendo pré-oxigenados por 2 min com uma FiO_2 de 1,0.^(20,21) Logo após a execução das duas medidas do f/V_T , os pacientes foram submetidos ao TRE com a peça T com uma FiO_2 de 0,4 por 30 min sem a influência dos resultados dos testes anteriores. Todos os pacientes foram monitorados continuamente com oximetria de pulso e eletrocardiograma, sob a supervisão de um fisioterapeuta respiratório.^(20,21)

Para a medida do índice f/V_T com o ventilômetro (Wright MK20; Ferraris Medical Ltd., Hertford, Inglaterra), acoplava-se o mesmo à via aérea artificial pelo período de 1 min. O V_T espontâneo foi calculado dividindo-se a ventilação minuto pela frequência respiratória, e o índice f/V_T foi calculado dividindo essa frequência por V_T em litros.^(3,4)

No método alternativo, utilizando o ventilador mecânico, a frequência respiratória e a ventilação minuto eram obtidos a partir dos parâmetros exibidos na tela do ventilador mecânico, com 5 cmH₂O no modo PSV acrescido de 5 cmH₂O de pressão positiva contínua nas vias aéreas. O índice f/V_T foi calculado após 5 min de estabilização com a ventilação anteriormente descrita, e o V_T foi calculado da mesma forma que no método descrito no primeiro teste.

A decisão de retornar à VM foi feita por um fisioterapeuta respiratório e/ou o médico responsável (ambos estavam cegos para os resultados dos índices avaliados), com base nos sinais de baixa tolerância (descritos abaixo). O desmame foi considerado bem-sucedido se a respiração espontânea fosse bem tolerada após o TRE.^(2,4,8,9,16,22,23)

A extubação da via aérea artificial foi realizada quando os pacientes passavam no TRE e apresentavam adequado nível de consciência, tosse eficaz e vias aéreas permeáveis, sendo considerada bem-sucedida quando os pacientes não eram reintubados nas 48 h seguintes. No caso dos pacientes traqueostomizados, a extubação era considerada bem-sucedida se havia tolerância à desconexão do ventilador após passar no TRE, sem necessidade de reconexão ao ventilador nas 48 h seguintes.⁽⁵⁾

O TRE foi interrompido se pelo menos um dos seguintes critérios de intolerância estivesse presente: $\text{SaO}_2 < 90\%$; frequência respiratória > 35 ciclos/min; frequência cardíaca > 140 bpm ou um aumento sustentado ou uma redução de mais de 20%; pressão arterial média > 130 mmHg ou < 70 mmHg; ou a presença de agitação, sudorese excessiva, desorientação ou depressão do estado mental. Os pacientes que exibiram um desses sinais durante o TRE ou no prazo de 48 h após a interrupção da VM foram considerados como apresentando falha no desmame e/ou na extubação e retornaram para o suporte ventilatório.^(2,4,5,8,9,16,22,23)

Análise estatística

Os resultados são apresentados como médias e desvios-padrão, no caso de as variáveis apresentarem distribuição normal ou, alternativamente, como medianas e quartis internos. Os dados categóricos foram apresentados como frequências e proporções. Foi utilizado o teste não paramétrico de Mann-Whitney, e valores de $p < 0,05$ foram considerados significativos.

O desempenho de ambos os métodos de medida do índice f/V_T para prever o resultado do desmame foi avaliada pelos seguintes indicadores de qualidade: sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP), valor preditivo negativo (VPN), razão de

verossimilhança positiva (RV+) e razão de verossimilhança negativa (RV-). O desempenho predictor de cada índice também foi avaliado através do cálculo da área sob a curva (AUC, do inglês *area under the curve*) ROC. As AUC foram comparadas utilizando o método de Hanley & McNeil e os pontos de cortes foram calculados utilizando o índice de Youden.⁽²³⁾

Toda a análise estatística foi realizada utilizando o programa MedCalc, versão 11.4.2.0 (MedCalc Software, Mariakerke, Bélgica).

RESULTADOS

Dos 109 pacientes que participaram do estudo, 60 eram do sexo masculino, e a média de idade dos participantes foi de 62 ± 20 anos (Tabela 1). Do total da amostra, 65 pacientes (59,6%) foram desmamados com sucesso e 36 (33%) evoluíram para óbito (8 dos quais no grupo de sucesso do desmame). A taxa de reintubação foi de 10,7%.

As medianas e os valores dos quartis internos dos parâmetros avaliados para calcular o índice f/V_T , bem como a comparação entre os métodos, são apresentados na Tabela 2. Todas as variáveis apresentaram diferenças

estatisticamente significativas, com valores de $p < 0,001$, com exceção da ventilação minuto ($p = 0,132$).

Os indicadores de qualidade (sensibilidade, especificidade, VPP, VPN, RV+ e RV-) e o ponto de corte dos índices avaliados para prever o resultado do desmame estão apresentados na Tabela 3.

As AUC das curvas ROC dos índices avaliados para prever o resultado do desmame não apresentaram diferenças estatisticamente significativas ($0,81 \pm 0,04$ vs. $0,82 \pm 0,04$; $p = 0,947$) e estão apresentadas na Figura 1. A correlação linear de Pearson entre os dois métodos utilizados para o cálculo do índice f/V_T foi de 0,94 (0,92-0,96) e está apresentada na Figura 2. O coeficiente de variação intraobservador foi de 11,16%, representado na Figura 3.

DISCUSSÃO

O uso do índice f/V_T como predictor de sucesso de desmame ventilatório pode ser considerado um dos fenômenos mais estudados em terapia intensiva.⁽²⁴⁾ No geral, seu desempenho tem variado de moderado a bom (AUC de 0,72-0,89).^(3,4,11,25,26) Essa variação de desempenho pode estar relacionada com a falta de homogeneidade das amostras estudadas, já que a proporção de doentes neurológicos, neuromusculares ou em ventilação prolongada não é uniforme.^(4,11-13) Além disso, diferenças nos desenhos dos estudos, nos protocolos de desmame, na aferição das medidas e nos pontos de corte utilizados também contribuem a essas dificuldades.^(4,6,15,26-29)

Historicamente, o índice f/V_T e a pressão inspiratória máxima (PImáx) são recomendados pela *American Thoracic Society/European Respiratory Society* e estão entre os mais utilizados na prática clínica para indicar se o paciente está apto ao processo de desmame.^(5,8) Os melhores desempenhos do índice f/V_T e da PImáx foram relatados em dois estudos diferentes, nos quais as AUC das curvas ROC para essas duas variáveis foram de 0,89⁽³⁾ e 0,80,⁽²⁰⁾ respectivamente. Novos índices despontam como promissores nesta área: o *integrative weaning index*, com uma AUC de 0,96, utilizando-se uma população na qual os pacientes neurológicos foram excluídos⁽¹¹⁾; e o TIE, com uma AUC de 0,90, para uma população mista, e uma AUC de 0,96 para pacientes neurológicos e neuromusculares.^(4,13)

Na presente amostra de 109 pacientes, a falha no desmame esteve presente em cerca de 40%, maior do que o citado na literatura, que é de 30%.⁽⁸⁾ Esse fato pode ser explicado pela elevada faixa etária (média de idade = 62 ± 20 anos), alta prevalência de pacientes em ventilação prolongada (média de 14,2 dias), alta taxa de traqueostomizados (43%) e alta pontuação no *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*.^(9,17)

Os indicadores de qualidade do índice f/V_T medido pelos dois métodos foram comparáveis com o desempenho citado em outros estudos.^(4,11,20) Merece menção o fato de que, independentemente de como é calculado, o índice exibiu um menor poder predictor para identificar os casos positivos/negativos (que passam

Tabela 1. Características gerais dos pacientes estudados (N = 109).^a

Variáveis	Resultados
Sexo masculino	60 (55)
Etnia não branca	53 (49)
Pacientes intubados	62 (57)
Pacientes traqueostomizados	47 (43)
Idade, anos	62 ± 20
Ventilação mecânica, dias	$14,2 \pm 12,9$
Escore APACHE II	$17,9 \pm 5,6$
Condições que precipitaram a admissão na UTI	
Sepse	23 (21,1)
Sepse pulmonar	22 (20,3)
Acidente vascular cerebral	21 (19,3)
DPOC	18 (16,5)
Miopatias agudas	10 (9,2)
Cirurgia abdominal	8 (7,3)
Insuficiência cardíaca	5 (4,6)
Síndrome do desconforto respiratório agudo	2 (1,8)

APACHE II: *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*. ^aValores expressos em n (%) ou em média $\pm$ dp.

Tabela 2. Mediana e quartis internos dos parâmetros utilizados no estudo.

Variáveis	Índice de respiração rápida e superficial medido por		p*
	Ventilômetro	Pressão de suporte	
f	29 (26-33)	27,0 (23,7-31,3)	< 0,001
V_E	9,6 (8,3-11,3)	9,6 (8,3-11,4)	0,132
V_T	0,34 (0,30-0,40)	0,36 (0,31-0,42)	< 0,001
f/V_T	86,3 (68,1-106,1)	75,9 (58,2-98,3)	< 0,001

f: frequência respiratória; V_E : volume minuto; e V_T : volume corrente. *Teste de Mann-Whitney.

Tabela 3. Indicadores de qualidade dos índices avaliados para prever o resultado do desmame.

Índices	PC	Sens	Esp	VPP	VPN	RV +	RV –
f/V _T (ventilômetro)	88,5	0,82	0,62	78,3	70,6	3,91	0,25
f/V _T (PSV)	80,1	0,80	0,65	76,9	71,2	4,40	0,24

PC: ponto de corte para o desfecho do desmame ventilatório (extraído da curva ROC); Sens: sensibilidade; Esp: especificidade; VPP: valor preditivo positivo; VPN: valor preditivo negativo; RV+: razão de verossimilhança positiva; RV–: razão de verossimilhança negativa; f/V_T: razão da frequência respiratória sobre o volume corrente; e PSV: pressão de suporte ventilatório.

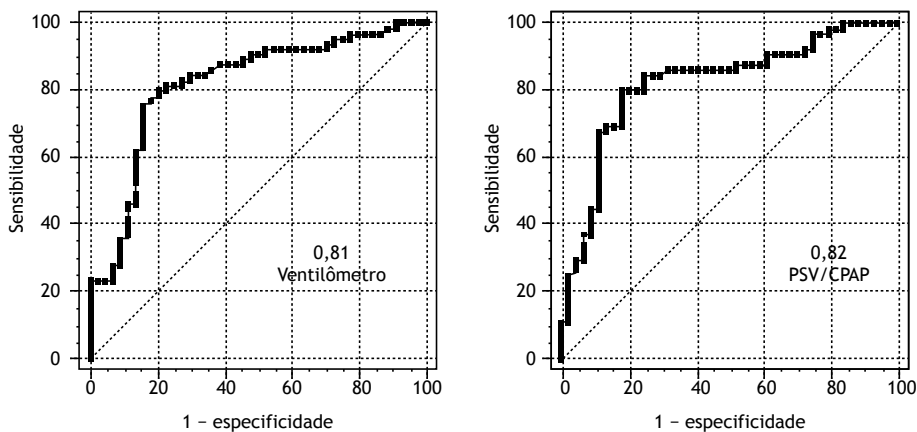


Figura 1. Área sob a curva ROC dos índices avaliados demonstrando ausência de diferença estatisticamente significativa no poder predictor do sucesso do desmame dos índices f/V_T calculados pelos dois métodos ($p = 0,935$; teste de Hanley & McNeil para comparações pareadas). PSV: pressão de suporte ventilatório; e CPAP: *continuous positive airway pressure* (pressão positiva contínua nas vias aéreas).

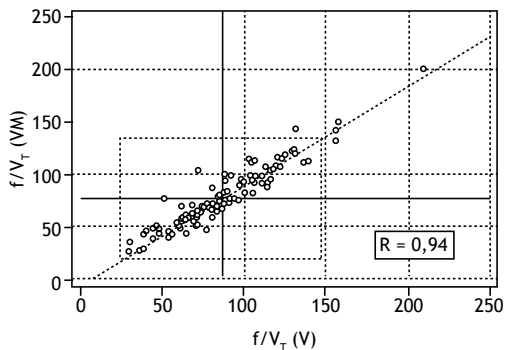


Figura 2. Correlação linear de Pearson entre os valores do índice f/V_T medido com o ventilômetro (V) e com os parâmetros da tela do ventilador mecânico (VM). f: frequência respiratória; e V_T: volume corrente.

no teste, mas que não conseguem ser desmamados), como pode ser depreendido pelos valores relativamente baixos da especificidade, do VPN e da RV–.

Com o avanço tecnológico da monitoração e dos modos ventilatórios, facilmente se obtêm dados em tempo real que permitem julgar a condição clínica do paciente em suporte ventilatório. Essa praticidade de obtenção direta dos dados do ventilador mecânico, como é o caso do índice f/V_T, encorajou estudos que compararam os valores obtidos com os dois métodos, sendo que diferenças significativas foram encontradas. (14,17,22,28-30) Nenhum desses estudos, entretanto, avaliou o desempenho do f/V_T calculado pelos dois métodos como um predictor de sucesso de desmame ventilatório.

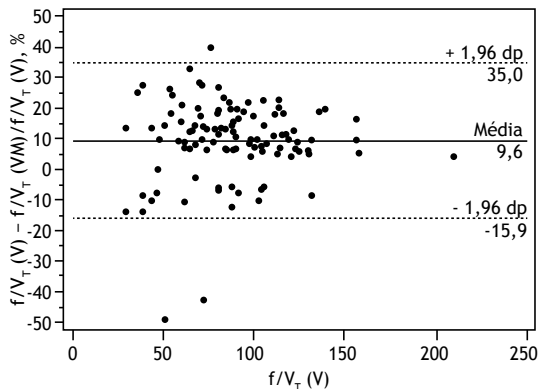


Figura 3. Disposição gráfica de Bland & Altman. Avaliação do coeficiente de variação intraobservador (11,16%) dos valores do índice f/V_T medido com o ventilômetro (V) e com os parâmetros da tela do ventilador mecânico (VM). f: frequência respiratória; e V_T: volume corrente.

No presente estudo, diferentemente das pesquisas citadas anteriormente, objetivamos comparar os dois parâmetros no que concerne à previsão do desfecho “desmame”. À semelhança dos relatos anteriores, as medianas dos parâmetros frequência respiratória, V_T e índice f/V_T obtidos pelos dois métodos apresentaram diferenças estatisticamente significativas. O que é mais relevante, entretanto, é que o índice f/V_T, quer calculado pelo método tradicional, quer pelo ventilador mecânico, mostrou um desempenho estatisticamente semelhante quando avaliado através da curva ROC (AUC de 0,81 vs. 0,82; $p = 0,19$). Além disso, a concordância — 0,94 (0,92-0,96) — e o coeficiente

de variação intraobservador (11,16%) encontrados situam-se dentro da faixa de recomendação de exames reprodutíveis e confiáveis.

Em contraste com o artigo original,⁽³⁾ no qual o ponto de corte relatado foi de 105 ciclos/l, o calculado através da curva ROC para o f/V_T medido por ventilômetro no presente estudo foi de 88,5 ciclos/l. Esse valor, quando o índice f/V_T foi medido pelo método alternativo (ventilador mecânico) foi ainda mais baixo (80,1 ciclos/l). Não encontramos uma explicação definitiva para essas diferenças, mas o problema pode ter decorrido, em parte, por conta das características das amostras estudadas.

É importante comentar que o TRE, considerado o padrão ouro para avaliar o sucesso do desmame e extubação, apresenta aproximadamente 85% de acurácia^(2,23,25,31) Assim, a utilização de índices, como a relação f/V_T , a Pímx, a *integrative weaning index*,

e o recente índice TIE, podem tornar o desfecho do desmame mais seguro, especialmente em pacientes com sabida dificuldade no desmame.^(4,11,13,24)

Como limitação do presente estudo, não foram avaliados a reprodutibilidade interobservador e a medida do índice f/V_T após o TRE. Entretanto, o objetivo central do estudo foi comparar principalmente as AUC das curvas ROC no que concerne ao seu poder predictor de sucesso de desmame, razão pela qual acreditamos que essa limitação tenha tido pouca influência sobre o resultado final.

Em conclusão, o índice f/V_T medido com o ventilador mecânico pode ser facilmente incorporado à prática clínica sem comprometer a precisão do resultado. Nosso estudo sugere, entretanto, que o ponto de corte quando essa prática é adotada deve ser mais baixo da ordem de 80 ciclos/l.

REFERÊNCIAS

- Teixeira C, Maccari JG, Vieira SR, Oliveira RP, Savi A, Machado AS, et al. Impact of a mechanical ventilation weaning protocol on the extubation failure rate in difficult-to-wean patients. *J Bras Pneumol.* 2012;38(3):364-71. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132012000300012>
- Epstein SK. Weaning from ventilatory support. *Curr Opin Crit Care.* 2009;15(1):36-43. <http://dx.doi.org/10.1097/MCC.0b013e3283220e07>
- Yang KL, Tobin MJ. A prospective study of indexes predicting the outcome of trials of weaning from mechanical ventilation. *N Engl J Med.* 1991;324(21):1445-50. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199105233242101>
- de Souza LC, Guimarães FS, Lugon JR. Evaluation of a new index of mechanical ventilation weaning: the timed inspiratory effort. *J Intensive Care Med.* 2015;30(1):37-43. <http://dx.doi.org/10.1177/0885066613483265>
- Barbas CS, Ísola AM, Farias AM, Cavalcanti AB, Gama AM, Duarte AC, et al. Brazilian recommendations of mechanical ventilation 2013. Part 2. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2014;26(3):215-39. <http://dx.doi.org/10.5935/0103-507X.20140034>
- Tanios MA, Nevins ML, Hendra KP, Cardinal P, Allan JE, Naumova EN, et al. A randomized, controlled trial of the role of weaning predictors in clinical decision making. *Crit Care Med.* 2006;34(10):2530-5. <http://dx.doi.org/10.1097/01.CCM.0000236546.98861.25>
- Conti G, Montini L, Pennisi MA, Cavaliere F, Arcangeli A, Bocci MG, et al. A prospective, blinded evaluation of indexes proposed to predict weaning from mechanical ventilation. *Intensive Care Med.* 2004;30(5):830-6. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-004-2230-8>
- Boles JM, Bion J, Connors A, Herridge M, Marsh B, Melot C, et al. Weaning from mechanical ventilation. *Eur Respir J.* 2007;29(5):1033-56. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00010206>
- Goldwasser R, Farias A, Freitas EE, Saddy F, Amado V, Okamoto V. Mechanical ventilation of weaning interruption [Article in Portuguese]. *J Bras Pneumol.* 2007;33 Suppl 2S:S128-36. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132007000800008>
- Tobin MJ, Jubran A. Meta-analysis under the spotlight: focused on a meta-analysis of ventilator weaning. *Crit Care Med.* 2008;36(1):1-7. <http://dx.doi.org/10.1097/01.CCM.0000297883.04634.11>
- Nemer SN, Barbas CS, Caldeira JB, Cárias TC, Santos RG, Almeida LC, et al. A new integrative weaning index of discontinuation from mechanical ventilation. *Crit Care.* 2009;13(5):R152. <http://dx.doi.org/10.1186/cc8051>
- Ko R, Ramos L, Chalela JA. Conventional weaning parameters do not predict extubation failure in neurocritical care patients. *Neurocrit Care.* 2009;10(3):269-73. <http://dx.doi.org/10.1007/s12028-008-9181-9>
- Souza LC, Guimarães FS, Lugon JR. The timed inspiratory effort: a promising index of mechanical ventilation weaning for patients with neurologic or neuromuscular diseases. *Respir Care.* 2015;60(2):231-8. <http://dx.doi.org/10.4187/respcare.03393>
- Santos Lde O, Borges MR, Figueiredo LC, Guedes CA, Vian BS, Kappaz K, et al. Comparison among three methods to measure the rapid shallow breathing index in patients submitted to weaning from mechanical ventilation [Article in Portuguese]. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2007;19(3):331-6.
- Shikora SA, Benotti PN, Johannigman JA. The oxygen cost of breathing may predict weaning from mechanical ventilation better than the respiratory rate to tidal volume ratio. *Arch Surg.* 1994;129(3):269-74. <http://dx.doi.org/10.1001/archsurg.1994.01420270045011>
- Tobin MJ, Jubran A. Weaning from mechanical ventilation. In: Tobin MJ, editor. *Principles and practice of mechanical ventilation.* 2nd ed. New York: McGraw Hill; 2006. p. 1185-220.
- Gonçalves EC, Silva EC, Basile Filho A, Auxiliadora-Martins M, Nicolini EA, Gastaldi AC. Low pressure support changes the rapid shallow breathing index (RSBI) in critically ill patients on mechanical ventilation. *Rev Bras Fisioter.* 2012;16(5):368-74. <http://dx.doi.org/10.1590/S1413-35552012005000037>
- Navalesi P, Frigerio P, Moretti MP, Sommariva M, Vesconi S, Baiardi P, et al. Rate of reintubation in mechanically ventilated neurosurgical and neurologic patients: evaluation of a systematic approach to weaning and extubation. *Crit Care Med.* 2008;36(11):2986-92. <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e31818b35f2>
- Namen AM, Ely EV, Tatter SB, Case LD, Lucia MA, Smith A, et al. Predictors of successful extubation in neurosurgical patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163(3 Pt 1):658-64. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.163.3.2003060>
- de Souza LC, da Silva CT Jr, Almeida JR, Lugon JR. Comparison of maximal inspiratory pressure, tracheal airway occlusion pressure, and its ratio in the prediction of weaning outcome: impact of the use of a digital vacuumeter and the unidirectional valve. *Respir Care.* 2012;57(8):1285-90. <http://dx.doi.org/10.4187/respcare.01489>
- de Souza LC, da Silva CT Jr, Lugon JR. Evaluation of the inspiratory pressure using a digital vacuumeter in mechanically ventilated patients: analysis of the time to achieve the inspiratory peak. *Respir Care.* 2012;57(2):257-62.
- Patel KN, Ganatra KD, Bates JH, Young MP. Variation in the rapid shallow breathing index associated with common measurement techniques and conditions. *Respir Care.* 2009;54(11):1462-6.
- Hanley JA, McNeil BJ. A method of comparing the areas under receiver operating characteristic curves derived from the same cases. *Radiology.* 1983;148(3):839-43. <http://dx.doi.org/10.1148/radiology.148.3.6878708>
- Nemer SN, Barbas CS. Predictive parameters for weaning from mechanical ventilation. *J Bras Pneumol.* 2011;37(5):669-79. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132011000500016>
- Alam M, Jones G, Kahl W, Kamath MV. Modeling the weaning of intensive care unit patients from mechanical ventilation: a review. *Crit Rev Biomed Eng.* 2014;42(1):25-61. <http://dx.doi.org/10.1615/CritRevBiomedEng.2014011124>
- Khan N, Brown A, Venkataraman ST. Predictors of extubation success

- and failure in mechanically ventilated infants and children. *Crit Care Med.* 1996;24(9):1568-79. <http://dx.doi.org/10.1097/00003246-199609000-00023>
27. Soo Hoo GW, Park L. Variations in the measurement of weaning parameters: a survey of respiratory therapists. *Chest.* 2002;121(6):1947-55. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.121.6.1947>
28. Kheir F, Myers L, Desai NR, Simeone F. The effect of flow trigger on rapid shallow breathing index measured through the ventilator. *J Intensive Care Med.* 2015;30(2):103-6. <http://dx.doi.org/10.1177/0885066613504538>
29. El-Khatib MF, Jamaledine GW, Khoury AR, Obeid MY. Effect of continuous positive airway pressure on the rapid shallow breathing index in patients following cardiac surgery. *Chest.* 2002;121(2):475-9. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.121.2.475>
30. El-Khatib MF, Zeineldine SM, Jamaledine GW. Effect of pressure support ventilation and positive end expiratory pressure on the rapid shallow breathing index in intensive care unit patients. *Intensive Care Med.* 2008;34(3):505-10. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-007-0939-x>
31. Ely EW, Baker AM, Dunagan DP, Burke HL, Smith AC, Kelly PT, et al. Effect on the duration of mechanical ventilation of identifying patients capable of breathing spontaneously. *N Engl J Med.* 1996;335(25):1864-9. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199612193352502>



Análise de custos de um teste de amplificação de ácido nucleico para o diagnóstico da tuberculose pulmonar sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde

Márcia Pinto¹, Anete Trajman^{2,3}, Ricardo Steffen², Aline Piovezan Entringer¹

1. Instituto de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
2. Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
3. Montreal Chest Institute, McGill University, Montreal (QC) Canada.

Recebido: 4 dezembro, 2014.

Aprovado: 14 julho, 2015.

Trabalho realizado no Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

RESUMO

Foram estimados os custos unitários de um teste molecular para *Mycobacterium tuberculosis* e resistência à rifampicina (Xpert MTB/RIF) e da baciloscopia sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS). Foi utilizado o método de custeio por atividade com a técnica de microcusto em laboratórios do SUS nas cidades do Rio de Janeiro e Manaus. As médias de custo unitário foram de R\$ 35,57 e R\$ 14,16 para Xpert MTB/RIF e baciloscopia, respectivamente. Os principais direcionadores de custo do Xpert MTB/RIF e da baciloscopia foram, respectivamente, insumos/reagentes e recursos humanos. Estes resultados podem contribuir com estudos futuros de custo-efetividade de novos testes e com o processo de tomada de decisão acerca da expansão da adoção do Xpert MTB/RIF no Brasil.

Descritores: Custos e análise de custo; Tuberculose; Técnicas de amplificação de ácido nucleico.

O Brasil está entre os 22 países com maior carga de tuberculose.⁽¹⁾ Um dos principais obstáculos para o controle da doença é o atraso no diagnóstico. A baciloscopia é o teste de rotina no Sistema Único de Saúde (SUS); porém, possui baixa sensibilidade.⁽²⁾ O Xpert® MTB/RIF (Cepheid; Sunnyvale, CA, EUA), realizado no sistema GeneXpert® (Cepheid), é um teste molecular rápido para a detecção do *Mycobacterium tuberculosis* e de seus mutantes resistentes à rifampicina.⁽³⁾ Em 2010, o Xpert® MTB/RIF foi recomendado pela Organização Mundial da Saúde para o diagnóstico inicial em pacientes com tuberculose e suspeita de multirresistência ou co-infecção pelo HIV.⁽⁴⁾ A acurácia do teste é elevada,⁽⁵⁾ e estudos demonstraram que é custo-efetivo⁽⁶⁻⁸⁾ em outros cenários. No Brasil, o Xpert® MTB/RIF foi aprovado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias em Saúde para sua incorporação no SUS em setembro de 2013.⁽⁹⁾

O objetivo do presente estudo foi estimar o custo unitário do Xpert® MTB/RIF, dado que ainda não dispõe de um valor de referência na tabela unificada Sigtap do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM (órtese, prótese e materiais) do SUS. Também intencionamos contribuir com informações que possam apoiar outras avaliações econômicas nesse campo.

Trata-se de um estudo descritivo, que conduziu uma avaliação econômica parcial para estimar o custo de

realização do Xpert® MTB/RIF e da baciloscopia (método Ziehl-Neelsen), sob a perspectiva do SUS, realizada em paralelo com um estudo piloto de implementação do uso de GeneXpert® para o diagnóstico de tuberculose pulmonar em dois municípios no Brasil.⁽¹⁰⁾ Foram selecionados dois laboratórios no município do Rio de Janeiro, vinculados à Secretaria Municipal de Saúde e Defesa Civil do Rio de Janeiro (SMSDC/RJ), e um laboratório em Manaus, vinculado à Secretaria de Estado de Saúde do Amazonas (SES/AM). Essa seleção ocorreu conforme a organização da rede de serviços de saúde, o nível de descentralização e o volume de produção. No Rio de Janeiro, o "laboratório 1" é uma policlínica com um volume médio de produção, e o "laboratório 2" é uma clínica da família com um volume pequeno de produção. Em Manaus, o laboratório selecionado ("laboratório 3") é responsável por 71% de todas as baciloscopias realizadas no município, sendo considerado de grande volume.

Foi utilizado o método de custeio por atividade com a técnica de microcusto, baseado nos procedimentos operacionais padrão da baciloscopia⁽²⁾ e do Xpert® MTB/RIF.⁽¹¹⁾ Os itens de custos selecionados foram os seguintes: custos administrativos (energia elétrica, água, limpeza e segurança); recursos humanos (RH), que incluiu treinamento (somente para o Xpert® MTB/RIF); insumos de laboratório; e equipamentos. O valor do cartucho do Xpert® MTB/RIF foi de R\$ 20,46 (US\$

Endereço para correspondência:

Márcia Pinto.
Avenida Rui Barbosa, 716. Flamengo, CEP 22250-020, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
Tel.: 55 21 2554-1915.
E-mail: mfpinto@gmail.com

Apoio financeiro: Este estudo recebeu apoio financeiro do Projeto Inovação para o Controle da Tuberculose (INco-TB), que é uma parceria entre o Programa Nacional de Controle da Tuberculose e a Fundação Ataulpho de Paiva, com financiamento da Fundação Bill e Melinda Gates. Os financiadores não influenciaram o conteúdo do presente estudo ou a decisão de publicá-lo. A responsabilidade pelo desenho, execução e opiniões aqui considerados é somente dos autores.

9,98)⁽¹²⁾ e o do sistema GeneXpert® foi de R\$ 34.850,00 (US\$ 17.000), preço de compra para o estudo de implementação.⁽¹⁰⁾ O Ministério da Saúde é isento de custos de impostos e de taxas de nacionalização para os cartuchos e GeneXpert®.

O cálculo do custo com RH do uso do Xpert® MTB/RIF foi realizado através de um estudo de tempos e movimentos em dois momentos para avaliar a curva de aprendizagem dos profissionais: o primeiro ocorreu quinze dias após a instalação do GeneXpert® no laboratório, tempo necessário para os profissionais se adequarem ao funcionamento do mesmo; e o segundo aconteceu três meses após a instalação do equipamento, quando os testes já eram realizados na rotina. Esse tempo foi considerado para o cálculo do custo com RH. A coleta de dados para estimar o custo da baciloscopia ocorreu em uma única etapa, por ser um procedimento bem estabelecido no SUS. Os custos administrativos referem-se à média trimestral das despesas das unidades de saúde onde os laboratórios estão localizados e foram rateados de acordo com a área física e por produção. A depreciação foi aplicada quando necessária, conforme a vida útil dos equipamentos.⁽¹³⁾ Custos com a calibração e a manutenção preventiva e corretiva do GeneXpert® foram considerados.⁽³⁾

Obtiveram-se os valores dos insumos junto às bases oficiais (Comprasnet, Banco de Preços em Saúde, SMSDC/RJ e SES/AM) e ao fabricante (Cepheid). O custo médio dos testes está apresentado em reais de 2012. A conversão usada para os custos dos cartuchos e do GeneXpert® foi de US\$ 1,00 = R\$ 2,05.

O estudo foi aprovado pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (nº 493/2011), pelo Comitê de Ética em Pesquisa da SMSDC/RJ (nº 445A/11) e pela Comissão de Ética em Pesquisa da Fundação de Medicina Tropical de Manaus Dr. Heitor Vieira Dourado em novembro de 2011.

Foi acompanhado o processo de produção de 230 baciloskopias e de 463 testes com Xpert® MTB/RIF. A redução do tempo médio de execução do Xpert® MTB/RIF foi de 30% entre a primeira (9,87 min) e a segunda observação (7,57 min). As maiores reduções foram observadas nos laboratórios 2 (54%) e 3 (35%). Nos laboratórios 1 e 2, o tempo médio de execução no segundo momento foi de 6,20 min (variação, 4,87-7,53 min) e de 4,30 min (variação, 3,53-5,07 min) no laboratório 3.

O custo médio do uso do Xpert® MTB/RIF foi de R\$ 35,57 (variação, R\$ 33,70-R\$ 39,40) e o da baciloscopia, de R\$ 14,16 (variação, R\$ 11,30-R\$ 21,00). Os principais direcionadores de custo do Xpert® MTB/RIF foram insumos e reagentes (62%), atribuídos principalmente ao valor do cartucho, enquanto, no caso da baciloscopia, esses foram o RH (58%). Houve uma grande variabilidade no custo de RH por município (Tabela 1). Portanto, o valor de duas baciloskopias, recomendadas pelo Programa Nacional de Controle da Tuberculose e requeridas para se atingir uma sensibilidade de 70%,⁽²⁾ representa 80% do valor de um teste Xpert® MTB/RIF, que apresenta 88% de sensibilidade.⁽⁵⁾

Durante o processo de coleta de dados, a produção de testes Xpert® MTB/RIF cresceu em relação à de baciloskopias de primeira amostra, especialmente no RJ. A carga horária dos profissionais não foi alterada, o que pode sugerir que a sua introdução representou um ganho de eficiência técnica na rotina dos laboratórios (Tabela 2).

O Xpert® MTB/RIF é considerado uma tecnologia promissora para o controle da tuberculose ao fornecer um resultado acurado, custo-efetivo e rápido.⁽⁵⁻⁸⁾ O presente estudo realizou uma avaliação econômica parcial, que descreve exclusivamente o custo da realização das duas tecnologias para o diagnóstico da tuberculose. Embora não tenhamos realizado uma avaliação econômica completa, os resultados aqui detalhados, juntamente com os dados de efetividade comparativa dos testes em condições de rotina nas mesmas cidades do estudo piloto,⁽¹⁰⁾ serviram de base para as estimativas das razões de custo-efetividade.⁽¹⁴⁾ Concluímos que o valor de duas baciloskopias, usualmente requeridas em caso de suspeita de tuberculose, se aproxima do valor de um teste Xpert® MTB/RIF, em 80%.

Uma das vantagens do presente estudo foi a sua realização em paralelo com o estudo de implementação do Xpert® MTB/RIF,⁽¹⁰⁾ que permitiu acompanhar a incorporação da nova tecnologia na utilização de recursos e no processo de aprendizagem dos profissionais de saúde no SUS. Uma pesquisa também estimou o custo do teste durante um estudo de implementação, com resultados entre R\$ 46,40 e R\$ 56,48 (US\$ 22,63 e US\$ 27,55), bem superiores aos nossos.⁽⁸⁾ Porém, o valor do cartucho foi superior ao utilizado no presente estudo (R\$ 39,77-US\$ 19,40). O valor acrescido pelos demais

Tabela 1. Custo unitário do Xpert® MTB/RIF e da baciloscopia nos laboratórios estudados, Rio de Janeiro e Manaus (em Reais, 2012).^a

Item de custo	Baciloscopia			Xpert® MTB/RIF		
	Lab 1	Lab 2	Lab 3	Lab 1	Lab 2	Lab 3
Recursos humanos	5,18	3,76	15,87	3,71	3,01	13,27
Insumos e reagentes	2,35	2,35	2,35	22,01	22,01	22,01
Equipamentos	1,34	0,85	0,97	4,07	3,96	2,42
Administrativos	2,51	2,81	2,14	4,18	4,03	2,04
Custo unitário	11,38	9,77	21,33	33,97	33,01	39,74

Lab: laboratório. ^aConversão usada para o cartucho e o GeneXpert®: US\$ 1,00 = R\$ 2,05 (2012).

Tabela 2. Quantidade média diária de testes Xpert® MTB/RIF e baciloskopias de primeira amostra produzidos nos laboratórios estudados, Rio de Janeiro e Manaus.

Unidade	Bacilosopia	Xpert® MTB/RIF	% de aumento
Laboratório 1	10	13	30
Laboratório 2	7	9	29
Laboratório 3	31	34	10

itens de custo foi similar. Outros estudos apresentaram valores que variaram entre R\$ 30,61 (US\$ 14,93) e R\$ 54,41 (US\$ 26,54).^(15,16) Ressalta-se que todas essas pesquisas foram realizadas em países com estruturas diferentes do SUS, o que limita a comparação.

A vantagem do custeio por atividade está na possibilidade de se observar uma quantidade significativa de testes, o que possibilita a identificação de um custo padrão e a realização de um inventário detalhado dos itens de custos. Porém, o método limita as possibilidades de generalização, devido às características de organização e ao funcionamento dos laboratórios estudados.

A redução do tempo de execução do teste entre as observações foi menor no laboratório 1, pois, durante o segundo momento de coleta, houve a substituição do técnico treinado por outro menos experiente. Para minimizar os efeitos desse evento, observamos uma maior quantidade de testes. Acredita-se que, com a incorporação do Xpert® MTB/RIF na rotina dos laboratórios, o tempo de execução diminua e a

produção aumente. Assim, será possível aumentar a eficiência técnica e reduzir o custo unitário.

Dentre as limitações do presente estudo está o valor médio salarial, que não reflete a realidade brasileira devido à diversidade de arranjos contratuais vigentes no país. Para minimizar essa diversidade, adotamos os salários dos profissionais vinculados ao estado do AM e ao município do Rio de Janeiro a partir de diferentes faixas salariais. Uma segunda limitação refere-se à área física dos laboratórios, utilizada para estimar o custo do metro quadrado. A estrutura física varia entre as unidades em termos de porte e localização; por isso, incluímos três laboratórios em dois estados com configurações extremamente diferenciadas.

Os resultados do presente estudo podem apoiar estudos de custo-efetividade e contribuir para o estabelecimento de um valor de referência na tabela Sigtap. Entretanto, como a adoção e a utilização de tecnologias são dinâmicas e os resultados do presente estudo se referem à fase inicial de incorporação do Xpert® MTB/RIF, é importante observar se haverá mudanças na sua utilização.

Em conclusão, o presente estudo teve como objetivo fornecer subsídios para que os gestores identifiquem os principais direcionadores de custo e possíveis ganhos de eficiência e efetividade com a adoção do Xpert® MTB/RIF. Sob este aspecto, pode contribuir tanto com as ações de programação quanto de planejamento destinadas ao controle da tuberculose nos municípios brasileiros.

REFERÊNCIAS

- Brasil. Ministério da Saúde. Secretária de Vigilância à Saúde. O controle da tuberculose no Brasil: avanços, inovações e desafios. Brasília: o Ministério. Boletim Epidemiológico. 2014;45(2):1-12.
- Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Manual nacional de vigilância laboratorial da tuberculose e outras micobactérias. Brasília: Ministério da Saúde; 2008.
- Cepheid. [homepage on the Internet] Sunnyvale (CA): Cepheid; [cited 2014 Dec 3] The New GeneXpert® System. New Systems. Same game-changing performance. Available from: <http://www.cepheidinternational.com/systems-and-software/genexpert-system>
- World Health Organization. [homepage on the Internet] Geneva: WHO; [cited 2014 Dec 3]. WHO endorses new rapid tuberculosis test. Available from: http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2010/tb_test_20101208/en/index.html
- Steingart KR, Sohn H, Schiller I, Kloda LA, Boehme CC, Pai M, et al. Xpert® MTB/RIF assay for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;1:CD009593. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.cd009593.pub2>
- Choi HM, Miele K, Dowdy D, Shah M. Cost-effectiveness of Xpert® MTB/RIF for diagnosing pulmonary tuberculosis in the United States. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2013;17(10):1328-35. <http://dx.doi.org/10.5588/ijtld.13.0095>
- Menzies NA, Cohen T, Lin HH, Murray M, Salomon JA. Population health impact and cost-effectiveness of tuberculosis diagnosis with Xpert MTB/RIF: a dynamic simulation and economic evaluation *PLoS Med*. 2012;9(11):e1001347 <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1001347>
- Vassal A, van Kampen S, Sohn H, Michael JS, John KR, den Boon S, et al. Rapid diagnosis of tuberculosis with the Xpert MTB/RIF assay in high burden countries: a cost-effectiveness analysis. *PLoS Med*. 2011;8(11):e1001120. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1001120>
- Brasil. Ministério da Saúde. Biblioteca Virtual em Saúde [homepage on the Internet]. Brasília: o Ministério; [cited 2014 Dec 3]. Portaria MS no. 48 de 10 de setembro de 2013. Available from: http://www.bvmsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sctie/2013/pt0048_10_09_2013.html
- Durovni B, Saraceni V, van den Hof S, Trajman A, Cordeiro-Santos M, Cavalcante S, et al. Impact of replacing smear microscopy with Xpert MTB/RIF for diagnosing tuberculosis in Brazil: a stepped-wedge cluster-randomized trial. *PLoS Med*. 2014;11(12):e1001766. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1001766>
- Cepheid. Manual Cepheid Rev C [CD-ROM]. Sunnyvale (CA): Cepheid; 2009.
- World Health Organization. [homepage on the Internet] Geneva: WHO; [cited 2013 Aug 4]. Tuberculosis Diagnostics - Xpert MTB/RIF Test. [Adobe Acrobat document, 2p.]. Available from: http://www.who.int/tb/publications/Xpert_factsheet.pdf
- Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência e Tecnologia. Departamento de Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes Metodológicas: estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2009.
- Fundação Ataúlfo de Paiva. Projeto Bill & Melinda Gates. Rio de Janeiro: a Fundação; [cited 2013 Ago 04]. Estudos econômicos da incorporação do teste molecular GeneXpert™ MTB/Rif para o diagnóstico de tuberculose pulmonar no Sistema Único de Saúde. [Adobe Acrobat document, 36p.]. Available from: http://www.fundacaoataulphodepaiva.com.br/2013/07/Relatorio-tecnico_25042013.pdf
- Shah M, Chihota V, Coetzee G, Churchyard G, Dorman SE. Comparison of laboratory costs of rapid molecular tests and conventional diagnostics for detection of tuberculosis and drug-resistant tuberculosis in South Africa. *BMC Infect Dis*. 2013;13:352. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2334-13-352>
- Meyer-Rath G, Schnippel K, Long L, MacLeod W, Sanne I, Stevens W, et al. The impact and cost of scaling up GeneXpert MTB/RIF in South Africa. *PLoS One*. 2012;7(5):e36966. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0036966>



Sono na unidade de terapia intensiva

Flávia Gabe Beltrami¹, Xuân-Lan Nguyen², Claire Pichereau³, Eric Maury³, Bernard Fleury⁴, Simone Fagundes^{1,5}

1. Programa de Pós-Graduação de Ciências Pneumológicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS) Brasil.
2. Unité de Somnologie et Fonction Respiratoire, Département de Physiologie Respiratoire et Sommeil, Hôpital Saint-Antoine, Paris, France.
3. Service de Réanimation Médicale, Hôpital Saint-Antoine, Paris, France.
4. Collège de Médecine des Hôpitaux de Paris, Département de Physiologie Respiratoire et Sommeil, Hôpital Saint-Antoine, Paris, France.
5. Programa de Residência em Pneumologia e em Medicina do Sono, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.

Recebido: 20 março, 2015.

Aprovado: 25 agosto, 2015.

Trabalho realizado no Programa de Pós-Graduação de Ciências Pneumológicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS) Brasil.

RESUMO

O sono de má qualidade é uma situação persistentemente descrita em UTIs. O sono nesse ambiente potencialmente hostil é caracterizado pela sua extrema fragmentação e arquitetura não convencional, com predomínio de fases leves e limitada quantidade de tempo nos estágios reparadores. Entre as causas da privação do sono na UTI estão fatores intrínsecos aos pacientes e à condição aguda de sua doença, assim como fatores relacionados ao ambiente da UTI e ao tratamento em curso, como o suporte ventilatório e a terapia medicamentosa. Embora as consequências da má qualidade do sono no processo de recuperação desses pacientes ainda sejam desconhecidas, ela parece influenciar os sistemas imune, metabólico, cardiovascular, respiratório e neurológico. Evidências sugerem que intervenções multifacetadas, focadas na minimização das perturbações do sono noturno, promovem melhora na qualidade do sono nesses pacientes. Este artigo revisa a literatura acerca do sono normal e do sono na UTI. Também analisa seus métodos de avaliação, as causas da má qualidade do sono, suas potenciais implicações no processo de recuperação de pacientes críticos e estratégias para sua promoção.

Descritores: Sono; Privação do sono; Unidades de terapia intensiva.

INTRODUÇÃO

A UTI é um ambiente de alta complexidade cujo funcionamento é tradicionalmente baseado em monitorização e vigilância constantes. Como resultado, aspectos físicos e técnicos da assistência ao paciente são priorizados, e alguns elementos humanizados do cuidado podem não ser considerados. O sono do paciente crítico é assunto de crescente interesse na literatura, e evidências demonstram que o sono na UTI é caracterizado pela sua baixa qualidade.⁽¹⁻³⁾ Embora existam importantes lacunas no conhecimento desse assunto, essa privação aguda do sono pode relacionar-se negativamente na recuperação desses pacientes.⁽¹⁻³⁾

O presente artigo fornece uma revisão da literatura acerca dos principais aspectos fisiológicos do sono normal e do conhecimento atual do sono de pacientes críticos.

SONO NORMAL

O sono pode ser definido como um estado de desligamento transitório e reversível do ambiente.⁽⁴⁾ Consiste em um processo ativo que envolve múltiplos e complexos mecanismos fisiológicos e comportamentais do sistema nervoso central (SNC). É essencial para o descanso, a reparação e a sobrevivência do indivíduo.⁽²⁾

Em sua condição normal, são identificados dois estados distintos: o sono *rapid eye movement* (REM), durante o qual ocorrem os movimentos rápidos dos olhos, e o sono *non-rapid eye movement* (NREM), durante o qual esses movimentos oculares não ocorrem.⁽⁵⁾ O sono REM é responsável por cerca de 25% do tempo total de sono (TTS) e é caracterizado por atividade cerebral rápida e de baixa amplitude, episódios de movimentos oculares rápidos, irregularidade respiratória e de frequência cardíaca, além de atonia e/ou hipotonia dos principais grupos musculares. É uma fase reparadora do sono com limiar excitatório variável. É nesse estágio que ocorrem os sonhos.^(4,5)

O sono NREM é dividido em três estágios (1, 2 e 3).⁽⁴⁾ A evolução do primeiro até o terceiro estágio refere-se ao aumento progressivo de ondas lentas no eletroencefalograma (EEG), à progressão da profundidade do sono e ao aumento progressivo do limiar de excitação. Assim, o estágio 3 é reconhecido por ser a fase de sono mais profunda, repousante, e com maior limiar de excitação. Também possui um papel importante em processos restaurativos, como a consolidação da memória. Já um aumento na quantidade do estágio 1 geralmente sugere fragmentação do sono por algum distúrbio deste.⁽⁴⁾

Em um indivíduo normal, o sono NREM e o sono REM alternam-se ciclicamente ao longo da noite. Tais ciclos

Endereço para correspondência:

Flávia Gabe Beltrami. Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos, 2350, Santa Cecília, CEP 90035-903, Porto Alegre, RS, Brasil.

Telefone: 55 51 3359-8241. Fax: 55 51 3359-8684. E-mail: flabeltrami@hotmail.com

Apoio financeiro: Flávia Gabe Beltrami recebeu Bolsa de Doutorado Sanduíche da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), Ministério da Educação (BEX 14493-13-6).

repetem-se a cada 90-110 min, com 5-6 ciclos por noite. Normalmente o sono NREM concentra-se na primeira parte da noite, enquanto o sono REM predomina na segunda.⁽⁴⁾ No entanto, a distribuição dos estágios do sono durante a noite pode ser alterada por vários fatores, como idade, ritmo circadiano, temperatura ambiente, ingestão de drogas ou determinadas doenças.

O sono é regulado por mecanismos circadianos e homeostáticos. O ritmo circadiano, ciclo de aproximadamente 24 h sobre o qual se baseia o ciclo biológico de quase todos os seres vivos, é regulado por um marcapasso interno originário no núcleo supraquiasmático do hipotálamo e ajuda a determinar o ciclo sono-vigília. Esse ciclo tende a ser sincronizado com as 24 h do dia por estímulos ambientais e, predominantemente, pela exposição à luminosidade. Pode ser facilmente interrompido num ambiente isento de turnos de claro/escuro. A melatonina, hormônio envolvido na regulação do ciclo sono-vigília, tem sua secreção regulada pelo ciclo circadiano. Com a função de promover o sono noturno, sua secreção é máxima no período da noite, quando há ausência de luz. Mecanismos homeostáticos também influenciam o ciclo sono-vigília, e seu funcionamento é semelhante ao do mecanismo da sede: quanto mais tempo o indivíduo está sem dormir, mais sonolento se torna. Esse mecanismo reforça a necessidade do sono independentemente de estímulos ambientais.⁽⁶⁾

MÉTODOS DE AVALIAÇÃO DO SONO

O estudo polissonográfico de noite inteira realizado em laboratório é o método padrão ouro para o diagnóstico dos distúrbios do sono.⁽⁷⁾ Ele possibilita o registro em polígrafo do EEG, do eletro-oculograma (EOG), da eletromiografia do mento e membros, das medidas do fluxo oronasal, do movimento toracoabdominal, do eletrocardiograma e da oximetria de pulso. Canais adicionais também podem estar disponíveis para o registro de outros parâmetros, tais como posição corpórea, medidas de pressão esofágica, ronco e derivações suplementares de EEG.

A caracterização de cada estágio do sono é baseada no padrão das ondas cerebrais, na atividade muscular do mento e no EOG. Essas variáveis são analisadas em períodos de 30 segundos, que são denominados “época”.

Sistemas portáteis abrangem uma série de dispositivos com diferentes níveis de complexidade para a avaliação do sono. Esses sistemas exigem menor habilidade técnica e apresentam menores custos se comparados à polissonografia (PSG) clássica, facilitando a difusão do exame. São principalmente utilizados no diagnóstico e no acompanhamento da síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS).⁽⁸⁾

Os métodos para a avaliação do sono são classificados pela Academia Americana de Medicina do Sono em quatro níveis, conforme seus respectivos níveis de resolução.⁽⁸⁾

Nível I: É a PSG padrão. Realiza o registro mínimo de sete parâmetros, incluindo EEG, EOG, eletromiografia

submentoniana, eletrocardiograma, fluxo aéreo oronasal, movimento respiratório e saturação da oxihemoglobina. É um exame realizado em laboratório com supervisão constante.

Nível II: Assim como a PSG padrão, realiza o registro mínimo de pelo menos sete parâmetros fisiológicos. É um exame portátil, geralmente realizado no domicílio e não supervisionado.

Nível III: Realiza o registro de pelo menos quatro canais. Como somente variáveis cardiorrespiratórias são avaliadas, não é possível a análise dos parâmetros do sono. É um sistema portátil modificado para o diagnóstico da SAOS.

Nível IV: Dispositivo mais simples. Realiza o registro de apenas um canal através de um oxímetro, podendo incluir a frequência cardíaca. Também não analisa os parâmetros do sono.

MÉTODOS DE AVALIAÇÃO DO SONO NA UTI

Embora a PSG seja considerada o método padrão ouro para a avaliação do sono,⁽⁷⁾ os custos de sua realização, bem como as dificuldades de ordem prática para sua realização, têm levado os pesquisadores a adotar outros métodos de avaliação do sono no paciente crítico.^(1,9)

Nesse contexto, métodos substitutivos têm sido utilizados, como a actigrafia e o índice bispectral (BIS).

O actígrafo é um sensor semelhante a um relógio de pulso que mede o nível de atividade física através de um acelerômetro. Ele distingue os períodos de sono e de vigília baseado na movimentação corporal. Embora tenha sido relatada uma concordância elevada entre a actigrafia e a PSG em indivíduos saudáveis na avaliação do sono,⁽¹⁰⁾ o único estudo que comparou seu uso com a PSG em pacientes críticos apresentou resultados desanimadores.⁽¹¹⁾ Não houve correlações significativas entre os dois métodos em relação a TTS, eficiência do sono ou número de despertares. A justificativa dos autores para as baixas sensibilidade e especificidade da actigrafia foi baseada no alto índice de imobilidade dessa população, que permaneceu no leito durante todo o período de registro, com poucas mudanças na posição corporal.⁽¹¹⁾

O BIS é um sistema de monitorização neurofisiológica utilizada principalmente para avaliar o grau de sedação durante procedimentos anestésicos. Ele analisa continuamente o EEG, fornecendo um valor numérico numa escala de 0 a 100. Valores maiores representam maiores graus de consciência. Ao contrário da actigrafia, o BIS possibilita o estudo da profundidade do sono (embora uma sobreposição de valores para um dado estágio possa levar a uma caracterização imprecisa da arquitetura do sono).⁽⁹⁾ Dificuldades descritas no seu uso têm sido o descolamento de eletrodos e artefatos de movimento.⁽⁹⁾ Embora o BIS possa revelar-se uma ferramenta promissora no estudo do sono em pacientes críticos, seu benefício nesse contexto ainda não foi estabelecido.^(2,9)

Instrumentos subjetivos de pesquisa também têm sido utilizados para avaliar o sono de pacientes críticos. Em comparação com aqueles que utilizaram PSG, os que utilizaram métodos subjetivos para a avaliação do sono avaliaram um maior número de pacientes e de intervenções, inclusive por períodos mais prolongados. Na prática, eles são os únicos meios possíveis de avaliar a eficácia de intervenções.⁽⁹⁾

Dentre os existentes, provavelmente o mais utilizado⁽²⁾ é o *Richards-Campbell Sleep Questionnaire* (RCSQ).⁽¹²⁾ O RCSQ foi validado contra a PSG em um estudo com 70 pacientes internados em UTI, obtendo uma correlação moderada.⁽¹²⁾ Ele avalia o sono a partir de cinco dimensões: profundidade, latência, fragmentação, tempo para retomada e qualidade do sono. As respostas são registradas em uma escala analógica visual de 100 mm, com escores mais altos representando um sono de maior qualidade. A utilização do RCSQ na UTI pode ser limitada pela existência de pacientes sedados ou ainda em delirium, diminuindo a amostra de pacientes em até 50%.⁽¹³⁾ Numa tentativa de aumentar sua aplicabilidade, um estudo que avaliou a concordância entre o RCSQ quando respondido por pacientes ou por enfermeiras demonstrou uma correlação apenas de leve a moderada, com enfermeiras tendendo a superestimar a qualidade do sono percebida pelos pacientes.⁽¹⁴⁾

Sleep in the Intensive Care Unit Questionnaire⁽¹⁵⁾ é um questionário de 27 itens que mede o sono em quatro dimensões: qualidade; fatores disruptivos causados pela equipe de cuidados; fatores disruptivos de origem ambiental; e sonolência diurna. Sua utilidade está na possibilidade de pontuar individualmente o papel de uma série de perturbações do sono decorrentes de fatores ambientais da UTI ou ainda da rotina de cuidados. Por isso, vem sendo utilizado nos estudos que implementam protocolos para promoção do sono.⁽¹⁶⁻¹⁸⁾

O SONO NA UTI

O sono de má qualidade é uma situação persistentemente descrita nas UTIs.^(1-3,15,19-22) Em um estudo que avaliou 57 pacientes em UTI por meio da PSG de 24 h, descreveu-se que a arquitetura do sono estava marcadamente alterada nessa população. Tais pacientes passavam a maior parte do sono (90% do TTS) em estágios superficiais (estágios NREM 1 e 2), com pouquíssima presença de sono profundo ou reparativo (estágios NREM 3 e REM).⁽²¹⁾ Nessa população, o TTS foi de 5 h, e 41% desse ocorreu durante o dia,⁽²¹⁾ demonstrando uma distorção do ritmo circadiano de sono. Além disso, foram observadas transições incomuns entre os estágios do sono e uma frequência elevada de despertares noturnos (média de 27 eventos/h). De maneira similar, foi demonstrado que pacientes criticamente enfermos experimentavam 41 ± 28 períodos de sono em 24 h, com períodos de sono de aproximadamente 15 ± 9 min, evidenciando uma marcada fragmentação desse processo.⁽²³⁾

Avaliações subjetivas do sono de pacientes críticos obtiveram resultados semelhantes. Descreveu-se que o sono desses pacientes era caracterizado por ser leve e com despertares frequentes e que, uma vez acordados, os pacientes tinham dificuldades para a retomada do sono.⁽²⁴⁾ Em outro estudo, pacientes classificaram sua qualidade de sono como ruim, obtendo uma média de 57,50 pontos (variação: 32,00-70,00) no RCSQ.⁽²¹⁾

Por sua vez, pacientes sobreviventes de internações em UTI descrevem que a incapacidade de dormir está entre as principais fontes de estresse⁽²⁵⁾ ou de más recordações durante a internação.⁽²⁶⁾ Em um estudo no qual 60 pacientes foram submetidos a uma entrevista telefônica de 6 a 12 meses após a alta da UTI, 50% desses relataram distúrbios do sono durante a internação na UTI, persistindo em um terço dos mesmos após a alta.⁽²⁷⁾

Tais resultados demonstram que não houve melhora no padrão do sono desde que estudos semelhantes foram publicados há mais de 10 anos.^(15,19,20) Como exemplos, em 1985, uma avaliação do sono de 9 pacientes no pós-operatório de cirurgia não cardíaca revelou que todos os pacientes apresentavam supressão grave ou completa de sono REM e NREM estágio 3.⁽¹⁹⁾ Em 1999, foi demonstrado que a qualidade do sono na UTI foi percebida como significativamente pior que no domicílio por todos os pacientes entrevistados ($p < 0,0001$).⁽¹⁵⁾

Em suma, estudos revelam deficiências qualitativas e quantitativas no sono de pacientes criticamente enfermos. A presença de uma extrema fragmentação do sono e de uma arquitetura não convencional é evidente, assim como o predomínio de fases leves e falta de estágios reparadores.^(1-3,22,28)

CAUSAS DE TRANSTORNOS DO SONO NA UTI

Vários fatores estão relacionados com a privação do sono em pacientes críticos. Esses incluem fatores ambientais, como ruído, luminosidade e atividades de cuidado; fatores intrínsecos relacionados ao paciente e à sua condição aguda de doença e/ou injúria; e ainda aqueles relacionados ao tratamento em curso, como o suporte ventilatório e a terapia medicamentosa.^(1,2,22,28) Apesar da identificação desses fatores, o papel exato de cada um deles no sono de pacientes críticos ainda é desconhecido.

Ruído

O ruído ambiental já foi descrito como o principal fator perturbador do sono,^(21,29) pontuando conversas de pessoal, alarmes de monitores e de bombas de infusão, telefones e televisão como as principais fontes.^(15,30)

Estima-se que o nível de ruído em uma UTI varia de 50 a 75 dB, com picos de até 85 dB,⁽³¹⁾ enquanto o recomendado pela Agência de Proteção Ambiental Americana são níveis máximos de ruído hospitalar de 45 dB durante o dia e de 35 dB durante a noite.⁽³²⁾ Esse nível de ruído é comparável ao de uma fábrica (80 dB) ou ainda ao de um escritório movimentado (70 dB).⁽³¹⁾

Surpreendentemente, apenas 10-30% dos despertares podem ser atribuídos ao ruído ambiental,^(23,29) ao contrário da hipótese tradicional de que o ruído seja um dos principais fatores disruptivos do sono na UTI. Embora picos de ruído fossem frequentes, somente 12% desses resultaram em despertares.⁽²⁹⁾

Luminosidade

Um estudo registrou atividades realizadas durante a noite na UTI enquanto fontes de luz estavam acesas. A atividade relacionada com a maior exposição à luz era a de se obter amostras laboratoriais; já a segunda atividade mais frequentemente registrada era “nenhuma”, sugerindo a falta de vigilância desse cuidado pela equipe de cuidadores.⁽³³⁾ Entretanto, pacientes relataram que a luz é menos prejudicial para seu sono do que as atividades assistenciais ou o ruído ambiental.^(15,30)

Sabendo que a luz desempenha um papel vital na sincronização do ritmo circadiano, foi avaliada a secreção noturna de melatonina em pacientes internados em UTI. Verificou-se que, independentemente dos níveis de luminosidade, a secreção de melatonina estava suprimida ou errática, sugerindo que outros fatores além do ciclo claro/escuro podem afetar o ritmo circadiano dessa população.⁽³⁴⁾

Atividades de cuidado ao paciente

Já foi constatado que atividades da enfermagem, como higiene oral e ocular, banho, troca de roupa de cama e cuidados com cateteres, eram geralmente realizadas entre 00:00 e 05:00 h,⁽³⁵⁾ resultando numa média de 51 intervenções por paciente por noite.⁽³⁵⁾ Além disso, em um estudo que avaliou os cuidados de enfermagem no turno da noite, foram registrados apenas 9 períodos ininterruptos de 2-3 h para o sono nas 147 noites avaliadas (6% do tempo total).⁽³⁶⁾ No entanto, já foi demonstrado que apenas 20% das atividades de assistência ao paciente resultavam em despertares, representando cerca de 7% das interrupções do sono nessa população.⁽²⁹⁾ Portanto, atividades assistenciais, apesar de frequentes, não parecem ser a principal fonte dos distúrbios do sono em pacientes em UTIs.⁽¹⁾

Fatores intrínsecos aos pacientes

Pacientes admitidos em UTIs podem apresentar doenças preexistentes que contribuem para a má qualidade do sono. Distúrbios pulmonares obstrutivos, como a asma e a DPOC, por exemplo, são comorbidades comuns e podem associar-se a fragmentação e baixa eficiência do sono, além de alterações da arquitetura.⁽²⁾ Pacientes com distúrbios neurológicos ou com insuficiência cardíaca sistólica grave frequentemente apresentam respiração noturna tipo Cheyne-Stokes, ocasionando fragmentação do sono, sonolência diurna excessiva, dispneia paroxística noturna ou ainda insônia.⁽²⁾ Finalmente, distúrbios do sono, como a apneia obstrutiva e a síndrome da obesidade e hipoventilação, podem levar a consequências graves

se não forem adequadamente tratados.⁽²⁾ Além disso, a própria injúria aguda responsável pela internação em UTIs pode ser um fator agressor do sono. Pacientes em pós-operatório imediato de grandes cirurgias apresentam redução ou ainda ausência de estágios profundos do sono (NREM estágio 3 e REM). Este achado é caracteristicamente seguido por um rebote de sono REM.⁽¹⁹⁾ No entanto, esse rebote pode estar ausente em pacientes utilizando medicações supressoras do sono REM, como analgésicos e benzodiazepínicos. Além disso, estudos que avaliaram diferentes perfis de pacientes internados em UTIs demonstraram alterações mais pronunciadas na secreção de melatonina do que em pares saudáveis, sugerindo pior qualidade de sono no primeiro grupo.^(37,38)

Por último, condições ligadas ao paciente podem contribuir para a má qualidade do sono. A presença de dor é uma queixa frequente de pacientes e pode relacionar-se à baixa qualidade do sono.⁽²⁵⁾ Estresse e ansiedade devido à falta de familiaridade com o ambiente da UTI, à incapacidade de comunicar-se ou de movimentar-se, ou ainda decorrentes da doença aguda são outros fatores que devem ser considerados.

Ventilação mecânica

Estudos demonstram que a ventilação mecânica (VM) relaciona-se com transtornos do sono.^(20,23) Aspectos da VM que contribuam para a fragmentação do sono incluem aumento do trabalho respiratório, anormalidades nas trocas gasosas e assincronias entre o paciente e o ventilador.^(1,2) Assim, comparativamente a pares não ventilados, pacientes sob VM apresentam sono mais fragmentado e de menor eficiência.⁽²⁰⁾ Outros fatores relacionados, tais como desconforto do tubo endotraqueal, aspiração, reposicionamentos frequentes e alarmes do ventilador, provavelmente também contribuem para a má qualidade do sono; no entanto, essas associações ainda não foram estudadas.^(2,31) Cabe salientar que a gravidade da doença e o uso de sedativos e analgésicos nessa população são possíveis fatores de confusão.⁽³¹⁾

Além dos elementos acima, evidências sugerem que o modo ventilatório também pode influenciar a qualidade do sono.^(39,40) Já foi observada maior fragmentação do sono durante a *pressure support ventilation* (PSV, ventilação com suporte pressórico) do que no modo assisto-controlado: 79 vs. 54 despertares e microdespertares/h.⁽³⁹⁾ Também já foi demonstrado que pacientes sob ventilação no modo *neurally adjusted ventilatory assist*, quando comparados àqueles sob ventilação em modo PSV, apresentaram uma maior proporção de sono REM — 16,5% (variação: 13-29%) vs. 4,5% (variação: 3-11%; $p = 0,001$) — e menor fragmentação do sono — 16 ± 9 vs. 40 ± 20 despertares e microdespertares/h; $p = 0,001$.⁽⁴⁰⁾ No entanto, um estudo que comparou o impacto de três modos de ventilação (assisto-controlado, PSV e SmartCare™) sobre a qualidade do sono em pacientes alertas e não sedados apresentou resultados conflitantes. Não

houve diferenças quanto a arquitetura, fragmentação e duração do sono entre os três modos.⁽⁴¹⁾

Medicações

Um número significativo de medicações comumente utilizadas na UTI pode alterar a quantidade e a qualidade do sono. Elas podem afetar o SNC diretamente, pela penetração na barreira hematoencefálica, ou ainda indiretamente, interferindo em uma condição médica ou psiquiátrica que resulta em alteração do sono. Podem ainda exercer um efeito igualmente perturbador quando retiradas abruptamente.⁽⁴²⁾ Embora a exata interação desses medicamentos com o sono seja difícil de ser estudada em pacientes críticos, seus efeitos em indivíduos saudáveis são bem descritos.^(42,43)

Sedativos

Os benzodiazepínicos melhoram a eficiência do sono por diminuir sua latência e o número de despertares, aumentando o TTS. No entanto, seu uso crônico está associado a superficialização do sono, com redução dos estados profundos e do sono REM. Sua suspensão abrupta está relacionada a um quadro de insônia rebote.⁽⁴²⁾ O propofol, utilizado principalmente para a sedação profunda, suprime o sono REM e relaciona-se à piora da qualidade do sono nessa população.^(1,2) Assim como os benzodiazepínicos, associa-se com delírium em pacientes críticos mesmo em baixas doses.⁽⁴²⁾ A dexmedetomidina, um novo agente α_2 -agonista, tem efeito sedativo, ansiolítico e analgésico com mínima depressão respiratória. Semelhanças com o sono natural na sedação induzida por essa droga foram observadas.⁽¹⁾ No entanto, estudos que avaliem precisamente sua influência no sono de pacientes críticos ainda são necessários.

Antipsicóticos

Os antipsicóticos são hoje a base farmacológica para o manejo de agitação e delírium na UTI. O haloperidol, o antipsicótico atípico mais utilizado, quando administrado em dose única a voluntários saudáveis, apresentou uma tendência de aumento da eficiência do sono, em especial da do sono NREM fase 2, com pouco efeito sobre o sono de ondas lentas.⁽⁴⁴⁾ A olanzapina e a risperidona parecem aumentar a eficiência e o TTS, com aumento do sono profundo.⁽⁴⁴⁾

Analgésicos

Os opioides são a base do tratamento para a dor e o desconforto de pacientes criticamente enfermos. Relacionam-se com a supressão do sono REM e o de ondas lentas, assim como com a fragmentação do sono, e podem induzir apneias centrais ou mesmo delírium.^(1,2) Mesmo anti-inflamatórios não esteroidais podem afetar negativamente o sono, aumentando despertares noturnos e diminuindo a eficiência do sono.⁽¹⁾ No entanto, deve ser enfatizado que essas medicações têm um papel significativo no conforto do paciente, e o equilíbrio na sua administração deve ser buscado.

Medicações cardiovasculares

Betabloqueadores podem ocasionar efeitos variáveis no sono, dependendo de sua capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica. Agentes mais lipossolúveis estão relacionados a uma maior perturbação do sono, podendo provocar pesadelos, insônia e supressão do sono REM.⁽⁴¹⁾ A amiodarona possui efeitos neurológicos em 20-40% dos pacientes, incluindo insônia e pesadelos.⁽¹⁾ Os inibidores da enzima conversora de angiotensina parecem não interferir no sono. Outros anti-hipertensivos, como antagonistas do cálcio, hidralazina, diuréticos e α_1 -antagonistas, não tiveram seus efeitos sobre o sono avaliados.⁽⁴²⁾ A noradrenalina, a adrenalina e a dopamina estão associadas com insônia e supressão do sono profundo e sono REM.⁽⁴²⁾

Medicações respiratórias

A estimulação do SNC causando agitação e insônia são efeitos adversos bem conhecidos dos beta-agonistas.⁽⁴²⁾ No entanto, o efeito final pode ser positivo caso haja redução dos sintomas respiratórios, comemorativos relacionados com a fragmentação do sono.^(1,2)

Miscelânea

Corticoides são frequentemente associados à insônia; porém, resultados conclusivos são ainda insuficientes.⁽⁴³⁾ Seu uso, no entanto, conforme o tipo e dosagem, pode associar-se a supressão do sono REM e a despertares noturnos.^(42,43)

Os antidepressivos tricíclicos podem suprimir o sono REM, mas aumentam o TTS e, em geral, podem melhorar a qualidade subjetiva do sono. Inibidores seletivos da recaptção da serotonina diminuem de forma menos potente o sono REM, mas reduzem o TTS e podem associar-se a insônia e sedação diurna.^(42,43)

POTENCIAIS CONSEQUÊNCIAS DOS DISTÚRBIOS DO SONO NA UTI

Consequências cardiovasculares

A relação entre a privação crônica do sono e o aumento da morbidade e da mortalidade cardiovascular já está bem documentada. Na Alemanha, um estudo de coorte revelou que indivíduos que dormiam menos de 6 h por noite apresentavam um risco relativo (RR) de 1,11 (IC95%: 0,97-1,27) para desenvolvimento de doença cardiovascular e de 1,19 (IC95%: 1,00-1,40) para doença arterial coronariana. Aqueles que dormiam menos de 6 h por noite e tinham baixa qualidade do sono ainda apresentavam um incremento maior de 60% desses riscos.⁽⁴⁵⁾ Uma revisão sistemática com 474.684 participantes revelou que indivíduos cronicamente privados de sono têm aumento do risco de desenvolvimento de e morte por doença arterial coronariana (RR = 1,48; IC95%: 1,22-1,80; $p < 0,0001$) e por acidente vascular encefálico (RR = 1,15; IC95%: 1,00-1,31; $p = 0,047$).⁽⁴⁶⁾ Apesar dessas evidências, não está estabelecido se a privação do sono

na UTI contribui para a mortalidade cardiovascular nessa população.

Consequências ventilatórias

Estudos em pacientes fora do ambiente da UTI demonstraram que mesmo curtos períodos de privação do sono podem provocar alterações respiratórias. Depois de uma noite sem dormir, indivíduos saudáveis apresentaram declínio discreto, embora significativo, na CVF e na ventilação voluntária máxima.⁽⁴⁷⁾ Um estudo realizado com pacientes com DPOC estável apresentou alterações similares.⁽⁴⁸⁾

Embora também se acreditasse que a privação de sono pudesse reduzir a resposta ventilatória à hipercapnia,^(47,49) levando a hipoventilação, já foi demonstrado que a privação do sono não alterou o controle respiratório em indivíduos saudáveis.⁽⁵⁰⁾ Estudos em pacientes críticos ainda não foram realizados.

Consequências metabólicas

Evidências de um efeito modulador do sono no sistema metabólico têm sido descritas nas últimas décadas. Particularmente, a tolerância à glicose, o padrão de liberação de insulina ao longo das 24 h e a secreção de hormônios contrarreguladores (como o hormônio do crescimento e o cortisol), assim como aqueles envolvidos na regulação do apetite (como a leptina e a grelina), são, pelo menos em parte, dependentes da duração e da qualidade do sono.^(51,52) Tais achados, no entanto, são baseados principalmente em coortes epidemiológicas que avaliaram a privação crônica do sono ou ainda em modelos de fragmentação do sono de indivíduos com SAOS, não permitindo, ainda, a extrapolação desses achados no contexto agudo do paciente crítico.^(51,52)

Consequências no sistema imune

É senso comum a ideia de que a privação do sono aumenta o risco de um indivíduo apresentar uma infecção ou doença e, inversamente, de que o sono é vital para a recuperação da saúde.⁽²⁾ Um modelo murino projetado para explorar os efeitos da perda do sono sobre a imunidade e as defesas do hospedeiro demonstrou que a privação de crônica do sono levou a caquexia e morte dos animais por septicemia por germes oportunistas em 27 dias.⁽⁵³⁾

Estudos em indivíduos saudáveis demonstraram que a privação do sono leva a alterações das funções imunológicas de linfócitos, células polimorfonucleares e células *natural killers*.^(2,28,31) Além disso, citocinas inflamatórias (como IL-1, IL-6 e TNF), conhecidas por causarem disfunção endotelial e aumento da resistência insulínica, também estão aumentadas na privação do sono,^(2,28,31) podendo ampliar o impacto fisiológico da seps.

Delirium

Delirium é um estado confusional agudo comum no paciente crítico, acometendo até 80% dos pacientes em VM.⁽⁵⁴⁾ Está relacionado com maior mortalidade,

maior tempo e custos de internação hospitalar e, ainda, piora cognitiva.^(2,54) Sabendo que tanto o delirium como a privação do sono são achados comuns que muitas vezes coexistem no paciente crítico, uma relação entre esses transtornos foi hipotetizada.^(2,55,56) No entanto, se essa é uma relação de causa e efeito ou simplesmente uma associação resultante de mecanismos compartilhados é ainda uma questão a ser determinada. Uma análise de 223 pacientes críticos não demonstrou uma associação entre a percepção diária de qualidade do sono e a transição para delirium. No entanto, naqueles pacientes submetidos à VM, o uso de sedativos (benzodiazepínicos e/ou opioides) foi fortemente associado à transição, nas 24 h seguintes, para um estado de delirium.⁽⁵⁶⁾

AÇÕES PARA PROMOÇÃO DO SONO NA UTI

Os mecanismos relacionados aos transtornos e à arquitetura anormal do sono na UTI ainda não são completamente entendidos. Embora fatores como ruído e atividades assistenciais fossem classicamente ranqueados como as principais causas de perturbação do sono em pacientes críticos, já foi visto que esses correspondem a apenas 37% dos despertares na UTI.⁽²⁹⁾ Assim, abordagens individuais desses fatores não devem afetar significativamente a privação do sono na UTI.⁽²⁸⁾

Evidências sugerem que a promoção do sono na UTI seja alcançada via intervenções multifacetadas, focadas na minimização multifatorial das perturbações do sono noturno e na manutenção dos ciclos sono-vigília.^(1,3,22,28) Destacam-se, assim, quatro principais abordagens: controle dos níveis de ruído e de luminosidade noturnos, melhoria do conforto do paciente e organização das atividades assistenciais possibilitando períodos ininterruptos de sono.^(1,2,28,31) A redução do ruído pode ser obtida através de ajustes dos alarmes de monitores e de ventiladores, diminuição do volume da campanha telefônica, fechamento de portas, minimização de conversas e oferta de tampões de ouvido.^(16-18,57-60) Níveis de luz podem ser reduzidos através da diminuição da luminosidade nos quartos e adjacências e do oferecimento de máscaras para olhos.^(16-18,57-60) As melhorias no conforto do paciente incluem ajustes na VM, otimizando a sincronia paciente-ventilador^(39,40); alívio adequado da dor^(17,18,57,58); técnicas de relaxamento, como massagem, musicoterapia e escuta de sons do oceano^(1,2,60); e ainda administração de fármacos quando necessário, como zolpidem, haloperidol⁽¹⁸⁾ ou ainda melatonina.^(1,22,59) Atividades assistenciais, como realização de exames e coleta de sangue, cuidados de higiene e administração de medicamentos, devem ser planejados para evitar interrupções desnecessárias do sono.^(16-18,57,58)

Com o intuito de avaliar o impacto dessas medidas na promoção do sono, estudos têm investigado o impacto dessas intervenções. Um protocolo foi desenvolvido para limitar as atividades noturnas de enfermagem visando diminuir as interrupções do sono dos pacientes. Não

houve melhoria significativa no grupo intervenção. No entanto, pacientes naquele grupo eram mais velhos e relatavam o uso mais frequente de medicações para dormir que os do grupo controle.⁽⁵⁸⁾ Um estudo semelhante implantou um protocolo para reduzir o nível de ruído e de luminosidade noturnos, além de modificar a rotina de cuidados dos pacientes. Foi demonstrado que o nível médio de ruído foi significativamente reduzido, assim como o ruído percebido pelos pacientes. Houve também uma redução da interrupção do sono por fatores ambientais, assim como melhora da qualidade global do sono e da sua eficiência no grupo intervenção.⁽¹⁶⁾ Já outro grupo de autores, instituindo medidas para promoção do sono, obteve diminuição dos níveis de luz e de ruído durante o período da noite. Houve uma consequente melhora no índice de eficiência do sono e no número de despertares relacionados à equipe de cuidados em relação ao grupo controle. Também houve uma queda na incidência de delirium naquela população.⁽¹⁷⁾ Um ensaio clínico randomizado que implementou medidas para a redução das perturbações ambientais e uso de musicoterapia⁽⁶⁰⁾ obteve melhoras significativas do sono através dos diferentes domínios do RCSQ no grupo intervenção. Entretanto, não houve diferenças nas medidas urinárias de cortisol e melatonina entre os grupos.

Um estudo que, além do protocolo tradicional, instituiu medidas farmacológicas para a promoção do sono obteve melhoria significativa no nível de ruído noturno percebido e na incidência de delirium. Não houve diferença na qualidade percebida do sono.⁽¹⁸⁾ Um ensaio randomizado que também utilizou medidas farmacológicas (melatonina)⁽⁵⁹⁾ não pôde comparar adequadamente os resultados polissonográficos entre

os dois grupos, já que mais da metade dos exames não puderam ser decodificados por apresentarem padrões de sono não interpretáveis.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O sono do paciente crítico é caracterizado por interrupções frequentes, alterações do ritmo circadiano e baixa qualidade, com redução dos estágios profundos e reparadores.

Esses distúrbios do sono parecem ser causados por fatores ligados a própria UTI, como a rotina de cuidados e estímulos ambientais; a fatores intrínsecos do paciente e à sua condição aguda; e ainda àqueles relacionados ao tratamento em curso, como a VM. No entanto, ainda não há uma compreensão exata da patogênese dos distúrbios de sono nessa população, assim como não há conhecimento da contribuição relativa das potenciais fontes de perturbação do sono. Além disso, embora as consequências da má qualidade do sono possam influenciar uma série de processos metabólicos e regulatórios do organismo, o impacto da privação do sono sobre certos desfechos, como desmame da VM, tempo de permanência na UTI, morbidade e mortalidade hospitalar, ainda são desconhecidos.

Por último, embora protocolos para a promoção do sono na UTI venham sendo recentemente implantados e estudados, ainda não está definido o quanto do sono pode ser melhorado nesses pacientes, nem quais são as melhores estratégias para sua promoção. Enquanto todos esses questionamentos não forem respondidos, parece adequado oferecer aos pacientes condições para um sono reparador quando tal objetivo puder ser alcançado de forma segura.

REFERÊNCIAS

1. Pulak LM, Jensen L. Sleep in the Intensive Care Unit: A Review. *J Intensive Care Med*. 2014 Jun 10. pii: 0885066614538749. <http://dx.doi.org/10.1177/0885066614538749>
2. Kamdar BB, Needham DM, Collop NA. Sleep deprivation in critical illness: its role in physical and psychological recovery. *J Intensive Care Med*. 2012;27(2):97-111. <http://dx.doi.org/10.1177/0885066610394322>
3. Frieze RS. Sleep and recovery from critical illness and injury: a review of theory, current practice, and future directions. *Crit Care Med*. 2008;36(3):697-705. <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0B013E3181643F29>
4. Carskadon MA, Dement WC. Normal Human Sleep: An Overview. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, editors. *Principles and Practice of Sleep Medicine*. 5th ed. St. Louis: Elsevier Saunders; 2011. p. 16-26. <http://dx.doi.org/10.1016/B978-1-4160-6645-3.00002-5>
5. Berry RB, Brooks R, Gamaldo CE, Harding SM, Marcus CL, Vaughn BV, et al. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications, Version 2.0. Darien (IL): American Academy of Sleep Medicine; 2012.
6. Brzezinski A. Melatonin in humans. *N Engl J Med*. 1997;336(3):186-95. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199701163360306>
7. 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.
8. Chesson AL Jr, Berry RB, Pack A; American Academy of Sleep Medicine; American Thoracic Society; American College of Chest Physicians. Practice parameters for the use of portable monitoring devices in the investigation of suspected obstructive sleep apnea in adults. *Sleep*. 2003;26(7):907-13.
9. Bourne RS, Minelli C, Mills GH, Kandler R. Clinical review: Sleep measurement in critical care patients: research and clinical implications. *Crit Care*. 2007;11(4):226. <http://dx.doi.org/10.1186/cc5966>
10. Sadeh A, Hauri PJ, Kripke DF, Lavie P. The role of actigraphy in the evaluation of sleep disorders. *Sleep*. 1995;18(4):288-302.
11. Beecroft JM, Ward M, Younes M, Crobach S, Smith O, Hanly PJ. Sleep monitoring in the intensive care unit: comparison of nurse assessment, actigraphy and polysomnography. *Intensive Care Med*. 2008;34(11):2076-83. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-008-1180-y>
12. Richards KC, O'Sullivan PS, Phillips RL. Measurement of sleep in critically ill patients. *J Nurs Meas*. 2000;8(2):131-44.
13. Frisk U, Nordström G. Patients' sleep in an intensive care unit - patients' and nurses' perception. *Intensive Crit Care Nurs*. 2003;19(6):342-9. [http://dx.doi.org/10.1016/S0964-3397\(03\)00076-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0964-3397(03)00076-4)
14. Kamdar BB, Shah PA, King LM, Kho ME, Zhou X, Colantuoni E, et al. Patient-nurse interrater reliability and agreement of the Richards-Campbell sleep questionnaire. *Am J Crit Care*. 2012;21(4):261-9. <http://dx.doi.org/10.4037/ajcc2012111>
15. Freedman NS, Kotzer N, Schwab RJ. Patient perception of sleep quality and etiology of sleep disruption in the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159(4 Pt 1):1155-62. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrcrm.159.4.9806141>
16. Li SY, Wang TJ, Vivienne Wu SF, Liang SY, Tung HH. Efficacy of controlling night-time noise and activities to improve patients' sleep quality in a surgical intensive care unit. *J Clin Nurs*. 2011;20(3-4):396-407. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2702.2010.03507.x>
17. Patel J, Baldwin J, Bunting P, Laha S. The effect of a multicomponent multidisciplinary bundle of interventions on sleep and delirium in medical and surgical intensive care patients. *Anaesthesia*.

- 2014;69(6):540-9. <http://dx.doi.org/10.1111/anae.12638>
18. Kamdar BB, King LM, Collop NA, Sakamuri S, Colantuoni E, Neufeld KJ, et al. The effect of a quality improvement intervention on perceived sleep quality and cognition in a medical ICU. *Crit Care Med*. 2013;41(3):800-9. <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e3182746442>
 19. Aurell J, Elmquist D. Sleep in the surgical intensive care unit: continuous polygraphic recording of sleep in nine patients receiving postoperative care. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1985;290(6474):1029-32. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.290.6474.1029>
 20. Cooper AB, Thornley KS, Young GB, Slutsky AS, Stewart TE, Hanly PJ. Sleep in critically ill patients requiring mechanical ventilation. *Chest*. 2000;117(3):809-18. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.117.3.809>
 21. Elliott R, McKinley S, Cistulli P, Fien M. Characterisation of sleep in intensive care using 24-hour polysomnography: an observational study. *Crit Care*. 2013;17(2):R46. <http://dx.doi.org/10.1186/cc12565>
 22. Pisani MA, Friesse RS, Gehlbach BK, Schwab RJ, Weinhouse GL, Jones SF. Sleep in the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191(7):731-8. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201411-2099CI>
 23. Freedman NS, Gazendam J, Levan L, Pack AI, Schwab RJ. Abnormal sleep/wake cycles and the effect of environmental noise on sleep disruption in the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(2):451-7. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.163.2.9912128>
 24. Nicolás A, Aizpitarte E, Iruarrizaga A, Vázquez M, Margall A, Asiain C. Perception of night-time sleep by surgical patients in an intensive care unit. *Nurs Crit Care*. 2008;13(1):25-33. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1478-5153.2007.00255.x>
 25. Novaes MA, Knobel E, Bork AM, Pavão OF, Nogueira-Martins LA, Ferraz MB. Stressors in ICU: perception of the patient, relatives and health care team. *Intensive Care Med*. 1999;25(12):1421-6. <http://dx.doi.org/10.1007/s001340051091>
 26. Chahraoui K, Laurent A, Bloy A, Quenot JP. Psychological experience of patients 3 months after a stay in the intensive care unit: A descriptive and qualitative study. *J Crit Care*. 2015;30(3):599-605. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrc.2015.02.016>
 27. Franck L, Tourtier JP, Libert N, Grasser L, Auroy Y. How did you sleep in the ICU? *Crit Care Lond Engl*. 2011;15(2):408. <http://dx.doi.org/10.1186/cc10042>
 28. Hardin KA. Sleep in the ICU: potential mechanisms and clinical implications. *Chest*. 2009;136(1):284-94. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.08-1546>
 29. Gabor JY, Cooper AB, Crombach SA, Lee B, Kadikar N, Bettger HE, et al. Contribution of the intensive care unit environment to sleep disruption in mechanically ventilated patients and healthy subjects. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(5):708-15. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.2201090>
 30. Bihari S, Doug McEvoy R, Matheson E, Kim S, Woodman RJ, Bersten AD. Factors affecting sleep quality of patients in intensive care unit. *J Clin Sleep Med*. 2012;8(3):301-7. <http://dx.doi.org/10.5664/jcsnm.1920>
 31. Parthasarathy S, Tobin MJ. Sleep in the intensive care unit. *Intensive Care Med*. 2004;30(2):197-206. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-003-2030-6>
 32. Information on levels of environmental noise requisite to protect public health and welfare with an adequate margin of safety. Arlington (VA): Environmental Protection Agency Office of Noise Abatement and Control; 1974 Mar. Report No.: 550/9-74-004.
 33. Dunn H, Anderson MA, Hill PD. Nighttime lighting in intensive care units. *Crit Care Nurse*. 2010;30(3):31-7. <http://dx.doi.org/10.4037/ccn2010342>
 34. Perras B, Meier M, Dodt C. Light and darkness fail to regulate melatonin release in critically ill humans. *Intensive Care Med*. 2007;33(11):1954-8. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-007-0769-x>
 35. Celik S, Oztekin D, Akyolcu N, İşsever H. Sleep disturbance: the patient care activities applied at the night shift in the intensive care unit. *J Clin Nurs*. 2005;14(1):102-6. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2702.2004.01010.x>
 36. Tamburri LM, DiBrienza R, Zozula R, Redeker NS. Nocturnal care interactions with patients in critical care units. *Am J Crit Care*. 2004;13(2):102-12; quiz 114-5.
 37. Mundt G, Delle-Karh G, Koreny M, Zehetgruber M, Steindl-Munda P, Markt V, et al. Impaired circadian rhythm of melatonin secretion in sedated critically ill patients with severe sepsis. *Crit Care Med*. 2002;30(3):536-40. <http://dx.doi.org/10.1097/00003246-200203000-00007>
 38. Seifman MA, Gomes K, Nguyen PN, Bailey M, Rosenfeld JV, Cooper DJ, et al. Measurement of serum melatonin in intensive care unit patients: changes in traumatic brain injury, trauma, and medical conditions. *Front Neurol*. 2014;5:237. <http://dx.doi.org/10.3389/fneur.2014.00237>
 39. Parthasarathy S, Tobin MJ. Effect of ventilator mode on sleep quality in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(11):1423-9. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200209-999OC>
 40. Delisle S, Ouellet P, Bellemare P, Tétrault JP, Arsenault P. Sleep quality in mechanically ventilated patients: comparison between NAVA and PSV modes. *Ann Intensive Care*. 2011;1(1):42. <http://dx.doi.org/10.1186/2110-5820-1-42>
 41. Cabello B, Thille AW, Drouot X, Galia F, Mancebo J, d'Ortho MP, et al. Sleep quality in mechanically ventilated patients: comparison of three ventilatory modes. *Crit Care Med*. 2008;36(6):1749-55. <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181743f41>
 42. Weinhouse GL. Pharmacology I: effects on sleep of commonly used ICU medications. *Crit Care Clin*. 2008;24(3):477-91, vi. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccc.2008.02.008>
 43. Schweitzer PK. Drugs That Disturb Sleep and Wakefulness. Kryger MH, Roth T, Dement WC, editors. *Principles and Practice of Sleep Medicine*. 5th ed. St. Louis: Elsevier Saunders; 2011. p. 542-60. <http://dx.doi.org/10.1016/b978-1-4160-6645-3.00046-3>
 44. Giménez S, Clos S, Romero S, Grasa E, Morte A, Barbanj MJ. Effects of olanzapine, risperidone and haloperidol on sleep after a single oral morning dose in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl)*. 2007;190(4):507-16. <http://dx.doi.org/10.1007/s00213-006-0633-7>
 45. Hoevenaer-Blom PM, Spijkerman AM, Kromhout D, van den Berg JF, Verschuren WM. Sleep duration and sleep quality in relation to 12-year cardiovascular disease incidence: the MORGEN study. *Sleep*. 2011;34(11):1487-92. <http://dx.doi.org/10.5665/sleep.1382>
 46. Cappuccio FP, Cooper D, D'Elia L, Strazzullo P, Miller MA. Sleep duration predicts cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Eur Heart J*. 2011;32(12):1484-92. <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehr007>
 47. Cooper KR, Phillips BA. Effect of short-term sleep loss on breathing. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*. 1982;53(4):855-8.
 48. Phillips BA, Cooper KR, Burke TV. The effect of sleep loss on breathing in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest*. 1987;91(1):29-32. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.91.1.29>
 49. White DP, Douglas NJ, Pickett CK, Zwillich CW, Weil JV. Sleep deprivation and the control of ventilation. *Am Rev Respir Dis*. 1983;128(6):984-6.
 50. Spengler CM, Shea SA. Sleep deprivation per se does not decrease the hypercapnic ventilatory response in humans. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(4 Pt 1):1124-8. Erratum in: *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(7):1005. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.161.4.9906026>
 51. Morselli LL, Guyon A, Spiegel K. Sleep and metabolic function. *Pflügers Arch*. 2012;463(1):139-60. <http://dx.doi.org/10.1007/s00424-011-1053-z>
 52. Mesarwi O, Polak J, Jun J, Polotsky VY. Sleep disorders and the development of insulin resistance and obesity. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2013;42(3):617-34. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ecl.2013.05.001>
 53. Everson CA. Sustained sleep deprivation impairs host defense. *Am J Physiol*. 1993;265(5 Pt 2):R1148-54.
 54. Ely EW, Shintani A, Truman B, Speroff T, Gordon SM, Harrell FE Jr, et al. Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *JAMA*. 2004;291(14):1753-62. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.291.14.1753>
 55. Figueroa-Ramos MI, Arroyo-Novoa CM, Lee KA, Padilla G, Puntillo KA. Sleep and delirium in ICU patients: a review of mechanisms and manifestations. *Intensive Care Med*. 2009;35(5):781-95. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-009-1397-4>
 56. Kamdar BB, Niessen T, Colantuoni E, King LM, Neufeld KJ, Bienvenu OJ, et al. Delirium transitions in the medical ICU: exploring the role of sleep quality and other factors. *Crit Care Med*. 2015;43(1):135-41. <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0000000000000610>
 57. Maidl CA, Leske JS, Garcia AE. The influence of "quiet time" for patients in critical care. *Clin Nurs Res*. 2014;23(5):544-59. <http://dx.doi.org/10.1177/1054773813493000>
 58. Faraklas I, Holt B, Tran S, Lin H, Saffie J, Cochran A. Impact of a nursing-driven sleep hygiene protocol on sleep quality. *J Burn Care Res*. 2013;34(2):249-54. <http://dx.doi.org/10.1097/BCR.0b013e318283d175>
 59. Foreman B, Westwood AJ, Claassen J, Bazil CW. Sleep in the neurological intensive care unit: feasibility of quantifying sleep after melatonin supplementation with environmental light and noise reduction. *J Clin Neurophysiol*. 2015;32(1):66-74. <http://dx.doi.org/10.1097/WNP.0000000000000110>
 60. Hu RF, Jiang XY, Hegadoren KM, Zhang YH. Effects of earplugs and eye masks combined with relaxing music on sleep, melatonin and cortisol levels in ICU patients: a randomized controlled trial. *Crit Care*. 2015;19:115. <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-015-0855-3>



Transplante pulmonar: abordagem geral sobre seus principais aspectos

Priscila Cilene León Bueno de Camargo¹, Ricardo Henrique de Oliveira Braga Teixeira¹, Rafael Medeiros Carraro¹, Sílvia Vidal Campos¹, José Eduardo Afonso Junior¹, André Nathan Costa¹, Lucas Matos Fernandes¹, Luis Gustavo Abdalla¹, Marcos Naoyuki Samano¹, Paulo Manuel Pêgo-Fernandes^{1,2}

1. Grupo de Transplante Pulmonar, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
2. Departamento de Cirurgia Torácica, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Recebido: 30 abril, 2015.

Aprovado: 4 novembro, 2015.

Trabalho realizado no Grupo de Transplante Pulmonar, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

RESUMO

O transplante pulmonar é uma terapia bem estabelecida para pacientes com doença pulmonar avançada. A avaliação do candidato para o transplante é uma tarefa complexa e envolve uma equipe multidisciplinar que acompanha o paciente para além do período pós-operatório. O tempo médio atual em lista de espera para transplante pulmonar é de aproximadamente 18 meses no estado de São Paulo. Em 2014, dados da Associação Brasileira de Transplante de Órgãos mostram que 67 transplantes pulmonares foram realizados no Brasil e que 204 pacientes estavam na lista de espera para transplante pulmonar. O transplante pulmonar é principalmente indicado no tratamento de DPOC, fibrose cística, doença intersticial pulmonar, bronquiectasia não fibrocística e hipertensão pulmonar. Esta revisão abrangente teve como objetivos abordar os aspectos principais relacionados ao transplante pulmonar: indicações, contraindicações, avaliação do candidato ao transplante, avaliação do candidato doador, gestão do paciente transplantado e complicações maiores. Para atingirmos tais objetivos, utilizamos como base as diretrizes da Sociedade Internacional de Transplante de Coração e Pulmão e nos protocolos de nosso Grupo de Transplante Pulmonar localizado na cidade de São Paulo.

Descritores: Transplante de pulmão; Doença pulmonar obstrutiva crônica; fibrose cística; Infecções respiratórias; Fibrose pulmonar; Hipertensão pulmonar.

INTRODUÇÃO

Ao avaliarmos um paciente portador de doença pulmonar avançada, devemos traçar sua estratégia terapêutica considerando o transplante pulmonar como uma das opções de tratamento.

A avaliação do candidato a transplante é uma tarefa multidisciplinar que envolve, além do pneumologista, cirurgião torácico, infectologista, equipe de enfermagem, nutrição, fisioterapia, psicologia e serviço social. Ao encaminhar o paciente para a avaliação inicial, cabe ao pneumologista orientar o paciente de que o transplante pode ser uma possível opção de tratamento, devendo ser minuciosamente verificada e ponderada pela equipe de transplante de pulmão, considerando-se os riscos e os benefícios desse procedimento.

No estado de São Paulo, o tempo médio de espera em lista é de aproximadamente 18 meses. A alocação do órgão se dá em primeiro lugar por compatibilidade sanguínea ABO, sendo importante ainda a compatibilidade de tamanho entre o doador e o receptor. Pela legislação brasileira, não existem critérios de priorização na lista de espera para transplante pulmonar, sendo a única indicação a falência aguda do enxerto nos primeiros 30 dias após o transplante.

Podem ser realizados transplantes unilaterais (Figura 1) ou bilaterais, sendo essa última modalidade obrigatória nos casos de doenças supurativas. Para pacientes com

hipertensão pulmonar, o transplante bilateral também é o mais indicado, pelo maior risco de desenvolvimento de disfunção primária do enxerto. Pacientes que apresentam disfunção ventricular direita e/ou esquerda grave são candidatos a transplante coração-pulmão. Entretanto, no Brasil, atualmente, não se realiza transplante duplo envolvendo pulmão e outro órgão sólido.

Para todos os tipos de transplante citados, utilizamos doadores falecidos, em morte encefálica. Em casos excepcionais, para receptores crianças, pode ser feito o transplante lobar inter vivos, no qual é utilizado um lobo pulmonar de dois doadores.

Segundo dados da Associação Brasileira de Transplante de Órgãos, em 2014, havia 204 pacientes em lista de espera para transplante pulmonar no Brasil, sendo realizados, naquele ano, 67 transplantes.⁽¹⁾

O transplante de pulmão já está estabelecido como tratamento que aumenta a sobrevida e a qualidade de vida de pacientes com doença pulmonar crônica avançada. O objetivo do presente artigo foi realizar uma revisão ampla sobre o assunto, incluindo contraindicações, indicações, avaliação do candidato a transplante; avaliação do candidato a doador, manejo do paciente transplantado e principais complicações.

Em 2014, a *International Society for Heart and Lung Transplantation* (ISHLT, Sociedade Internacional de Transplante de Coração e Pulmão) se reuniu para a

Endereço para correspondência:

Priscila Camargo. Avenida Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44, 2º andar, Bloco 2, Sala 9, CEP 05403-900, São Paulo, SP, Brasil.
Tel.: 55 11 2661-5248. E-mail: pclbcmargo@gmail.com
Apoio financeiro: Nenhum.

atualização do consenso das indicações de transplante pulmonar, bem como da escolha dos candidatos e doadores e de suas contraindicações.⁽²⁾ Os critérios descritos a seguir são baseados naquele consenso e naquele realizado no nosso Grupo de Transplante Pulmonar do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em São Paulo (SP).

O momento de encaminhar o paciente para a avaliação para a seleção do candidato é uma tarefa onerosa; no entanto, muitos pacientes chegam tardiamente para essa avaliação.

Vários fatores devem ser considerados no momento da avaliação do paciente, devendo-se considerar que o candidato ideal a transplante pulmonar é aquele que apresenta uma perspectiva de ser submetido à cirurgia com sucesso, com estimativas de sobrevida precoce e tardia após a cirurgia ambas maiores que 80%. O número de pulmões ofertados para a doação não é suficiente para suprir a lista de espera de modo eficaz, e a mortalidade em lista de espera gira em torno de 22%. Todo o processo, desde a avaliação inicial até o seguimento no pós-operatório — do qual o paciente nunca receberá alta médica — é complexo e custoso; portanto, cada paciente deve ser cuidadosamente avaliado para que não sejam gerados gastos desnecessários em casos com grandes chances de insucesso, além do fato de se deixar de ofertar um pulmão a um paciente que sabidamente teria uma probabilidade maior de sobrevida com o procedimento.

Em nosso grupo, até o ano de 2014, foram realizados 232 transplantes de pulmão, sendo as nossas principais indicações em pacientes com DPOC, fibrose cística, doença intersticial ou bronquiectasias não fibrose cística. Pelos dados da ISHLT, as taxas de sobrevida pós-transplante pulmonar em 1, 3 e 5 anos são de, respectivamente, 82,0%, 66,7% e 55,3%. Em nosso grupo, essas são de 71,0%, 59,8% e 55,2%, respectivamente.

CONTRAINDICAÇÕES

As contraindicações a seguir se baseiam nos critérios da ISHLT e, caso necessário, acrescentamos comentários do que é realizado no nosso Grupo de Transplante Pulmonar.

Contraindicações absolutas

- Ter história recente de neoplasia, sendo necessários 2 anos livre de doença, exceto para neoplasia de pele localizada não melanoma, caso tratada corretamente. Na maioria dos outros sítios, é prudente um tempo livre de doença de 5 anos, como no caso de neoplasias hematológicas, sarcoma, melanoma, e câncer de rins, bexiga e mama. Devemos considerar que alguns tipos histológicos podem conferir um risco alto de recorrência independentemente do tempo de tratamento e, portanto, deve-se avaliar caso a caso.

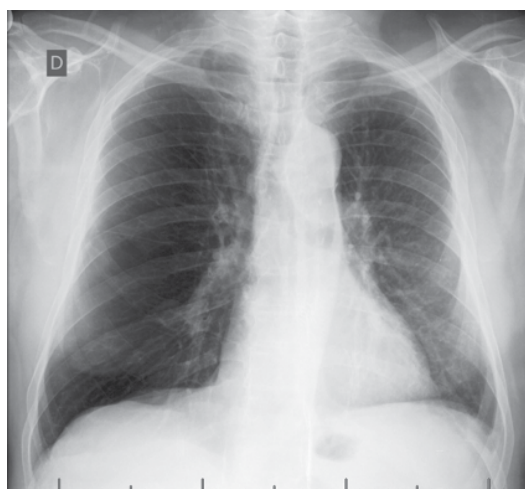


Figura 1. Radiografia de tórax de paciente submetido a transplante unilateral esquerdo por DPOC.

- Apresentar disfunção orgânica significativa de outro órgão nobre (como coração, fígado, rim ou cérebro), a não ser que o transplante duplo esteja disponível. Conforme mencionado anteriormente, atualmente não se realiza transplante duplo envolvendo pulmão e outro órgão sólido no Brasil.
- Ter doença coronariana não tratada ou sem possibilidade de correção, com disfunção cardíaca isquêmica suspeitada ou confirmada.
- Apresentar instabilidade médica aguda, incluindo, mas não limitada a sepse, infarto agudo do miocárdio e insuficiência hepática.
- Ter diátese hemorrágica incorrigível.
- Apresentar infecção crônica por agentes altamente virulentos e/ou resistentes com pouco controle prévio ao transplante.
- Ter evidência de infecção ativa por *Mycobacterium tuberculosis*.
- Apresentar deformidade da parede torácica ou da coluna vertebral significativa que possam levar a distúrbio restritivo severo após o transplante.
- Ter IMC ≥ 35 kg/m². Observação: em nosso serviço, consideramos como contraindicação absoluta ter IMC ≥ 30 kg/m².
- Apresentar condições psiquiátricas ou psicológicas associadas à inabilidade de cooperar com os cuidados médicos e da equipe de saúde ou com diminuição de aderência ao tratamento.
- Não ter um suporte social adequado.
- Apresentar status funcional limitado, com baixo potencial de reabilitação. Observação: em nosso serviço realizamos diversos testes funcionais para a avaliação de força muscular, além do teste de caminhada de seis minutos, sendo que distâncias percorridas menores que 200 m contraindicam o procedimento.⁽³⁾
- Apresentar abuso ou dependência de substâncias químicas (álcool, tabaco ou drogas ilícitas). Observação: em nosso serviço, é necessário um tempo mínimo de abstinência de 6 meses do uso dessas substâncias, com cessação total para a realização do transplante pulmonar.

Contraindicações relativas

- Ter idade > 65 anos, com pouca reserva psicológica e/ou outras contraindicações relativas, ou ter idade > 75 anos na maioria dos casos. Observação: em nosso grupo, consideramos a idade de 60 anos como limite para a entrada em lista de espera.
- Ter IMC ≥ 30 kg/m². Observação: conforme já descrito previamente, esse valor é considerado contraindicação absoluta em nosso serviço.
- Apresentar desnutrição severa.
- Apresentar osteoporose severa, sintomática.
- Ter sido submetido a cirurgia torácica extensa, com ressecção pulmonar.
- Estar sob ventilação mecânica e/ou em uso de oxigenação extracorpórea por membrana. No entanto, alguns pacientes selecionados, sem disfunção aguda ou crônica de outros órgãos, podem ser submetidos ao transplante nessas condições.
- Apresentar colonização ou infecção por germes virulentos ou algumas cepas de micobactérias.
- Ter infecção ativa por hepatite B e/ou C. Alguns centros consideram o transplante caso não haja sinais de cirrose ou de hipertensão portal, e os pacientes estejam em terapia adequada. Observação: em nosso grupo, admitimos o transplante nas mesmas condições, após tratamento adequado e carga viral indetectável.
- Pacientes portadores do vírus HIV podem ser considerados candidatos em alguns centros, desde que apresentem carga viral indetectável e aderência ao tratamento. Observação: em nosso grupo, consideramos a sorologia positiva para HIV contraindicação absoluta ao transplante pulmonar.
- Apresentar infecção por *Burkholderia cenocepacia*, *B. gladioli* ou *Mycobacterium abscessus* pode contraindicar o procedimento em alguns centros. Observação: tais agentes não apresentaram grandes complicações no pós-operatório em nosso serviço, não se apresentando como contraindicação.
- Apresentar doença aterosclerótica avançada o suficiente para deixar o paciente em risco após o transplante pulmonar.
- Apresentar outras comorbidades, como hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, doença do refluxo gastroesofágico, epilepsia e úlcera péptica, devendo ter seu tratamento otimizado antes do transplante.
- Apresentar síndrome antifosfolípide, desde que não acompanhada por plaquetopenia induzida por heparina, não configura uma contraindicação.
- No caso das collagenoses, especialmente da esclerodermia, o principal fator limitante é o comprometimento esofágico, uma vez que o refluxo gastroesofágico é um dos principais fatores de risco para a disfunção crônica do enxerto.

INDICAÇÕES

De modo geral, indica-se o transplante de pulmão naqueles pacientes que apresentem todos os critérios abaixo:

- Alto risco (> 50%) de mortalidade em 2 anos secundário a pneumopatia caso o transplante pulmonar não seja realizado
- Alta probabilidade (> 90%) de sobrevida após 90 dias do transplante
- Alta probabilidade (> 80%) de sobrevida após 5 anos do transplante, do ponto de vista clínico, se boas condições do enxerto

Doenças obstrutivas

Entram neste grupo doenças como DPOC e bronquiolite obliterante.

Os pacientes devem ser encaminhados para avaliação nas seguintes condições: doença progressiva, a despeito do tratamento otimizado; pacientes com DPOC não candidatos ao tratamento de redução de volumes pulmonares (cirúrgico ou endoscópico); índice *Body mass index, airflow Obstruction, Dyspnea, and Exercise capacity* (BODE)⁽⁴⁾ entre 5 e 6; PaCO₂ > 50 mmHg e/ou PaO₂ < 60 mmHg; e VEF₁ < 25% do predito.

Os pacientes devem ser incluídos em lista quando houver ao menos um dos seguintes critérios: índice BODE ≥ 7 ; VEF₁ < 15-20% do predito; três ou mais exacerbações graves no último ano; uma exacerbação grave com insuficiência respiratória aguda hipercápnica; e hipertensão pulmonar de moderada a grave.

Doenças supurativas

Entram neste grupo doenças como fibrose cística, discinesia ciliar e bronquiectasias.

Os pacientes devem ser encaminhados para avaliação quando houver VEF₁ < 30% do predito, principalmente com rápido declínio, a despeito de terapia otimizada; distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos < 400 m; desenvolvimento de hipertensão pulmonar na ausência de hipoxemia secundária a exacerbação; e piora clínica caracterizada pelo aumento das exacerbações acompanhada de um dos seguintes critérios: episódio de insuficiência respiratória aguda com necessidade de ventilação não invasiva; aumento da resistência antimicrobiana e baixa recuperação da exacerbação; piora do status nutricional a despeito da suplementação; pneumotórax; e/ou hemoptise ameaçadora a vida, não controlada com embolização.

Os pacientes devem ser incluídos em lista quando houver ao menos um dos seguintes critérios: insuficiência respiratória crônica (PaCO₂ > 50 mmHg e/ou PaO₂ < 60 mmHg); necessidade de ventilação não invasiva; hipertensão pulmonar; internações hospitalares frequentes; rápido declínio da função pulmonar; e classe funcional IV de acordo com a *World Health Organization*.

Em pacientes com bronquiectasias secundárias à fibrose cística, dois fatores devem ser observados: a pancreatopatia, tanto endócrina como exócrina, com influência inclusive na escolha do imunossupressor (o tacrolimus é mais pancreatotóxico do que a ciclosporina) e a sinusopatia crônica, já que a colonização das vias aéreas superiores é causa frequente de infecção

pulmonar após o transplante (é bastante comum a indicação de sinusectomia pós-transplante).

Doenças intersticiais

Entram neste grupo doenças restritivas fibrosantes, como fibrose pulmonar idiopática, pneumonite por hipersensibilidade e pneumonia intersticial não específica.

Os pacientes devem ser encaminhados para avaliação quando houver: evidência histológica ou radiológica de pneumonite intersticial usual ou pneumonite intersticial fibrosante não específica, independente da função pulmonar; CVF < 80% do predito ou DLCO < 40% do predito; dispneia ou limitação funcional atribuível à pneumopatia; necessidade de suplementação de oxigênio, mesmo que apenas aos esforços; e, para doença intersticial pulmonar inflamatória (não pneumonite intersticial usual e não pneumonite intersticial fibrosante não específica), incapacidade de melhorar sintomatologia e/ou necessidade de suplementação de oxigênio e/ou melhora funcional com terapia adequada.

Os pacientes devem ser incluídos em lista quando houver: declínio $\geq 10\%$ no valor de CVF em 6 meses de seguimento; declínio $\geq 15\%$ no valor de DLCO em 6 meses de seguimento; dessaturação < 88% ou distância percorrida < 250 m no teste de caminhada de seis minutos ou queda > 50 m na distância percorrida nesse teste no seguimento em 6 meses; hipertensão pulmonar; e/ou hospitalização por piora funcional, pneumotórax ou exacerbação aguda.

Doenças vasculares

Entram neste grupo doenças como hipertensão arterial pulmonar.

Os pacientes devem ser encaminhados para avaliação quando houver: classe funcional III ou IV pela *New York Heart Association* (NYHA) com terapia otimizada; doença rapidamente progressiva; uso de terapia parenteral a despeito da classificação funcional do NYHA (não disponível no Brasil); e/ou doença veno-oclusiva pulmonar conhecida ou suspeitada ou diagnóstico de hemangiomatose capilar pulmonar.

Os pacientes devem ser incluídos em lista quando houver: classe funcional III ou IV pela NYHA com terapia otimizada, incluindo prostanoídes (ainda não amplamente disponíveis no Brasil); índice cardíaco < 2 l/min/m²; pressão média de átrio direito > 15 mmHg; distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos < 350 m; e/ou desenvolvimento de hemoptise, derrame pericárdico ou sinais de insuficiência cardíaca direita.

Como já citado anteriormente, a avaliação da viabilidade do ventrículo direito é essencial para a indicação de transplante pulmonar ou cardiopulmonar. Tal avaliação pode ser feita utilizando ressonância magnética e/ou cintilografia miocárdica.

População pediátrica

A indicação de avaliação da população pediátrica é a mesma da população adulta.

Algumas particularidades devem ser consideradas, principalmente pelo tamanho dos receptores, o que pode levar a um tempo maior de espera em lista.

Outro aspecto importante é a aderência ao tratamento, que tende a ser pior nessa população, aumentando o risco de complicações, como rejeição aguda ou disfunção crônica do enxerto. No entanto, as taxas de sucesso na população pediátrica são similares às da população adulta.^(5,6)

Retransplante

Vêm crescendo mundialmente os casos de pacientes submetidos a transplante de pulmão que evoluem com falência crônica do enxerto e, conseqüentemente, com um quadro de insuficiência respiratória crônica e indicação de retransplante.

AValiação DO CANDIDATO A TRANSPLANTE

O candidato a transplante pulmonar deve ser analisado por uma equipe multiprofissional que consiste em pneumologista, cirurgião torácico e infectologista, assim como equipes de enfermagem, nutrição, fisioterapia, psicologia e serviço social.

Exames necessários para a avaliação

- Exames laboratoriais: hemograma completo; coagulograma; tipagem sanguínea; ureia; creatinina; sódio; potássio; cálcio ionizado; magnésio; colesterol total e frações; triglicérides; bilirrubinas totais e frações; proteínas totais e albumina; desidrogenase láctica; transaminase oxalacética; transaminase pirúvica; fosfatase alcalina; gama glutamiltransferase; amilase; gasometria arterial em ar ambiente; TSH e tiroxina livre; sorologias para HIV, hepatites (A, B e C), sífilis, doença de Chagas, citomegalovírus (CMV), toxoplasmose, vírus Epstein-Barr e HSV; glicemia; hemoglobina glicada; painel imunológico (quando da inclusão na lista); urina tipo I; *clearance* de creatinina; e exame de escarro (cultura aeróbia, pesquisa de BAAR, cultura de BAAR, pesquisa de fungos e cultura de fungos)
- Como exame funcional, prova de função pulmonar completa com DLCO
- Exames de imagem: radiografia de tórax (incidências posteroanterior e perfil); eletrocardiograma; TCAR; TC de crânio; TC dos seios da face (para pacientes com doença suprativa); cintilografia de perfusão pulmonar quantitativa; ecocardiograma; cateterismo esquerdo (para pacientes com mais de 40 anos); cateterismo direito (para pacientes que apresentarem sinais ecocardiográficos compatíveis com hipertensão pulmonar); e densitometria óssea.

Observação: pacientes com história de doença do refluxo gastroesofágico ou esclerodermia deverão realizar investigação com estudo de pHmetria e manometria esofágica.

Sempre que necessário, os pacientes deverão ser encaminhados para avaliação de outras equipes, como

gastroenterologia, psiquiatria, cardiologia, nefrologia, neurologia, hematologia, urologia ou ginecologia.

A decisão de inclusão ou recusa é baseada em reunião com a equipe multidisciplinar, baseada em toda a avaliação realizada, caso a caso.

No momento da inscrição do paciente em lista de espera, solicitamos a coleta do painel imunológico, que identifica a presença de anticorpos pré-formados para HLA tipo I e II. Um painel positivo > 10% aumenta o risco para o desenvolvimento de rejeição hiperaguda e faz-se necessária a realização de *crossmatch* virtual antes do transplante. A coleta de painel imunológico é repetida a cada 6 meses. Transfusões de sangue podem estimular a formação de anticorpos anti-HLA. Assim, se o paciente, em lista de espera, receber transfusão de hemoderivados, deverá ser repetida a coleta do painel.

AVALIAÇÃO DO CANDIDATO A DOADOR

Dados da Associação Brasileira de Transplante de Órgãos mostram que, em 2014, o Brasil tinha cerca de 190,8 milhões de habitantes, sendo 14,2 doadores efetivos por milhão de população. Desses, apenas 0,4 doações por milhão de população foram efetivas para pulmão.

Dentre as causas que levam a baixa taxa de doação estão a não aceitação da família, a parada cardíaca, e a contraindicação médica por más condições do doador.

Abaixo estão sumarizadas as condições do doador ideal e marginal. Devemos levar em conta que, se o doador for marginal, a presença de dois ou mais critérios deve ser considerada para contraindicar o doador como candidato.

Diversos estudos mostraram que a utilização de doadores marginais não interferiu no desfecho do transplante pulmonar após o primeiro ano do procedimento.⁽⁷⁻⁹⁾

Doador ideal

- Idade < 55 anos
- Carga tabágica < 20 anos-maço
- Ausência de trauma torácico
- Ventilação mecânica < 48 h
- Ausência de história de asma
- Ausência de neoplasia
- Bacterioscopia negativa na secreção traqueal ou no lavado broncoalveolar
- Gasometria arterial: $\text{PaO}_2 > 300$ mmHg com pressão expiratória final positiva de 5 cmH_2O e FiO_2 de 100%
- Radiografia de tórax sem consolidações
- Broncoscopia sem secreção nas vias aéreas

Doador marginal (presença de dois ou mais critérios)

- Idade > 55 anos
- Carga tabágica > 20 anos-maço
- Trauma torácico

- Ventilação mecânica > 48 h
- Antecedente pessoal de asma
- Tumor de sistema nervoso central
- Bacterioscopia positiva na secreção traqueal ou no lavado broncoalveolar
- Gasometria arterial: $\text{PaO}_2 < 300$ mmHg com pressão expiratória final positiva de 5 cmH_2O e FiO_2 de 100%
- Radiografia de tórax anormal
- Broncoscopia com secreção nas vias aéreas

MANEJO DO PACIENTE TRANSPLANTADO

A descrição do manejo do paciente transplantado está baseada no que é realizado em nosso Grupo de Transplante Pulmonar, seguindo critérios pré-estabelecidos na literatura e pela ISHLT.

Imunossupressão

A terapia de indução à imunossupressão é feita com corticosteroide (metilprednisolona i.v., 500 mg) e um anticorpo monoclonal antirreceptor de IL-2 (basiliximabe i.v., 20 mg), ambos realizados na indução anestésica.

A terapia de manutenção da imunossupressão alvo está baseada no uso concomitante de três drogas: um inibidor de calcineurina (ciclosporina ou tacrolimo), um agente inibidor de proliferação celular (azatioprina ou micofenolato) e um corticosteroide (prednisona). Em algumas situações, inibidores do receptor de *mammalian target of rapamycin* (sirolimo ou everolimo) podem ser associados ou substituir algum medicamento do esquema; porém, apenas a partir do terceiro mês do pós-operatório pelo alto risco de deiscência de anastomose.

Profilaxias

Infecções bacterianas

O esquema de antibioticoterapia no intraoperatório e pós-operatório imediato deve ser escolhido de acordo com a pneumopatia de base do paciente.

No caso de doenças não supurativas, com bacterioscopia prévia negativa, a escolha inicial é cefepime, a ser mantido até o 14º dia do pós-operatório. Esse esquema pode ser modificado de acordo com os resultados de culturas obtidas do doador e do receptor (hemocultura do doador, lavado broncoalveolar do doador e secreção brônquica do doador e do receptor no intraoperatório) ou com as indicações clínicas do paciente.

Pacientes com doenças pulmonares supurativas terão seu esquema selecionado a partir de culturas e antibiogramas apresentados previamente.

Infecções virais

A profilaxia para infecções virais contempla a cobertura dos vírus da família herpes: HSV e CMV. Nos casos em que o doador e o receptor apresentem sorologias negativas para CMV, a profilaxia é realizada apenas para HSV, com aciclovir v.o. durante 3 meses. Nos demais casos, a profilaxia é realizada com ganciclovir i.v. por

3 meses. Em receptores com sorologia negativa que recebem órgão de doadores com sorologia positiva (grupo que apresenta maior risco de reativação viral), deve-se estender a profilaxia com valganciclovir v.o. até o 6º mês após o transplante.

Infecções fúngicas

A profilaxia para fungos é direcionada aos seguintes agentes: *Aspergillus* spp., *Candida* spp. e *Pneumocystis jirovecii*. Essa consiste de anfotericina inalatória, 10 mg, duas vezes ao dia, associada a itraconazol 400 mg/dia durante 3 meses, no caso de *Aspergillus* spp.; nistatina em suspensão oral, também por um período de 3 meses, no caso de *Candida* spp.; ou de sulfametoxazol + trimetoprima v.o., na dose de 400/80 mg por dia, indefinidamente, no caso de *P. jirovecii*.

PRINCIPAIS COMPLICAÇÕES

As principais complicações após a realização do transplante estão listadas abaixo.

Disfunção primária do enxerto

Semelhante à SDRA, a disfunção primária de enxerto é definida pela relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ associada a infiltrado radiológico, nas primeiras 72 h após o transplante pulmonar.

Seus principais fatores de risco são o uso de circulação extracorpórea no intraoperatório, diagnóstico prévio de fibrose pulmonar idiopática, diagnóstico prévio de hipertensão arterial pulmonar, carga tabágica elevada do doador e IMC elevado.^(10,11)

Seu manejo é similar ao de um paciente com SDRA, com estratégias de ventilação protetora e suporte clínico geral.

Rejeição aguda

Existem dois tipos de rejeição aguda. A celular, mais comum, caracterizada por infiltrado celular mononuclear perivascular e intersticial, e a humoral, mais rara, mediada por anticorpos. A rejeição humoral está mais relacionada à rejeição hiperaguda, que ocorre imediatamente após o procedimento cirúrgico; porém, pode ocorrer tardiamente, com a formação de anticorpos específicos contra o doador *de novo*, levando a lesão de células endoteliais e consequente capilarite pulmonar.⁽¹²⁾

A pesquisa de rejeição celular é realizada ativamente, através de biópsia transbrônquica, independentemente de sintomas do paciente, ao longo do primeiro ano após o transplante de pulmão. Adicionalmente, caso o paciente apresente piora clínica ou perda funcional, é considerada também como diagnóstico diferencial de infecções ou demais complicações.

Seu tratamento varia de acordo com o grau de comprometimento e vai desde o ajuste da dose de imunossuppressores, pulso de corticosteroide e, em casos selecionados, globulina antitumoral.

A rejeição humoral é tratada com plasmaferese, com o objetivo de remover os anticorpos específicos contra o doador, associada à imunoglobulina policlonal.

Disfunção crônica do enxerto

Atualmente, sabemos que existem diferentes fenótipos de disfunção crônica do enxerto, sendo a mais comum a síndrome da bronquiolite obliterante (Figura 2), manifestada pela queda progressiva do valor de VEF_1 em relação ao valor basal do paciente no pós-transplante e não explicada por outras razões, como rejeição aguda, infecções ou estenose brônquica.

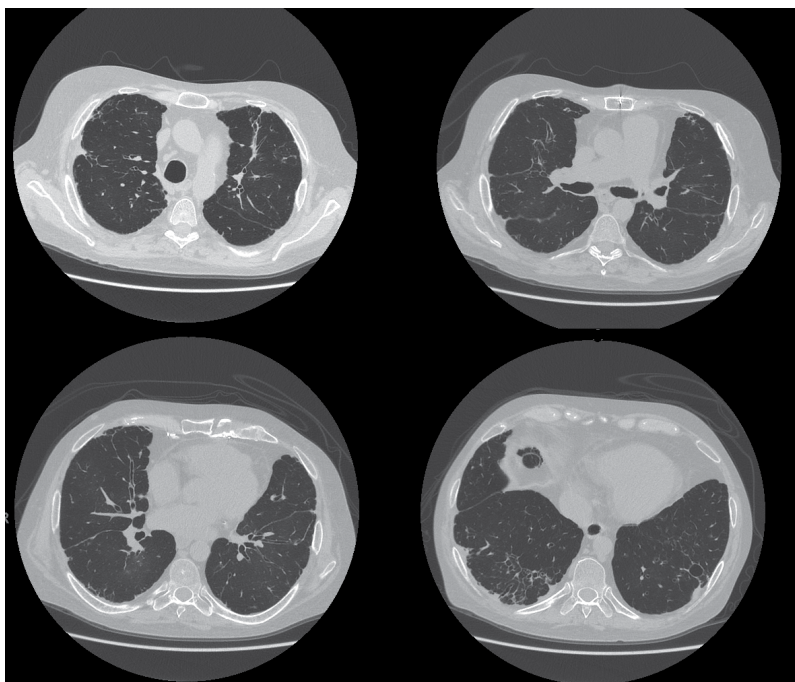


Figura 2. TC de tórax de paciente com síndrome de bronquiolite obliterante.

Diversos fatores de risco estão relacionados ao seu desenvolvimento, sendo os principais as infecções virais prévias, doença do refluxo gastroesofágico e antecedente de rejeição aguda.

Outros fenótipos vêm sendo descritos, como disfunção crônica do enxerto com padrão restritivo e pneumonia fibrinoide aguda em organização, com uma frequência menor; porém, com um prognóstico mais reservado em relação à síndrome da bronquiolite obliterante.⁽¹³⁻¹⁵⁾

O manejo principal da disfunção crônica do enxerto consiste na otimização da imunossupressão, o afastamento de fatores de risco, como doença do refluxo gastroesofágico, e, em casos mais avançados, o retransplante deve ser considerado.

Infecções

O risco de infecções está presente em todo o período do pós-operatório. Porém, a prevalência dos agentes varia de acordo com o tempo do transplante.⁽¹⁶⁾ Até o primeiro mês, as infecções relacionadas ao procedimento cirúrgico e derivadas do doador ou do próprio receptor são mais comuns. Do primeiro ao sexto mês, a ativação de infecções latentes é mais frequente (como CMV e tuberculose). Após o sexto mês, aumenta a prevalência

de infecções adquiridas na comunidade (pneumonia e infecção urinária).

Neoplasias

Pacientes que recebem imunossupressores possuem maior risco de desenvolvimento de neoplasias. As mais comuns são os tumores de pele e doenças linfoproliferativas. Existe uma relação entre o desenvolvimento de linfoma e a infecção pelo vírus Epstein-Barr; a infecção recorrente por CMV é um fator de risco para o desenvolvimento dessa afecção.

Complicações cirúrgicas

Complicações cirúrgicas ocorrem em aproximadamente 27% dos casos e engloba principalmente deiscência, necrose e estenose de anastomose brônquica. Complicações vasculares como estenose venosa são raras, girando entre 1 e 2% dos casos.

Íleo paralítico é a complicação abdominal mais comum, ocorrendo em cerca de 30-50% dos pacientes. Gastroparesia, colecistite aguda e perfuração intestinal também podem ocorrer, tendo essa última altas taxas de mortalidade.⁽¹⁷⁻¹⁹⁾

REFERÊNCIAS

1. Associação Brasileira de Transplante de Órgãos [homepage on the Internet]. São Paulo: ABTO [cited 2015 Apr 30]. Registro Brasileiro de Transplantes 2014. Dimensionamento dos transplantes no Brasil e em cada estado (2007-2014). [Adobe Acrobat document, 98p.]. Available from: <http://www.abto.org.br/abtoV03/Upload/file/RBT/2014/rbt2014-lib.pdf>
2. 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>
3. Martinu T, Babyak MA, O'Connell CF, Carney RM, Trulock EP, Davis RD, et al. Baseline 6-min walk distance predicts survival in lung transplant candidates. *Am J Transplant*. 2008;8(7):1498-505. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-6143.2008.02264.x>
4. Casanova C, de Torres JP, Aguirre-Jaime A, Pinto-Plata V, Marin JM, Cordoba E, et al. The progression of chronic obstructive pulmonary disease is heterogeneous: the experience of the BODE cohort. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(9):1015-21. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201105-0831OC>
5. Camargo PC, Pato EZ, Campos SV, Afonso JE Jr, Carraro RM, Costa AN, et al. Pediatric lung transplantation: 10 years of experience. *Clinics (Sao Paulo)*. 2014;69 Suppl 1:51-4. [http://dx.doi.org/10.6061/clinics/2014\(Sup01\)10](http://dx.doi.org/10.6061/clinics/2014(Sup01)10)
6. Mendeloff EN. The history of pediatric heart and lung transplantation. *Pediatr Transplant*. 2002;6(4):270-9. <http://dx.doi.org/10.1034/j.1399-3046.2002.00217.x>
7. Pêgo-Fernandes PM, Samano MN, Fiorelli AI, Fernandes LM, Camargo SM, Xavier AM, et al. Recommendations for the use of extended criteria donors in lung transplantation. *Transplant Proc*. 2011;43(1):216-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2010.12.050>
8. Botha P, Trivedi D, Weir CJ, Searl CP, Corris PA, Dark JH, et al. Extended donor criteria in lung transplantation: Impact on organ allocation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006;131(5):1154-60. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtcvs.2005.12.037>
9. Bhorade SM, Vigneswaran W, McCabe MA, Garrity ER. Liberalization of donor criteria may expand the donor pool without adverse consequence in lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2000;19(12):1199-204. [http://dx.doi.org/10.1016/S1053-2498\(00\)00215-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1053-2498(00)00215-1)
10. Samano MN, Fernandes LM, Baranauskas JC, Correia AT, Afonso JE Jr, Teixeira RH, et al. Risk factors and survival impact of primary graft dysfunction after lung transplantation in a single institution. *Transplant Proc*. 2012;44(8):2462-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2012.07.134>
11. Diamond JM, Lee JC, Kawut SM, Shah RJ, Localio AR, Bellamy SL, et al. Clinical risk factors for primary graft dysfunction after lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(5):527-34. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201210-1865OC>
12. Stewart S, Fishbein MC, Snell GI, Berry GJ, Boehler A, Burke MM, et al. Revision of the 1996 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of lung rejection. *J Heart Lung Transplant*. 2007;26(12):1229-42. <http://dx.doi.org/10.1016/j.healun.2007.10.017>
13. Todd JL, Palmer SM. Bronchiolitis obliterans syndrome: the final frontier for lung transplantation. *Chest*. 2011;140(2):502-8. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.10-2838>
14. Paraskeva M, McLean C, Ellis S, Bailey M, Williams T, Levvey B, et al. Acute fibrinoid organizing pneumonia after lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(12):1360-8. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201210-1831OC>
15. Todd JL, Jain R, Pavlisko EN, Finlen Copeland CA, Reynolds JM, Snyder LD, et al. Impact of forced vital capacity loss on survival after the onset of chronic lung allograft dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189(2):159-66.
16. Fishman JA. Infection in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med*. 2007;357(25):2601-14. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra064928>
17. Samano MN, Minamoto H, Junqueira JJ, Yamaçake KG, Gomes HA, Mariani AW, et al. Bronchial complications following lung transplantation. *Transplant Proc*. 2009;41(3):921-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2009.01.047>
18. de la Torre M, Fernández R, Fieira E, González D, Delgado M, Méndez L, et al. Postoperative surgical complications after lung transplantation. *Rev Port Pneumol* (2006). 2015;21(1):36-40.
19. Timrott K, Vondran FW, Kleine M, Warnecke G, Haverich A, Lehner F, et al. The impact of abdominal complications on the outcome after thoracic transplantation—a single center experience. *Langenbecks Arch Surg*. 2014;399(6):789-93. <http://dx.doi.org/10.1007/s00423-014-1193-7>



O desafio do tratamento da tuberculose extensivamente resistente em um hospital de referência no estado de São Paulo: um relato de três casos

Marcos Abdo Arbex^{1,2}, Hélio Ribeiro de Siqueira^{3,4}, Lia D'Ambrosio^{5,6}, Giovanni Battista Migliori⁵

1. Hospital Nestor Goulart Reis, Secretaria de Estado da Saúde do Estado de São Paulo, Américo Brasiliense (SP) Brasil.
2. Curso de Medicina, Centro Universitário de Araraquara, Araraquara (SP) Brasil.
3. Disciplina de Pneumologia e Tisiologia, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
4. Ambulatório de Tuberculose, Hospital Universitário Pedro Ernesto, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
5. WHO Collaborating Centre for TB and Lung Diseases, Istituto Scientifico, Fondazione Salvatore Maugeri, Tradate, Italia.
6. Public Health Consulting Group, Lugano, Switzerland.

Recebido: 17 setembro, 2015.

Aprovado: 18 novembro, 2015.

Trabalho realizado no Hospital Nestor Goulart Reis, Secretaria de Estado da Saúde do Estado de São Paulo, Américo Brasiliense (SP) Brasil.

INTRODUÇÃO

O expressivo aumento do número de casos de tuberculose multirresistente (TB-MDR, do inglês *multidrug-resistant*) e de tuberculose extensivamente resistente (TB-XDR, do inglês *extensively drug-resistant*) torna essas formas da doença um grave problema de saúde pública mundial. Dados recentes mostram que o número de casos de TB-MDR triplicou entre 2009 e 2013.⁽¹⁾ Em 2013, 3,5% dos casos novos de tuberculose e 20,5% dos casos previamente tratados foram de TB-MDR. A TB-XDR respondeu por 9% dos casos de TB-MDR notificados em 100 países.⁽¹⁾ A TB-MDR é causada pelo *Mycobacterium tuberculosis* resistente à rifampicina e à isoniazida, enquanto, na TB-XDR, o bacilo apresenta resistência adicional a qualquer fluoroquinolona e a pelo menos um dos três medicamentos injetáveis de segunda linha (amicacina, canamicina ou capreomicina).⁽¹⁻³⁾ O crescente reconhecimento de TB-MDR/XDR provocou o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas utilizando novas e antigas drogas tuberculostáticas. As drogas de primeira linha (mais efetivas), de segunda linha (menos efetivas, mais tóxicas, menos eficazes e que demandam um período mais prolongado de tratamento), e as consideradas de reforço (dependendo de sua eficácia

RESUMO

Relatamos aqui os casos de três pacientes portadores de tuberculose extensivamente resistente, internados em um hospital de referência no estado de São Paulo, e mostramos sua evolução clínica, radiológica e laboratorial pelo período de um ano. O tratamento instituído foi baseado nas diretrizes da Organização Mundial da Saúde, com a inclusão de uma nova proposta de uso de uma associação de drogas antituberculoze (linezolida e imipenem). Nos casos estudados, demonstrou-se o desafio de construir um esquema terapêutico aceitável e eficiente com drogas mais tóxicas, mais dispendiosas e que foram utilizadas por períodos mais prolongados. Mostramos também o importante acréscimo nos custos do tratamento desses pacientes, com possíveis impactos no sistema de saúde mesmo após a alta hospitalar. Ressaltamos que, em casos extremos como os apresentados neste estudo, a hospitalização em centros de referência mostrou-se o caminho mais efetivo para oferecer tratamento adequado com possibilidade de cura. Em conclusão, todos os esforços dos profissionais da saúde e do poder público devem ser direcionados a evitar casos de tuberculose multirresistente e extensivamente resistente.

Descritores: Tuberculose resistente a múltiplos medicamentos; Tuberculose extensivamente resistente a drogas; Antituberculosos; Antibióticos antituberculoze.

e tolerabilidade) foram agrupadas pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em cinco categorias.^(1,4,5) A distribuição dessas drogas em categorias, assim como a recomendação da OMS para sua utilização, está demonstrada na Tabela 1.

O tratamento para a TB-MDR pode ser padronizado ou individualizado. Regimes padronizados são sugeridos pelos órgãos oficiais com base nos dados de saúde (por exemplo, padrão de resistência) de determinada região.^(2,3,6) No Brasil, o tratamento da TB-MDR é padronizado pelo Ministério da Saúde.⁽⁷⁾ A OMS⁽¹⁾ recomenda o tratamento da TB-MDR em duas fases: intensiva e de manutenção. A fase intensiva, com duração de 8 meses, deve incluir no mínimo quatro drogas potencialmente efetivas: uma droga injetável (grupo 2), uma fluoroquinolona (grupo 3), uma droga oral (grupo 4) e um fármaco de reforço (grupo 5). Na fase de manutenção, retira-se a droga injetável, e as outras drogas devem ser mantidas por 12 meses após a negatificação da cultura do escarro.^(1,8,9) Entretanto, alguns autores sugerem o tratamento pelo período mínimo de 20 meses. Estudos recentes mostraram que a fase de manutenção pelo período de 18 meses após a negatificação da cultura previne a falência, a recidiva e a mortalidade.⁽⁸⁻¹¹⁾

Endereço para correspondência:

Marcos Abdo Arbex. Rua Voluntários da Pátria, 2104, CEP 14801-320, Araraquara, SP, Brasil.
Tel.: 55 16 99714-2882. Fax: 55 16 3333-7788. E-mail: arbexma@techs.com.br
Apoio financeiro: Nenhum.

Tabela 1. Grupos de drogas antituberculosas propostos pela Organização Mundial de Saúde e a recomendação passo a passo para compor um regime de tratamento para pacientes com tuberculose multirresistente ou extensivamente resistente.

Grupos	Drogas	Passos	Ação	Drogas a considerar	Notas
1	Drogas de primeira linha v.o. - Isoniazida - Rifampicina - Etambutol - Pirazinamida - Rifabutina - Rifapentina	1	Escolher uma droga injetável (grupo 2) com base no teste de sensibilidade ou na história minuciosa dos tratamentos prévios.	Amicacina, capreomicina, canamicina	A estreptomicina geralmente não é utilizada pelo alto grau de resistência em pacientes portadores de TB-MDR.
2	Drogas i.v. - Estreptomicina - Canamicina - Amicacina - Capreomicina	2	Escolher uma fluoroquinolona de última geração (grupo 3).	Levofloxacina, moxifloxacina	Se houver resistência a levofloxacina, utilizar moxifloxacina. Evitar o uso de moxifloxacina, se possível, se utilizar bedaquilina.
3	Fluoroquinolonas - Levofloxacina - Moxifloxacina - Gatifloxacina	3	Adicionar duas ou mais drogas do grupo 4.	Cicloserina, terizidona, ácido para-aminossalicílico, etionamida, protionamida	Etionamida/protionamida são consideradas as drogas mais efetivas do grupo 4. Considerar a história dos tratamentos anteriores, os efeitos colaterais e o custo. O teste de sensibilidade geralmente não é realizado para este grupo de drogas.
4	Drogas de segunda linha v.o. - Etionamida - Protionamida - Cicloserina - Terizidona - Ácido para-aminossalicílico - Para-aminossalicilato de sódio	4	Adicionar drogas do grupo 1.	Pirazinamida, etambutol	A pirazinamida é comumente utilizada na maioria dos regimes. O etambutol é utilizado dependendo do teste de sensibilidade.
5	Fármacos de reforço - Linezolida - Ertapenem - Imipenem/cilastatina - Meropenem - Claritromicina - Tioacetazona - Amoxicilina/clavulanato - Clofazimina - Isoniazida em altas doses (ação modesta) - Bedaquilina - Delamanid	5	Considerar a adição das drogas do grupo 5 caso não seja possível utilizar 4 drogas efetivas dos grupos 2-3-4.	Bedaquilina, linezolida, clofazimina, amoxicilina/clavulanato, ertapenem, imipenem/cilastatina com clavulanato, meropenem com clavulanato, isoniazida em altas doses, claritromicina, tioacetazona	Caso haja necessidade de drogas deste grupo, é possível utilizar 2 ou mais drogas considerando que não haja testes de sensibilidade padronizados para este grupo de medicamentos.

Adaptado da Organização Mundial de Saúde⁽¹⁾ e de Zumla et al.⁽⁸⁾ TB-MDR: tuberculose multirresistente.

Em relação à TB-XDR, o tratamento deve ser sempre individualmente delineado com base em uma minuciosa história do tratamento antibacilar e nos padrões de resistência às drogas de primeira e segunda linha.^(1,6,8) Para estes casos, a OMS⁽¹⁾ propõe cuidados especiais, entre os quais a utilização de pirazinamida e/ou algum outro fármaco do grupo 1; a utilização de quinolonas de última geração (moxifloxacina ou gatifloxacina) mesmo se o teste de sensibilidade mostrar resistência a

levofloxacina e/ou ofloxacina; o uso do agente injetável (aminoglicosídeo ou capreomicina) para qual a amostra bacteriológica é sensível, sempre que possível, e sua extensão de uso por 12 meses ou mesmo por todo o tratamento; a utilização de dois ou mais agentes do grupo 5; e a utilização de todos os agentes do grupo 4 que não foram prescritos extensivamente nos regimes prévios ou ainda aqueles que forem considerados efetivos.

O presente estudo teve como objetivo mostrar a evolução no período de 1 ano de três pacientes com TB-XDR internados no Hospital Nestor Goulart Reis (HNGR), localizado no município de Américo Brasiliense (SP), que é um hospital de referência da Secretária de Estado da Saúde do Estado de São Paulo para o tratamento de TB-MDR/XDR que necessitam internação.

RELATO DE CASOS

Relatamos abaixo os casos de três pacientes que foram internados e tratados na nossa instituição. Os tratamentos e os testes de sensibilidade anteriores à internação desses três pacientes (identificados como pacientes 1, 2 e 3) são descritos na Tabela 2, enquanto

tratamentos, testes de sensibilidade, evolução do peso corporal e resultados de baciloscopia, cultura para bacilo de Koch, VHS e proteína C reativa após a internação estão descritos na Tabela 3.

As radiografias de tórax (Figuras 1, 2 e 3 em relação aos pacientes 1, 2 e 3, respectivamente) e os resultados de outros exames laboratoriais na admissão e após 1 ano de tratamento estão disponíveis no suplemento on-line no site do JBP (http://www.jornaldepneumologia.com.br/detalhe_anexo.asp?id=43).

Paciente 1

Homem de 43 anos, tabagista (20 anos-maço), alcoolismo social e usuário de cocaína até 2011. Lavador de veículos, sem registro. Referia não adesão

Tabela 2. Local e regime de tratamento, teste de sensibilidade, drogas utilizadas e desfechos anteriores à internação no Hospital Nestor Goulart Reis dos três casos relatados.

Tipo de regime	Teste de sensibilidade	Período (mês/ano)	Regime adotado											Desfecho
			R	H	Z	E	S	Et	O	T	C	A	L	
Paciente 1														
Amb	Res (R,H,E,S)	05/2001-11/2001	x	x	x									Falência
Amb	Res (R,H,E,Z,S)	01/2003-07/2003				x			x	x	x	x		Abandono
Amb	Res (R,H,Z)	09/2005-09/2007				x			x	x	x	x		Abandono
Amb	Res (R,H,Z); Sen (E,S)	11/2007-07/2008				x			x	x		x		Abandono
Amb	Res (R,H,E,Z)	08/2008-09/2010				x			x	x	x	x		Abandono
Amb	Res (R,H,E,Z,S)	06/2011-10/2011				x				x		x		Encaminhado para internação (Sanatorinhos, Campos do Jordão)
Hosp	Res (A,C,K,S,E,H,O,Z,R)	10/2011-03/2013			x	x				x		x	x	Alta disciplinar
Hosp (HNGR)	Res (A,C,S,H,O,Z,R); Sen (E)	03/2013-08/2013			x	x				x			x	Falência
Paciente 2														
Amb		03/2011-10/2011	x	x	x	x								Falência
Amb	Res (R,H,Z,O); Sen (A,K,Cp,S,E)	03/2012-10/2013				x				x		x	x	Falência
Paciente 3														
Amb		01/2006-05/2006	x	x	x									Abandono
Amb	Res (R,H); Sen (Z,E,S,Et)	06/2006-06/2007	x	x	x	x								Abandono
Amb	Res (R,H); Sen (Z,E,S,Et)	08/2007-07/2009				x	x	x		x				Cura
Amb	Res (R,H); Sen (Z,E,S)	09/2009-04/2010					x	x		x	x			Falência
Hosp (Sanatorinhos, Campos do Jordão) ou Amb	Res (R,H,S); Sen (Z,E)	04/2010-03/2012					x				x		x	Falência
Amb	Res (R,H,S); Sen (Z,E)	02/2013-02/2014				x	x				x		x	Falência

R: rifampicina; H: isoniazida; Z: pirazinamida; E: etambutol; S: estreptomicina; Et: etionamida; O: ofloxacina; T: terizidona; C: clofazimina; A: amicacina; L: levofloxacina; K: canamicina; Cp: capreomicina; Amb: ambulatorial; Res: resistente; Sen: sensível; Hosp: hospitalar; e HNGR: Hospital Nestor Goulart Reis.

Tabela 3. Resultados de teste de sensibilidade, tratamento realizado, evolução do peso, VHS, proteína C reativa, baciloscopia e cultura para bacilo de Koch em um ano de tratamento dos três pacientes estudados.

Paciente	Teste de sensibilidade	Tratamento	Duração	Mês	Peso, kg	VHS, mm/h	PCR, mg/l	Cultura	Baciloscopia
1	Res (A,Cp,K, S,E,H,O,Z,R)	A (2-6 f) +M+E+T+Et+ Lz+I+Clr+Clv	09/2013-09/2014	Inicial	55,00	27	31,6	positiva	negativa
				1	54,15	22	6,7	positiva	negativa
				2	54,30	24	< 6,0	negativa	negativa
				4	54,85	12	< 6,0	negativa	negativa
				5	55,60	18	< 6,0	negativa	negativa
				6	56,00	13	< 6,0	negativa	negativa
				8	58,55	15	< 6,0	negativa	negativa
				10	57,45	12	< 6,0	negativa	Negativa
2	Res (A,Cp,K,S,H, O,Z,R); Sen (E)	S (2-6 f) +M+E+T+Et+ Lz+I+Clr+Clv	11/2013-11/2014	Inicial	59,40	66	36,4	positiva	negativa
				2	58,30	7	< 6,0	positiva	negativa
				4	60,90	9	< 6,0	positiva	negativa
				6	61,95	24	6,2	negativa	negativa
				8	62,55	13	< 6,0	negativa	negativa
				10	64,15	10	< 6,0	negativa	negativa
				12	64,90	6	< 6,0	negativa	negativa
3	Res (A,Cp,K,S,H, O,R); Sen (E,Z)	Cp (2-6 f) +M+E+T+Et+ Lz+I+Clr+Clv+Z	03/2014-03/2015	Inicial	36,30	89	91,0	positiva	positiva
				2	40,75	10	59,1	positiva	negativa
				4	45,60	15	17,4	negativa	negativa
				6	46,10	20	15,7	negativa	negativa
				8	47,80	15	16,1	negativa	negativa
				10	46,90	34	9,2	negativa	negativa
				12	46,70	11	36,0	negativa	negativa

PCR: proteína C reativa; Res: resistente; Sen: sensível; A: amicacina; Cp: capreomicina; Clr: claritromicina; Clv: clavulanato/amoxicilina; S: estreptomicina; E: etambutol; Et: etionamida; I: imipenem; H: isoniazida; K: canamicina; Lz: linezolida; M: moxifloxacina; O: ofloxacina; Z: pirazinamida; R: rifampicina; T: terizidona; e 2-6 f: medicação tomada pelo paciente de segunda à sexta-feira.

ao tratamento por não receber auxílio-doença e ser obrigado a trabalhar durante os diversos tratamentos prévios para tuberculose. Tinha renda familiar de R\$ 800,00 (US\$ 363,00). Residia em domicílio com dois quartos, onde morava com a mãe. Foi internado em 18/03/2013. O início do tratamento para TB-XDR ocorreu em 06/09/2013.

Paciente 2

Homem de 41 anos, tabagista (20 anos-maço), dependente de álcool até 2008, negava uso de drogas ilícitas e era assistente de manutenção. Esteve em licença médica recebendo auxílio-doença durante os tratamentos ambulatoriais prévios. Sua renda familiar era de R\$ 1.400,00 (US\$ 437,00). Residia em domicílio com cômodo único, onde morava com a esposa, uma criança de 1 ano de idade e dois filhos adolescentes. Foi internado em 24/10/2013. O início do tratamento para TB-XDR ocorreu em 01/11/2013.

Paciente 3

Mulher de 25 anos, tabagista (5 anos-maço), etilista social, negava uso de drogas ilícitas e era balconista em uma padaria. Seu salário era de R\$ 725,00 (US\$ 327,00), sem registro. Declarava apresentar má adesão ao tratamento por não ter auxílio-doença e ser obrigada a trabalhar durante os diversos

tratamentos anteriores. Residia em domicílio de três quartos com mais três pessoas (uma filha de 5 anos, um irmão e sua mãe) e dormia sozinha em um dos quartos. Utilizara oxigênio domiciliar entre dezembro de 2013 e a internação no HNGR. Foi internada em 10/02/2014. O início do tratamento para TB-XDR ocorreu em 10/03/2014.

DISCUSSÃO

No presente estudo, relatamos três casos graves de TB-XDR, com diversos tratamentos prévios, demonstrando que a utilização de um regime de drogas baseado nas diretrizes da OMS e com uma nova proposta de associação de drogas antituberculose (linezolida e imipenem) levou a cura clínica e bacteriológica e importante melhora radiológica dos pacientes. À luz do nosso conhecimento, este é o primeiro relato de casos na América Latina e o segundo em termos globais sobre a utilização do imipenem para o tratamento de pacientes portadores de TB-XDR, assim como o primeiro relato a nível mundial sobre a cura de pacientes TB-XDR com a associação imipenem e linezolida.

No HNGR, o tratamento é iniciado após um minucioso levantamento da história clínica e medicamentosa. A baciloscopia é realizada no próprio hospital. As culturas para bacilo de Koch e os testes de sensibilidade são realizados no Instituto Adolfo Lutz e repetidos

bimestralmente. Os exames laboratoriais são realizados na Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade Estadual Paulista e repetidos trimestralmente. À internação, são realizadas radiografias e TCs de tórax, sendo as primeiras repetidas bimestralmente. A proposta inicial ao paciente é de tratamento hospitalar por 24 meses, dependendo da resposta clínica, bacteriológica e laboratorial.

A TB-MDR/XDR é multifatorial, podendo ocorrer por um ou mais dos seguintes fatores: administração de tuberculostáticos feita pelos serviços de saúde com esquemas ou doses inadequadas ou com esquemas por períodos demasiadamente curtos; má gestão na oferta e na qualidade das drogas; laboratórios com capacidade de resolutividade precária; adição de uma ou mais drogas a um esquema já falido; pacientes que interrompem e/ou utilizam os medicamentos de forma irregular; e pacientes que adquirem a doença através de uma cepa primariamente multirresistente.⁽¹⁾

O fato de os pacientes 1 e 3 terem sido submetidos a diversos tratamentos prévios de forma irregular e, conseqüentemente, não efetivos, pode ter contribuído para as graves sequelas pulmonares observadas nas radiografias de tórax à internação. O paciente 2 fez tratamento com um esquema básico, de forma supervisionada, e o desfecho foi falência, o que poderia ser explicado por uma cepa de TB-MDR primária.

Utilizamos nove drogas diferentes para o tratamento dos pacientes 1 e 2 e dez drogas para o paciente 3, em acordo com a orientação da OMS para o tratamento de TB-MDR (Tabela 1) e as orientações especiais da mesma para a TB-XDR,⁽¹⁾ além de fármacos aos quais as cepas encontradas se mostraram sensíveis no teste de sensibilidade. Os pacientes utilizaram, previamente à internação e de forma alternada e/ou inconsistente, drogas dos grupos 1 a 4 (Tabela 2). Somente o paciente 1 utilizou uma droga do grupo 5 (clofazimina; Tabela 2). Quando tratamos pacientes portadores de TB-XDR, há poucas alternativas medicamentosas para construir um regime de tratamento aceitável e eficiente.⁽³⁾ Utilizamos para os três pacientes uma droga injetável (grupo 2) e uma fluoroquinolona de última geração (moxifloxacina). Apesar da contraindicação relativa da OMS, optou-se pelo uso da estreptomina no paciente 2, considerando que o mesmo já havia utilizado a amicacina sob supervisão por aproximadamente 20 meses antes da internação e que não havia disponibilidade de capreomicina na época. Todos receberam as drogas dos grupos 4 (terizidona e etionamida) e 5

(imipenem e linezolida). Um estudo caso-controle prévio mostrou a efetividade e a tolerabilidade da associação meropenem+clavulanato/linezolida no tratamento de pacientes com TB-MDR/XDR.⁽¹²⁾ Um estudo recente mostrou a efetividade do ertapenem como alternativa para esse tratamento mesmo ambulatoriamente.⁽¹³⁾ Associamos o clavulanato como um agente adjuvante ao imipenem/cilastatina⁽¹⁾ e sempre associado à amoxicilina, considerando que o mesmo não é disponibilizado isoladamente. A claritromicina, apesar de sua atividade incerta sobre o *M. tuberculosis*, foi utilizada em todos os pacientes pelo seu efeito sinérgico à efetividade da linezolida.^(1,14) Utilizamos o etambutol em todos os pacientes, inclusive no paciente 1, apesar de a OMS⁽¹⁾ não considerar essa droga como um fármaco-chave nos regimes terapêuticos para TB-MDR, mesmo quando existe sensibilidade à droga (pacientes 2 e 3). Optamos pelo uso da pirazinamida somente para o paciente 3, em acordo com o teste de sensibilidade.

A proposta de seguimento após o primeiro ano foi para manter as medicações injetáveis por 18 meses e as orais por 24 meses (Tabelas 1 e 3). Até o momento, os pacientes 1 e 2 tiveram alta por cura, e o paciente 3 mantém melhora clínica, radiológica e bacteriológica. Cabe ressaltar que nenhum paciente apresentou quaisquer efeitos adversos às medicações utilizadas.

O custo da terapêutica medicamentosa para pacientes com TB-XDR traz um grande impacto financeiro. O valor anual despendido pelo poder público somente com medicamentos para cada paciente incluído no presente estudo foi de, aproximadamente, R\$ 76.000,00 (US\$ 30.000). Um estudo realizado na África do Sul mostrou que o tratamento de um paciente portador de TB-XDR tem um custo de US\$ 26.392, quatro vezes maior que o do tratamento de um paciente portador de TB-MDR (US\$ 6.772) e 103 vezes maior que o de um paciente portador de tuberculose sensível ao esquema básico (US\$ 257).⁽⁴⁾ Além disso, temos de considerar a grande destruição do parênquima pulmonar, que não somente impacta a qualidade de vida do paciente, mas torna extremamente difícil o cálculo dos custos posteriores à alta hospitalar, tanto para o paciente como para o poder público.

Em conclusão, são necessários todos os esforços do poder público no sentido de evitar a TB-MDR/XDR. Em casos extremos como os apresentados no presente estudo, é necessário considerar a internação para garantir um tratamento efetivo por um período de tempo adequado.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. Global tuberculosis report 2014. Geneva: World Health Organization; 2014.
2. Falzon D, Gandhi N, Migliori GB, Sotgiu G, Cox HS, Holtz TH, et al. Resistance to fluoroquinolones and second-line injectable drugs: impact on multidrug-resistant TB outcomes. *Eur Respir J*. 2013;42(1):156-68. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00134712>
3. Migliori GB, Sotgiu G, Gandhi NR, Falzon D, DeRiemer K, Centis R, et al. Drug resistance beyond extensively drug-resistant tuberculosis: individual patient data meta-analysis. *Eur Respir J*. 2013;42(1):169-79. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00136312>
4. Pooran A, Pieterse E, Davids M, Theron G, Dheda K. What is the cost of diagnosis and management of drug resistant tuberculosis in South Africa? *PLoS One*. 2013;8(1):e54587. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0054587>
5. Diel R, Vandepitte J, de Vries G, Stillo J, Wanlin M, Nienhaus A. Costs of tuberculosis disease in the European Union: a systematic analysis and cost calculation. *Eur Respir J*. 2014;43(2):554-65. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00079413>
6. Jassal M, Bishai VR. Extensively drug-resistant tuberculosis. *Lancet Infect Dis*. 2009;9(1):19-30. [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(08\)70260-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(08)70260-3)

7. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria em Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Programa Nacional de Controle da Tuberculose. Nota técnica sobre as mudanças no tratamento da tuberculose no Brasil para adultos e adolescentes – Versão 2. Brasília: Ministério da Saúde; 2009
8. Zumla A, Chalaya K, Centis R, D'Ambrosio L, Mwaba P, Bates M, et al. Tuberculosis treatment and management—an update on treatment regimens, trials, new drugs, and adjunct therapies. *Lancet Respir Med*. 2015;3(3):220-34. [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(15\)00063-6](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00063-6)
9. Falzon D, Jaramillo E, Schünemann HJ, Arentz M, Bauer M, Bayona J, et al. WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: 2011 update. *Eur Respir J*. 2011;38(3):516-28. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00073611>
10. Franke MF, Appleton SC, Mitnick CD, Furin JJ, Bayona J, Chalco K, et al. Aggressive regimens for multidrug-resistant tuberculosis reduce recurrence. *Clin Infect Dis*. 2013;56(6):770-6. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/cis1008>
11. Velásquez GE, Becerra MC, Gelmanova IY, Pasechnikov AD, Yedilbayev A, Shin SS, et al. Improving outcomes for multidrug-resistant tuberculosis: aggressive regimens prevent treatment failure and death. *Clin Infect Dis*. 2014;59(1):9-15. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciu209>
12. De Lorenzo S, Alffenaar JW, Sotgiu G, Centis R, D'Ambrosio L, Tiberi S, et al. Efficacy and safety of meropenem-clavulanate added to linezolid-containing regimens in the treatment of MDR-/XDR-TB. *Eur Respir J*. 2013;41(6):1386-92. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00124312>
13. Tiberi S, D'Ambrosio L, De Lorenzo S, Viggiani P, Centis R, Sotgiu G, et al. Ertapenem in the treatment of MDR-TB: first clinical experience. *Eur Respir J*. 2015 Nov 19. pii: ERJ-01278-2015. [Epub ahead of print]
14. Bolhuis MS, van Altena R, van Soolingen D, de Lange WC, Uges DR, van der Werf TS, et al. Clarithromycin increases linezolid exposure in multidrug-resistant tuberculosis patients. *Eur Respir J*. 2013;42(6):1614-21. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00001913>



Quantos pacientes com fibrose pulmonar idiopática existem no Brasil?

José Baddini-Martinez¹, Carlos Alberto Pereira²

AO EDITOR:

A fibrose pulmonar idiopática (FPI) é uma pneumonia intersticial crônica fibrosante, de etiologia desconhecida, que acomete principalmente idosos, e cujo substrato é a pneumonia intersticial usual.⁽¹⁾ Pacientes com FPI costumam cursar com perda progressiva da função pulmonar e grave comprometimento da qualidade de vida, evoluindo para o óbito.

O tratamento da FPI sempre foi um grande desafio, mas, no final de 2014, duas novas drogas foram aprovadas pela *Food and Drug Administration* para o tratamento desses pacientes nos EUA. Agora é claro que ambas as drogas reduzem o ritmo de queda da função pulmonar dos acometidos pela doença. Além disso, outros ensaios clínicos estão em andamento investigando novos fármacos com mecanismos de ação diversos.

Estamos vivendo o início de uma nova era no cuidado de pacientes com FPI, o que é alvissareiro, mas também implica necessidades e preocupações adicionais. Em especial, decisões governamentais ligadas à saúde devem basear-se em dados epidemiológicos robustos, os quais, infelizmente, em relação à FPI, são escassos no Brasil.

Uma importante questão, ainda em aberto, diz respeito a real incidência e prevalência da FPI e, por consequência, ao número total de pacientes afetados em nosso país. Quando analisamos publicações internacionais, constatamos que a caracterização da epidemiologia da FPI não é apenas um problema brasileiro. Parte dos problemas advém do fato de a definição atual da doença só ter começado a ser empregada a partir do ano 2000. Além disso, os resultados variam em função dos critérios utilizados por diferentes autores para definir o que é um caso de FPI. Apesar disso, é consenso que o mal acomete mais homens do que mulheres, é mais comum depois da quinta década, e que sua incidência e mortalidade vêm aumentando ao longo dos anos.⁽¹⁾ Se as últimas constatações são devidas a maior reconhecimento da doença, maior sobrevida da população ou a fatores ambientais são questões em aberto.

Uma revisão sistemática recente sugere que, em estimativa conservadora, a incidência da doença gire em torno de 3-9 casos por 100.000 habitantes para a América do Norte e Europa.⁽²⁾ As incidências parecem ser menores para a América do Sul e Ásia. Outra revisão, um pouco mais antiga, indica que a prevalência de FPI nos EUA e em países europeus varie entre 14,0 e 27,9 e entre 1,25 e 23,4 casos por 100.000 habitantes, respectivamente.⁽³⁾ Há de se supor que perfis diversos de pirâmide etária,

bem como fatores étnicos e genéticos distintos entre as populações, devam contribuir substancialmente para as diferenças observadas.

Como já ressaltado, as informações sobre o tema são escassas no Brasil. Um estudo analisou dados de incidência e mortalidade disponíveis no site do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS) relativos ao período entre 1996 e 2010. Foi observada uma elevação progressiva dos dois parâmetros ao longo do período.⁽⁴⁾ No ano de 2010, a incidência de FPI registrada foi de 4,48 casos por 1.000.000 de habitantes, enquanto a mortalidade foi de 12,11 óbitos por 1.000.000 de habitantes. Vale salientar que o DATASUS não reflete a prática da medicina privada e que a qualidade do diagnóstico diferencial das doenças intersticiais pulmonares e o preenchimento de atestados de óbito não são ideais no Brasil. Baseando-se nos dados do recenseamento populacional de 2010⁽⁵⁾ e nos índices levantados por aquele estudo,⁽⁴⁾ seriam esperados, naquele ano, 923 casos novos de FPI e mortalidade atribuível à doença de 2.310 óbitos. É certo que esses números soam excessivamente baixos e devem refletir não apenas subnotificação, como também desconhecimento e falta de diagnóstico da doença.

Na ausência de dados brasileiros de prevalência da doença, podemos tentar calcular o número de acometidos especulando com dados disponíveis de outros países. Naturalmente que essa abordagem é pouco acurada e pode levar a resultados díspares em função dos índices que vierem a ser adotados.

Para essa análise, optamos por índices obtidos a partir de dois artigos realizados nos EUA, país que, à semelhança do Brasil, sofreu e ainda sofre um grande fluxo migratório. Um dos estudos foi publicado em 1994, época em que a definição de FPI ainda era imperfeita.⁽⁶⁾ Contudo, sua metodologia é robusta e os dados foram colhidos numa comunidade de grande ancestralidade latina o que, mais uma vez, é importante para a extrapolação de dados brasileiros. O segundo estudo foi publicado em 2006 e tem como pontos fortes o emprego de duas definições para FPI, uma restrita e outra ampla, bem como a reunião de dados de um único grande plano de saúde norte-americano.⁽⁷⁾ Ambos os estudos ainda disponibilizam os índices distribuídos em faixas etárias, o que é muito importante para a correção de possíveis distorções resultantes das diferentes pirâmides populacionais dos dois países. Finalmente, os dois estudos foram realizados

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

2. Programa de Pós-Graduação, Disciplina de Pneumologia, Departamento de Medicina, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Tabela 1. Dados epidemiológicos acerca da fibrose pulmonar idiopática calculados para o Brasil a partir de índices de dois artigos internacionais e de resultados do recenseamento populacional de 2010.⁽⁵⁾

Cálculos a partir do estudo de Coultas et al. ⁽⁶⁾		
Faixa etária	Incidência anual	Prevalência
>75 anos	4.133	6.282
65-74 anos	2.881	7.462
55-64 anos	1.770	2.364
45-54 anos	689	1.843
35-44 anos	523	353
Total	9.997	18.305
Cálculos a partir da definição restrita de fibrose pulmonar idiopática de Raghu et al. ⁽⁷⁾		
Faixa etária	Incidência anual	Prevalência
>75 anos	1.495	3.540
65-74 anos	1.608	3.320
55-64 anos	1.623	3.126
45-54 anos	1.271	2.430
35-44 anos	621	1.103
18-34 anos	223	426
Total	6.841	13.945

em uma época na qual, à semelhança do que acontece hoje no Brasil, tratamentos realmente efetivos para a doença não eram disponíveis. Já os dados populacionais brasileiros foram obtidos do censo de 2010.⁽⁵⁾

Quando aplicamos os índices dos estudos americanos, classificados em função das faixas etárias e sexo, aos dados populacionais brasileiros, obtivemos os resultados listados na Tabela 1. Por ela podemos supor que, no Brasil, a incidência anual de casos de FPI possa girar entre 6.841 e 9.997 casos por 100.000 habitantes e que a prevalência possa variar de 13.945 a 18.305 casos por 100.000 habitantes (Tabela 1). Como a FPI é muito rara em jovens, se limitarmos a análise apenas a faixas etárias a partir dos 55 anos, a prevalência projetada irá girar entre 9.986 e 16.109 casos por 100.000 habitantes.

A partir do exposto, podemos concluir que, embora FPI seja uma doença rara, ela parece atingir um número

substancial de brasileiros os quais já requerem atenção e cuidados especializados. Com a introdução do uso das novas medicações, a sobrevivência desses pacientes deverá crescer e, como consequência, também suas necessidades assistenciais.

Salientamos que é igualmente importante o fato de que promover especulações com cálculos feitos a partir de índices de outros países é altamente insatisfatório. Portanto, pneumologistas, epidemiologistas, instituições acadêmicas, instâncias governamentais, pacientes e seus familiares devem gerar iniciativas que assegurem um melhor conhecimento da epidemiologia e da história natural da FPI no nosso país. Essas ações passam não apenas pela criação de bancos de dados e registros, assim como, uma vez tais instrumentos sejam viabilizados, pela contínua alimentação de informações adequadas desses sistemas pelos médicos especialistas responsáveis.

REFERÊNCIAS

- 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>
- Hutchinson J, Fogarty A, Hubbard R, McKeever T. Global incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review. *Eur Respir J.* 2015;46(3):795-806. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00185114>
- Nalysnyk L, Cid-Ruzafa J, Rotella P, Esser D. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis: review of the literature. *Eur Respir Rev.* 2012;21(126):355-61. <http://dx.doi.org/10.1183/09059180.00002512>
- Rufino RL, Costa CH, Accar J, Torres FR, Silva VL, Barros NP, et al. Incidence and mortality of interstitial pulmonary fibrosis in Brazil. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187:A1458.
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística [homepage on the Internet]. Brasília: IBGE; c2015 [cited 2015 Jul 13]. Censo 2010—Distribuição da população por sexo, segundo os grupos de idade. Available from: http://censo2010.ibge.gov.br/sinopse/webservice/frm_piramide.php
- Coultas DB, Zumwalt RE, Black WC, Sobonya RE. The epidemiology of interstitial lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;150(4):967-72. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.150.4.7921471>
- Raghu G, Weycker D, Edelsberg J, Bradford WZ, Oster G. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174(7):810-6. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200602-163OC>



Nódulo intracavitário em tuberculose em atividade: diagnóstico diferencial de aspergiloma

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

AO EDITOR:

Um homem de 40 anos de idade deu entrada no pronto-socorro apresentando, há três meses, tosse, febre e perda de peso. Vinte e quatro horas depois, apresentou também hemoptise súbita. A radiografia de tórax revelou opacidades não homogêneas bilaterais, com predomínio no pulmão esquerdo. A TC de tórax mostrou pequenos nódulos disseminados por ambos os pulmões, com cavidades no pulmão esquerdo. Também foi observado um nódulo dentro de uma cavidade, com ar interposto entre o nódulo e a parede da cavidade — o sinal do crescente aéreo (SCA) — sugerindo bola fúngica intracavitária. O nódulo apresentou realce intenso após a administração de contraste, sugerindo o diagnóstico de aneurisma de Rasmussen (AR; Figura 1). A fibrobroncoscopia mostrou sangramento ativo no brônquio do lobo inferior esquerdo.

Escarro e LBA foram positivos para BAAR, posteriormente identificado como *Mycobacterium tuberculosis*. Foi iniciado tratamento com tuberculostáticos, e realizou-se oclusão vascular por embolização com molas, com sucesso. O paciente recebeu alta hospitalar após um mês.

A hemoptise na presença de tuberculose é frequentemente devida à erosão da artéria brônquica ou de um ramo da artéria pulmonar; pode ser resultante de inúmeras condições, tais como bronquiectasias, aspergiloma, reativação de tuberculose, carcinoma cicatricial, bronquite crônica, broncolitíase, colonização microbiana dentro de uma cavidade e AR.^(1,2) A TC de tórax com contraste e a broncoscopia continuam sendo os métodos de escolha para a avaliação da hemorragia pulmonar.

O SCA é definido como uma coleção de ar em forma de crescente que separa a parede da cavidade de uma

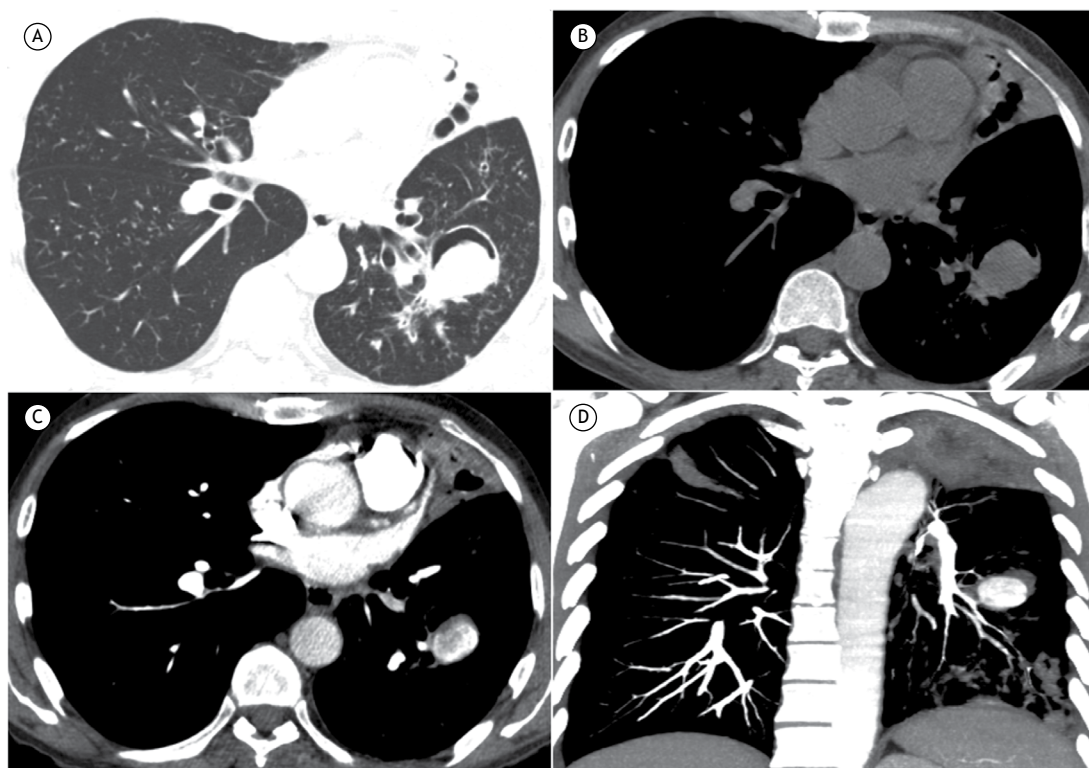


Figura 1. Em A, imagem de TC axial com janela para o pulmão, ao nível dos lobos inferiores, mostrando pequenos nódulos em ambos os pulmões, uma consolidação com cavitação na língula e um nódulo dentro de uma cavidade, com ar interposto entre o nódulo e a parede da cavidade (o sinal do crescente aéreo). Em B, imagem de TC axial com janela para o mediastino demonstrando que o nódulo é homogêneo. Em C e D, reconstruções axial e coronal, respectivamente, de imagens de TC com contraste, mostrando realce intenso do nódulo intracavitário.

1. Universidade Federal Fluminense, Niterói (RJ) Brasil.
2. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
3. Laboratório de Pesquisa em Imagens Médicas, Pavilhão Pereira Filho, Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.
4. Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.
5. Faculdade de Medicina de Petrópolis, Petrópolis (RJ) Brasil.

massa interna.⁽³⁾ Embora *Aspergillus* spp. seja a causa mais comum do SCA, por meio da colonização de cavidades pré-existentes ou retração do pulmão infartado na aspergilose angioinvasiva, esse achado já foi descrito em associação com várias outras condições, incluindo tuberculose (coágulo sanguíneo ou AR), cistos hidáticos, câncer pulmonar cavitário, abscesso pulmonar bacteriano com pus inspissado, outras condições fúngicas ou semelhantes (coccidioidomicose, actinomicose, nocardiose e candidíase) e hematoma intracavitário.⁽³⁻⁵⁾

A maioria dos nódulos intracavitários associados à tuberculose corresponde a aspergilomas (bolas fúngicas causadas pela colonização por *Aspergillus* spp.).⁽⁶⁾ Etiologias menos comuns incluem coágulos sanguíneos, câncer pulmonar cavitário e AR. O aspergiloma é resultante da colonização fúngica de uma cavitação pulmonar pré-existente, geralmente secundária a tuberculose ou sarcoidose. Embora frequentemente indolente, com poucos ou nenhum sintoma, o processo muitas vezes envolve hemoptise, a qual pode ser fatal.

Uma mudança de posição do nódulo intracavitário quando o paciente muda de posição é um sinal radiológico valioso para o diagnóstico de aspergiloma. Portanto, a avaliação clássica de aspergiloma por TC

inclui imagens obtidas em decúbito dorsal e ventral a fim de se demonstrar se a massa central está solta ou presa à parede da cavidade. Diferentemente da bola fúngica, câncer pulmonar cavitário e AR estão fixados à parede da cavidade. O realce da massa pelo meio de contraste nas imagens de TC também pode ajudar na diferenciação entre aspergiloma e malignidade ou AR.⁽⁷⁾

Os pseudoaneurismas da artéria pulmonar secundários à tuberculose pulmonar são classificados como AR. O enfraquecimento progressivo da parede arterial ocorre à medida que tecido de granulação substitui as túnica média e adventícia da artéria. O tecido de granulação na parede do vaso é então gradualmente substituído por fibrina, resultando no afinamento da parede arterial.^(8,9) A hemoptise é o sintoma habitual na manifestação inicial, e pode ser fatal quando maciça.⁽⁸⁾ Em imagens de TC com contraste, o AR pode ser identificado como um nódulo com realce intenso, dentro da parede de uma cavidade tuberculosa.⁽¹⁰⁾ O tratamento de primeira linha para AR é a embolização endovascular.⁽⁸⁻¹⁰⁾

Em conclusão, o AR deve ser incluído no diagnóstico diferencial de hemoptise em pacientes com tuberculose que apresentam o SCA. A TC com contraste desempenha um importante papel na avaliação desses pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Keeling AN, Costello R, Lee MJ. Rasmussen's aneurysm: a forgotten entity? *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2008;31(1):196-200. <http://dx.doi.org/10.1007/s00270-007-9122-6>
2. Patel R, Singh A, Mathur RM, Sisodiya A. Emergency pneumonectomy: a life-saving measure for severe recurrent hemoptysis in tuberculosis cavitary lesion. *Case Rep Pulmonol*. 2015;2015:897896. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/897896>
3. Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, McLoud TC, Müller NL, Remy J. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology*. 2008 ;246(3):697-722. <http://dx.doi.org/10.1148/radiol.2462070712>
4. Gazzoni FF, Severo LC, Marchiori E, Guimarães MD, Garcia TS, Irion KL, et al. Pulmonary diseases with imaging findings mimicking aspergilloma. *Lung*. 2014;192(3):347-57. <http://dx.doi.org/10.1007/s00408-014-9568-7>
5. Fred HL, Gardiner CL. The air crescent sign: causes and characteristics. *Tex Heart Inst J*. 2009;36(3):264-5.
6. Silva CI, Marchiori E, Souza Júnior AS, Müller NL; Comissão de Imagem da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Illustrated Brazilian consensus of terms and fundamental patterns in chest CT scans. *J Bras Pneumol*. 2010;36(1):99-123. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132010000100016>
7. Lee KL, Liang HH, Chung CL, Hsiao SH, Shih CH. Pulmonary air crescent sign. *JAMA Surg*. 2014;149(1):97-8. <http://dx.doi.org/10.1001/jamasurg.2013.796>
8. Kim HY, Song KS, Goo JM, Lee JS, Lee KS, Lim TH. Thoracic sequelae and complications of tuberculosis. *Radiographics*. 2001;21(4):839-58; discussion 859-60. <http://dx.doi.org/10.1148/radiographics.21.4.g01j06839>
9. Wang W, Gao L, Wang X. Rasmussen's aneurysm with aspergilloma in old, healed pulmonary tuberculosis. *Clin Imaging*. 2013;37(3):580-2. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinimag.2012.09.007>
10. Bruzzi JF, Rémy-Jardin M, Delhaye D, Teisseire A, Khalil C, Rémy J. Multi-detector row CT of hemoptysis. *Radiographics*. 2006;26(1):3-22. <http://dx.doi.org/10.1148/rg.261045726>



Sinal do halo invertido

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



Figura 1. TC com janela para mediastino evidenciando o sinal do halo invertido no pulmão direito. Observar que o interior do halo apresenta aspecto reticulado.

Homem de 35 anos chega à emergência com quadro de dor torácica acompanhada de dispneia. Relato de fratura em membro inferior com imobilização por 30 dias.

O paciente apresentava o sinal de halo invertido (SHI) com aspecto reticulado, e o diagnóstico final foi de infarto pulmonar. O SHI observado em TCAR de tórax é definido como uma área arredondada de opacidade em vidro fosco circundada por um anel de consolidação. Esse sinal foi inicialmente descrito como específico de pneumonia em organização (PO). Publicações posteriores o identificaram em um amplo espectro de doenças infecciosas e não infecciosas. No nosso meio, as causas infecciosas mais comuns são a tuberculose, a paracoccidioidomicose e as doenças fúngicas invasivas (aspergilose pulmonar invasiva e mucormicose). Dentre as causas não infecciosas, a mais comum é a PO, tanto em sua forma idiopática como na forma secundária. Outras causas importantes são o infarto pulmonar e a sarcoidose.

Embora considerado um sinal pouco específico, a cuidadosa análise de suas características morfológicas pode estreitar o diagnóstico diferencial, ajudando o

médico assistente no diagnóstico definitivo. Dois aspectos de imagem devem ser considerados na tentativa de tornar o diagnóstico mais específico: a presença de nódulos compoando a parede e/ou o interior do halo (SHI nodular), assim como o aspecto reticulado no interior do halo (SHI reticulado).

O SHI nodular é observado basicamente em doenças granulomatosas em atividade, particularmente a tuberculose e a sarcoidose. Eventualmente, é visto também em casos de paracoccidioidomicose. A análise histopatológica destes casos revelou que a formação de nódulos é devida à presença de granulomas. Em relação ao SHI reticulado, o estado imunológico do paciente é a informação clínica mais importante para o diagnóstico diferencial. Em pacientes imunodeficientes, a principal hipótese diagnóstica são as doenças fúngicas invasivas. Em pacientes imunocompetentes, o achado do SHI reticulado, em regra, corresponde a infarto pulmonar, em geral secundário a doença tromboembólica. No caso de infarto por doença tromboembólica, a confirmação imediata deve ser obtida através da dosagem de dímero D e de angiotomografia computadorizada.

Deve ser lembrado que esses dois aspectos não são observados na PO, que é a causa mais comum do SHI. Essas considerações são importantes porque o tratamento dessas condições é completamente diferente. O uso de corticoides, que é o tratamento de escolha da PO, pode ter efeitos nocivos em pacientes com doença fúngica invasiva ou com tuberculose em atividade. Embora o diagnóstico final deva ser baseado na correlação com as manifestações clínicas, as características do SHI podem ser bastante úteis no diagnóstico diferencial. Em alguns casos, a biópsia pulmonar pode ser necessária para o diagnóstico final.

LEITURA RECOMENDADA

1. Marchiori E, Zanetti G, Hochhegger B, Irion KL, Carvalho AC, Godoy MC. Reversed halo sign on computed tomography: state-of-the-art review. *Lung*. 2012;190(4):389-94. <http://dx.doi.org/10.1007/s00408-012-9392-x>

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.



Intervalos de confiança: uma ferramenta útil para estimar o tamanho do efeito no mundo real

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

CENÁRIO PRÁTICO

Um estudo prospectivo de coorte avaliou a associação entre a presença de asma e o risco de apneia obstrutiva do sono (AOS) em adultos. Os adultos foram recrutados aleatoriamente a partir de uma lista de base populacional de funcionários estatais e foram acompanhados durante quatro anos. O risco de apresentar AOS em quatro anos foi maior nos participantes com asma do que naqueles sem a doença (risco relativo [RR]: 1,39; IC95%: 1,06-1,82; $p = 0,03$).

CONTEXTO

Quando realizamos um estudo clínico, geralmente recrutamos um subgrupo de nossa população de interesse para aumentar a eficiência do estudo (menos custo e tempo). Esse subgrupo, a população de estudo, consiste em indivíduos que preenchem os critérios de inclusão e aceitam participar do estudo (Figura 1). Em seguida, concluímos o estudo e calculamos o tamanho do efeito (a diferença de médias ou o risco relativo, por exemplo) para responder à pergunta do estudo. Esse processo (inferência) implica o uso de dados extraídos da população de estudo para estimar o verdadeiro tamanho do efeito na população de interesse, isto é, a população de origem. Em nosso exemplo, os investigadores recrutaram uma amostra aleatória de funcionários estatais (população de origem) que estavam aptos a participar do estudo e aceitaram fazê-lo (população de estudo) e relataram que a asma aumenta o risco de desenvolvimento de AOS na população de estudo (RR = 1,39). Além disso, para que se leve em conta o erro amostral em virtude do recrutamento de apenas um subgrupo da população de interesse, os investigadores calcularam o intervalo de confiança de 95% (em torno da estimativa) de 1,06-1,82, que indica uma probabilidade de 95% de que o verdadeiro RR na população de origem estivesse entre 1,06 e 1,82.

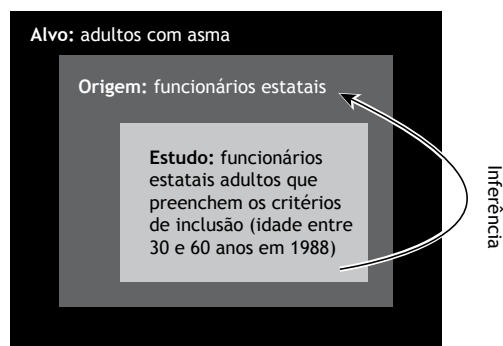


Figura 1. Populações de pesquisa.

DEFINIÇÃO

Um intervalo de confiança é uma medida de imprecisão do verdadeiro tamanho do efeito na população de interesse (diferença entre duas médias ou risco relativo, por exemplo) estimado na população de estudo. Essa imprecisão ocorre em virtude do erro amostral causado pela subamostragem da população de interesse. No entanto, a estimativa calculada na população de estudo é sempre a melhor estimativa do tamanho do efeito na população de origem.

POR QUE PRECISAMOS DE INTERVALOS DE CONFIANÇA?

Precisamos do intervalo de confiança para indicar a incerteza ou imprecisão acerca do tamanho do efeito calculado usando a amostra de estudo para estimar o verdadeiro tamanho do efeito na população de origem. Calcular o intervalo de confiança é uma estratégia que leva em conta o erro amostral: o tamanho do efeito e seu intervalo de confiança representam valores plausíveis para a população de origem, e quanto mais estreito é o intervalo de confiança, maior é a certeza de que a estimativa baseada na população de estudo representa o verdadeiro tamanho do efeito na população de origem.

INTERVALOS DE CONFIANÇA: FATOS INTERESSANTES

O intervalo de confiança de 95% é o mais comum dos intervalos relatados na literatura. No entanto, é possível usar intervalos de confiança de 90% ou 99% caso se deseje mais ou menos confiança.

O intervalo de confiança representa a incerteza do tamanho do efeito na população de origem, e não na população de estudo.

Quando se calcula um intervalo de confiança, o tamanho do intervalo é determinado pelo tamanho da amostra, (isto é, aqueles que aceitaram participar do estudo), pelo erro técnico de medida do estudo e pelo grau de confiança necessário.

Existe uma relação única entre o intervalo de confiança de 95% e um nível de significância bicaudal de 5%. Quando o intervalo de confiança de 95% para diferenças de efeito não inclui 0 para medidas de associação absolutas (diferenças de médias, por exemplo) ou 1 para medidas de associação relativas (razões de chances, por exemplo), pode-se inferir que a associação é estatisticamente significativa ($p < 0,05$). A vantagem do intervalo de confiança de 95% sobre o valor de p é que o intervalo de confiança de 95% fornece informações sobre o tamanho

1. Department of Preventive Medicine, Keck School of Medicine, University of Southern California, Los Angeles, CA, USA.
2. Methods in Epidemiologic, Clinical and Operations Research-MECOR-Program, American Thoracic Society/Asociación Latinoamericana de Tórax.
3. Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração – InCor – Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil.

do efeito, a incerteza da estimativa na população e a direção do efeito.

Deve-se sempre usar o intervalo de confiança para descrever achados importantes de uma pesquisa. Os intervalos de confiança relevantes devem ser mostrados tanto no corpo do manuscrito como no resumo.

LEITURAS RECOMENDADAS

1. Teodorescu M, Barnet JH, Hagen EW, Palta M, Young TB, Peppard

PE. Association between asthma and risk of developing obstructive sleep apnea. *JAMA*. 2015;313(2):156-64. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2014.17822>

2. Sedgwick P. Understanding confidence intervals. *BMJ*. 2014;349:g6051. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.g6051>
3. Sedgwick P. Confidence intervals: predicting uncertainty. *BMJ*. 2012;344:e3147. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.e3147>
4. Ferreira JC, Patino CM. What does the p value really mean? *J Bras Pneumol*. 2015;41(95):485. doi: 10.1590/S1806-37132015000000215.
5. Gardner MJ, Altman DG. Statistics with confidence: confidence intervals and statistical guidelines. British Medical Journal. Belfast: The Universities Press Ltd; 1989.



Índice remissivo de assuntos do volume 41 (1-6) 2015

A

Abandono do hábito de fumar.....	175, 433
Administración por inhalación	405
Adolescente	502, 523
Adulto Jovem	523
Aerosoles/administración & dosificación	405
Alergia e imunologia	343
Ansiedade	433
Antibióticos antituberculose.....	554
Antituberculosos.....	77, 554
Apneia do sono tipo central	39
Apneia do sono tipo obstrutiva.....	39, 238, 351, 440
Artrite reumatoide	281, 331
Asma	3, 16, 124, 186, 211, 313, 496, 502
Asma/prevenção & control	405
Asma/quimioterapia	496
Aspergilose pulmonar invasiva	473
Aspiração por agulha fina guiada por ultrassom endoscópico.....	23
Atletas	516
Autoanticorpos	151
Autoimunidade	151
Azois	473

B

Broncoscopia	23, 219, 410
Bronquiolite	161
Brucella.....	191
Brucelose	191
Busca de comunicante.....	449

C

Carboplatina	133
Carcinoma de pequenas células do pulmão	264
Carcinoma pulmonar de células não pequenas ...	133, 264
Cateteres	225
Células secretoras de glucagon	167
Centros educacionais de áreas de saúde	3
Centros médicos acadêmicos	3
Cílios Depuração mucociliar.....	251
Cirurgia bariátrica	440
Cirurgia torácica	31
Cocaína	323
Cognição	39
Complicações pós-operatórias	238
Composição corporal.....	415
Comprometimento cognitivo leve	182
Condução do tratamento medicamentoso	496
Conhecimentos, atitudes e prática em saúde	175
Controle	449
Cotina	124
Criança	502
Cuidados paliativos	133
Cuidados pré-operatórios	246
Custos de cuidados de saúde.....	48
Custos e análise de custo.....	48
Custos e análise de custo.....	536

D

Deambulação precoce	225
---------------------------	-----

Depressão	433
Desmame.....	358
Desmame do respirador.....	530
Diafragma	110
Diagnóstico.....	251
Dispneia.....	143
Doença pulmonar obstrutiva crônica ...	124, 182, 305, 415
Doença pulmonar obstrutiva crônica	489, 547
Doenças do tecido conjuntivo	151
Doenças nasais	65
Doenças pulmonares intersticiais	161, 331
Doenças respiratórias	231

E

Ecocardiografia.....	427
Efeitos colaterais e reações adversas relacionados a medicamentos	77
Efeitos psicossociais da doença	48
Endosonografia	219
Endossonografia	410
Enfisema pulmonar	489
Entrevista psicológica	246
Escarro	343
Espirometria	331, 427, 516, 530
Esportes.....	516
Estadiamento de neoplasias	23, 264
Estadificação de neoplasias	219
Estudantes/estatística & dados numéricos	523
Estudos de validação.....	313
Exposição ambiental	473

F

Fatores de risco	31
Febre Linfonodos	191
Fibrose cística	65, 351, 509, 547
Fibrose pulmonar.....	299, 547
Fibrose pulmonar idiopática/diagnóstico	454
Fibrose pulmonar idiopática/reabilitação	454
Fibrose pulmonar idiopática/terapia	454
Força muscular.....	110, 305

G

Glicemia.....	167
Granuloma.....	191
Gravidez.....	175
Grupos etários	16

H

Hábito de fumar	124, 175
Hábito de fumar/prevenção & controle	523
Hábito de fumar/psicologia.....	523
Hábito de fumar/tendências	523
Hiper-reatividade brônquica	467
Hipertensão pulmonar	547
Hipóxia encefálica.....	182
Hospitalização	48
Hospitalização	509

I

Imunocompetência	473
Imunossuppressores	281
Inaladores de pó seco	313
Inaladores dosimetrados.....	313
Índice de gravidade de doença	48, 415
Índice de massa corporal	427
Infecções respiratórias	547
Inflamação	343
Insuficiência respiratória.....	58

L

Linfangioleiomiomatose/terapia	275
Linfonodos.....	23

M

Marca-passo artificial	90
Mediastinoscopia	410
Meios de comunicação de massa.....	175
Modalidades de fisioterapia	225
Modelos animais de doenças	39
Monóxido de carbono	124
Motivação.....	433
Músculo quadríceps.....	305
Músculos respiratórios	110, 211
Mutação	365

N

Neoplasias	275
Neoplasias Pulmonares.....	23, 219, 410
Neoplasias pulmonares/cirurgia	376
Neoplasias pulmonares/quimioterapia	365
Neoplasias pulmonares/radioterapia	376
Nódulo reumatoide	281

O

Obesidade	422, 427
Obstrução das vias respiratórias	331, 422
Oncogenes	365
Organizações de planejamento em saúde.....	3
Oscilometria	422
Oxigenação.....	351

P

Paclitaxel.....	133
Pâncreas	167
Pericardite/terapia	389
Pneumonia	48
Pneumonia aspirativa	161
Pneumonia em organização criptogênica	231
Pneumonia pneumocócica/complicações.....	389
Pneumonia pneumocócica/mortalidade	389
Pneumonias intersticiais idiopáticas.....	151
Pneumopatias	323
Pólipos nasais	65
Polissonografia	440
Poliuição da água	473
Prevenção primária	175
Privação do sono	539
Programas de assistência gerenciada.....	3
Programas médicos regionais	3
Progressão da doença	509
Pulmão	281

Q

Quadríplegia	90
Qualidade de vida	16, 133
Qualidade de vida	502

Qualidade de Vida	496
-------------------------	-----

R

Radiografia torácica	331
Radioterapia (especialidade).....	376
Receptor do fator de crescimento epidérmico..	365
Refluxo gastroesofágico	161
Respiração artificial.....	90, 467
Respiração artificial.....	530
Revisão	77

S

Sarcoidose.....	410
Sarcopenia	415
Seios paranasais.....	65
Serina-treonina quinases TOR.....	275
Síndrome de Kartagener	251
Síndromes da apneia do sono	167
Sinusite.....	65
Sirolimo	275
Sistema fagocitário mononuclear	191
Sistemas de liberação de medicamentos	467
Sono.....	39, 539
Streptococcus pneumoniae/patogenicidade.....	389

T

Tamponamento cardíaco	389
Técnicas de amplificação de	
ácido nucleico	496, 536
Terapia cognitiva	433
Terapia de alvo molecular	365
Teste de esforço	143
Testes de função respiratória.....	110,
143, 299, 343, 376, 422, 489, 509, 516	
Testes diagnósticos de rotina.....	110
Testes psicológicos.....	246
Tolerância ao exercício.....	211
Tomografia computadorizada	
por raios X.....	231, 264, 323
Tomografia computadorizada	
por raios X.....	489
Tomografia por emissão de pósitrons.....	264
Tonsilectomia	238
Tosse	358
Transplante de pulmão	246, 299, 547
Transtornos da motilidade ciliar	251
Transtornos relacionados ao uso de cocaína....	323
Traumatismos da medula espinal	90
Tuberculose	77, 536
Tuberculose extensivamente	
resistente a drogas	554
Tuberculose pulmonar	410
Tuberculose pulmonar\epidemiologia	449
Tuberculose pulmonar\prevenção &	449
Tuberculose resistente a	
múltiplos medicamentos	554

U

Ultrassonografia de intervenção.....	58
Unidades de terapia intensiva.....	31, 58, 225,
358, 539	

V

Valores de referência.....	305
Ventilação de alta frequência.....	530
Volume expiratório forçado no primeiro segundo .	509



Índice remissivo de autores do volume 41 (1-6) 2015

A

Adalberto Sperb Rubin.....	299
Addy Lidvina Mejia Palomino	23
Adelina Amorim.....	292
Adnan Majid.....	219
Adriana Magalhães.....	489
Adyléia Aparecida Dalbo Contrera Toro.....	502
Alberto Cukier.....	3, 124, 313
Alcindo Cerci Neto	3
Alexandre de Melo Kawassaki	191
Alexandre Dias Mançano.....	231, 323
Alexandre José Gonçalves Avino	90
Alexandre Melo Kawassaki	331
Alexssandra Maia Alves	3
Alina Farias França de Oliveira	422
Aline Gonçalves Nellessen	305
Aline Piovezan Entringer	536
Aline Silva Lima-Matos	3
Álvaro Augusto Souza da Cruz-Filho	3
Alvaro Reyes.....	405
Amanda da Rocha Oliveira Cardoso	3
Amanda Soares Skueresky.....	358
Ana Carla Carvalho Coelho.....	313
Ana Carolina Tabajara Raupp.....	58
Ana Cristina de Carvalho Fernandez Fonseca.....	3
Ana Luisa Godoy Fernandes.....	3
Ana María Acuña.....	405
Ana Maria Rodrigues	289
Ana Paula Carvalho	351
Anabela Marinho.....	292
André Louis Lobo Nagy	285
André Luís Bertani	175
André Luis Pereira de Albuquerque	110
André Moreno Morcillo.....	502
André Nathan Costa	95, 246, 547
Andrea Mendonça Rodrigues.....	343
Andréia Kist Fernandes	143
Andressa Maciel Debesaitys.....	358
Anete Trajman.....	536
Angélica Ramos.....	292
Angelita Cristine de Melo	449
Anneliese Hoffmann	351
Antonello Nicolini.....	389
Antoni Torres	389
Antonio Soares Souza	286
Arthur Rodrigo Ronconi Holand	299
Arthur Soares Souza Jr.....	231, 286, 323
Ascédio José Rodrigues.....	23
Ashok Shah	473
Asuman Aslan	410
Augusto Savi.....	467
Aurora Carvalho	480
Ayşe Bahadır.....	410

B

Bellkiss Wilma Romano.....	246
Bernard Fleury	539
Biljana Lazovic	516
Bruna Ziegler.....	143
Bruno Guedes Baldi.....	151, 275, 454
Bruno Hochegger	103, 231, 250, 487, 562, 564
Bruno Piassi de São-José	3

C

Camila Farnese Rezende	211, 264, 323, 388, 484
Camila Uanne Resende Avelino	133
Carla Meneguzzi	358
Carlo Iadevaia.....	478
Carlos Alberto de Castro Pereira.....	399, 560
Carlos Antônio Riedi	3
Carlos Cezar Fritscher	264
Carlos Eduardo Cintra Vita Abreu	376
Carlos Roberto Ribeiro Carvalho.....	23, 110, 151
Carmen Silvia Valente Barbas.....	203
Carolina Aguiar Moreira	415, 275, 331, 403
Carolina Caruccio Montanari	167
Carolina Salim Gonçalves Freitas.....	275
Caroline Nappi Chaves.....	203
Cassiano Teixeira	467
Catia Cillóniz.....	389
Cecilia Maria Patino.....	485, 565
Cecília Pacheco.....	200
Célia Beatriz Gianotti Antoneli	98
Cem Karadeniz	523
Cesar Augusto Araujo-Neto	231
César Luiz Boguszewski	415
Cintia Zappe Fiori	167
Claire Pichereau	539
Cláudia Di Lorenzo Oliveira.....	449
Cláudia Henrique da Costa	454
Cláudio Gonçalves de Albuquerque.....	422
Claudio Ricachinewsky.....	351
Clóvis Botelho	433
Cornelius Barlaschini.....	389
Cristian Roncada.....	343
Daiane Silva Souza	496

D

Daniel Antunes Silva Peirera.....	151, 191, 203
Daniel Vaz	480
Daniela Barboza Santos Cavalcante	331, 395
Danielle Yuka Kobayashi	351
Dante Luiz Escuisato.....	231, 323
Darcy Ribeiro Pinto Filho.....	90
Darlan Pase da Rosa	167
Deborah Schor	3
Décio Medeiros Peixoto.....	3
Dejan Zikic	516
Denis Martinez	167, 351
Derrick Alexandre Fassbind	299
Derya Yenibertiz	523
Diego Djones Brandenburg.....	3
Douglas Zaione Nascimento	299

E

Edgar Guimarães Victor.....	422
Edna Lúcia Souza	196
Edoardo Filippo de Queiroz Vattimo	365
Edson Marchiori.....	103, 231, 250, 264, 286, 323, 388, 484, 562, 564
Edson Theodoro dos Santos-Neto.....	77
Eduardo Leite Vieira Costa	203
Eduardo Vieira Ponte	3
Elaine Marques Hojaij.....	95, 246
Elena Prina	110

Elia Garcia Caldini.....	251
Eliane Viana Mancuzo.....	211
Elineide Gomes dos Santos Camillo.....	3
Elisabeth Rodríguez-Alzueta.....	182
Eloara Vieira Machado Ferreira.....	107
Eloísa Silva.....	200
Emerson Ferreira Martins.....	167
Emerson Lopes Froede.....	449
Eric Maury.....	539
Erik Folch.....	219
Ernesto Rangel.....	389
Eunhee Suh Yi.....	161
Evelise Lima.....	285

F

Fabiana Gabe Beltrami.....	58
Fabio Marcelo Costa.....	415
Fabio Pitta.....	305
Fabio Ynoe de Moraes.....	376
Faradiba Sarquis Serpa.....	3
Federico Montealegre.....	16
Felipe Xavier de Melo.....	95
Felippe Leopoldo Dexheimer Neto.....	58, 467
Fernanda Machado Kutchak.....	358
Fernando Antonio Abreu e Silva.....	351
Fernando Assis-Pacheco.....	206
Fernando Uliana Kay.....	331
Fikri Demir.....	523
Flávia Gabe Beltrami.....	539
Flavio José Magalhães-da-Silveira.....	440
Flávio Maciel Dias de Andrade.....	422
Francisca Gavilanes.....	101
Frederico Leon Arrabal Fernandes.....	124

G

Gabriel Lima Lopes.....	365
Gabriel Victor Guimarães Rapel.....	427
Gabriela Fernandes.....	489
Gaetano Rea.....	478
Gennaro Mazzarella.....	478
George Alberto da Silva Dias.....	281
Geraldo Lorenzi-Filho.....	401
Gerardo Alves.....	3
Gilberto de Castro Junior.....	365
Gilberto Toshikawa Yoshikawa.....	281
Giordano Rafael Tronco Alves.....	264
Giovana Santos.....	343
Giovanni Battista Migliori.....	554
Gláucia Itamaro Heiden.....	275
Gláucia Zanetti.....	103, 231, 250, 286, 323, 388, 484, 562, 564
Glauco Luís Konzen.....	143
Gonzalo Labarca.....	219
Gregório Marques Cardim da Silva.....	225
Greice Borges Carvalho.....	313
Guilherme Eler de Almeida.....	151
Guilherme Silva Julian.....	39
Guilherme Watte.....	299
Gulistan Karadeniz.....	523
Gustavo Alfredo Ochs de Muñoz.....	167
Gustavo Faibischew Prado.....	124

H

Halide Kaya.....	523
Halide Nur Urer.....	410
Hamilton Domingos.....	427
Hans Dabó.....	292
Helder Novais e Bastos.....	489
Hélène Brisson.....	58
Heli Vieira Brandão.....	3

Hélio Ribeiro de Siqueira.....	554
Hellen Thais Fuzii.....	281
Heloisa de Andrade Carvalho.....	376

I

Ieda Maria Magalhães Laurindo.....	331
Igor Bastos Polonio.....	98
Igor Murad Faria.....	231
Igor Polônio Bastos.....	482
Ildely Níedia Araujo-Costa.....	3
Ilka Lopes Santoro.....	31
Ines Maria Grazia Piroddi.....	389
Inês Neves.....	489
Irene Cabrera-Martos.....	182
Irene Torres-Sánchez.....	182
Irma Godoy.....	175
Isabel López-Torres.....	182
Isabella Santana Santos Chagas.....	196
Iuri Zanatta.....	90
Iván Caviedes.....	219
Ivan Cekerevac.....	48
Ivete Alonso Bredda Saad.....	502

J

Jair Ribeiro Chagas.....	39
James Fish.....	16
Jay Hoon Ryu.....	161
Jeferson George Ferreira.....	110
Jefferson Luis de Barros.....	238
Jefferson Veronezi.....	351
Jelena Suzic Lazic.....	516
João Aléssio Juliano Perfeito.....	31
João Antonio Bonfadini Lima.....	3
João Paulo Heinzmann-Filho.....	343, 509
João Ricardo Maltez de Almeida.....	395
Jocemir Ronaldo Lugon.....	530
Jorge Cardoso.....	206, 289
Jorge Eduardo Pio.....	3
Jorge Luiz Pereira e Silva.....	231, 323
José Ângelo Rizzo.....	422
José Baddini-Martinez.....	402, 454, 560
José Dirceu Ribeiro.....	502
Jose Eduardo Afonso Junior.....	95, 246, 547
José Henrique de Carvalho Basilio.....	482
José Jesus Camargo.....	299
José Miguel Pereira.....	489
José Miranda.....	200
José Roberto Jardim.....	16
Juçara Gasparetto Maccari.....	467
Juliana Carneiro da Cunha Possari.....	313
Juliana Carvalho Ferreira.....	485, 565
Juliana Cini Perry.....	39
Juliana Mara Stormovski de Andrade.....	58
Jussara Fiterman.....	3
Kamal Gera.....	473

K

Klaus Loureiro Irion.....	231, 264, 323
---------------------------	---------------

L

Laíse Soares Oliveira Resende.....	77
Laura Maria de Lima Belizário Facury Lasmar.....	3
Leandro Genehr Fritscher.....	264
Leda Maria Rabelo.....	415
Leila Donária.....	305
Leonardo Araújo Pinto.....	343, 509
Leonardo Cordeiro de Souza.....	530
Letícia Barbosa Kawano-Dourado.....	151, 191
Letícia Sanchez.....	299
Letícia Zambelli-Simões.....	313

Leticia Zumpano Cardenas	110
Lia D'Ambrosio	554
Liana Pinheiro	31
Lilian Ruth Silva de Oliveira	449
Liliane Saraiva de Mello	95
Lorena de Britto Pereira Cruz.....	281
Lucas Matos Fernandes.....	547
Luci Keiko Kuromoto de Castro	3
Lúcia de Araújo Costa Beisl Noblat	496
Luciana Dias Chiavegato	297
Luciana Rodrigues Vieira.....	167
Luciana Soares-Souza	286, 323
Luigi Ferreira e Silva	281
Luis Felipe Lopes Prada.....	101
Luis Gustavo Abdalla	547
Luis Muñoz	405
Luiz Alberto Forgiarini Junior	358
Luiz Armando Pereira Patusco	427
Luiz Felipe Forgiarini	167
Luiz Felipe Nobre	231, 323
Luiz Fernando Ferreira Pereira	211

M

Mahsuk Taylan	523
Manuel Lessa Ribeiro Neto	395
Manuel Lopes dos Santos.....	397
Manuela Ribeiro	292
Marcel Lima Albuquerque.....	395
Marcela Batan Alith	16
Marcelo Basso Gazzana	467
Marcelo Ceneviva Macchione	110
Marcelo de Mello Rieder	358
Marcelo Park	225
Marcelo Tadday Rodrigues.....	3
Márcia Jacomelli	23
Márcia Pinto.....	536
Márcio Vinícius Fagundes Donadio	509
Marcos Abdo Arbex	554
Marcos Naoyuki Samano.....	246, 547
Marcos Vinicius da Silva.....	191
Marcus Aurélio de Almeida Rocha	422
Marcus Herbert Jones.....	343
Margarida Redondo	489
Maria Angela Gonçalves de Oliveira Ribeiro.....	502
Maria Cleusa Martins	313
Maria de Fátima Anderson.....	3
Maria do Socorro de Lucena Cardoso	3
Maria Gabriela Menezes de Oliveira	39
Maria João Oliveira.....	480
Maria Lucia Medeiros Lenz.....	3
Maria Paz Moreno-Ramírez	182
Marialuisa Bocchino.....	478
Mariana Rodrigues Gazzotti	16
Mariana Silva Lima.....	454
Mariana Sponholz Araujo	151, 275
Mariano Martinez Espinosa	433
Marie Carmen Valenza	182
Marilyn Nilda Esther Urrutia Pereira	3
Marina Angélica Mendes Tegon	98
Marina Djelic.....	516
Marina Petrovic	48
Marino Muxfeldt Bianchin	358
Mário Jorge Sobreira da Silva	133
Marisa Dolhnikoff.....	191
Maritza Muzzi Cardozo Pawlina.....	433
Marli Maria Knorst.....	467
Marti Antila	3
Mary Anne Kowal Olm	251
Mauro Henrique Moraes Vargas.....	343
Mayra Caleffi Pereira	110
Mediha Gonenc Ortakoylu	410

Mehmet Akif Ozgul.....	410
Meiryelle Landim Franco	98
Melike Demir.....	523
Meyer Izbicki	31
Micheli Fagundes	167
Miguel Lia Tedde.....	90
Mihajlo Jakovljevic.....	48
Milica Dekleva	516
Miriam Menna Barreto	231

N

Natália Henz Concatto	264
Natália Pontes Lima	225
Natasha Yumi Matsunaga	502
Nelson Morrone	398
Nemanja Rancic.....	48
Nidia Aparecida Hernandez.....	305
Nuria Castello-Branco.....	238

O

Oliver Augusto Nascimento	16
Olívia Meira Dias.....	151, 203
Otavio Bejzman Piltcher.....	65, 351

P

Pablo de Moura Santos	496
Pablo Manríquez	405
Patrícia Fernandes Trevizan	110
Paula Pratti Rodrigues Ferreira.....	376
Pauliane Vieira Santana	110
Paulo Camargos	3, 449
Paulo de Tarso Müller	427
Paulo de Tarso Roth Dalcin	58, 65, 143
Paulo Francisco Guerreiro Cardoso	23
Paulo Henrique do Amor Divino.....	482
Paulo José Cauduro Marostica.....	509
Paulo Manoel Pego-Fernandes.....	23, 547
Paulo Márcio Pitrez.....	343
Paulo Roberto Stefani Sanches	143
Paulo Silva.....	3
Pedro Caruso	110
Priscila Cilene Leon Bueno de Camargo	95, 246, 547

Q

Qin Lu.....	58
-------------	----

R

Rafael Gadia	376
Rafael Hahn	90
Rafael Marques Cardoso	133
Rafael Medeiros Carraro.....	95, 246, 547
Rafael Stelmach	3, 124, 313
Raim Iliaz	410
Rajesh Gothi	473
Raphaella de Oliveira Migliavacca	65
Raquel da Silva Townsend	58
Raquel Duarte	200, 480
Regina de Cássia Rondina	433
Regina Maria Carvalho-Pinto.....	124, 313
Regina Terse Trindade Ramos	196
Renata Pletsch	110
Renata Rocha de Almeida.....	323
Renato Moraes Alves Fabbri.....	482
Renato Oliveira Martins.....	238
Renato Tetelbom Stein.....	343
Renato Watanabe de Oliveira	39
Ricardo de Amorim Côrrea	211

Ricardo Henrique de Oliveira Braga Teixeira	95, 246, 547
Ricardo Luiz de Menezes Duarte.....	440
Ricardo Mingarini Terra	23
Ricardo Steffen	536
Roberta Pulcheri Ramos.....	31
Roberta Vilela Lopes Koyama.....	281
Rodrigo Abensur Athanzio	124, 285, 486
Rodrigo Godinho de Souza	343
Rogério Rufino.....	295, 454
Rogério Souza.....	1, 101, 209, 404
Ronaldo Adib Kairalla.....	151, 191, 275, 331
Rosana Souza Rodrigues.....	231
Rosário Braga	480
Rui Cunha.....	489
Ruy Camargo Pires-Neto.....	225

S

Samia Zahi Rached	124, 203, 486
Sanja Mazic	516
Satomi Fujihara	281
Sebastián Fernández-Bussy.....	219
Sérgio Eduardo Demarzo	23
Sérgio Jezler	454
Sergio Tufik	39
Silke Anna Theresa Weber.....	238
Silvia Vidal Campos.....	95, 246, 547
Simone Fagundes	539
Sinem Iliaz	410
Slavica Mojsilovic.....	48
Sofia Canals.....	219
Solange Valle	3
Sonia Lucena Cipriano	313
Sonia Maria Faresin.....	31
Sonia Maria Martins	3
Sureyya Yilmaz	523
Suzan Lúcia Brancher Brandão.....	90
Suzana Erico Tanni Minamoto	175
Suzana Sales de Aguiar	133
Suzie Hyeona Kang	65

T

Tatiana Munhoz da Rocha Lemos Costa	415
---	-----

Tatiane da Anunciação Ferreira	196
Teresa Carvalho.....	292
Thais Garcia.....	175
Thais Helena Abrahão Thomaz Queluz.....	400
Thais Mauad	251
Tiago Mestre	206, 289
Tijana Durmic	516

U

Ubiratan de Paula Santos	105
--------------------------------	-----

V

Vanessa Gonzaga Tavares Guimarães	3
Vanessa Manchim Favaro	39
Vanessa Santos	292
Velat Sem.....	523
Venerino Poletti	478
Victória Zeghbi Cochenski Borba	415
Vikas Pilaniya	473
Vinicius Iamonti	110
Viviane Rossi Figueiredo	23
Vladimir Zugic.....	516
Vojislav Cupurdija.....	48

W

Waldemar Ladosky.....	422
Wellington Furtado Pimenta Neves Jr	376
Wenderson Clay Correia de Andrade	3
William Salibe-Filho.....	3
Wilma Carvalho Neves Forte.....	482

X

Xiaowen Hu	161
Xuân-Lan Nguyen	539

Y

Yara Arruda Marques Mello.....	3
--------------------------------	---

Z

Zelina Maria da Rocha Caldeira	3
Zorica Lazic	48
Zuleid Dantas Linhares Mattar	3



Relação de revisores do volume 41 (1-6) 2015

Adalberto Sperb Rubin - Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre - Porto Alegre - RS
Adriana Claudia Lunardi - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Adriele Mascarenhas Araujo - Universidade Federal da Bahia - Salvador - BA
Aginaldo José Lopes - Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - Rio de Janeiro - RJ
Alan Eckeli - Universidade de São Paulo - Ribeirão Preto - SP
Alberto Cukier - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Alessandra Bertolazi - Hospital Universitário de Santa Maria - Santa Maria - RS
Alessandro Mariani - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Alexandre Dias Mançano - Hospital Anchieta - Taguatinga - DF
Alfredo Nicodemos Cruz Santana - HRAN da Faculdade de Medicina da ESCS - Brasília - DF
Ana Paula Santos - Universidade do Estado do Rio de Janeiro
Ana Scalia - Universidade Federal de Minas Gerais - Belo Horizonte - MG
Ana Thereza Cavalcanti Rocha - Hospital Universitário Prof. Edgard Santos - Salvador - BA
Anamaria Fleig Mayer - Universidade do Estado de Santa Catarina - Florianópolis - SC
Andre Luis Pereira de Albuquerque - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
André Nathan Costa - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Andrea Celtin - Universidade de São Paulo - Ribeirão Preto - SP
Andreas Koczulla - University Hospital of Giessen and Marburg - Germany
Anete Trajman - Universidade Gama Filho - Rio de Janeiro - RJ
Anna Carvalho - Fundação Oswaldo Cruz - Rio de Janeiro - RJ
Antônio George De Matos Cavalcante - Universidade Federal do Ceará - Fortaleza - CE
Antônio José Maria Cataneo - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" - Botucatu - SP
Antonio Ruffino Netto - Universidade de São Paulo - Ribeirão Preto - SP
Arthur Oswaldo de Abreu Vianna - Clínica São Vicente - Rio de Janeiro - RJ
Arthur Soares Souza Júnior - Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto - São José do Rio Preto - SP
Augusto Farias - Hospital Otávio Mangabeira - Salvador - BH
Bárbara Rodrigues - Centro Hospitalar Tondela-Viseu - Portugal
Benoit Bibas - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Bruna Ziegler - Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Porto Alegre - RS
Bruno do Valle Pinheiro - Universidade Federal de Juiz de Fora - Juiz de Fora - MG
Bruno Hochegger - Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Porto Alegre - RS
Carlos Alberto de Assis Viegas - Universidade de Brasília - Brasília - DF
Carlos Alberto de Castro Pereira - Universidade Federal de São Paulo - São Paulo - SP
Carlos Alberto Guimarães - Universidade Federal do Rio de Janeiro - Rio de Janeiro - RJ
Carlos Antônio Riedi - Universidade Federal do Paraná - Curitiba - PR
Carlos Viana Poyares Jardim - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Carmen Sílvia Valente Barbas - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Carolina Fu - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Cássio da Cunha Ibiapina - Universidade Federal de Minas Gerais - Belo Horizonte - MG
Celso Ricardo Fernandes de Carvalho - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Clemax Couto Sant' Anna - Universidade Federal do Rio de Janeiro - Rio de Janeiro - RJ
Cristiano Nascimento - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" - Botucatu - SP
Daniel Antunes Pereira - A.C. Camargo Cancer Center - São Paulo - SP
Daniel Zenteno - Hospital Dr. Guillermo Grant Benavente.
Daniele Cristina Cataneo - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" - Botucatu - SP
Danilo Cortozi Berton - Santa Casa de Porto Alegre - Porto Alegre - RS
Dante Luiz Escussato - Universidade Federal do Rio de Janeiro - Rio de Janeiro - RJ
Dany Jasinowodolinski - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Darcy Ribeiro Pinto Filho - Universidade de Caxias do Sul - Caxias do Sul - RS
Denis Leonardo Fontes Jardim - Universidade Estadual de Campinas - Campinas - SP
Denis Martinez - Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Porto Alegre - RS
Denise Duprat Neves - Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - Rio de Janeiro - RJ
Denise Rossato Silva - Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Porto Alegre - RS
Hadice Selimoglu - Dicle University - Turkey
Domenico Capone - Universidade Federal do Rio de Janeiro - Rio de Janeiro - RJ
Edna Lucia Santos de Souza - Universidade Federal da Bahia - Salvador - BA
Eduardo Mello De Capitani - Universidade Estadual de Campinas - Campinas - SP
Élcio dos Santos Oliveira Vianna - Universidade de São Paulo - Ribeirão Preto - SP
Eliana Dias Matos - Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública - Salvador - BA
Eliana Viana Mancuzo - Universidade Federal de Minas Gerais - Belo Horizonte - MG
Elnara Márcia Negri - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Eloara Vieira Machado Ferreira - Universidade Federal de São Paulo - São Paulo - SP
Emel Ceylan - Adnan Menderes University - Turkey
Ethel Leonor Noia Maciel - Universidade Federal do Espírito Santo - Vitória - ES
Evanirso da Silva Aquino - Hospital Infantil João Paulo II - Belo Horizonte - MG
Evelise Lima - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Fábio Aguiar - Universidade Federal do Rio de Janeiro - Rio de Janeiro - RJ

Fabio Jose Haddad - A.C. Camargo Cancer Center - São Paulo - SP
Fábio Pitta - Universidade Estadual de Londrina - Londrina - PR
Fabiola Villac Adde - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Fabrizio Martins Valois - Universidade Federal do Maranhão - São Luis - MA
Federico Enrique Garcia Cipriano - Universidade de São Paulo - Ribeirão Preto - SP
Fernanda Camelier - Universidade Federal da Bahia - Salvador - BA
Fernanda Haddad - Universidade Federal de São Paulo - São Paulo - SP
Fernando Augusto de Lima Marson - Universidade Estadual de Campinas - Campinas - SP
Fernando Didier - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Flávia Baggio Nerbass - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Francisco Hora de Oliveira Fontes - Universidade Federal da Bahia - Salvador - BA
Frederico Leon Arrabal Fernandes - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Gláucia Zanetti - Universidade Federal do Rio de Janeiro - Rio de Janeiro - RJ
Glaucylara Reis Geovanini - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Gustavo de Souza Portes Meirelles - Universidade Federal de São Paulo - São Paulo - SP
Iara Nely Fiks - Faculdade de Medicina do ABC - São Paulo - SP
Instituto de Higiene e Medicina Tropical
Irma de Godoy - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" - Botucatu - SP
Israel Lopes de Medeiros - Hospital de Messejana - Fortaleza - CE
Jaqueline Sonoe Ota Arakaki - Universidade Federal de São Paulo - São Paulo - SP
Jaqueline Scholz Issa - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Jorge Luiz Pereira e Silva - Universidade Federal da Bahia - Salvador - BA
José Ângelo Rizzo - Universidade Federal de Pernambuco - Recife - PE
José Antônio Baddini Martinez - Universidade de São Paulo - Ribeirão Preto - SP
José Antonio Castro-Rodríguez - Universidad Peruana Cayetano Heredia - Peru
José Dirceu Ribeiro - Universidade Estadual de Campinas - Campinas - SP
José Eduardo Delfini Cançado - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
José Miguel Chatkin - Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul - Porto Alegre - RS
José Ribas Milanez de Campos - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
José Roberto Lapa e Silva - Universidade Federal do Rio de Janeiro - Rio de Janeiro - RJ
Juliana Carvalho Ferreira - Universidade Federal de São Paulo - São Paulo - SP
Klaus Loureiro Irion - Liverpool Heart and Chest Hospital and Liverpool University Hospital, Manchester - England
Leila Souza Fonseca - Universidade Federal do Rio de Janeiro - Rio de Janeiro - RJ
Leila Souza Fonseca - Universidade Federal do Rio de Janeiro - Rio de Janeiro - RJ
Lenise Kim - Universidade Federal de São Paulo - São Paulo - SP
Leonardo Araújo Pinto - Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul - Porto Alegre - RS
Lourdes Martins - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Luciana Chiavegato - Universidade Cidade de São Paulo - São Paulo - SP
Luciano Drager - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Luiz Fernando Ferreira Pereira - Hospital das Clínicas de Belo Horizonte - Belo Horizonte - MG
Mara Rúbia Fernandes de Figueiredo - Hospital de Messejana - Fortaleza - CE
Marcelo Alcântara Holanda - Universidade Federal do Ceará - Fortaleza - CE
Marcelo Beraldo - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Marcelo Bicalho de Fuccio - Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais, Hospital Júlia Kubitschek - Belo Horizonte - BH
Marcelo Buarque de Gusmão Funari - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Marcelo Fouad Rabahi - Universidade Federal de Goiás - Goiânia - GO
Marcelo Macchione - Faculdade de Medicina de Catanduva - Catanduva - SP
Marcelo Palmeira Rodrigues - Universidade de Brasília - Brasília - DF
Marcelo Velloso - Universidade Federal de Minas Gerais - Belo Horizonte - MG
Marcia Telma Saviloi - Universidade Federal de São Paulo - São Paulo - SP
Márcio Vinícius Fagundes Donadio - Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul - Porto Alegre - RS
Marcos Abdo Arbex - Universidade Federal de São Paulo - São Paulo - SP
Marcos Duarte Guimarães - A.C. Camargo Cancer Center - São Paulo - SP
Marcos Naoyuki Samano - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Maria Alice Telles - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Maria Ângela Gonçalves de Oliveira Ribeiro - Universidade Estadual de Campinas - Campinas - SP
Maria de Fátima B. Pombo March - Universidade Federal do Rio de Janeiro - Rio de Janeiro - RJ
Maria Helena Castro Silva - Universidade Federal do Triângulo Mineiro - Uberaba - MG
Maria João Oliveira - Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia e Espinho - Portugal
Mariana Rodrigues Gazzotti - Universidade Federal de São Paulo - São Paulo - SP
Marília Montenegro Cabral - Universidade Estadual de Pernambuco - Recife - PE
Marina Almeida - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Marli Maria Knorst - Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Porto Alegre - RS
Mauro Roberto Tucci - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Mehran Shahzamani - Isfahan University of Medical Sciences - Iran
Meyer Izbicki - Universidade Federal de São Paulo - São Paulo - SP
Miguel Lia Tedde - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Miguel Viveiros - Instituto de Higiene e Medicina Tropical - Lisboa - Portugal
Milena Mak - Instituto do Câncer do Estado de São Paulo - São Paulo - SP
Miriam Menna Barreto - Universidade Federal do Rio de Janeiro - Rio de Janeiro - RJ
Mirian de Freitas DalBen - Hospital Sírio-Libanês - SP
Mônica Corso Pereira - Pontifícia Universidade Católica de Campinas - Campinas - SP
Monica Firmida - Universidade do Estado do Rio de Janeiro - Rio de Janeiro - RJ
Mônica Silveira Lapa - Universidade Federal do ABC - Santo André - SP
Neio Boechat - Universidade Federal do Rio de Janeiro - Rio de Janeiro - RJ
Neuza Alcantara Neves - Universidade Federal da Bahia - Salvador - BA

Nidia Aparecida Hernandez - Universidade Estadual de Londrina - Londrina - PR
Oliver Augusto Nascimento - Universidade Federal de São Paulo - São Paulo - SP
Olívia Dias - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Pauliane Santana - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Paulo Augusto Moreira Camargos - Universidade Federal de Minas Gerais - Belo Horizonte - MG
Paulo de Tarso Roth Dalcin - Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Porto Alegre - RS
Paulo Francisco Guerreiro Cardoso - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Paulo José Zimmermann Teixeira - Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre - Porto Alegre - RS
Paulo Muller - Universidade Federal de Mato Grosso do Sul - Campo Grande
Pedro Caruso - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Pedro Henrique Xavier Nabuco de Araújo - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Pedro Leme Silva - Universidade Federal do Rio de Janeiro - Rio de Janeiro - RJ
Pedro Marino - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Rafael Stelmach - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Raquel Duarte - Centro Hospitalar Vila-Nova de Gaia/Espinho - Portugal
Renata Leborato Guerra - Universidade Federal do Rio de Janeiro - Rio de Janeiro - RJ
Renata Santos Vasconcelos - Universidade Federal do Ceará - Fortaleza - CE
Ricardo Beyruti - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Ricardo de Amorim Corrêa - Universidade Federal de Minas Gerais - Belo Horizonte - MG
Ricardo Kalaf - Universidade Estadual de Campinas - Campinas - SP
Ricardo Luiz de Menezes Duarte - Universidade Federal do Rio de Janeiro - Rio de Janeiro - RJ
Ricardo Mingarini Terra - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Rita Mattiello - Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul - Porto Alegre - RS
Roberta Karla Barbosa de Sales - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Roberta Pulcheri Ramos - Universidade Federal de São Paulo - São Paulo - SP
Roberto Martinez - Universidade de São Paulo - Ribeirão Preto - SP
Roberto Mogami - Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - Rio de Janeiro - RJ
Roberto Rodrigues Júnior - Faculdade de Medicina do ABC - São Paulo - SP
Roberto Stirbulov - Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo - São Paulo - SP
Robson Ferrigno - Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo - São Paulo - SP
Rodrigo Abensur Athanazio - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Rodrigo Caruso Chate - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Rodrigo Pinto Pedrosa - Hospital Metropolitano Sul Dom Hélder Câmara
Romualdo Barroso-Sousa - Instituto do Câncer do Estado de São Paulo
Rosana Alves - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Rosane Goldwasser - Universidade Federal do Rio de Janeiro - Rio de Janeiro - RJ
Rossana Lopez - Instituto do Câncer do Estado de São Paulo - São Paulo - SP
Ruy de Camargo Pires Neto - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Sérgio Eduardo Demarzo - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Sergio Faria - McGill University Health Centre - Montreal - Quebec
Sérgio Saldanha Menna Barreto - Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Porto Alegre - RS
Sérvulo Azevedo Dias-Júnior - Universidade Federal do Rio Grande do Norte - Natal - RN
Sidney Bombarda - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Silvia Carla Sousa Rodrigues - Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo - São Paulo - SP
Simone Chaves Fagundes - Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Porto Alegre - RS
Simone Claudino - A.C. Camargo Cancer Center - São Paulo - SP
Simone Dal Corso - Universidade Nove de Julho - São Paulo - SP
Sonia Catarina Figueiredo - Universidade Federal do Rio de Janeiro - Rio de Janeiro - RJ
Sônia Maria G. P. Togeiro Moura - Universidade Federal de São Paulo - São Paulo - SP
Sônia Regina Lambert Passos - Fundação Oswaldo Cruz - Rio de Janeiro - RJ
Spencer Marcantonio Camargo - Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre - Porto Alegre - RS
Stella Regina Martins - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Susimeire Gomes - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Suzana Erico Tanni - Universidade Estadual Paulista "Julio de Mesquita Filho" - Botucatu - SP
Sylvia Costa Lima Farhat - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Telma Antunes - Instituto Português de Oncologia - Lisboa
Tereza Cristina Scatena Villa - Universidade de São Paulo - Ribeirão Preto - SP
Thiago Lins Fagundes de Sousa - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Ubiratan de Paula Santos - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Venceslau Hespanhol - Centro Hospitalar de São João, EPE - Porto - Portugal
Veronica Moreira Amado - Universidade de Brasília - Brasília - DF
Victor Zuniga Dourado - Universidade Federal de São Paulo - Santos - SP
Vinicius Torsani - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Violeta Vučinić - Belgrade University School of Medicine - Serbia
Wellington Yamaguti - Hospital Sírio-Libanês - SP



O Jornal Brasileiro de Pneumologia (J Bras Pneumol) ISSN-1806-3713, publicado bimestralmente, é órgão oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia destinado à publicação de trabalhos científicos referentes à Pneumologia e áreas correlatas.

Todos os manuscritos, após análise inicial pelo Conselho Editorial, serão avaliados por revisores qualificados, sendo o anonimato garantido em todo o processo de julgamento. Os artigos podem ser submetidos em português, espanhol ou inglês. Na versão eletrônica do Jornal (www.jornaldepneumologia.com.br, ISSN-1806-3756) todos os artigos serão disponibilizados tanto em língua latina como em inglês. A impressão de figuras coloridas é opcional e os custos relativos a esse processo serão transferidos aos autores. Favor entrar em contato com a secretaria do Jornal para esclarecimentos adicionais.

O Jornal Brasileiro de Pneumologia apóia as políticas para registro de ensaios clínicos da Organização Mundial da Saúde (OMS) e do *International Committee of Medical Journal Editors* (ICMJE), reconhecendo a importância dessas iniciativas para o registro e divulgação internacional de informações sobre estudos clínicos em acesso aberto. Sendo assim, somente serão aceitos para publicação ensaios clínicos que tenham recebido um número de identificação em um dos Registros de Ensaios Clínicos validados pelos critérios estabelecidos pela OMS e ICMJE. O número de identificação deverá ser registrado ao final do resumo.

Apresentação e submissão dos manuscritos

Os manuscritos deverão ser obrigatoriamente encaminhados via eletrônica a partir da própria *home-page* do Jornal. As instruções estão disponíveis no endereço www.jornaldepneumologia.com.br/sgp. Pede-se aos autores que sigam rigorosamente as normas editoriais da revista, particularmente no tocante ao número máximo de palavras, tabelas e figuras permitidas, bem como às regras para confecção das referências bibliográficas. Com exceção de trabalhos de excepcional complexidade, a revista considera 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 JL, Souza FJFB, Moreira JS. Eficácia imediata do formoterol em DPOC com pobre reversibilidade [resumo]. *J Bras Pneumol*. 2006;32 Supl 5:S219.

Capítulos de livros

4. Queluz T, Andres G. Goodpasture's syndrome. In: Roitt IM, Delves PJ, editors. *Encyclopedia of immunology*. London: Academic Press; 1992. p. 621-3.

Teses

5. Martinez TY. Impacto da dispnéia e parâmetros funcionais respiratórios em medidas de qualidade de vida relacionada a saúde de pacientes com fibrose pulmonar idiopática [tese]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo;1998.

Artigos publicados na internet

6. Abood S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. *Am J Nurs* [serial on the Internet]. 2002 [cited 2002 Aug 12];102(6):[about 3 p.]. Available from: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm>

Homepages/endereços eletrônicos

7. Cancer-Pain.org [homepage on the Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc., c2000-01 [updated 2002 May 16; cited 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.cancer-pain.org/>

Outras situações

Situações não contempladas pelas Instruções aos Autores deverão seguir as recomendações contidas em *International Committee of Medical Journal Editors. Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals. Updated February 2006*. Disponível em <http://www.icmje.org/>.

Toda correspondência deve ser enviada para:

Prof. Dr. Rogério Souza
Editor-Chefe do Jornal Brasileiro de Pneumologia
SCS - Quadra 01 - Bloco K - salas 203/204 -
Ed. Denasa. Asa Sul - Brasília/DF - 70398-900.
Telefones/Fax: 0xx61-3245-1030,
0xx61-3245-6218, 0800 61 62 18

Email do Jornal Brasileiro de Pneumologia:

jpnemo@jornaldepneumologia.com.br
(Assistente Editorial - Luana Campos)



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

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

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

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

*Obrigado por fazer parte
da construção desta marca!*

Fluimucil®
acetilcisteína



**APRESENTAÇÃO
EXCLUSIVA⁽³⁾**

**CONTÉM
ASPARTAME⁽²⁾**

1x AO DIA⁽²⁾



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

*outras apresentações disponíveis

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

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

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

ATENDIMENTO AO CONSUMIDOR 0800.017.7011

203422 Anuncio Trade Fluimucil Mar/2015

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

Zambon
1906

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 hospitalizações⁵**
- **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: OUVE, SENTE 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. Grávidas – 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, cárie dental, 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 BBSB 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'Urzo A, Ferguson GT, 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. Sylkes DA, Dowling MR, Leighton-Davies J, Kent TC, Fawcett L, Renard E, Trifileff 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'Urzo 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 ANUNCIO 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 Biociências S.A.

Sector Farma - 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

Estaduais da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia

ASSOCIAÇÃO ALAGOANA DE DOENÇAS DO TÓRAX

Presidente: Tadeu Pacheco Lopes
Secretário: Artur Gomes Neto
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 - 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 Sôstenes 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)33252955 / (67)99853782
E-mail: diasqueiroz@hotmail.com

SOCIEDADE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA DO RIO DE JANEIRO

Presidente: Domenico Capone
Secretário: Thiago Thomaz Mafort
Endereço: Rua da Lapa, 120 - 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: Paulo Roberto Goldenfum
Vice: Adalberto Sperb Rubin
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

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



Clenil® HFA

dipropionato de beclometasona

O tratamento da asma ao alcance de todos¹

- Reduz os sintomas e controla a inflamação³
- Pode ser usado em combinação com broncodilatadores de curta ação, conforme o GINA preconiza⁴

COMODIDADE POSOLÓGICA:⁵

ADULTOS:

200 mcg - 1 dose, 2-4 X ao dia

250 mcg - 2 doses, 2-4 X ao dia

250 mcg Jet® - 2 doses, 2-4 X ao dia

CRIANÇAS:

50 mcg - 2 doses, 2-4 X ao dia

NOVIDADE



Custo Zero para seu paciente¹



Referências Bibliográficas: 1- Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria nº 1.146, de 1 de junho de 2012. Altera e acresce dispositivos à Portaria nº 971/GM/MS, de 17 de maio de 2012, para ampliar a cobertura da gratuidade no âmbito do Programa Farmácia Popular do Brasil. DOU, Brasília, DF, 4 de junho de 2012., P72-73. 2- <http://portal.saude.gov.br/index.php/cidadao/principal/agencia-saude/noticias-antiores-agencia-saude/2740>. 3- Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o manejo da asma - 2012. J. Bras Pneumo. 2012; 38 (supl. 1) S1-S46. 4- Global Strategy for asthma management and prevention. GINA 2014. 5- Bula do medicamento Clenil® HFA.

Clenil® HFA dipropionato de beclometasona. **USO ADULTO E PEDIÁTRICO** (somente a apresentação de 50 mcg). **COMPOSIÇÃO, FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES:** Solução pressurizada para inalação (aerossol). Clenil® HFA Spray 50, 200 e 250 mcg: aerossol com 200 doses. Clenil® HFA Jet® 250 mcg: aerossol com 200 doses. **INDICAÇÕES:** tratamento e prevenção da asma brônquica e bronquite, bem como nos processos inflamatórios das vias aéreas superiores. **CONTRAINDICAÇÕES:** hipersensibilidade individual aos derivados corticosteroides, hipersensibilidade ao álcool ou a qualquer outro constituinte desta formulação, tuberculose pulmonar, herpes simples ou crises asmáticas. **CUIDADOS E ADVERTÊNCIAS:** como todo corticoide inalatório, Clenil® HFA deve ser utilizado com cautela em pacientes com tuberculose ativa ou latente e infecção fúngica, bacteriana ou viral das vias aéreas. Também utilizar com cautela em pacientes portadores de anormalidades pulmonares como bronquiectasia e pneumoconiose, uma vez que as mesmas estão relacionadas com maior suscetibilidade à infecções fúngicas. **Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco:** como qualquer outro medicamento recomenda-se atenção especial na administração em pacientes idosos. O tratamento de pacientes com anomalias pulmonares como bronquiectasia e pneumoconiose, com a possibilidade de infecções fúngicas, deve ser restrito. **Administração durante a gravidez ou aleitamento:** em mulheres grávidas, o medicamento deve ser utilizado no caso de efetiva necessidade e sob supervisão médica. O uso do dipropionato de beclometasona em mães amamentando requer que os benefícios da terapêutica sejam levados em consideração frente aos riscos para mãe e lactente. **Interações medicamentosas:** os pacientes devem ser avisados que o medicamento contém pequena porcentagem de álcool e glicerol. Em doses normais, não há risco para os pacientes. Há um potencial teórico de interação particularmente em pacientes sensíveis a álcool utilizando dissulfiram ou metronidazol. **Reações adversas/Efeitos colaterais:** candidíase na boca e garganta, rouquidão e irritação na garganta, rash cutâneo, urticária, prurido, eritema, efeitos colaterais sistêmicos (supressão da adrenal, retardando no crescimento de crianças e adolescentes, diminuição da densidade mineral óssea, catarata, glaucoma), edema de olhos, faces, lábios e garganta, broncoespasmo paradoxal, chiado, dispnéia, tosse, hiperatividade psicomotora, distúrbios do sono, ansiedade, depressão, agressividade, mudanças comportamentais (predominantemente em crianças), dor de cabeça, náusea. **POSOLOGIA: Clenil® HFA 50 mcg: Crianças:** a dose usual inicial é de 100 mcg a 400 mcg, de 12 em 12 horas. Dependendo da severidade da condição asmática, a dose diária pode ser fracionada de 8 em 8 horas ou ainda de 6 em 6 horas. **Adultos (incluindo os idosos):** A dose inicial usual é de 200 mcg a 800 mcg, (4 jatos) de 12 em 12 horas. A dose total diária pode ser dividida em tomadas de 8 em 8 horas ou ainda tomadas de 6 em 6 horas. **Clenil® HFA 200 mcg: Crianças:** NÃO DEVE SER UTILIZADO POR CRIANÇAS. **Adultos (incluindo os idosos):** A dose inicial do produto é de 200 mcg (um jato), de 12 em 12 horas. De acordo com a necessidade do paciente, pode-se prescrever doses mais altas (até 4 jatos por dia). A dose total diária deve ser dividida em tomadas de 12 em 12 horas, tomadas de 8 em 8 horas ou ainda tomadas de 6 em 6 horas. **Clenil® HFA 250 mcg: Crianças:** NÃO DEVE SER UTILIZADO POR CRIANÇAS. **Adultos (incluindo os idosos):** A dose inicial do produto é de 2 jatos (500 mcg), de 12 em 12 horas. Dependendo da severidade da doença, doses mais altas (até 8 jatos por dia) podem ser divididas em tomadas de 12 em 12 horas ou tomadas de 8 em 8 horas ou ainda tomadas de 6 em 6 horas. **Pacientes com insuficiência renal ou hepática:** Nenhum ajuste de dose é necessário. **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.** Reg. M.S.: 1.0058.0111. SAC: 0800-114 525. www.chiesi.com.br

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: Há um potencial teórico de interação particularmente em pacientes sensíveis a álcool utilizando dissulfiram ou metronidazol. **CONTRAINDICAÇÕES:** hipersensibilidade individual aos derivados corticosteroides, hipersensibilidade ao álcool ou a qualquer outro constituinte desta formulação, tuberculose pulmonar, herpes simples ou crises asmáticas.

Material destinado exclusivamente à classe médica

www.vocesemasma.com.br
facebook.com/vocesemasma

Chiesi
People and Ideas for Innovation in Healthcare

Fevereiro/2015

UMA NOVA ESPERANÇA NO TRATAMENTO DA FIBROSE PULMONAR IDIOPÁTICA¹

Aprovado pela ANVISA OFEV® (Nintedanibe) para o tratamento de pacientes com FPI

OFEV® retarda a progressão da doença através da redução do declínio anual da CVF em aproximadamente 50%, em diversos perfis de pacientes incluindo:²

- Com doença inicial (CVF >90% do predito)
- Sem faveolamento em TCAR
- Com enfisema concomitante

Adaptado de Richeldi et al, 2014.

INPULSIS®-1



INPULSIS®-2



Além disso, OFEV® demonstrou reduzir em 68% o risco de exacerbações adjudicadas.*

OFEV® (Esilato de nintedanibe) - uso adulto. **Apresentação:** cápsulas de 100 mg e 150 mg - embalagens com 60 cápsulas moles. Indicação: tratamento e retardo da progressão da fibrose pulmonar idiopática. **Contraindicações:** em casos de hipersensibilidade conhecida ao nintedanibe, amendoim, soja, ou a qualquer excipiente do produto e durante a gravidez. **Reações adversas:** diarreia, náuseas e vômitos, dor abdominal, diminuição do apetite, perda de peso e aumento das enzimas hepáticas. **Precauções:** diarreia deve ser tratada com hidratação adequada e medicamentos antidiarreicos (como loperamida) e pode exigir a redução da dose ou interrupção do tratamento; se vômitos persistirem mesmo com tratamento de suporte adequado (incluindo terapia antiemética), pode ser necessário reduzir ou interromper o tratamento. Valores de transaminases hepáticas e bilirrubina séricas devem ser investigados antes do início do tratamento, periodicamente ou quando clinicamente indicado. Não deve ser usado em pacientes com insuficiência hepática moderada e grave. Tratar pacientes com maior risco cardiovascular, incluindo doença arterial coronária conhecida, requer cuidados. A interrupção do tratamento deve ser considerada em pacientes com sinais ou sintomas de isquemia miocárdica aguda. Pacientes com risco conhecido para sangramento somente devem ser tratados se o benefício superar o risco. Não deve ser usado em gestantes, pois pode causar dano fetal (categoria D), ou lactantes. Recomenda-se o uso de métodos contraceptivos adequados (preservativos) durante pelo menos até 3 meses após a última dose. Não há indicação do uso em crianças e adolescentes. **Interações:** O uso dos seguintes medicamentos podem aumentar ou reduzir o efeito do tratamento com nintedanibe: cetoconazol, eritromicina, rifampicina, carbamazepina, fenitoína e erva-de-são-jão. **Posologia:** 150 mg por via oral de 12 em 12hs junto com água e alimentos. Ajustes de dose: além do tratamento sintomático, o manejo dos efeitos colaterais de pode incluir a redução da dose (para 100 mg duas vezes ao dia) ou a interrupção temporária. Havendo esquecimento da dose, não tomar uma dose adicional. Não se deve exceder a dose diária máxima recomendada de 300 mg. **NECESSIDADE DE REFRIGERAÇÃO** (conservar entre 2° C e 8° C) e na embalagem original para proteger da umidade. Bula aprovada pela ANVISA em 26/10/2015. **OFEV® É UM MEDICAMENTO, SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. MS 1.0367.0173.** Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica Ltda. Rod. Regis Bittencourt (BR116), km 286. Itapeerica da Serra - SP. CNPJ / MF nº 60.831.658/0021-10, Indústria Brasileira. SAC 0800-7016633. Se persistirem os sintomas, o médico deverá ser consultado.

Referências: 1. Gary M. Hunninghake, A New Hope for Idiopathic Pulmonary Fibrosis. N Engl J Med 2014; 370:2142-2143 2. Richeldi L et al. Efficacy and Safety of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. N Engl J Med 2014;370:2071-82.

CONTRAINDICAÇÃO: EM CASOS DE HIPERSENSIBILIDADE CONHECIDA AO NINTEDANIBE, AMENDOIM OU SOJA. **INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA:** CETOCONAZOL OU ERITROMICINA PODEM AUMENTAR A EXPOSIÇÃO AO NINTEDANIBE.

FPI: Fibrose Pulmonar Idiopática

CVF: Capacidade Vital Forçada

TCAR: Tomografia Computadorizada de Alta Resolução

*Exacerbações adjudicadas: exacerbações agudas relatadas pelos investigadores e que foram confirmadas por um comitê de adjudicação cego em uma análise de sensibilidade pré-especificada.



© Boehringer Ingelheim International GmbH. Todos os direitos reservados. Novembro de 2015.
Material destinado exclusivamente a profissionais de saúde habilitados a prescrever ou dispensar medicamentos.

