



Jornal Brasileiro de Pneumologia

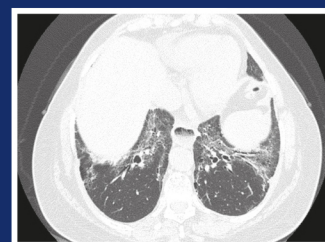
Publicação Bimestral

J Bras Pneumol. v.39, número 6, p. 641-771 Novembro/Dezembro 2013

PUBLICAÇÃO OFICIAL DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Destaque

Colagenose pulmão
dominante



Artigo de Revisão

Editorial: Aryeh Fischer

CÂNCER

Metformina sinergicamente potencializa os efeitos antiproliferativos de cisplatina e etoposídeo em linhagem de células de câncer humano de pulmão NCI-H460

CIRURGIA

Análise descritiva e sobrevida global do tratamento cirúrgico das metástases pulmonares

DPOC

Níveis de atividade física e preditores de mortalidade na DPOC

FIBROSE CÍSTICA

Hipoxemia noturna em crianças e adolescentes com fibrose cística

FUNÇÃO PULMONAR

Pode o método de diluição do hélio em respiração única estimar os volumes pulmonares medidos pela pletismografia de corpo inteiro?

IMAGEM

Barium swallow study in routine clinical practice: a prospective study in patients with chronic cough

INTERSTÍCIO

Immunohistochemical and morphometric evaluation of COX-1 and COX-2 in the remodeled lung in idiopathic pulmonary fibrosis and systemic sclerosis

PEDIATRIA

CT densitometry in children with obliterative bronchiolitis: correlation with clinical scores and pulmonary function test results

TUBERCULOSE

Detection of *Mycobacterium tuberculosis* complex by nested polymerase chain reaction in pulmonary and extrapulmonary specimens

Marcadores inflamatórios e imunogenéticos e sua relação com tuberculose pulmonar

ARTIGO DE REVISÃO

Interpretação da positividade de autoanticorpos na doença pulmonar intersticial e colagenose pulmão dominante

Free Full Text in English

www.jornaldepneumologia.com.br

DAXAS® diminui as exacerbações e melhora a qualidade de vida^{1,2}

Exclusivo

modo de ação anti-inflamatória^{3,4}

Reduz

a taxa de exacerbação em pacientes exacerbadores frequentes e não frequentes⁵

Melhora

a função pulmonar em + 80 mL em estudo com broncodilatador de longa ação⁶

É indicado para

adultos com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) grave (VEF1 pós-broncodilatador < 50% do predito) associada com bronquite crônica que apresentam histórico de exacerbações frequentes, em complementação ao tratamento com broncodilatadores.⁷

DAXAS® ESTÁ DISPONÍVEL EM CAIXAS COM 30 COMPRIMIDOS⁷



1 comprimido ao dia

Associado ao tratamento de manutenção⁷

Daxas®
roflumilaste 500mcg
INDO ALÉM DOS SINTOMAS.¹

Referências bibliográficas: 1. Rabe KF. Update on roflumilast, a phosphodiesterase 4 inhibitor for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Br J Pharmacol*. 2011;163(1):53-67. 2. Calverley PM et al. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. *Lancet*. 2009;374(9691):685-94. 3. Hatzelmann A et al. The preclinical pharmacology of roflumilast – a selective, oral phosphodiesterase 4 inhibitor in development for chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm Pharmacol Ther*. 2010; 23(4):235-56. 4. Sanz MJ, Cortijo J, Morcillo EJ. PDE4 inhibitors as new anti-inflammatory drugs: effects on cell trafficking and cell adhesion molecules expression. *Pharmacol Ther*. 2005; 106(3):269-297. 5. Wedzicha JA et al. Efficacy of roflumilast in the chronic obstructive pulmonary disease frequent exacerbator phenotype. *Chest*. 2012; doi:10.1378/chest.12-1489. 6. Fabbri LM et al. Roflumilast in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease treated with long acting bronchodilators: two randomised clinical trials. *Lancet*. 2009;374(9691):695-703. 7. Daxas® [Bula]. São Paulo: Nycomed Pharma.

DAXAS® roflumilaste. USO ORAL. USO ADULTO. Apresentações e composição: Comprimidos revestidos com 500 mcg de roflumilaste. Embalagens com 30 unidades. Indicações: para o tratamento de manutenção de pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) grave (VEF1 pós-broncodilatador < 50% do predito) associada com bronquite crônica (tosse e expectoração crônicas) que apresentam histórico de exacerbações (crises) frequentes, em complementação ao tratamento com broncodilatadores. **Contraindicações:** Este medicamento não deve ser usado por pacientes com hipersensibilidade ao roflumilaste ou a qualquer dos componentes da formulação. Este medicamento é **contraindicado** para pacientes com insuficiência hepática moderada e grave (classes 'B' e 'C' de Child-Pugh), pois não existem estudos sobre o uso do roflumilaste nestes pacientes. **Precauções e advertências:** DAXAS® deve ser administrado exclusivamente pela via oral. DAXAS® não está indicado para melhora de broncoespasmos agudos. Cada comprimido de DAXAS® contém 199 mg de lactose. Perda de peso: nos estudos de 1 ano (M-124, M-125), uma diminuição no peso corporal ocorreu mais frequentemente em pacientes tratados com DAXAS® comparativamente aos pacientes que receberam placebo. Depois da descontinuação do DAXAS®, a maioria dos pacientes recuperou o peso corporal após 3 meses. Na ocorrência de uma inexplicada e pronunciada perda de peso, a administração de DAXAS® deve ser descontinuada, se julgado necessário. **Intolerância persistente:** apesar das reações adversas como diarreia, náusea, dor abdominal e cefaleia serem transitórias e resolverem espontaneamente com a manutenção do tratamento, o tratamento com DAXAS® deve ser revisto em caso de intolerância persistente. Gravidez e Lactação: as informações disponíveis sobre o uso de DAXAS® em gestantes são limitadas, mas não indicaram eventos adversos do roflumilaste sobre a gestação ou sobre a saúde do feto/recém-nato. Não são conhecidos outros dados epidemiológicos relevantes. Estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva. O risco potencial para humanos ainda não está estabelecido. DAXAS® não deve ser administrado durante o período gestacional. É possível que roflumilaste e/ou seus metabólitos sejam excretados no leite materno durante a amamentação; estudos em animais (ratos) em fase de amamentação detectaram pequenas quantidades do produto e dos seus derivados no leite dos animais. Categoria B de risco na gravidez – Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que estejam amamentando sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. **Pacientes idosos:** os cuidados de uso de DAXAS® por pacientes idosos devem ser os mesmos para os demais pacientes; não são recomendados ajustes na dosagem da medicação. **Pacientes pediátricos** (crianças e adolescentes menores de 18 anos de idade): o produto não é recomendado para uso neste grupo de pacientes, pois não são disponíveis dados sobre a eficácia e a segurança da administração oral de DAXAS® nesta faixa etária. **Pacientes com insuficiência hepática:** não é necessário ajuste da dosagem em pacientes com insuficiência hepática leve (classe 'A' de Child-Pugh). No entanto, para pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave (classes 'B' e 'C' de Child-Pugh), o uso deste medicamento não é recomendado pois não existem estudos sobre o seu uso nestes pacientes. **Pacientes com insuficiência renal:** não é necessário ajuste da dose em pacientes com insuficiência renal crônica. **Pacientes fumantes com DPOC:** não é necessário ajuste da dose. **Efeitos na habilidade de dirigir e operar máquinas:** É improvável que o uso deste medicamento tenha qualquer efeito na capacidade de dirigir veículos ou de usar máquinas. **Pacientes portadores de doenças imunológicas graves, infecções graves, câncer (exceto carcinoma basocelular) ou tratados com imunossupressores:** o tratamento com DAXAS® não deve ser iniciado ou deve ser suspenso nestes casos. **Pacientes portadores de insuficiência cardíaca classes III e IV (N/HA):** não existem estudos nesta população de pacientes, portanto o uso neste grupo não é recomendado. **Pacientes portadores de doenças psiquiátricas:** DAXAS® não está recomendado em pacientes com histórico de depressão associada com ideação ou comportamento suicida. Os pacientes devem ser orientados a comunicar seu médico caso apresentem alguma ideação suicida. **Interações medicamentosas:** Estudos clínicos de interações medicamentosas com inibidores do CYP3A4 (eritromicina e cetoconazol) não resultaram em aumentos da atividade inibitória total de PDE4 (exposição total ao roflumilaste e ao N-óxido roflumilaste). Estudos de interações medicamentosas com o inibidor do CYP1A2 fluvoxamina e com os inibidores duplos CYP3A4/1A2 enoxacina e cimetidina resultaram em aumentos na atividade inibitória total de PDE4. Desta forma, deve ser esperado um aumento de 20% a 60% na inibição total de PDE4 quando o roflumilaste for administrado concomitantemente com potentes inibidores do CYP1A2, como a fluvoxamina, enquanto não são esperadas interações com os inibidores do CYP3A4 como o cetoconazol. Não são esperadas interações medicamentosas clinicamente relevantes. A administração de rifampicina (um indutor enzimático de CYP450) resultou em uma redução na atividade inibitória total de PDE4 de cerca de 60% e o uso de indutores potentes do citocromo P450 (como fenobarbital, carbamazepina, fenitoína) pode reduzir a eficácia terapêutica do roflumilaste. Não foram observadas interações clinicamente relevantes com os seguintes fármacos: salbutamol inalado, formoterol, budesonida, montelucaste, digoxina, varfarina, sildenafil, midazolam. A co-administração com antácido e não altera a absorção nem as características farmacológicas do produto. A co-administração com teofilina aumentou em 8% a atividade inibitória sobre a fosfodiesterase 4. Quando utilizado com contraceptivo oral contendo gestodeno e etinilestradiol a atividade inibitória sobre a fosfodiesterase 4 aumentou em 17%. Não existem estudos clínicos que avaliam o tratamento concomitante com xantinas, portanto seu uso em associação não está recomendado. **Reações adversas:** DAXAS® foi bem avaliado em estudos clínicos, e cerca de 16% experimentaram reações adversas com o roflumilaste em comparação com 5,7% com o placebo. As reações adversas relatadas com mais frequência foram diarreia (5,9%), perda de peso (3,4%), náusea (2,9%), dor abdominal (1,9%) e cefaleia (1,7%). A maior parte destas reações foram leves ou moderadas e desapareceram com a continuidade do tratamento. Os eventos adversos classificados por frequência foram: **Reação comum (> 1/100 e < 1/10):** Perda de peso, distúrbios do apetite, insônia, cefaleia, diarreia, náusea, dor abdominal. **Reação incomum (> 1/1.000 e < 1/100):** Hipersensibilidade, ansiedade, tremor, vertigem, tontura, palpitações, gastrite, vômitos, refluxo gastro-esofágico, dispepsia, rash, espasmos musculares, fraqueza muscular, mal-estar, astenia, fadiga, dor muscular, lombalgia. **Reação rara (> 1/10.000 e < 1/1.000):** Depressão e distúrbios do humor, ginecomastia, disgeusia, hematosses, obstrução intestinal, aumento de Gama – GT, aumento de transaminases, urticária, infecções respiratórias (exceto pneumonia), aumento de CPK. Em estudos clínicos, raros casos de pensamento e comportamento suicida (incluindo suicídio completo) foram reportados. Pacientes devem ser instruídos a informar o prescritor sobre qualquer ideação suicida. **Posologia e modo de usar:** A dose recomendada de DAXAS® é de um comprimido uma vez ao dia. Não é necessário ajuste posológico para pacientes idosos, com insuficiência renal ou com insuficiência hepática leve (classes 'A' de Child-Pugh). DAXAS® não deve ser administrado a pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave (classe 'B' ou 'C' de Child-Pugh). Os comprimidos de DAXAS® devem ser administrados com uma quantidade de água necessária para facilitar a deglutição. Podem ser administrados antes, durante ou após as refeições. Recomenda-se que o medicamento seja administrado sempre no mesmo horário do dia, durante todo o tratamento. Este medicamento não deve ser partido ou mastigado. MS – 1.0639.0257. DX_0710_0512_VPS

CONTRAINDICAÇÃO: ALERGIA AOS COMPONENTES DA FÓRMULA E PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA MODERADA A GRAVE. **INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA:** A ADMINISTRAÇÃO DE INDUTORES ENZIMÁTICOS DO CITOCROMO P450, COMO RIFAMPICINA E ANTICONSULVANTES, PODE REDUZIR A EFICÁCIA TERAPÊUTICA DO ROFLUMILASTE. NÃO EXISTEM ESTUDOS CLÍNICOS QUE AVALIARAM O TRATAMENTO CONCOMITANTE COM METILXANTINAS, PORTANTO, SEU USO EM ASSOCIAÇÃO NÃO ESTÁ RECOMENDADO.

SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.

Medicamento sob prescrição.

EM CASO DE DÚVIDAS LIGUE GRATUITAMENTE
SAC: 0800-7710345
www.takedabrasil.com

Takeda Pharma LTDA.
Rua do Estilo Barroco, 721 - 04709-011 - São Paulo - SP.
Mais informações poderão ser obtidas diretamente com o nosso Departamento Médico ou por meio de nossos representantes.
MATERIAL EXCLUSIVO À CLASSE MÉDICA.
MATERIAL PRODUZIDO EM JUNHO/2013

RESPIRATÓRIA

Takeda **NYCOMED**
Nycomed: a Takeda Company



Jornal Brasileiro de Pneumologia

Publicação Bimestral J Bras Pneumol. v.39, número 6, p. 641-771 Novembro/Dezembro 2013

Editor Chefe

Carlos Roberto Ribeiro Carvalho – Universidade de São Paulo, São Paulo, SP

Editores Executivos

Bruno Guedes Baldi – Universidade de São Paulo, São Paulo, SP

Carlos Viana Poyares Jardim – Universidade de São Paulo, São Paulo, SP

Pedro Caruso – Universidade de São Paulo, São Paulo, SP

Rogério de Souza – 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

Celso Ricardo Fernandes de Carvalho – Universidade de São Paulo, São Paulo, SP

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

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

Ilma Aparecida Paschoal – Universidade de Campinas, Campinas, SP

José Alberto Neder – Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP

Renato Tetelbom Stein – Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS

Sérgio Saldanha Menna-Barreto – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS

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 M. Luna – Hospital de Clínicas, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

Carmen Silvia Valente Barbas – 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

Douglas Bradley – University of Toronto, Toronto, ON, Canadá

Denis Martinez – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS

Edson Marchiori – Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ

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

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

Gustavo Rodrigo – Departamento de Emergencia, Hospital Central de las Fuerzas Armadas, Montevideo, Uruguay

Irma de Godoy – Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 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 Antonio Baddini Martinez – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP

José Dirceu Ribeiro – Universidade de Campinas, Campinas, SP, Brazil

José Miguel Chatkin – Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS

José Roberto de Brito Jardim – Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP

José Roberto Lapa e Silva – Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ

Kevin Leslie – Mayo Clinic College of Medicine, Rochester, MN, USA

Luiz Eduardo Nery – Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP

Marc Miravittles – Hospital Clinic, Barcelona, España

Marcelo Alcântara Holanda – Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, CE

Marcos Ribeiro – University of Toronto, Toronto, ON, Canadá

Marli Maria Knorst – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS

Marisa Dolhnikoff – Universidade de São Paulo, São Paulo, SP

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 – Pavilhão Pereira Filho, Porto Alegre, RS

Paulo Pego Fernandes – Universidade de São Paulo, São Paulo, SP

Peter J. Barnes – National Heart and Lung Institute, Imperial College, London, UK

Renato Sotto-Mayor – Hospital Santa Maria, Lisboa, Portugal

Richard W. Light – Vanderbilt University, Nashville, TN, USA

Rik Gosselink – University Hospitals Leuven, Bélgica

Robert Skomro – University of Saskatoon, Saskatoon, Canadá

Rubin Tuder – University of Colorado, Denver, CO, USA

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 e MEDLINE

Disponível eletronicamente nas
versões português e inglês:
www.jornaldepneumologia.com.br e
www.scielo.br/jbpneu



ISI Web of KnowledgeSM

SCOPUS

SciELO
Brazil

INDEX COPERNICUS
INTERNATIONAL

latindex



Jornal Brasileiro de Pneumologia

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Secretaria: SCS Quadra 01, Bloco K, Asa Sul, salas 203/204. Edifício Denasa, CEP 70398-900 - Brasília - DF, Brasil. Telefone (55) (61) 3245-1030/ 0800 616218. Site: www.sbpt.org.br. E-mail: sbpt@sbpt.org.br

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

Diretoria da SBPT (Biênio 2013-2014):

Presidente: Jairo Sponholz Araújo (PR)
Secretária-Geral: Raquel Melo Nunes Carvalho Feitosa (DF)
Diretor de Defesa Profissional: Mário Sérgio Nunes (DF)
Diretor Financeiro: João Daniel Bringel Rego (DF)
Diretor Científico: Emilio Pizzichini (SC)
Diretor de Ensino e Exercício Profissional: Alberto Cukier (SP)
Diretor de Comunicação: Marcelo Alcântara Holanda (CE)
Presidente do Congresso SBPT 2014: José Miguel Chatkin (RS)
Presidente Eleito (Biênio 2015/2016): Renato Maciel (MG)
Presidente do Conselho Deliberativo: Roberto Stirbulov (SP)

CONSELHO FISCAL:

Efetivos: Carlos Alberto Gomes dos Santos (ES), Clóvis Botelho (MT), Saulo Maia Davila Melo (SE)
Suplentes: Maurício Meireles Góes (MG), Ângelo Ferreira da Silva (SC), Valéria Maria Augusto (MG)

COORDENADORES DOS DEPARTAMENTOS DA SBPT:

Ações Programáticas - Alcindo Cerci Neto (PR)
Cirurgia Torácica - Darcy Ribeiro Pinto Filho (RS)
Distúrbios Respiratórios do Sono - Gleison Marinho Guimarães (RJ)
Endoscopia Respiratória - Viviane Rossi (SP)
Função Pulmonar - João Marcos Salge (SP)
Imagem - Alexandre Dias Mançano
Patologia Pulmonar - Rimarcos Gomes Ferreira (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 - Marcia Margareth Menezes Pizzichini (SC)
Câncer Pulmonar - Ilka Lopes Santoro (SP)
Circulação Pulmonar - Daniel Waetge (RJ)
Doença Pulmonar Avançada - Valéria Maria Augusto (MG)
Doenças Intersticiais - Mariana Silva Lima (SP)
Doenças Respiratórias Ambientais e Ocupacionais - Hermano Albuquerque de Castro (RJ)
DPOC - Fernando Luiz Cavalcanti Lundgren (PE)
Epidemiologia - Ricardo de Amorim Corrêa (MG)
Fibrose Cística - Marcelo Bicalho de Fuccio (MG)
Infecções Respiratórias e Micoses - Mara Rúbia Fernandes de Figueiredo (CE)
Pleura - Bernardo H. Maranhão (RJ)
Relações Internacionais - Mauro Musa Zamboni (RJ)
Tabagismo - Luiz Carlos Corrêa da Silva (RS)
Terapia Intensiva - Augusto Manoel de Carvalho Farias (BA)
Tuberculose - Eliana Dias Matos (BA)

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: jpnepneumo@jornaldepnepneumologia.com.br

Tiragem: 1100 exemplares

Distribuição: Gratuita para sócios da SBPT e bibliotecas

Impresso em papel livre de ácidos

APOIO:



Ministério da
Educação

Ministério da
Ciência, Tecnologia
e Inovação



e
t
n
e
d
i
e
n
t
e
p
e
x
p
l



EDITORIAL

- 641** - Interstitial lung disease in suggestive forms of connective tissue disease
Doença intersticial pulmonar em formas sugestivas de doença do tecido conectivo
 Aryeh Fischer

ARTIGOS ORIGINAIS / ORIGINAL ARTICLES

- 644** - Metformina sinergicamente potencializa os efeitos antiproliferativos de cisplatina e etoposídeo em linhagem de células de câncer humano de pulmão NCI-H460
Metformin synergistically enhances antiproliferative effects of cisplatin and etoposide in NCI-H460 human lung cancer cells

Sarah Fernandes Teixeira, Isabella dos Santos Guimarães, Klesia Pirola Madeira, Renata Dalmaschio Daltoé, Ian Victor Silva, Letícia Batista Azevedo Rangel

- 650** - Análise descritiva e sobrevida global do tratamento cirúrgico das metástases pulmonares

Descriptive analysis of and overall survival after surgical treatment of lung metastases

Giana Balestro Poletti, Ivan Felizardo Contrera Toro, Thais Ferreira Alves, Eliana Cristina Martins Miranda, José Cláudio Teixeira Seabra, Ricardo Kalaf Mussi

- 659** - Níveis de atividade física e preditores de mortalidade na DPOC

Levels of physical activity and predictors of mortality in COPD

Samantha Maria Nyssen, Júlia Gianjoppe dos Santos, Marina Sallum Barusso, Antônio Delfino de Oliveira Junior, Valéria Amorim Pires Di Lorenzo, Maurício Jamami

- 667** - Hipoxemia noturna em crianças e adolescentes com fibrose cística

Nocturnal hypoxemia in children and adolescents with cystic fibrosis

Regina Terse Trindade Ramos, Maria Angélica Pinheiro Santana, Priscila de Carvalho Almeida, Almério de Souza Machado Júnior, José Bouzas Araújo-Filho, Cristina Salles

- 675** - Pode o método de diluição do hélio em respiração única estimar os volumes pulmonares medidos pela pletismografia de corpo inteiro?

Can the single-breath helium dilution method predict lung volumes as measured by whole-body plethysmography?

Patrícia Chaves Coertjens, Marli Maria Knorst, Anelise Dumke, Adriane Schmidt Pasqualoto, João Riboldi, Sérgio Saldanha Menna Barreto

- 686** - Barium swallow study in routine clinical practice: a prospective study in patients with chronic cough

Estudo radiográfico com ingestão de bário na rotina clínica: um estudo prospectivo em pacientes com tosse crônica

Carlos Shuler Nin, Edson Marchiori, Klaus Loureiro Irion, Artur de Oliveira Paludo, Giordano Rafael Tronco Alves, Daniela Reis Hochhegger, Bruno Hochhegger

- 692** - Immunohistochemical and morphometric evaluation of COX-1 and COX-2 in the remodeled lung in idiopathic pulmonary fibrosis and systemic sclerosis

Avaliação imuno-histoquímica e morfométrica de COX-1 e COX-2 no remodelamento pulmonar na fibrose pulmonar idiopática e na esclerose sistêmica

Edwin Roger Parra, Flavia Lin, Vanessa Martins, Maristela Peres Rangel, Vera Luiza Capelozzi

- 701** - CT densitovolumetry in children with obliterative bronchiolitis: correlation with clinical scores and pulmonary function test results

Densitovolumetria pulmonar por TC em crianças com bronquiólite obliterante: correlação com escores clínicos e testes de função pulmonar

Helena Mocelin, Gilberto Bueno, Klaus Irion, Edson Marchiori, Edgar Sarria, Guilherme Watte, Bruno Hochhegger



Sumário/Contents

711 - Detection of *Mycobacterium tuberculosis* complex by nested polymerase chain reaction in pulmonary and extrapulmonary specimens

Deteção do complexo Mycobacterium tuberculosis por nested polymerase chain reaction em espécimes pulmonares e extrapulmonares

Adriana Antônia da Cruz Furini, Heloisa da Silveira Paro Pedro, Jean Francisco Rodrigues, Lilian Maria Lapa Montenegro, Ricardo Luiz Dantas Machado, Célia Franco, Haiana Charifker Schindler, Ida Maria Foschiani Dias Batista, Andrea Regina Baptista Rossit

719 - Marcadores inflamatórios e imunogenéticos e sua relação com tuberculose pulmonar

Inflammatory and immunogenetic markers in correlation with pulmonary tuberculosis

Beatriz Lima Alezio Muller, Daniela Maria de Paula Ramalho, Paula Fernanda Gonçalves dos Santos, Eliene Denites Duarte Mesquita, Afranio Lineu Kritski, Martha Maria Oliveira

ARTIGO DE REVISÃO / REVIEW ARTICLE

728 - Interpretação da positividade de autoanticorpos na doença pulmonar intersticial e colagenose pulmão dominante

Interpretation of autoantibody positivity in interstitial lung disease and lung-dominant connective tissue disease

Daniel Antunes Silva Pereira, Alexandre de Melo Kawassaki, Bruno Guedes Baldi

RELATO DE CASO / CASE REPORT

742 - Avaliação da ventilação pulmonar regional por tomografia de impedância elétrica em paciente com estenose brônquica unilateral pós-tuberculose

Assessment of regional lung ventilation by electrical impedance tomography in a patient with unilateral bronchial stenosis and a history of tuberculosis

Liégina Silveira Marinho, Nathalia Parente de Sousa, Carlos Augusto Barbosa da Silveira Barros, Marcelo Silveira Matias, Luana Torres Monteiro, Marcelo do Amaral Beraldo, Eduardo Leite Vieira Costa, Marcelo Britto Passos Amato, Marcelo Alcantara Holanda

CARTAS AO EDITOR / LETTER TO THE EDITOR

747 - Diagnóstico simultâneo de adenocarcinomas papilares primitivos: além da probabilidade

Synchronous diagnosis of primitive papillary adenocarcinomas: beyond the realm of probability

Pedro Gonçalves de Silva Ferreira, Paulo Matos, Antônio Jorge Gouveia Ferreira

750 - *Plasmodium falciparum* malaria: another infection of interest to pulmonologists

Malária por Plasmodium falciparum: outra infecção de interesse para o pneumologista

Edson Marchiori, Gláucia Zanetti, Bruno Hochegger, Clarissa Canella, Klaus Loureiro Irion

753 - Sarcomatoid carcinoma of the lung with brain metastases

Carcinoma sarcomatoide de pulmão com metástases cerebrais

Matheus Fernandes de Oliveira, Sílvia Conde Watanabe, Mara Patrícia Guilhermina de Andrade, José Marcus Rotta, Fernando Campos Gomes Pinto

757 - Intrapulmonary lymph node: a common and underrecognized tomography finding

Linfonodo intrapulmonar: um achado tomográfico comum e pouco reconhecido

Bruno Hochegger, Daniela Quinto dos Reis Hochegger, Klaus Irion, Ana Paula Sartori, Fernando Ferreira Gazzoni, Edson Marchiori

ÍNDICE REMISSIVO DE ASSUNTOS DO V.39 (1-6) / SUBJECT INDEX FOR V.39 (1-6)

759 - Índice remissivo de assuntos do volume 39 (1-6), 2013

ÍNDICE REMISSIVO DE AUTORES DO V.39 (1-6) / AUTHOR INDEX FOR V.39 (1-6)

762 - Índice remissivo de autores do volume 39 (1-6), 2013

RELAÇÃO DOS REVISORES DO V.39 (1-6) / REVIEWERS FOR V.39 (1-6)

768 - Relação de revisores

Interstitial lung disease in suggestive forms of connective tissue disease

Doença intersticial pulmonar em formas sugestivas de doença do tecido conectivo

Aryeh Fischer

Patients with the characterizable forms of connective tissue disease (CTD) are at risk for developing interstitial lung disease (ILD), and there is a growing appreciation that ILD can be the first or only clinically relevant manifestation of an underlying CTD.⁽¹⁻³⁾ Less is understood—and there is far greater controversy—about ILD associated with suggestive or “undifferentiated” forms of CTD.^(2,3)

In the present issue of the *Brazilian Journal of Pulmonology*, Pereira et al. review the clinical scenario of autoantibody positivity in ILD and discuss how these serologic tests may be interpreted.⁽⁴⁾ In addition, they provide useful insights into the evaluation of patients with ILD suspected of having occult forms of CTD. Finally, the authors argue in favor of implementing the concepts that have been put forth in a recent commentary on “lung-dominant CTD”⁽⁵⁾: a proposed, provisional category that describes ILD patients with an autoimmune flavor that fall short of meeting established criteria of any of the characterizable forms of CTD.

Identifying occult CTD in patients presenting with what is initially considered to be an idiopathic interstitial pneumonia (IIP) can be challenging. Sometimes patients that subsequently develop a classifiable CTD cannot be identified before the specific systemic manifestations of the CTD appear. There is no universally accepted approach to these evaluations, and current practice includes an assessment for extrathoracic features of CTD, testing of a broad array of circulating autoantibodies, and consideration of specific radiographic and histopathologic features.^(2,6) Various centers have also found that a multidisciplinary evaluation—including rheumatologic consultation—can be useful.⁽⁷⁻⁹⁾

A number of recent studies have shown that patients with IIP often have subtle extrathoracic or other clinical features suggestive of an underlying autoimmune process and yet do not meet established criteria for any of the characterizable forms of CTD.⁽⁹⁻¹⁷⁾ Sometimes

these subtle symptoms or signs occur in the absence of serologic abnormalities, or a serum autoantibody known to be highly specific for a certain CTD (e.g. anti-Jo-1 with the anti-synthetase syndrome) may be present without typical systemic or extrathoracic features. Other scenarios exist whereby specific radiologic or histopathologic features are suggestive of an underlying CTD and yet the absence of extrathoracic or serologic findings precludes reliable classification as CTD-ILD.

In an area without consensus regarding terminology, the terms “undifferentiated CTD” (UCTD),^(10,16) “lung-dominant CTD”⁽⁵⁾ and “autoimmune-featured ILD”⁽¹⁷⁾ have been used to describe such patients with suggestive forms of CTD-ILD. Each of these categories has a unique set of proposed criteria, represent the ideas of investigative teams from distinct ILD referral centers, and have yet to be prospectively validated.

UCTD

The first descriptions of “undifferentiated diseases” were made in the late 1960’s by Sabo.⁽¹⁸⁾ In 1980, LeRoy et al. proposed the concept of “undifferentiated connective tissue syndromes” to define early rheumatic disease mainly manifested by the presence of Raynaud’s phenomenon and digital edema.⁽¹⁹⁾ Subsequently, UCTD has been defined as symptoms and signs suggestive of a CTD (e.g., arthralgias or arthritis, Raynaud’s phenomenon, leukopenia, anemia, and dry eyes or dry mouth) with antinuclear antibody positivity, but not fulfilling existing classification criteria for a specific CTD.⁽²⁰⁾ Approximately 60% of the patients with UCTD will remain “undifferentiated,” and, in the minority that develops a classifiable CTD, it usually does so within the first 5 years after the UCTD diagnosis.⁽²⁰⁾ Although UCTD may evolve into any CTD, it most often evolves into systemic lupus erythematosus. An important distinguishing characteristic of UCTD is the absence of major organ involvement or damage.⁽²⁰⁾ In 2007,

a broader set of UCTD criteria were proposed and retrospectively applied to a cohort of patients with IIP evaluated at an ILD referral center.⁽¹⁶⁾ Those defined as having UCTD were more likely to be female, younger, non-smokers and more likely to have radiographic and histopathologic evidence of non-specific interstitial pneumonia (NSIP). As nearly 90% of those with NSIP were defined as UCTD-ILD, the authors suggested that most patients with “idiopathic” NSIP might actually have an autoimmune disease and that idiopathic NSIP may be the lung manifestation of UCTD.⁽¹⁶⁾ Corte et al. explored the clinical relevance of these broader UCTD criteria in a cohort of IIP patients from their ILD referral center.⁽¹⁰⁾ In their retrospective study, CTD features were found to be quite common; 31% of NSIP cases and 13% of patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) fulfilled the traditional UCTD criteria, and an astounding 71% of NSIP cases and 36% of IPF patients fulfilled the broader, less specific UCTD set of criteria. The clinical relevance of these classification schemes was called into question, as the diagnosis of UCTD by either set of criteria had no prognostic significance.⁽¹⁰⁾

Autoimmune-featured ILD

Vij et al. described a cohort of UIP-predominant ILD patients retrospectively identified as having a suggestive form of CTD-ILD.⁽¹⁷⁾ Among 200 patients evaluated in an ILD referral center, 63 were considered to have “autoimmune-featured ILD”. A classification of autoimmune-featured ILD required the presence of a sign or symptom suggestive of a CTD and a serologic test reflective of an autoimmune process. The cohort that met their case definition of autoimmune-featured ILD had a demographic profile resembling that of IPF: most were older (mean age of 66 years) and male. The most common clinical symptoms were dry eyes, dry mouth, or gastroesophageal reflux disease. In that cohort, 75% of the patients with autoimmune-featured ILD had a lung injury pattern of UIP and similar overall survival to that of IPF patients and worse than in patients with classifiable forms of CTD-ILD.⁽¹⁷⁾

Lung-dominant CTD

In 2010, Fischer et al. proposed the provisional classification of “lung-dominant CTD”.⁽⁵⁾ The concept—and this classification—was meant to

be applied to patients with ILD who fail to meet criteria for a characterizable CTD, yet have an “autoimmune flavor” to their disease as manifested by specific autoantibodies or histopathologic features. The presence of objective extrathoracic features is important, but their absence should not preclude a classification of lung-dominant CTD.⁽⁵⁾ Benefits of such a classification scheme include: 1) objective and measurable criteria; 2) exclusion of non-specific symptoms (such as dry eyes, myalgia, arthralgia, or gastroesophageal reflux disease), non-specific inflammatory markers, and low-titer, less specific autoantibodies; 3) a notion that surveillance for the development of characterizable CTD is warranted; and 4) an emphasis that such a classification provides a framework by which natural history, pathobiology, treatment, and prognostic studies can be implemented.⁽⁵⁾

Statement of the problem

Because of the generally improved outcomes associated with CTD-ILD and because different treatment approaches are often implemented in patients with CTD-ILD, determining whether these suggestive forms of CTD-ILD represent a spectrum of CTD-ILD—rather than IIP—is important. In essence, it is important to know whether these suggestive forms of CTD-ILD have a similar natural history as the classifiable forms of CTD-ILD and whether the approach to their management should be similar to that of CTD-ILD or to that of IIP. Current strategies for identifying and classifying these patients are controversial and inadequate, there is far too little interdisciplinary dialogue in this arena, and the advancement of this field would be well served by efforts to bridge these divides. Furthermore, the lack of consensus regarding terminology and the varying sets of existing classification criteria limit the ability to conduct multicenter and multidisciplinary prospective studies needed to answer the many fundamental questions about this ILD subgroup.

A path forward

In an effort to move beyond the current impasses and address these areas of controversy, the American Thoracic Society/European Respiratory Society Task Force—“An International Working Group on Undifferentiated Forms of CTD-ILD”—has been recently formed. This Task Force is

comprised of an international, multidisciplinary panel of CTD-ILD experts, including investigators from the centers that have put forth the differing existing criteria for UCTD, lung-dominant CTD, and autoimmune-featured ILD. The primary objective of the Task Force is to develop consensus regarding the nomenclature and criteria for the classification of suggestive forms of CTD-ILD. The Task Force will also identify key areas of uncertainty that are worthy of further research in this cohort. Once there is international and multidisciplinary consensus surrounding the nomenclature and classification criteria of these suggestive forms of CTD-ILD, the requisite platform will be in place to enable the much-needed prospective, multicenter, and multidisciplinary studies to further our understanding of this subgroup of ILD.

Aryeh Fischer

**Associate Professor of Medicine,
National Jewish Health, Denver, CO,
USA**

References

1. Cottin V. Interstitial lung disease: are we missing formes frustes of connective tissue disease? *Eur Respir J.* 2006;28(5):893-6. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00101506> PMID:17074915
2. Fischer A, du Bois R. Interstitial lung disease in connective tissue disorders. *Lancet.* 2012;380(9842):689-98. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61079-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61079-4)
3. Cottin V. Interstitial lung disease. *Eur Respir Rev.* 2013;22(127):26-32. <http://dx.doi.org/10.1183/09059180.00006812> PMID:23457161
4. Pereira DA, Kawassaki AM, Baldi BG. Interpretation of autoantibody positivity in interstitial lung disease and lung-dominant connective tissue disease. *J Bras Pneumol.* 2013;39(6):728-741.
5. Fischer A, West SG, Swigris JJ, Brown KK, du Bois RM. Connective tissue disease-associated interstitial lung disease: a call for clarification. *Chest.* 2010;138(2):251-6. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.10-0194> PMID:20682528 PMCid:PMC3662187
6. Fischer A, du Bois RM. A Practical Approach to Connective Tissue Disease-Associated Lung Disease. In: Baughman RP, du Bois RM, editors. *Diffuse Lung Disease---A practical approach.* 2nd ed. New York: Springer; 2012. p. 217-37. http://dx.doi.org/10.1007/978-1-4419-9771-5_12
7. Castelino FV, Goldberg H, Dellaripa PF. The impact of rheumatological evaluation in the management of patients with interstitial lung disease. *Rheumatology (Oxford).* 2011;50(3):489-93. <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keq233> PMID:20685802
8. Fischer A. Interstitial lung disease: a rheumatologist's perspective. *J Clin Rheumatol.* 2009;15(2):95-9. <http://dx.doi.org/10.1097/RHU.0b013e31819b715d> PMID:19265357
9. Mittoo S, Gelber AC, Christopher-Stine L, Horton MR, Lechtzin N, Danoff SK. Ascertainment of collagen vascular disease in patients presenting with interstitial lung disease. *Respir Med.* 2009;103(8):1152-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2009.02.009> PMID:19304475
10. Corte TJ, Copley SJ, Desai SR, Zappala CJ, Hansell DM, Nicholson AG, et al. Significance of connective tissue disease features in idiopathic interstitial pneumonia. *Eur Respir J.* 2012;39(3):661-8. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00174910> PMID:21920896
11. Fischer A, Meehan RT, Feghali-Bostwick CA, West SG, Brown KK. Unique characteristics of systemic sclerosis sine scleroderma-associated interstitial lung disease. *Chest.* 2006;130(4):976-81. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.130.4.976> PMID:17035427
12. Fischer A, Pfalzgraf FJ, Feghali-Bostwick CA, Wright TM, Curran-Everett D, West SG, et al. Anti-th/to-positivity in a cohort of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Rheumatol.* 2006;33(8):1600-5. PMID:16783860
13. Fischer A, Solomon JJ, du Bois RM, Deane KD, Olson AL, Fernandez-Perez ER, et al. Lung disease with anti-CCP antibodies but not rheumatoid arthritis or connective tissue disease. *Respir Med.* 2012;106(7):1040-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2012.03.006> PMID:22503074 PMCid:PMC3753791
14. Fischer A, Swigris JJ, du Bois RM, Groshong SD, Cool CD, Sahin H, et al. Minor salivary gland biopsy to detect primary Sjogren syndrome in patients with interstitial lung disease. *Chest.* 2009;136(4):1072-8. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.08-2839> PMID:19429722 PMCid:PMC3662204
15. Fischer A, Swigris JJ, du Bois RM, Lynch DA, Downey GP, Cosgrove GP, et al. Anti-synthetase syndrome in ANA and anti-Jo-1 negative patients presenting with idiopathic interstitial pneumonia. *Respir Med.* 2009;103(11):1719-24. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2009.05.001> PMID:19497723 PMCid:PMC2857337
16. Kinder BW, Collard HR, Koth L, Daikh DI, Wolters PJ, Elicker B, et al. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: lung manifestation of undifferentiated connective tissue disease? *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176(7):691-7. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200702-2200C> PMID:17556720 PMCid:PMC1994238
17. Vij R, Noth I, Strek ME. Autoimmune-featured interstitial lung disease: a distinct entity. *Chest.* 2011;140(5):1292-9. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.10-2662> PMID:21565966 PMCid:PMC3205845
18. Sabo I. The lanthanic or undifferentiated collagen disease. *Hiroshima J Med Sci.* 1969;18(4):259-64. PMID:5375831
19. LeRoy EC, Maricq HR, Kahaleh MB. Undifferentiated connective tissue syndromes. *Arthritis Rheum.* 1980;23(3):341-3. <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780230312> PMID:7362686
20. Mosca M, Tani C, Carli L, Bombardieri S. Undifferentiated CTD: a wide spectrum of autoimmune diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2012;26(1):73-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.berh.2012.01.005> PMID:22424194

Metformina sinergicamente potencializa os efeitos antiproliferativos de cisplatina e etoposídeo em linhagem de células de câncer humano de pulmão NCI-H460*

Metformin synergistically enhances antiproliferative effects of cisplatin and etoposide in NCI-H460 human lung cancer cells

Sarah Fernandes Teixeira, Isabella dos Santos Guimarães, Klesia Pirola Madeira, Renata Dalmaschio Daltoé, Ian Victor Silva, Leticia Batista Azevedo Rangel

Resumo

Objetivo: Testar a eficácia da combinação terapêutica de antineoplásicos convencionais (cisplatina e etoposídeo) com metformina em linhagem celular NCI-H460 de câncer de pulmão não pequenas células, a fim de desenvolver novas possibilidades terapêuticas com eficácia superior e reduzida toxicidade. **Métodos:** Foi utilizado o ensaio de brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazólio (MTT) e calculado o índice de combinação dos fármacos estudados. **Resultados:** Observamos que o uso de metformina em monoterapia reduziu a viabilidade celular metabólica da linhagem de células estudada. O uso de metformina em combinação com cisplatina ou etoposídeo foi sinérgico e superior à monoterapia com cisplatina ou etoposídeo. **Conclusões:** A metformina, devido às suas ações independentes *em liver kinase B1*, apresentou atividade antiproliferativa na linhagem NCI-H460 e, em combinação com cisplatina ou etoposídeo, ampliou a taxa de morte celular.

Descritores: Carcinoma pulmonar de células não pequenas; Quimioterapia combinada; Metformina.

Abstract

Objective: To test the effectiveness of combining conventional antineoplastic drugs (cisplatin and etoposide) with metformin in the treatment of non-small cell lung cancer in the NCI-H460 cell line, in order to develop new therapeutic options with high efficacy and low toxicity. **Methods:** We used the 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide (MTT) assay and calculated the combination index for the drugs studied. **Results:** We found that the use of metformin as monotherapy reduced the metabolic viability of the cell line studied. Combining metformin with cisplatin or etoposide produced a synergistic effect and was more effective than was the use of cisplatin or etoposide as monotherapy. **Conclusions:** Metformin, due to its independent effects on liver kinase B1, had antiproliferative effects on the NCI-H460 cell line. When metformin was combined with cisplatin or etoposide, the cell death rate was even higher.

Keywords: Carcinoma, non-small-cell lung; Drug therapy, combination; Metformin.

Introdução

O câncer de pulmão (CP) é a neoplasia mais frequente e mortal na população mundial.⁽¹⁾ No Brasil, o CP encontra-se entre os cinco tipos de câncer mais incidentes, segundo estimativas para 2012, e é o que mais fez vítimas entre os brasileiros em 2010.⁽²⁾ De posse desses dados, torna-se evidente que o CP é um desafio à saúde brasileira e mundial. Sabe-se que 85% de todos os casos de CP são classificados

como CP não pequenas células (CPNPC), grupo composto por diferentes tipos histológicos, como adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas e carcinoma de células grandes, porém similares quanto a suas características clinicopatológicas.^(3,4)

A quimioterapia é utilizada em pacientes nos estádios III e IV a fim de ampliar a sobrevida, controlar a doença e melhorar a qualidade de vida.⁽⁵⁾ Em geral, os derivados de platina, tais

*Trabalho realizado no Laboratório de Biologia Celular e Molecular do Câncer Humano, Universidade Federal do Espírito Santo – UFES – Vitória (ES) Brasil.

Endereço para correspondência: Leticia Batista Azevedo Rangel. Universidade Federal do Espírito Santo, Departamento de Ciências Farmacêuticas, sala 08. Avenida Marechal Campos, 1468, Maruípe, CEP 29040-090, Vitória, ES, Brasil.

Tel. 55 27 3335-7539. Fax: 55 27 3335-7293. E-mail: lbarangel@yahoo.com

Apoio financeiro: Este estudo recebeu apoio financeiro da Fundação de Amparo à Pesquisa do Espírito Santo (FAPES) e do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

Recebido para publicação em 28/7/2013. Aprovado, após revisão, em 22/10/2013.

quais a cisplatina e a carboplatina, cumprem bem esse papel quando associados a antineoplásicos de terceira geração, como, por exemplo, o etoposídeo.⁽⁶⁾ Inquestionavelmente, a combinação terapêutica é vantajosa no tratamento do câncer, posto que possibilita afetar múltiplos alvos moleculares, com aumento da eficácia terapêutica, redução das dosagens e consequente redução de toxicidade, assim como redução ou retardo na aquisição de fenótipos de resistência.⁽⁷⁾

Nesse cenário, surge a metformina, uma biguanida amplamente utilizada como primeira linha de tratamento para pacientes com diabetes mellitus tipo 2.⁽⁸⁾ No entanto, desde a década de 1970, Dilman sugere o uso das biguanidas antidiabéticas como protetores antienvhecimento e antineoplásicos.⁽⁹⁾

Nesse contexto, o objetivo do presente estudo foi determinar a ocorrência de aditamento, sinergismo ou antagonismo entre antineoplásicos utilizados na terapêutica de CPNPC e a metformina, em linhagem celular NCI-H460, no intuito de avaliar novas combinações terapêuticas para o tratamento dos CPNPC.

Métodos

Inicialmente, a linhagem de CPNPC NCI-H460, representante do grupo histológico de carcinoma de células grandes, foi cultivada a 37°C e 5% de CO₂ em meio RPMI-1640 (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EUA) suplementado com 10% (v/v) de soro fetal bovino (Gibco/Invitrogen, Grand Island, NY, EUA) e solução estabilizada de penicilina (100 UI/mL), estreptomicina (100 µg/mL) e 0,5% (p/v) de anfotericina B (Gibco/Invitrogen) até a subconfluência. Obtidos através de doação de colaboradores, a cisplatina (Incel, solução injetável 1 mg/mL; Laboratório Darrow, Areal, Brasil), o etoposídeo (Posidon, solução injetável 20 mg/mL; Piére, Buenos Aires, Argentina) e o cloridrato de metformina (Pharma Nostra, Rio de Janeiro, Brasil) foram diluídos em PBS 1x.

No teste de viabilidade celular metabólica in vitro, as células foram cultivadas na densidade de $7,5 \times 10^4$ células/poço em placas de 96 poços e, após 24 h, tratadas com cada fármaco, de modo dose-dependente, por 24 h. Em seguida, removeu-se o meio, adicionou-se 15 µL de brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazólio (MTT; Sigma-Aldrich) a 5 mg/mL em cada poço, e as placas foram incubadas por 4 h. Enfim, adicionou-se 100 µL de DMSO p.a. (Vetec, Rio de

Janeiro, Brasil) para a dissolução dos cristais de formazan. Desse modo, a produção de formazan pela atividade de succinato desidrogenase mitocondrial reflete a proporção de células vivas em processo de estresse oxidativo causado pelos fármacos em teste.⁽¹⁰⁾ Nesse experimento, os valores de absorbância obtidos dos poços das células não tratadas, ou seja, expostas somente ao meio RPMI-1640, representam 100% de viabilidade celular. A citotoxicidade in vitro foi determinada pelo cálculo estimado da dose da concentração inibitória de 50% da proliferação celular (CI₅₀) a partir da curva dose-resposta de cada fármaco, após o cálculo de viabilidade metabólica, avaliada através do ensaio de MTT (absorbância a 570 nm), utilizando um espectrofotômetro (MR-96; Bioclin, Belo Horizonte, Brasil). Vale ressaltar que os experimentos para a obtenção das curvas dose-resposta das monoterapias e estimativa do CI₅₀ foram realizados em quadruplicata em três experimentos independentes, enquanto os experimentos para a determinação do índice de combinação foram realizados em triplicata em três experimentos independentes. Ademais, a interação entre os fármacos foi avaliada através da análise do índice de combinação, cujo valor foi determinado utilizando a equação clássica do isoblograma de Chou e Talalay, através do programa CompuSyn, versão 1.0 (ComboSyn, Paragon, NJ, EUA).⁽¹¹⁾ Nesse contexto, caso o valor resultante do índice de combinação seja superior a 1,1 considera-se uma relação de antagonismo; entre 0,9 e 1,1, o efeito da combinação é aditivo; e, abaixo de 0,9, a combinação é sinérgica. Quanto à análise estatística, a partir dos resultados do ensaio de MTT, a média e o desvio-padrão das absorbâncias foram calculados, ao passo que os CI₅₀ estimados foram calculados usando os programa GraphPad Prism, versão 5 (GraphPad Inc., San Diego, CA, EUA). Todos os dados de combinação foram expressos como média ± dp e analisados utilizando ANOVA de uma via seguido do pós-teste de Bonferroni com o auxílio do mesmo programa.

Resultados

Inicialmente, foram conduzidos os experimentos de viabilidade celular para determinar as concentrações de CI₅₀ da metformina, cisplatina e etoposídeo para a linhagem de carcinoma de células grandes, NCI-H460, conforme apresentado na Tabela 1.

Em seguida, de posse desses dados, cada um dos fármacos foi diluído a fim de se obter soluções em concentrações na faixa do CI_{50} , bem como abaixo e acima desse valor, e foram conduzidos os testes de combinação in vitro da metformina com a cisplatina e com o etoposídeo a fim de permitir o cálculo dos gráficos de dose-resposta pelo programa; no entanto, somente serão discutidos os dados mais relevantes. Os dados resultantes desses gráficos foram analisados estatisticamente e estão representados nas Figuras 1 e 2. Finalmente, os efeitos das combinações foram utilizados para o cálculo do índice de combinação, cujos resultados estão apresentados na Tabela 2.

Conforme o observado nos resultados, a combinação de metformina (60,58 mM) com cisplatina (0,19 mM) demonstrou apresentar uma ação antiproliferativa superior à monoterapia com metformina (nas concentrações de 60,58 e 30,29 mM) ou cisplatina (0,09 mM). Ademais, as

Tabela 1 – Doses da concentração inibitória de 50% da viabilidade celular metabólica dos fármacos testados na linhagem celular NCI-H460.

Fármacos	CI_{50} , mM
Cisplatina	0,19
Etoposídeo	0,37
Metformina	60,58

CI_{50} : concentração inibitória de 50%.

combinações de metformina (60,58 e 30,29 mM) com cisplatina (0,19 mM) apresentaram sinergismo. A combinação de metformina (30,39 mM) com etoposídeo (0,18 mM) foi superior na redução da viabilidade celular metabólica da linhagem testada quando comparada à monoterapia com etoposídeo (0,18 e 0,09 mM) e com metformina (30,29 e 15,14 mM). Além disso, as combinações de metformina e etoposídeo, nas doses de 30,39 mM e 0,18 mM, respectivamente, e de 15,14 mM e 0,09 mM, respectivamente, foram sinérgicas.

Discussão

Diversos estudos epidemiológicos apontam a atividade da metformina tanto na prevenção quanto no tratamento do câncer.⁽¹²⁻¹⁵⁾ Há, inclusive, estudos que apontam que a metformina é capaz de melhorar o tratamento e, por conseguinte, a sobrevida dos pacientes com CPNPC e diabetes submetidos à quimioterapia.⁽¹⁶⁾ Posto que a metformina tem segurança e uso bem estabelecidos desde seu primeiro teste clínico em 1957, seu uso como um potencial agente antineoplásico é, decerto, uma estratégia interessante.⁽¹⁷⁾

Apesar de a ação citotóxica da metformina, observada no presente estudo, ter sido inferior à ação do etoposídeo e da cisplatina em até 200 vezes, conforme podemos observar pelas doses de CI_{50} , a metformina em monoterapia reduziu a viabilidade celular metabólica das

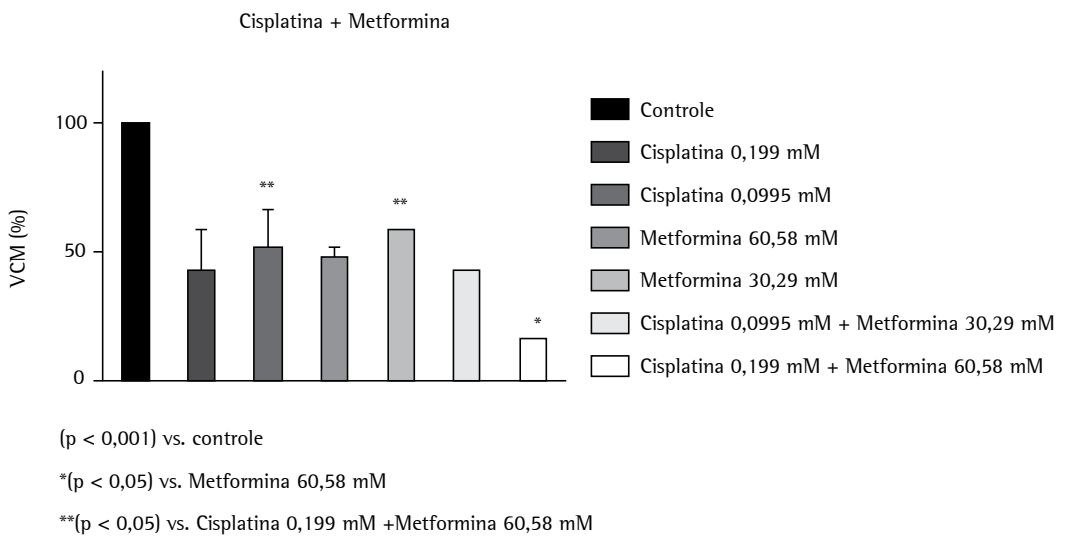


Figura 1 – Avaliação da atividade da metformina e cisplatina, em diferentes concentrações, em monoterapia e em combinação, na redução da viabilidade celular metabólica (VCM) sobre as células da linhagem celular NCI-H460.

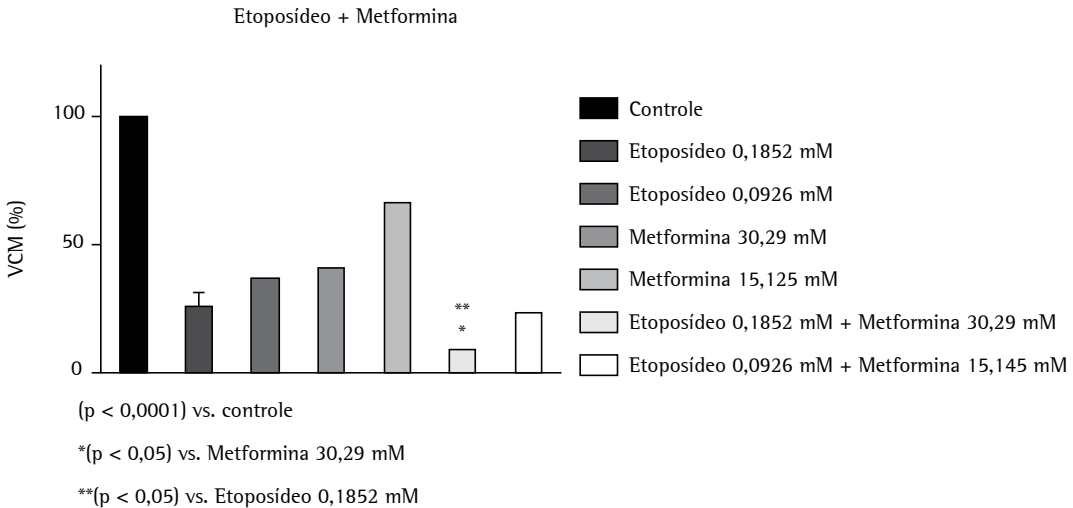


Figura 2 – Avaliação da atividade da metformina e etoposídeo, em diferentes concentrações, em monoterapia e em combinação, na redução da viabilidade celular metabólica (VCM) sobre as células da linhagem celular NCI-H460.

Tabela 2 – Índices de combinação de metformina com cisplatina ou com etoposídeo em linhagem celular NCI-H460.

Concentração, mM			Índice de combinação
Metformina	Cisplatina	Etoposídeo	
60,58	0,19	0,00	0,70
30,29	0,19	0,00	0,90
30,29	0,00	0,18	0,81
15,14	0,00	0,09	0,90

células de carcinoma de células grandes. Todavia, em esquemas politerápicos, a metformina, nas concentrações de 60,58 e 30,29 mM em combinação com cisplatina na concentração de 0,19 mM, demonstrou um efeito superior e sinérgico quando comparado à metade da dose do CI_{50} da cisplatina (0,09 mM). Por sua vez, a combinação de metformina (30,39 mM) e etoposídeo (0,18 mM) apresentou um efeito sinérgico e superior na redução da viabilidade celular metabólica da linhagem NCI-H460 ao uso monoterápico do etoposídeo, nas doses de 0,18 e 0,09 mM, e da metformina, nas doses de 30,29 e 15,14 mM. Em consonância com nossos resultados, estudos pré-clínicos indicam que a administração oral de metformina em combinação à quimioterapia é capaz de bloquear o crescimento tumoral e prevenir a recidiva, bem como permite a redução das doses de doxorrubicina utilizadas no tratamento.⁽¹⁸⁾

Apesar de sua consolidação no tratamento de diabetes, os mecanismos pelos quais a metformina

pode atuar na supressão tumoral ainda precisam ser mais bem elucidados. O principal mecanismo possível da ação das biguanidas está relacionado à sua capacidade de inibir o complexo I das mitocôndrias com consequente desequilíbrio energético, desencadeando a fosforilação da enzima *AMP kinase* (AMPK) dependente da *liver kinase B1* (LKB1).^(19,20) A LKB1 é a principal reguladora, em condições de estresse energético, da AMPK; essa, por sua vez, é moduladora do crescimento celular e do metabolismo em condições de redução do ATP intracelular.^(21,22)

Perdas alélicas de *LKB1* ocorrem em diversos tipos de câncer – entre estes, os CPNPC – principalmente em adenocarcinomas pulmonares. Ademais, acredita-se que a maior parte das mutações em *LKB1* no CPNPC geram perda da função da proteína codificada.^(23,24) A linhagem celular de carcinoma de células grandes utilizada no presente estudo (NCI-H460) apresenta uma mutação do tipo *nonsense* no *LKB1*, que leva à ausência da expressão do seu produto proteico.⁽²⁴⁾ É possível atestar, portanto, que os mecanismos de ação da metformina nessas células são independentes da atividade de LKB1. Shackelford et al. observaram que a fenformina, um dos membros do grupo das biguanidas, pode ser utilizada como um agente antineoplásico para tumores com deficiência em LKB1 por ocasionar apoptose possivelmente induzida por estresse metabólico.⁽²⁵⁾ Dessa forma, sugere-se que um possível mecanismo para a ação da

metformina e outras biguanidas em células tumorais deficientes em LKB1 seja a inibição do complexo I mitocondrial, que causa a indução de espécies reativas de oxigênio e consequente apoptose, devido a sua incapacidade de neutralizar eficientemente essas espécies.⁽²⁶⁾

Outra razão plausível para a ação antiproliferativa e sinérgica da metformina é a sua atividade preferencial em células-tronco tumorais, grupo de células da massa tumoral que pode relacionar-se à formação tumoral, manutenção da massa tumoral, recidiva e metástase. Devido a essas características, fármacos que atinjam seletivamente essas células são extremamente promissores, posto que junto à quimioterapia convencional, poderiam tornar o tratamento mais efetivo e impedir a recidiva da doença.⁽²⁷⁾ Hirsch et al. observaram que, em modelos xenográficos, a metformina inibe a proliferação, de forma preferencial, de células tumorais com fenótipo de células-tronco.⁽²⁶⁾

Em suma, o presente estudo apontou, pela primeira vez, que a metformina apresenta atividade antiproliferativa em uma linhagem de carcinoma de células grandes (NCI-H460) e, em combinação com cisplatina ou etoposídeo, age sinergicamente, ampliando a taxa de morte celular. Entretanto, ainda são necessários estudos mais amplos no intuito de elucidar melhor os mecanismos envolvidos.

Referências

1. Globocan 2008 [homepage on the Internet]. Lyon: International Agency for Research on Cancer.[updated 2008; cited 2013 May 26]. Globocan 2008 Fast Stats. Available from: <http://globocan.iarc.fr/factsheets/populations/factsheet.asp?uno=900#BOTH>
2. INCA [homepage on the Internet]. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde. [updated 2012; cited 2013 May 5]. Tipo de câncer – Pulmão. Available from: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/pulmao/definicao>
3. SEER – Surveillance, Epidemiology, and End Results Program [homepage on the Internet]. Bethesda: National Cancer Institute. [updated 2009; cited 2013 Jun 30]. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2007. Available from: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2007/
4. IARC – International Agency for Research on Cancer [homepage on the Internet]. Lyon: International Agency for Research on Cancer. [updated 2004; cited 2013 Jul 01]. Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. [Adobe Acrobat document, 344p.]. Available from: <http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/pat-gen/bb10/BB10.pdf>
5. NCBI – National Center for Biotechnology Information [homepage on the Internet]. Bethesda: National Center for Biotechnology Information. [updated 2011; cited 2013 Jul 05]. The Diagnosis and Treatment of Lung Cancer (Update). [Adobe Acrobat document, 198p.]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK99021/pdf/TOC.pdf>
6. Ettinger DS, Bepler G, Bueno R, Chang A, Chang JY, Chirieac LR, et al. Non-small cell lung cancer clinical practice guidelines in oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2006;4(6):548-82. PMID:16813724
7. Chou TC. Theoretical basis, experimental design, and computerized simulation of synergism and antagonism in drug combination studies. Pharmacol Rev. 2006;58(3):621-81. Erratum in: Pharmacol Rev. 2007;59(1):124. <http://dx.doi.org/10.1124/pr.58.3.10> PMID:16968952
8. IDF – International Diabetes Federation [homepage on the Internet]. Brussels: International Diabetes Federation. [updated 2005; cited 2013 Apr 02]. Global Guideline for Type 2 Diabetes. [Adobe Acrobat document, 82p.]. Available from: <http://www.idf.org/webdata/docs/IDF%20GGT2D.pdf>
9. Dilman VM. Age-associated elevation of hypothalamic, threshold to feedback control, and its role in development, ageing, and disease. Lancet. 1971;1(7711):1211-9. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(71\)91721-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(71)91721-1)
10. Mosmann T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. J Immunol Methods. 1983;65(1-2):55-63. [http://dx.doi.org/10.1016/0022-1759\(83\)90303-4](http://dx.doi.org/10.1016/0022-1759(83)90303-4)
11. Chou TC, Talalay P. Quantitative analysis of dose-effect relationships: the combined effects of multiple drugs or enzyme inhibitors. Adv Enzyme Regul. 1984;22:27-55. [http://dx.doi.org/10.1016/0065-2571\(84\)90007-4](http://dx.doi.org/10.1016/0065-2571(84)90007-4)
12. Evans JM, Donnelly LA, Emslie-Smith AM, Alessi DR, Morris AD. Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients. BMJ. 2005;330(7503):1304-5. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.38415.708634.F7> PMID:15849206 PMCid:PMC558205
13. Currie CJ, Poole CD, Gale EA. The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes. Diabetologia. 2009;52(9):1766-77. <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-009-1440-6> PMID:19572116
14. Jiralerspong S, Palla SL, Giordano SH, Meric-Bernstam F, Liedtke C, Barnett CM, et al. Metformin and pathologic complete responses to neoadjuvant chemotherapy in diabetic patients with breast cancer. J Clin Oncol. 2009;27(20):3297-302. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2009.19.6410> PMID:19487376 PMCid:PMC2736070
15. Larsson SC, Mantzoros CS, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of breast cancer: a meta-analysis. Int J Cancer. 2007;121(4):856-62. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.22717> PMID:17397032
16. Tan BX, Yao WX, Ge J, Peng XC, Du XB, Zhang R, et al. Prognostic influence of metformin as first-line chemotherapy for advanced nonsmall cell lung cancer in patients with type 2 diabetes. Cancer. 2011;117(22):5103-11. <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.26151> PMID:21523768
17. Sterne J. Du Nouveau dans les antidiabétiques. La NN diméthylamino guanyl guanidine (N.N.D.G.). Maroc Med 1957;36:1295-6.
18. Iliopoulos D, Hirsch HA, Struhl K. Metformin decreases the dose of chemotherapy for prolonging tumor remission in mouse xenografts involving multiple cancer cell types. Cancer Res. 2011;71(9):3196-201. <http://dx.doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-10-3471> PMID:21415163 PMCid:PMC3085572

19. El-Mir MY, Nogueira V, Fontaine E, Avéret N, Rigoulet M, Leverve X. Dimethylbiguanide inhibits cell respiration via an indirect effect targeted on the respiratory chain complex I. *J Biol Chem.* 2000;275(1):223-8. <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.275.1.223> PMID:10617608
20. Hawley SA, Ross FA, Chevtzoff C, Green KA, Evans A, Fogarty S, et al. Use of cells expressing gamma subunit variants to identify diverse mechanisms of AMPK activation. *Cell Metab.* 2010;11(6):554-65. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmet.2010.04.001> PMID:20519126 PMCID:PMC2935965
21. Hardie DG, Ross FA, Hawley SA. AMPK: a nutrient and energy sensor that maintains energy homeostasis. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2012;13(4):251-62. <http://dx.doi.org/10.1038/nrm3311> PMID:22436748
22. Inoki K, Zhu T, Guan KL. TSC2 mediates cellular energy response to control cell growth and survival. *Cell.* 2003;115(5):577-90. [http://dx.doi.org/10.1016/S0092-8674\(03\)00929-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0092-8674(03)00929-2)
23. Avizienyte E, Loukola A, Roth S, Hemminki A, Tarkkanen M, Salovaara R, et al. LKB1 somatic mutations in sporadic tumors. *Am J Pathol.* 1999;154(3):677-81. [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)65314-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9440(10)65314-X)
24. Carretero J, Medina PP, Pio R, Montuenga LM, Sanchez-Cespedes M. Novel and natural knockout lung cancer cell lines for the LKB1/STK11 tumor suppressor gene. *Oncogene.* 2004;23(22):4037-40. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.onc.1207502> PMID:15021901
25. Shackelford DB, Abt E, Gerken L, Vasquez DS, Seki A, Leblanc M, et al. LKB1 inactivation dictates therapeutic response of non-small cell lung cancer to the metabolism drug phenformin. *Cancer Cell.* 2013;23(2):143-58. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccr.2012.12.008> PMID:23352126
26. Hirsch HA, Iliopoulos D, Tschlis PN, Struhl K. Metformin selectively targets cancer stem cells, and acts together with chemotherapy to block tumor growth and prolong remission. *Cancer Res.* 2009;69(19):7507-11. Erratum in: *Cancer Res.* 2009;69(22):8832. <http://dx.doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-09-2994> PMID:19752085 PMCID:PMC2756324
27. Polyak K, Weinberg RA. Transitions between epithelial and mesenchymal states: acquisition of malignant and stem cell traits. *Nat Rev Cancer.* 2009;9(4):265-73. <http://dx.doi.org/10.1038/nrc2620> PMID:19262571

Sobre os autores

Sarah Fernandes Teixeira

Farmacêutica. Universidade Federal do Espírito Santo – UFES – Vitória (ES) Brasil.

Isabella dos Santos Guimarães

Mestre em Biotecnologia. Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia, Universidade Federal do Espírito Santo – UFES – Vitória (ES) Brasil.

Klesia Pirola Madeira

Doutora em Biotecnologia. Programa de Pós-Graduação da Rede Nordeste de Biotecnologia, Universidade Federal do Espírito Santo – UFES – Vitória (ES) Brasil.

Renata Dalmaschio Daltoé

Professora Assistente. Centro de Ciências Agrárias, Universidade Federal do Espírito Santo – UFES – Alegre (ES) Brasil.

Ian Victor Silva

Professor Associado. Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Espírito Santo – UFES – e Chefe, Laboratório de Biologia Celular do Envelhecimento, Vitória (ES) Brasil.

Leticia Batista Azevedo Rangel

Professora Associada. Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Espírito Santo – UFES – e Chefe. Laboratório de Biologia Celular e Molecular do Câncer Humano, Vitória (ES) Brasil.

Análise descritiva e sobrevida global do tratamento cirúrgico das metástases pulmonares*

Descriptive analysis of and overall survival after surgical treatment of lung metastases

Giana Balestro Poletti, Ivan Felizardo Contrera Toro, Thais Ferreira Alves, Eliana Cristina Martins Miranda, José Cláudio Teixeira Seabra, Ricardo Kalaf Mussi

Resumo

Objetivo: Descrever características demográficas, resultados operatórios, complicações pós-operatórias e taxa de sobrevida global em pacientes com metástases pulmonares tratados cirurgicamente. **Métodos:** Análise retrospectiva de 119 pacientes submetidos a um total de 154 cirurgias de ressecção de metástase pulmonar entre 1997 e 2011. **Resultados:** Do total de 119 pacientes, 68 (57,1%) eram do sexo masculino, e 108 (90,8%) eram brancos. A mediana de idade foi de 52 anos (variação, 15-75 anos). Nessa amostra, 63 pacientes (52,9%) apresentaram comorbidades, sendo as mais frequentes hipertensão arterial sistêmica (69,8%) e diabetes (19,0%). Tumores primários colorretais (47,9%) e musculoesqueléticos (21,8%) foram os principais sítios de origem das metástases. Aproximadamente 24% dos pacientes foram submetidos a mais de uma ressecção das lesões, e 71% fizeram tratamento adjuvante prévio à metastasectomia. A taxa de recidiva de metástase pulmonar foi de 19,3%. A mediana do intervalo livre de doença foi de 23 meses. A principal via de acesso usada foi toracotomia (78%), e o tipo de ressecção mais frequente foi em cunha e segmentectomia (51%). O índice de complicações pós-operatórias foi de 22% e o de mortalidade perioperatória foi de 1,9%. As taxas de sobrevida global em 12, 36, 60 e 120 meses foram, respectivamente, de 96%, 77%, 56% e 39%. A análise de Cox confirmou que complicações nos primeiros 30 dias pós-operatórios associaram-se a pior prognóstico (*hazard ratio* = 1,81; IC95%: 1,09-3,06; $p = 0,02$). **Conclusões:** O tratamento cirúrgico das metástases pulmonares oriundas de diferentes sítios tumorais é efetivo e seguro, com boa sobrevida global, especialmente nos casos com um menor número de lesões pulmonares.

Descritores: Metástase neoplásica; Análise de sobrevida; Cirurgia torácica; Metastasectomia.

Abstract

Objective: To describe demographic characteristics, surgical results, postoperative complications, and overall survival rates in surgically treated patients with lung metastases. **Methods:** This was a retrospective analysis of 119 patients who underwent a total of 154 lung metastasis resections between 1997 and 2011. **Results:** Among the 119 patients, 68 (57.1%) were male and 108 (90.8%) were White. The median age was 52 years (range, 15-75 years). In this sample, 63 patients (52.9%) presented with comorbidities, the most common being systemic arterial hypertension (69.8%) and diabetes (19.0%). Primary colorectal tumors (47.9%) and musculoskeletal tumors (21.8%) were the main sites of origin of the metastases. Approximately 24% of the patients underwent more than one resection of the lesions, and 71% had adjuvant treatment prior to metastasectomy. The rate of lung metastasis recurrence was 19.3%, and the median disease-free interval was 23 months. The main surgical access used was thoracotomy (78%), and the most common approach was wedge resection with segmentectomy (51%). The rate of postoperative complications was 22%, and perioperative mortality was 1.9%. The overall survival rates at 12, 36, 60, and 120 months were 96%, 77%, 56%, and 39%, respectively. A Cox analysis confirmed that complications within the first 30 postoperative days were associated with poor prognosis (*hazard ratio* = 1.81; 95% CI: 1.09-3.06; $p = 0.02$). **Conclusions:** Surgical treatment of lung metastases is safe and effective, with good overall survival, especially in patients with fewer metastases.

Keywords: Neoplasm metastasis; Survival analysis; Thoracic surgery; Metastasectomy.

*Trabalho realizado na Universidade Estadual de Campinas – Unicamp – Campinas (SP) Brasil.

Endereço para correspondência: Ricardo Kalaf Mussi. Rua Copaiiba, 810, Loteamento Alphaville, CEP 13098-347, Campinas, SP, Brasil. Tel. 55 19 9771-7646. E-mail: rkalaf@fcm.unicamp.br

Apoio financeiro: Nenhum.

Recebido para publicação em 22/1/2013. Aprovado, após revisão, em 14/10/2013.

Introdução

Por muitos anos, o diagnóstico de metástase pulmonar foi considerado como fase terminal na evolução do paciente portador de neoplasias malignas. No início, a proposta terapêutica consistia em quimioterapia e hormonoterapia, com respostas insatisfatórias observadas em mais de 70% dos casos.⁽¹⁾ Em 1882, Weinlechner realizou a primeira ressecção de metástase pulmonar, de modo acidental, durante a ressecção de um tumor primário, na qual a metástase foi removida em bloco com a peça cirúrgica.⁽²⁾ Desde então, foram reportados vários outros casos de metastasectomia, muitos com resultados positivos.

Em 1951, Ehrenhaft iniciou a seleção de pacientes candidatos à ressecção de metástases pulmonares⁽³⁾ e, posteriormente, foi possível estabelecer critérios bem definidos.

O tratamento operatório evoluiu ao longo do século XX devido ao maior conhecimento a respeito dos tumores que originavam metástases pulmonares exclusivas. A terapia cirúrgica das metástases pulmonares teve um impulso nos últimos 15 anos, conforme mostra a literatura mundial, e já foram determinados alguns dos principais fatores prognósticos para essa condição, tais como o intervalo livre de doença e o tipo de ressecção utilizada.^(4,5) Entretanto, poucos são os estudos sobre a casuística nacional e a avaliação dessa modalidade terapêutica no Brasil em comparação aos principais centros mundiais.

Assim sendo, o presente estudo teve por objetivo avaliar os resultados do tratamento cirúrgico de metástases pulmonares em um hospital universitário na cidade de Campinas (SP).

Métodos

O presente estudo retrospectivo utilizou os registros operatórios do Serviço de Cirurgia Torácica do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas, localizado na cidade de Campinas (SP). Foram pesquisados todos os procedimentos de ressecção de lesões pulmonares com diagnóstico prévio de neoplasia primária em outros órgãos, assim como de ressecção completa de todas as lesões e que tiveram confirmação anatomopatológica de doença metastática no período entre 1 de janeiro de 1997 e 31 de dezembro de 2011.

Foram incluídos todos os pacientes portadores de lesões pulmonares que foram selecionados para

cirurgia de acordo com os critérios de tratamento cirúrgico de lesão metastática pulmonar de Thomford et. al.,⁽⁶⁾ a saber: a) ressecabilidade completa de toda a doença metastática; b) função pulmonar capaz de tolerar o risco cirúrgico e o pós-operatório; c) o tumor primário deve estar (ou pode ser) controlável; d) não deve haver evidências de metástases extrapulmonares, com exceção ao tumor de cólon; e e) não deve haver outra forma de tratamento mais eficaz que a cirurgia.

A função pulmonar foi avaliada a partir dos resultados de gasometria arterial e de prova de função pulmonar. Na impossibilidade técnica de realização da prova de função pulmonar, foi utilizado o teste de caminhada de seis minutos, que é comprovadamente bem tolerado e eficaz na avaliação da capacidade funcional do paciente.⁽⁷⁾

Também foi pesquisada, no período pós-operatório, a presença de *systemic inflammatory response syndrome* (SIRS, síndrome da resposta inflamatória sistêmica), que foi definida pela presença de pelo menos dois dos seguintes parâmetros, verificados num mesmo dia, em um período de até três dias após o ato cirúrgico: temperatura axilar maior que 38°C; FR > 24 ciclos/min; FC > 90 bpm; leucograma maior que 10.000 células/mm³ ou menor que 5.000 células/mm³.

Definiu-se a sobrevida global a partir da data da primeira cirurgia até a data da última consulta ou óbito (por qualquer causa). Para o cálculo do intervalo livre de doença, foram utilizadas as datas do tratamento da neoplasia primária e a data do encaminhamento à cirurgia torácica para o tratamento da metástase pulmonar.

Foi elaborada uma ficha de coleta de dados utilizada por dois médicos treinados para a obtenção das informações dos prontuários dos pacientes necessárias para os objetivos definidos do estudo. Essa ficha era composta pelos seguintes campos: iniciais do paciente; número do prontuário; sexo; raça; data de nascimento; data da cirurgia do tumor primário; data do encaminhamento para a cirurgia torácica; sintomas ao diagnóstico da metástase (dispneia, tosse, hemoptise e dor torácica); tabagismo; sítio anatômico do tumor primário (mama, cabeça, pescoço, colorretal, renal, musculoesquelético, gônadas, etc.); presença e tipo de comorbidade associada; ressecção de metástase hepática prévia; terapia neoadjuvante ou adjuvante ao tratamento da metástase pulmonar; número

de ressecções pulmonares; número e localização de nódulos encontrados no intraoperatório; data da ressecção da metástase; tipo de ressecção utilizada (segmentectomia, cunha, nodulectomia, lobectomia, bilobectomia e pneumonectomia); uso de grampeador; extubação em sala cirúrgica; número e lateralidade de drenos torácicos; abordagem uni ou bilateral; via de acesso (toracotomia, bitoracotomia sequencial, esternotomia e videocirurgia); necessidade de transfusão sanguínea; recuperação pós-operatória em UTI; desenvolvimento de SIRS; tempo de internação hospitalar; presença e tipo de complicação até 30 dias da cirurgia; dia do pós-operatório em que iniciou a complicação; situação atual do paciente (vivo/óbito); data da última consulta no serviço; e se fez seguimento em outro serviço.

As complicações pós-operatórias foram extraídas dos prontuários dos pacientes, definidas como todo e qualquer tipo de evento que tenha ocorrido com o paciente no período de 30 dias após o ato cirúrgico. Agrupamos esses dados de acordo com os principais sistemas ou patologias envolvidos, os listamos por frequência e os estratificamos como uma variável na curva de sobrevida global.

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas sob o protocolo no. 001/2013.

Aplicou-se a análise descritiva exploratória e, posteriormente, os testes de Pearson, Spearman e Fisher, no caso de variáveis categóricas, enquanto no caso de variáveis contínuas, foram utilizados o teste t (dois grupos) ou o teste de Kruskal-Wallis (mais de dois grupos). Apresentou-se a proporção válida de variáveis com dados faltantes. Para as análises de sobrevida, aplicou-se o método de Kaplan-Meier e, para seus cotejamentos, o teste de log-rank. A regressão de Cox foi aplicada na busca de variáveis preditivas no decorrer do tempo, com o método de Wald (*backward stepwise*). Para as análises univariada e multivariada, o nível de significância considerado foi de, respectivamente, $p < 0,10$ e $p < 0,05$. As análises foram realizadas através do programa estatístico *Statistical Package for the Social Sciences*, versão 14.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA).

Resultados

Durante o período estudado, 119 pacientes foram submetidos a um total de 154 procedimentos

operatórios. Desses pacientes, 68 (57,1%) eram do sexo masculino, com uma mediana de idade de 52 anos (variação, 15-75 anos), e 108 (90,8%) eram brancos. Os principais sítios de origem do tumor primário encontrados foram colorretal, em 47,9% dos pacientes; musculoesquelético, em 21,8%; cabeça e pescoço, em 7,5%; e gônadas, em 5,9%. As comorbidades associadas eram presentes em 63 pacientes (52,9%), sendo as mais frequentes a hipertensão arterial sistêmica, em 69,8%; diabetes, em 19,0%; asma/DPOC, em 7,9%; dislipidemia, em 7,9%; hipertireoidismo, em 6,3%; e cardiopatia, em 6,3%. Alguns pacientes eram portadores de mais de uma comorbidade. O número de procedimentos operatórios realizados nos pacientes foi de um, dois, três e quatro, respectivamente, em 91 pacientes (76,5%), 24 (20,2%); 3 (2,5%) e 1 (0,8%). Foram submetidos à ressecção de metástase hepática antes do diagnóstico da metástase pulmonar 10 pacientes (8,4%). Da mesma forma, 85 pacientes (71,4%) realizaram quimioterapia e/ou radioterapia antes da ressecção da metástase pulmonar. Após a ressecção, 88 pacientes (75,9%) realizaram quimioterapia adjuvante (Tabela 1). A taxa de recidiva de metástase pulmonar foi de 19,3%. A mediana do intervalo de tempo livre de doença foi de 23 meses (variação, 1-172 meses).

A média de dias de internação hospitalar foi de 8 dias (variação, 3-40 dias) em relação aos 154 procedimentos operatórios.

A localização preferencial das lesões ressecadas foi no lobo inferior esquerdo (24,8%), seguida no lobo superior esquerdo (24,4%) e no lobo inferior direito (21,5%). No total, 511 lesões foram descritas.

Com relação ao ato operatório, foram abordadas lesões bilaterais no mesmo tempo cirúrgico em 25 procedimentos operatórios (16,3%), enquanto somente um dos pulmões foi abordado em 129 procedimentos (83,7%). Desses 129 procedimentos cirúrgicos, 20 (em 10 pacientes) foram realizados em um intervalo médio de 2 meses a fim de tratar doença bilateral, que estava presente em 35 pacientes (29,4%) ao diagnóstico da metástase pulmonar.

As vias de acesso utilizadas mais comuns foram toracotomia, em 78,6% dos casos, seguida por esternotomia, em 9,1%; bitoracotomia sequencial, em 8,5%; e videocirurgia, em 3,8%. A bitoracotomia, apesar de se tratar de dois

Tabela 1 – Características demográficas e clínicas dos 119 pacientes do estudo.

Variáveis	n	% válida
Gênero		
Masculino	51	57,1
Feminino	68	42,9
Etnia		
Branco	108	90,8
Não branco	11	9,2
Sintomas ao diagnóstico do nódulo		
Sim	36	30,3
Não	83	69,7
Tabagismo		
Sim	35	29,7
Não	83	70,3
Origem do tumor primário ^a		
colorretal	57	47,9
musculoesquelético	26	21,8
cabeça - pescoço	09	7,5
gônadas	07	5,9
rím	04	3,4
mama	04	3,4
melanomas	04	3,4
outros	08	6,7
Atos cirúrgicos		
1	91	76,5
2	24	20,2
3	03	2,5
4	01	0,8
Ressecção de metástase hepática prévia		
Sim	10	8,4
Não	109	91,6
QT/RT antes da ressecção		
Sim	85	71,4
Não	34	28,6
QT/RT depois da ressecção		
Sim	88	75,9
Não	28	24,1
Comorbidades associadas		
Sim	63	52,9
Não	56	47,1

QT/RT: quimioterapia e/ou radioterapia. ^aOito casos faltantes: tumor de endométrio (3 casos), ovário (1 caso), pulmão (1 caso), pâncreas (1 caso), fígado (1 caso) e estômago (1 caso).

acessos distintos, foi considerada somente como um ato operatório.

Os tipos de ressecções foram ressecção em cunha ou segmentectomia, em 51,3% dos casos; nodulectomia, em 29,9%; lobectomia ou bilobectomia, em 15,6%; e pneumonectomia, em 3,2%.

De um total de 154 atos operatórios, utilizou-se o grampeador linear para auxílio de confecção de sutura de parênquima pulmonar em 107 (69,5%).

Em 10 procedimentos (6,5%), os pacientes não foram extubados na própria sala cirúrgica, e 12 (7,8%) não fizeram recuperação do pós-operatório imediato em ambiente de UTI.

Após os atos operatórios, 28 pacientes (18,2%) evoluíram com SIRS, e 9 desses cursaram com algum tipo de complicação perioperatória.

No período perioperatório, 34 pacientes (22,1%) tiveram algum tipo de complicação, sendo as mais comuns os quadros pulmonares (pneumonia, insuficiência respiratória, ventilação mecânica prolongada, coágulo retido, edema pulmonar, fistula aérea persistente) em 25 (16,2%) e quadros extrapulmonares (insuficiência cardíaca, arritmia, infecção de parede/trato urinário e tromboembolismo) em 12 (7,8%). Em 3 casos, houve complicação pulmonar e extrapulmonar associada.

A mortalidade perioperatória foi de 3 pacientes (1,9%) devida a arritmia irreversível no intraoperatório em 1 e a complicações pulmonares em 2 (Tabela 2).

Dos 119 pacientes estudados, 64 (53,8%) mantiveram seguimento ambulatorial, enquanto 22 (18,5%) perderam contato com o serviço por mais de 1 ano, e 33 (27,7%) foram a óbito.

A Tabela 3 apresenta as taxas de sobrevida global dos pacientes em 12, 36, 60 e 120 meses, equivalentes a 96%, 77%, 56% e 39% respectivamente. A sobrevida global para os grupos que realizaram ou não quimioterapia ou radioterapia antes (48% e 72%) e depois (51% e 72%) da cirurgia apresentou uma diferença significativa ($p = 0,02$) a favor daqueles pacientes que não as realizaram, porém sem confirmação na análise multivariada. Ao se cotejar os pacientes sem e com complicações nos primeiros 30 dias após a cirurgia (67% vs. 24%; $p < 0,0001$), a análise de Cox confirmou a piora no prognóstico (*hazard ratio* = 1,81; IC95%: 1,09-3,06; $p = 0,02$; Figura 1).

Estratificando a sobrevida pelo sítio anatômico do tumor primário encontramos uma sobrevida global em 60 meses de 68% no carcinoma colorretal, de 26% no carcinoma musculoesquelético e de 56% nos demais grupos (menos frequentes que os anteriores; Figura 2).

A sobrevida em 60 meses nos pacientes com até 6 lesões ressecadas variou de 60% a 76%, enquanto

Tabela 2 – Características dos 154 atos operatórios realizados durante o período do estudo.

Variáveis	n	% válida
Tipo de abordagem		
Unilateral	129	83,7
Bilateral	25	16,3
Local preferencial dos nódulos		
LIE	126	24,8
LSE	125	24,4
LID	110	21,5
LSD	97	19,0
Via de acesso		
Toracotomia	121	78,6
Bitoracotomia	13	8,5
Esternotomia	14	9,1
Videocirurgia	06	3,8
Ressecção mais usada		
Cunha + segmentectomia	79	51,3
Nodulectomia	46	29,9
Lobectomia + bilobectomia	24	15,6
Pneumonectomia	05	3,2
Sutura mecânica ou grameador linear		
Sim	107	69,5
Não	47	30,5
Extubação em sala		
Sim	144	93,5
Não	10	6,5
Recuperação em UTI		
Sim	142	92,2
Não	12	7,8
SIRS		
Sim	28	18,2
Não	126	81,8
Complicação nos primeiros 30 dias após cirurgia		
Sim	34	22,1
Não	120	77,9

LIE: lobo inferior esquerdo; LSE: lobo superior esquerdo; LID: lobo inferior direito; LSD: lobo superior direito; e SIRS: *systemic inflammatory response syndrome* (síndrome da resposta inflamatória sistêmica).

naqueles com mais de 7 nódulos ressecados, a sobrevida em 60 meses caiu para 13%. Nos pacientes com doença bilateral ao diagnóstico, a sobrevida global foi de 63% e naqueles com doença unilateral, essa foi de 55%. Essa diferença não foi estatisticamente significativa.

Discussão

O presente estudo demonstrou que a população analisada seguiu as características das principais

Tabela 3 – Dados de sobrevida global.

Tempo de sobrevida, meses	% sobrevida	IC95%
12	96	94-98
36	77	69-85
60	56	48-64
120	39	29-49

casuísticas na literatura: leve predominância do sexo masculino, histologia do tumor primário predominantemente de adenocarcinoma colorretal e aproximadamente 30% de bilateralidade da doença ao diagnóstico da metástase pulmonar.⁽⁸⁾

A via de acesso mais utilizada em todos os estudos é a toracotomia, sendo que a abordagem dos dois pulmões no mesmo ato operatório é pouco descrita.⁽⁹⁻¹²⁾ Nesses casos optamos preferencialmente pela esternotomia; porém, dependendo da localização das lesões, a bitoracotomia pode ser a melhor alternativa. A opção de videocirurgia como via de acesso ainda é muito controversa na literatura para a ressecção de lesões metastáticas, mesmo em se tratando de lesão única, devido à impossibilidade da palpação cuidadosa de todo o parênquima pulmonar e à limitação dos métodos de imagem na avaliação pré-operatória. Com a crescente elevação da sensibilidade dos métodos de imagem, sobretudo naqueles casos em que ocorre a localização periférica das lesões, podemos acreditar que os acessos minimamente invasivos poderão ser mais utilizados em um futuro próximo.

O tratamento cirúrgico das metástases pulmonares nos principais estudos seguiu os princípios de que todas as lesões devem ser totalmente ressecadas com margens cirúrgicas livres de doença e que a ressecção do parênquima pulmonar sempre deve ser a mais econômica possível. Dentre as técnicas operatórias para a exérese das lesões, as mais frequentemente utilizadas em vários estudos foram a ressecção em cunha e a segmentectomia, seguidas em menor número pela lobectomia e pneumonectomia.^(13,14) Todos esses dados foram extensamente expostos na recente meta-análise conduzida por Pfannschmidt et al. em 2007, na qual 20 grandes estudos sobre o tratamento cirúrgico de metástases pulmonares de câncer colorretal foram comparados.⁽¹⁵⁾

Atualmente, a doença metastática pulmonar tem a cirurgia como parte relevante de seu

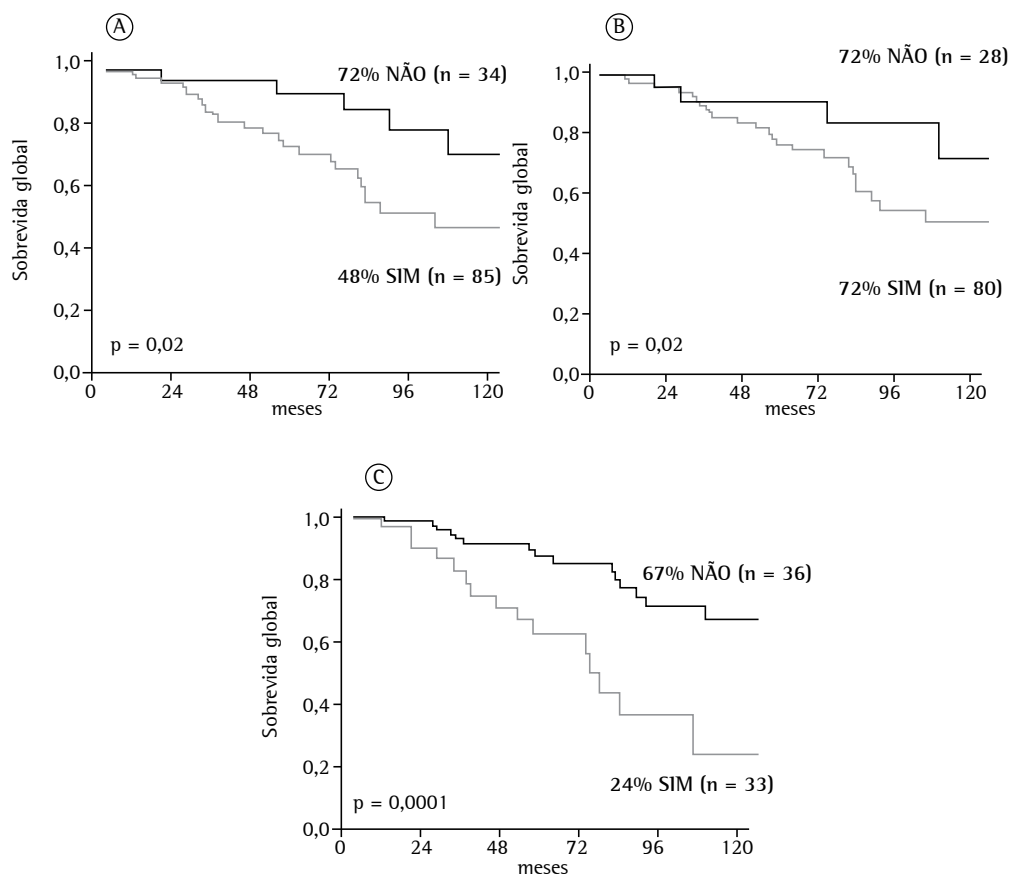


Figura 1 – Em A, sobrevida global nos grupos de pacientes submetidos ou não a quimioterapia/radioterapia (QT/RT) antes da cirurgia (n = 119). Em B, sobrevida global nos grupos de pacientes submetidos ou não a QT/RT depois da cirurgia (n = 116). Em C, sobrevida global nos grupos de pacientes que apresentaram ou não complicações nos primeiros 30 dias pós-operatórios (n = 119).

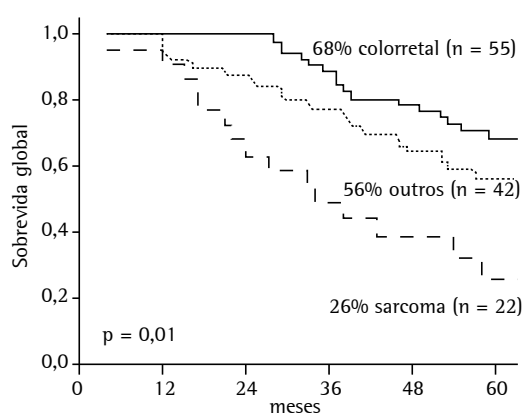


Figura 2 – Sobrevida global nos pacientes em função do tipo de tumor primário.

tratamento, e sua prática já é difundida em todo o mundo, com baixas taxas de mortalidade e aumento da taxa de sobrevida em cinco anos.

No estudo de Pfannschmidt et al.,⁽¹⁵⁾ a taxa de mortalidade perioperatória variou de 0% a 2,02%, enquanto, no estudo brasileiro de Younes et al.,⁽⁸⁾ essa foi de 0,4%. Tais resultados apresentam boa concordância com o nosso valor encontrado de 1,9%, demonstrando a segurança do método.

A sobrevida global em 60 meses em nossa casuística, de aproximadamente 56%, se mostrou semelhante às relatadas na meta-análise de Pfannschmidt et al., que chegaram a 62,7% também em cinco anos.^(15,16) Entretanto, como consideramos a sobrevida a partir do tratamento do tumor primário, observamos que vários trabalhos tinham resultados bem menores, uma vez que calcularam a sobrevida a partir da ressecção da metástase. Como exemplo, temos que, no trabalho de Younes et al.,⁽⁸⁾ a sobrevida em 60 meses variou de 10-40%, dependendo do sítio primário do tumor.

A prevalência da neoplasia colorretal como sítio de origem das metástases pulmonares (47,9% em nosso estudo) nos levou a estudar em separado a sobrevida global desse grupo em comparação à daqueles com neoplasia musculoesquelética e em outros sítios anatômicos. Encontramos que a melhor sobrevida em 60 meses foi no grupo de pacientes com neoplasia colorretal (68%), enquanto a pior sobrevida foi no grupo de pacientes com neoplasia musculoesquelética (26%). A grande maioria dos estudos avalia exclusivamente a doença secundária à neoplasia colorretal e traz valores de sobrevida global em 60 meses variando de 24,0% a 62,7%.^(11,16) Dessa forma, julgamos necessários mais estudos comparativos de tratamento de metástase pulmonar de neoplasia colorretal com aquele de metástase pulmonar de outros sítios anatômicos que são menos frequentes a fim de poder definir com precisão o real impacto e benefício dessa opção terapêutica para grupos específicos.

Em nosso estudo, a sobrevida em 60 meses nos pacientes com até 6 lesões ressecadas variou de 60% a 76%, enquanto naqueles com mais de 7 nódulos ressecados, a sobrevida em 60 meses caiu para 13%. A maioria dos trabalhos avalia a sobrevida estratificando a presença de uma lesão ressecada versus a de múltiplas lesões ressecadas, encontrando melhores resultados nos pacientes com lesões únicas.^(8,10,14) Entretanto, esses mesmos autores levantam os resultados controversos de vários estudos que não encontraram diferenças significativas na sobrevida de pacientes com múltiplos nódulos,^(17,18) podendo essa diferença de resultados residir na heterogeneidade do comportamento biológico dos diferentes tipos histológicos dos tumores estudados, sugerindo a necessidade de estudos mais amplos e específicos em relação a essa variável.

Poucos estudos abordam a questão da lateralidade das lesões ao diagnóstico da metástase e a necessidade de mais de um ato operatório para ressecar as lesões. Em nosso estudo, tivemos que 35 pacientes (29,4%) foram diagnosticados com doença bilateral e que 28 foram submetidos a mais de um ato operatório (sendo que 1 paciente foi submetido a quatro procedimentos cirúrgicos). Na literatura, temos que a ressecção de novas lesões de metástases pulmonares mostra um aumento na sobrevida de pacientes submetidos a mais de um procedimento cirúrgico em relação àqueles tratados com cirurgia única (48% vs. 34%),⁽¹⁹⁾ o

que nos impulsiona a acreditar no benefício e a manter a indicação do tratamento cirúrgico das lesões recorrentes desde que o paciente apresente condições clínicas para o ato operatório. Com relação ao tratamento de pacientes portadores de lesões bilaterais, a sobrevida global que encontramos foi de 63% no grupo com doença bilateral ao diagnóstico e de 55% no grupo com doença unilateral, ou seja, sem diferença estatisticamente significativa, concordando com os poucos estudos que abordam esse fator e corroborando a importância da ressecção na doença bilateral.⁽⁸⁾

Outro fator que se destacou nas análises de sobrevida global foi a piora na sobrevida dos pacientes que realizaram quimioterapia/radioterapia em comparação aos que não fizeram. Entendemos esse dado como significado de que a necessidade de tratamento neoadjuvante e adjuvante indica doença em estágios mais avançados e debilidade que envolve o tratamento multimodal sequencial. Entretanto, esse dado contrariou os resultados de Younes et al.,⁽⁸⁾ que encontraram uma melhora na sobrevida no grupo de pacientes submetido a quimioterapia/radioterapia, assim como a ausência de diferenças significativas entre esses dois grupos nos principais estudos^(20-,22) levantados na meta-análise de Pfannschmidt,⁽¹⁵⁾ o que nos leva a concordar com a opinião daqueles autores de que os diferentes protocolos para os diferentes tipos de tumor primário podem dificultar o entendimento do real impacto na sobrevida de pacientes submetidos ao tratamento complementar.

Poucos são os estudos que avaliam a presença de complicações perioperatórias e sobrevida desse específico grupo. O estudo de Younes et al.⁽⁸⁾ encontrou uma taxa global de complicações de 3,2%. Entretanto, não houve a definição dos parâmetros utilizados para a classificação desses eventos nem uma análise da sobrevida exclusiva nesse grupo. Na casuística apresentada no presente estudo, a taxa de complicações (entre maiores e menores) foi de 22%, e a análise de Cox confirmou a piora do prognóstico para esse grupo de pacientes. Assim sendo, ao considerarmos até mesmo os eventos menores (como, por exemplo, escape aéreo por mais de cinco dias) como uma potencial morbidade, salienta-se a importância de que mesmo esses eventos, de forma isolada ou cumulativa, podem ser preditivos de um pior prognóstico para o paciente.

Concluimos que o tratamento cirúrgico das metástases pulmonares oriundas de diferentes sítios tumorais é efetivo e seguro, com significativa sobrevida global, especialmente nos casos com um menor número de lesões pulmonares. Observou-se menor sobrevida nos casos de metástases a partir de sarcomas e naqueles pacientes que foram submetidos a tratamentos quimioterápicos/radioterápicos neoadjuvantes ou adjuvantes. Estudos prospectivos e multicêntricos com maiores casuísticas e com melhor estratificação biológica e molecular devem oferecer uma compreensão mais refinada e novos parâmetros prognósticos dessas neoplasias malignas sistêmicas.

Referências

1. Aberg T, Malmberg KA, Nilsson B, Nöu E. The effect of metastasectomy: fact or fiction? *Ann Thorac Surg.* 1980;30(4):378-84. [http://dx.doi.org/10.1016/S0003-4975\(10\)61278-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0003-4975(10)61278-7)
2. Weinlechner JD. Tumoren an der Brustwand und deren Behandlung (Resektion der Rippen, Eröffnung der Brusthöhle, partielle Entfernung der Lunge). *Wiener Med Wschr.* 1882;20:589-91.
3. Ehrenhaft JL. Pulmonary resections for metastatic lesions. *AMA Arch Surg.* 1951;63(3):326-36. <http://dx.doi.org/10.1001/archsurg.1951.01250040332007> PMID:14868186
4. Fujisawa T, Yamaguchi Y, Saitoh Y, Sekine Y, Iizasa T, Mitsunaga S, et al. Factors influencing survival following pulmonary resection for metastatic colorectal carcinoma. *Tohoku J Exp Med.* 1996;180(2):153-60. <http://dx.doi.org/10.1620/tjem.180.153> PMID:9111764
5. Dellai RCA, Chojniak R, Marques E, Younes RN. Detecção de nódulos pulmonares por tomografia computadorizada em pacientes com metástases pulmonares submetidos à cirurgia. *J Pneumol.* 1994;20(Suppl 3):28.
6. Thomford NR, Woolner LB, Clagett OT. The surgical treatment of metastatic tumors in the lungs. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1965;49:357-63. PMID:14265951
7. Morales-Blancher JE, Palafox Vidal CD, Rosas Romero Mde J, Garcia Castro MM, Londono Villegas A, Zamboni M. Six-minute walk test: a valuable tool for assessing pulmonary impairment. *J Bras Pneumol.* 2011;37(1):110-7. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132011000100016> PMID:21390439
8. Younes RN, Haddad F, Ferreira F, Gross JL. Surgical removal of pulmonary metastasis: prospective study in 182 patients [Article in Portuguese]. *Rev Assoc Med Bras.* 1998;44(3):218-25. PMID:9755551
9. Moore KH, McCaughan BC. Surgical resection for pulmonary metastases from colorectal cancer. *ANZ J Surg.* 2001;71(3):143-6. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1440-1622.2001.02057.x>
10. Pfannschmidt J, Muley T, Hoffmann H, Dienemann H. Prognostic factors and survival after complete resection of pulmonary metastases from colorectal carcinoma: experiences in 167 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;126(3):732-9. [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5223\(03\)00587-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5223(03)00587-7)
11. Rena O, Casadio C, Viano F, Cristofori R, Ruffini E, Filosso PL, et al. Pulmonary resection for metastases from colorectal cancer: factors influencing prognosis. Twenty-year experience. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2002;21(5):906-12. [http://dx.doi.org/10.1016/S1010-7940\(02\)00088-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1010-7940(02)00088-X)
12. Saito Y, Omiya H, Kohno K, Kobayashi T, Itoi K, Teramachi M, et al. Pulmonary metastasectomy for 165 patients with colorectal carcinoma: A prognostic assessment. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2002;124(5):1007-13. <http://dx.doi.org/10.1067/mtc.2002.125165> PMID:12407386
13. Toscano E. Tratamento cirúrgico das metástases nodulares do pulmão [thesis]. Rio de Janeiro: Universidade Federal Fluminense; 1991.
14. Rama N, Monteiro A, Bernardo JE, Eugênio L, Antunes MJ. Lung metastases from colorectal cancer: surgical resection and prognostic factors. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2009;35(3):444-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejcts.2008.10.047> PMID:19136273
15. Pfannschmidt J, Dienemann H, Hoffmann H. Surgical resection of pulmonary metastases from colorectal cancer: a systematic review of published series. *Ann Thorac Surg.* 2007;84(1):324-38. <http://dx.doi.org/10.1016/j.athoracsur.2007.02.093> PMID:17588454
16. Ike H, Shimada H, Ohki S, Togo S, Yamaguchi S, Ichikawa Y. Results of aggressive resection of lung metastases from colorectal carcinoma detected by intensive follow-up. *Dis Colon Rectum.* 2002;45(4):468-73; discussion 473-5. <http://dx.doi.org/10.1007/s10350-004-6222-0> PMID:12006927
17. Inoue M, Ohta M, Iuchi K, Matsumura A, Ideguchi K, Yasumitsu T, et al. Benefits of surgery for patients with pulmonary metastases from colorectal carcinoma. *Ann Thorac Surg.* 2004;78(1):238-44. <http://dx.doi.org/10.1016/j.athoracsur.2004.02.017> PMID:15223436
18. Monteiro A, Arce N, Bernardo J, Eugênio L, Antunes MJ. Surgical resection of lung metastases from epithelial tumors. *Ann Thorac Surg.* 2004;77(2):431-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.athoracsur.2003.06.012> PMID:14759411
19. Groeger AM, Kandioler MR, Mueller MR, End A, Eckersberger F, Wolner E. Survival after surgical treatment of recurrent pulmonary metastases. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1997;12:703-5. [http://dx.doi.org/10.1016/S1010-7940\(97\)00239-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1010-7940(97)00239-X)
20. Mauro Rossi B, Lopes A, Paulo Kowalski L, de Oliveira Regazzini RC. Prognostic factors in 291 patients with pulmonary metastases submitted to thoracotomy. *Sao Paulo Med J.* 1995;113(3):910-6. <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-31801995000300005> PMID:8728726
21. Kanemitsu Y, Kato T, Hirai T, Yasui K. Preoperative probability model for predicting overall survival after resection of pulmonary metastases from colorectal cancer. *Br J Surg.* 2004;91(1):112-20. <http://dx.doi.org/10.1002/bjs.4370> PMID:14716804
22. Lee WS, Yun SH, Chun HK, Lee WY, Yun HR, Kim J, et al. Pulmonary resection for metastases from colorectal cancer: prognostic factors and survival. *Int J Colorectal Dis.* 2007;22(6):699-704. <http://dx.doi.org/10.1007/s00384-006-0218-2> PMID:17109105

Sobre os autores

Giana Balestro Poletti

Cirurgiã Torácica. Hospital de Clínicas, Universidade Estadual de Campinas – Unicamp – Campinas (SP) Brasil.

Ivan Felizardo Contrera Toro

Professor. Disciplina de Cirurgia Torácica, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas – Unicamp – Campinas (SP) Brasil.

Thais Ferreira Alves

Aluna de Medicina. Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas – Unicamp – Campinas (SP) Brasil.

Eliana Cristina Martins Miranda

Analista de Dados e Estatística. Hemocentro, Universidade Estadual de Campinas – Unicamp – Campinas (SP) Brasil.

José Cláudio Teixeira Seabra

Médico Assistente. Disciplina de Cirurgia Torácica, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas – Unicamp – Campinas (SP) Brasil.

Ricardo Kalaf Mussi

Professor Coordenador. Disciplina de Cirurgia Torácica, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas – Unicamp – Campinas (SP) Brasil.

Níveis de atividade física e preditores de mortalidade na DPOC*

Levels of physical activity and predictors of mortality in COPD

Samantha Maria Nyssen, Júlia Gianjoppe dos Santos, Marina Sallum Barusso,
Antônio Delfino de Oliveira Junior, Valéria Amorim Pires Di Lorenzo,
Mauricio Jamami

Resumo

Objetivo: Comparar a pontuação do índice *Body mass index, airway Obstruction, Dyspnea, and Exercise capacity* (BODE) e seus componentes individuais em pacientes com DPOC com grave inatividade física ou não, assim como correlacionar o número de passos diários com pontuações de questionários de atividade física, idade, índice BODE e seus componentes. **Métodos:** Foram incluídos 30 pacientes, os quais foram avaliados quanto a sua composição corporal, função pulmonar (VEF₁), percepção de dispneia (escala *modified Medical Research Council*) e capacidade de exercício distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos (DTC6). Além disso, os participantes responderam ao *International Physical Activity Questionnaire* (IPAQ) versão curta e questionário de Baecke modificado (QBm). O nível de atividade desses pacientes foi avaliado pelo número de passos diários por pedômetro, utilizando-se o ponto de corte de 4.580 passos para a formação de dois grupos: grupo sem grave inatividade física (GIF-) e grupo com grave inatividade física (GIF+). Foram utilizados os testes de Mann-Whitney ou t não pareado, assim como os testes de correlação de Spearman ou de Pearson, na análise estatística. **Resultados:** Idade mais avançada, maiores escores no QBm (domínio lazer), menor DTC6 (em m e em % do previsto) e menores escores no IPAQ (domínios equivalentes metabólicos em caminhada e total por semana) foram encontrados no grupo GIF+ do que no grupo GIF-. Houve correlações fracas dos escores do IPAQ com o número de passos diários ($r = 0,399$), idade ($r = -0,459$), DTC6 em m ($r = 0,446$) e em % do previsto ($r = 0,422$). **Conclusões:** Na amostra estudada, o ponto de corte de 4.580 passos diários não foi sensível para identificar diferenças entre os grupos estudados quando comparado com os preditores de mortalidade. O questionário IPAQ versão curta correlacionou-se com o número de passos diários.

Descritores: Doença pulmonar obstrutiva crônica/mortalidade; Doença pulmonar obstrutiva crônica/prevenção e controle; Atividade motora.

Abstract

Objective: To compare the *Body mass index, airway Obstruction, Dyspnea, and Exercise capacity* (BODE) index scores and its individual components between COPD patients with and without severe physical inactivity, as well as to correlate the number of steps/day with scores of physical activity questionnaires, age, and the BODE index (including its components). **Methods:** We included 30 patients, who were evaluated for body composition, pulmonary function (FEV₁), perception of dyspnea (modified Medical Research Council scale), and exercise capacity (six-minute walk distance [6MWD]). The patients also completed the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ), short version, and the modified Baecke questionnaire (mBQ). The level of physical activity was assessed by the number of steps/day (as determined by pedometer), using the cut-off of 4,580 steps/day to form two groups: no severe physical inactivity (SPI-) and severe physical inactivity (SPI+). We used the Mann-Whitney test or t-test, as well as Pearson's or Spearman's correlation tests, in the statistical analysis. **Results:** In comparison with the SPI- group, the SPI+ group showed more advanced age, higher mBQ scores (leisure domain), lower 6MWD (in m and % of predicted), and lower IPAQ scores (metabolic equivalent-walk/week domain and total). The IPAQ scores showed weak correlations with steps/day ($r = 0.399$), age ($r = -0.459$), and 6MWD—in m ($r = 0.446$) and in % of predicted ($r = 0.422$). **Conclusions:** In our sample, the cut-off of 4,580 steps/day was not sensitive enough to identify differences between the groups when compared with the predictors of mortality. The IPAQ, short version score correlated with steps/day.

Keywords: Pulmonary disease, chronic obstructive/mortality; Pulmonary disease, chronic obstructive/prevention and control; Motor activity.

*Trabalho realizado no Laboratório de Espirometria e Fisioterapia Respiratória, Departamento de Fisioterapia, Universidade Federal de São Carlos – UFSCar – São Carlos (SP) Brasil.

Endereço para correspondência: Samantha Maria Nyssen. Laboratório de Espirometria e Fisioterapia Respiratória, Rodovia Washington Luiz, km 235, CEP 13565-905, São Carlos, SP, Brasil.

Tel. 55 16 3351-8343. E-mail: samantha_fisioterapia@hotmail.com

Apoio financeiro: Nenhum.

Recebido para publicação em 10/1/2013. Aprovado, após revisão, em 4/10/2013.

Introdução

A DPOC é considerada atualmente a maior causa de morbidade mundial e a quarta causa de mortalidade.⁽¹⁾ Sua prevalência vem aumentando substancialmente devido ao envelhecimento da população, e estima-se que, em 2020, a DPOC seja a terceira causa de morte mais comum no mundo.⁽²⁾

Além do acometimento pulmonar, com consequente limitação ao fluxo aéreo não totalmente reversível e dispneia,⁽³⁾ a DPOC é caracterizada por apresentar comprometimentos extrapulmonares, entre eles, a disfunção muscular esquelética, que se relaciona com a diminuição da capacidade de exercício, que, associada à dispneia, leva a inatividade física nesses pacientes, configurando um círculo vicioso ou espiral negativa.⁽⁴⁾

Por apresentar um quadro multissistêmico, com vários fatores contribuindo para a gravidade do quadro, o risco de mortalidade em pacientes com DPOC passou a ser avaliado não apenas pelo estadiamento *da Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*, baseado no grau de obstrução (VEF_1),⁽³⁾ mas também pelo índice conhecido como BODE (*Body mass index, airway Obstruction, Dyspnea, and Exercise capacity*; índice de massa corpórea, grau de obstrução ao fluxo aéreo, dispneia e capacidade de exercício). O índice BODE é um sistema multigraduado composto pelo índice de massa corpórea (IMC); VEF_1 , para a determinação do grau de obstrução das vias aéreas; escala *modified Medical Research Council* (mMRC), para a avaliação do grau de dispneia; e teste de caminhada de seis minutos (TC6), para a avaliação da capacidade de exercício. O índice BODE é considerado um melhor preditor de sobrevida.⁽⁵⁾

Entretanto, atualmente, a inatividade física nos pacientes com DPOC tem sido apontada como um fator diretamente relacionado ao maior risco de exacerbações e como o melhor preditor de mortalidade precoce na DPOC.⁽⁶⁻⁸⁾ Um estudo prospectivo observacional⁽⁹⁾ com 169 pacientes com DPOC demonstrou uma grande associação entre a mortalidade em quatro anos com a presença de um nível de atividade física abaixo de 1,40 *physical activity level* (PAL) nesses pacientes. O índice PAL é calculado a partir da divisão do total de energia despendida diariamente (kcal/dia) pela energia despendida durante o repouso.^(8,9)

Em um estudo realizado recentemente, o pedômetro foi considerado o monitor de atividade física mais viável na prática clínica.⁽¹⁰⁾ Além de ser objetivo, pode ser um substituto para opções mais caras, como os acelerômetros, e para os questionários de avaliação de atividade física, como o *International Physical Activity Questionnaire* (IPAQ),⁽¹¹⁾ versão curta, e o questionário de Baecke modificado,^(12,13) validados e traduzidos para o nosso país; no entanto, são considerados pouco precisos, principalmente quando aplicados em populações mais idosas.⁽¹⁴⁾

Não se havia ainda associado um número de passos por dia, com base no valor de PAL de 1,40 (relacionado à acentuada inatividade física) em pacientes com DPOC⁽⁸⁾; entretanto, em um estudo publicado por Depew et al.,⁽¹⁰⁾ esse valor foi correlacionado a um valor mínimo de 4.580 passos/dia, ou seja, valores inferiores a esse número de passos correspondem a pacientes com DPOC gravemente inativos e, portanto, com maior risco para mortalidade precoce.

Assim, o objetivo primário do presente estudo foi comparar a pontuação do índice preditor de mortalidade BODE em pacientes com DPOC divididos em dois grupos, a saber, pacientes que atingiram a recomendação mínima de 4.580 passos por dia e aqueles que não atingiram esse valor. O objetivo secundário foi relacionar o número de passos diários obtidos por pedômetro com a idade, índice BODE (e seus componentes individualmente) e instrumentos que avaliam o nível de atividade física nesses pacientes.

A hipótese do estudo era de que os pacientes que não atingiram a recomendação mínima do número de passos diários apresentariam valores mais elevados na pontuação do índice BODE, ou seja, menores distâncias percorridas no TC6 (DTC6), maiores valores de IMC, maior grau de obstrução pulmonar e de sensação de dispneia nas atividades diárias, refletindo um pior prognóstico.

Métodos

Foram recrutados no presente estudo transversal, em uma amostra por conveniência, 38 pacientes de ambos os sexos com diagnóstico de DPOC com grau de obstrução de moderada a muito grave ($VEF_1/CVF < 70\%$ e $VEF_1 < 80\%$ do previsto),⁽³⁾ diagnosticados previamente por espirometria solicitada pelo médico pneumologista responsável. Os pacientes incluídos no estudo eram ex-tabagistas ou não tabagistas, dependentes

ou não dependentes de oxigênio e em condições clinicamente estáveis nos últimos dois meses anteriores ao estudo (sem infecções ou exacerbações do sistema respiratório). Foram excluídos os pacientes com doença pulmonar exacerbada, doença cardiovascular descompensada, doenças reumáticas, doenças neuromusculares ou doenças ortopédicas que os impedissem ou influenciassem na realização dos testes propostos; que modificaram o tipo de medicamento utilizado durante o estudo; e que apresentaram quadro de hipertensão arterial não controlada.

As avaliações foram realizadas no período entre março e setembro de 2012. Todos os indivíduos foram informados a respeito dos procedimentos envolvidos no estudo e assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido. O estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da instituição (parecer no. 213/2012).

Os pacientes incluídos foram submetidos às seguintes avaliações: anamnese; coleta de dados antropométricos; escala mMRC; questionário de Baecke modificado; IPAQ versão curta; TC6; e monitorização do número de passos por meio de pedômetro. Os procedimentos foram realizados em dias diferentes, sendo que, no primeiro dia, foram realizadas a anamnese, a coleta dos dados antropométricos, a aplicação dos questionários e da escala mMRC, assim como a adaptação do pedômetro para a monitorização do número de passos diários. Os pacientes foram orientados a retornarem após três dias de monitorização para a coleta dos dados do pedômetro e a realização do TC6.

A avaliação antropométrica (peso e altura) foi realizada utilizando uma balança mecânica calibrada (Welmy S.A., Santa Bárbara do Oeste, Brasil) para o cálculo do IMC e seu uso para a classificação do índice BODE.⁽⁵⁾

Para a avaliação da sensação de dispneia, foi utilizada a versão validada para uso no Brasil da escala mMRC, aplicada sob a forma de entrevista. Os pacientes foram questionados sobre o quanto a sensação de dispneia limita suas atividades de vida diária e foram orientados a escolher apenas uma alternativa. A escala mMRC se delimita em cinco graus, caracterizando as diferentes atividades que levam à sensação de dispneia.⁽¹⁵⁾

O TC6 foi realizado em uma pista de 30 m de comprimento por 1,5 m de largura, com marcações a cada 2 m, seguindo as recomendações da *American Thoracic Society*.⁽¹⁶⁾ Caso o paciente

fizesse uso de oxigenoterapia domiciliar, o teste era suplementado com o mesmo fluxo de oxigênio utilizado no domicílio. Para o cálculo da DTC6 prevista para cada paciente, foi utilizada a equação proposta por Iwama et al.⁽¹⁷⁾

O risco de mortalidade foi avaliado pelo índice BODE. Para o cálculo do mesmo, foram consideradas as variáveis IMC, VEF₁ (% do previsto),⁽¹⁸⁾ pontuação da escala mMRC e DTC6. A pontuação total do índice BODE varia de 0 a 10, sendo que maiores pontuações indicam maior gravidade. A partir dos resultados, foi calculado o índice preditor de mortalidade BODE, dividido nos quartis 1 (0-2 pontos), 2 (3-4 pontos), 3 (5-6 pontos) e 4 (7-10 pontos).⁽⁵⁾

O nível de atividade física foi avaliado subjetivamente por meio de dois questionários (IPAQ versão curta e Baecke modificado) aplicados sob a forma de entrevista. O IPAQ versão curta permite uma estimativa do tempo semanal gasto em diferentes atividades físicas, com o intuito de classificar o indivíduo em sedentário, irregularmente ativo (A ou B), ativo e muito ativo.⁽¹¹⁾ A título de análise, essa classificação foi convertida em valores contínuos expressos em equivalentes metabólicos por minuto (MET-min) por semana,⁽¹⁹⁾ tanto por domínios (caminhada, atividade moderada e atividade vigorosa), como pelo escore total (soma de todas as atividades). O questionário de Baecke modificado, validado por Pols et al.,⁽¹³⁾ foi aplicado para avaliar subjetivamente a capacidade física habitual dos pacientes e é composto por 12 questões relacionadas a três domínios: atividades de vida diária, atividades esportivas e atividades de lazer. O domínio de atividade de vida diária contém 10 questões com alternativas de escolha que variam de 0 a 3, cujas respostas são, respectivamente, “nunca faz a tarefa” e “sempre realiza a tarefa”. Os demais domínios são compostos por questões abertas nas quais o paciente relata o período do ano e o tempo despendido na realização das tarefas esportivas e de lazer. Para a pontuação final, os pontos foram somados e divididos pelo total de questões no primeiro domínio; para os domínios remanescentes, a pontuação foi calculada considerando-se um código que classifica a intensidade relacionada ao gasto energético da atividade relacionada. Ao final, somou-se a pontuação dos três domínios, determinando-se o grau de atividade física do indivíduo.⁽¹²⁾

A quantificação do número de passos diários foi realizada empregando-se um pedômetro YAMAX Digi-Walker, modelo SW-700 (Yamax, Tóquio, Japão), considerado o mais acurado dentre as diversas marcas de contadores de passos comercialmente disponíveis.^(20,21) Ele consiste em um pequeno sensor e contador mecânico com o objetivo de registrar os movimentos realizados em resposta à aceleração vertical do corpo. As oscilações se contabilizam somando o número total de movimentos acumulados e determinam o total de passos durante o período avaliado.⁽²¹⁾ Em nosso estudo, o equipamento foi colocado na região da cintura, na altura da crista ilíaca anterosuperior direita, sendo preso no cinto ou na roupa do paciente. Os voluntários foram orientados a não modificarem suas rotinas habituais e a usarem o pedômetro durante o período total de vigília por três dias consecutivos,⁽²²⁾ caracterizando-se assim um padrão usual da semana, excluindo-se o final da semana. Para a análise, foi considerada a média dos valores obtidos nos três dias para que um único valor fosse considerado como o nível de atividade de vida diária. Nenhum referencial de quantidade mínima de passos diários foi fornecido aos participantes. Os pacientes também foram orientados a preencher um diário relatando as atividades realizadas a cada período de uma hora.

Os dados foram analisados com o programa *Statistical Package for the Social Sciences*, versão 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA). Para avaliar a normalidade dos dados, foi utilizado o teste de Shapiro-Wilk. As comparações entre os pacientes que atingiram ou não atingiram o valor mínimo de 4.580 passos diários foram feitas por meio do teste de Mann-Whitney ou teste t não pareado de acordo com as distribuições dos dados. Para as correlações entre o número de passos registrados pelo pedômetro e as pontuações dos questionários subjetivos IPAQ versão curta e de Baecke modificado, foi utilizado o coeficiente de correlação de Spearman. Adotou-se um nível de significância estatística de $p < 0,05$. O poder do teste foi calculado através do programa Ene, versão 2.0 (GlaxoSmithKline, Madri, Espanha). Para tanto, considerou-se o desvio-padrão da variável “número de passos obtidos através da monitorização pelo pedômetro” e um nível de significância de 5%, sendo encontrado um poder acima de 80%.

Resultados

A amostra foi composta inicialmente por 38 pacientes, sendo que 30 concluíram o estudo, e 8 foram excluídos por não terem completado alguma das etapas das avaliações. Do total da amostra, 15 atingiram um número de passos superior a 4.580,⁽¹⁰⁾ sendo considerados sem grave inatividade física (grupo GIF-), e 15 não atingiram esse número, ou seja com grave inatividade física (grupo GIF+). Dentre os 30 pacientes, 6 eram dependentes de oxigênio (3 em cada grupo).

A Tabela 1 mostra as características demográficas e antropométricas; índice BODE e seus componentes; e características objetivas e subjetivas do nível de atividade física dos pacientes com DPOC no total da amostra e segundo a classificação por grupos.

Na análise intergrupos, os pacientes apresentaram valores semelhantes quanto ao IMC, grau de obstrução das vias aéreas, classificação do prognóstico de mortalidade, grau de percepção de dispneia nas atividades de vida diária (mMRC), escore total do questionário de Baecke modificado e seus domínios lazer e esporte, escore do IPAQ versão curta (MET-min/semana em atividades moderadas e vigorosas). Entretanto, constatamos que o grupo GIF+ apresentou valores significativamente maiores para idade e pontuação no domínio lazer do questionário de Baecke modificado, demonstrando despendar mais tempo em atividades realizadas sem deslocamento corporal; além disso, esses pacientes apresentavam pior capacidade funcional de exercício e relatavam despendar menos tempo em atividades de caminhada na semana e no total de atividades quando comparados aos pacientes no grupo GIF-.

Foi observada uma fraca correlação, porém estatisticamente significativa, entre o número de passos registrados pelo pedômetro com a pontuação total do IPAQ versão curta ($r = 0,399$; $p = 0,029$) na amostra total de pacientes (Figura 1). Entretanto, não se constatou uma correlação significativa entre o número de passos com a pontuação total do questionário de Baecke modificado ($r = -0,129$; $p = 0,496$). Foram também constatadas correlações estatisticamente significantes do número de passos com a idade ($r = -0,459$; $p = 0,011$); DTC6 em m ($r = 0,446$; $p = 0,013$); e DTC6 em % do previsto ($r = 0,422$; $p = 0,020$). As correlações do número total de passos com o índice BODE e seus componentes

Tabela 1 – Características demográficas, antropométricas e do nível de atividade física dos pacientes estudados.^a

Características	Total (n=30)	Grupo GIF– (n=15)	Grupo GIF+ (n=15)	p*
Idade, anos	68 ± 10	62 ± 8	74 ± 8	0,001
Homens/mulheres, n/n	23/7	10/5	13/2	0,671
IMC, kg/cm ²	24,6 ± 4,7	23,9 ± 4,4	24,3 ± 5,2	0,432
Passos diários	4.227 ± 2.075	5.780 ± 1.355	2.674 ± 1.384	0,000
VEF ₁ , % previsto	48,0 ± 14,9	47,1 ± 16,1	49 ± 14,2	0,732
DTC6, m	380,3 ± 108,3	434,6 ± 95,8	326,2 ± 93,8	0,004
DTC6, % previsto	70,1 ± 18,7	79,2 ± 16,4	60,8 ± 16,7	0,005
mMRCb	2 (0,00-2,25)	2 (0-3)	2 (0-2)	0,589
Índice BODE	3,5 ± 1,9	3,3 ± 2,1	3,7 ± 1,7	0,567
Quartilb	2 (1-3)	2 (1-3)	2 (1-3)	0,760
Quartil 1c	10 (33,3)	5 (33,3)	5 (33,3)	
Quartil 2c	10 (33,3)	5 (33,3)	5 (33,3)	
Quartil 3c	9 (30,0)	4 (26,7)	5 (33,3)	
Quartil 4c	1(3,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	
Baecke modificadob				
Lar	1,1 (0,6-1,7)	1,3 (0,3-1,9)	1,0 (0,6-1,5)	0,466
Esporte	1,4 (0,0-4,1)	2,5 (0,0-4,1)	0,2 (0,0-4,2)	0,622
Lazer	1,2 (1,0-2,9)	1,1 (0,6-1,4)	1,4 (1,2-3,5)	0,023
Total	5,3 (2,5-7,2)	4,8 (3,3-5,9)	5,7 (2,2-8,3)	0,604
IPAQ versão curtab				
MET-cam/sem	231,0(0,0-358,8)	346,5 (82,5-528,0)	33,0 (0,0-247,5)	0,005
MET-mod/sem	160 (0-510)	240 (0-600)	80 (0-360)	0,297
MET-vig/sem	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0,317
MET-min/sem	338,2 (153,0-979,5)	586,5 (330,0-1.150)	247,5 (0,0-657,0)	0,028

GIF–: sem grave inatividade física; GIF+: com grave inatividade física; IMC: índice de massa corpórea; DTC6: distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos; mMRC: *modified Medical Research Council*; BODE: (B: *body mass index*, O: *airflow obstruction*, D: *dyspnea*, E: *exercise capacity*); IPAQ: *International Physical Activity Questionnaire*; MET-cam/sem: equivalente metabólico despendido em atividades de caminhada na semana; MET-mod/sem: equivalente metabólico despendido em atividades moderadas na semana; MET-vig/sem: equivalente metabólico despendido em atividades vigorosas na semana; MET-min/sem: equivalente metabólico despendido por minuto na semana. ^aValores expressos em média ± dp; exceto onde indicado. ^bValores expressos em mediana (intervalo interquartilico).

^cValores expressos em n (%). *Teste de Mann-Whitney ou Teste t não pareado.

(IMC, VEF₁ e mMRC) não foram estatisticamente significantes.

Discussão

Os resultados do nosso estudo mostraram que, após a divisão dos pacientes nos grupos GIF+ e GIF– com base no número mínimo de 4.580 passos, considerados por Depew et al.⁽¹⁰⁾ como um forte preditor de mortalidade, não houve diferença entre os grupos em relação a classificação e pontuação do índice BODE e de suas variáveis mMRC, IMC e VEF₁ em % do previsto.

O possível fator que pode ter limitado esses achados em nosso estudo foi o número reduzido de pacientes nos últimos dois quartis (10 do total da amostra), além do fato de que os grupos não apresentaram diferenças na classificação pelo

índice BODE. Um grupo de autores⁽²³⁾ mostrou que o nível de atividade física apresenta apenas uma modesta correlação com a classificação da gravidade na DPOC, segundo o índice BODE, sendo esse índice mais sensível quando as diferenças no nível de atividade física diária são analisadas entre pacientes com doença leve a moderada e grave a muito grave. Embora os pacientes classificados nos quartis 1 e 2 apresentem uma diminuição no nível de atividade física, ela ocorre de forma sutil; já naqueles classificados nos quartis 3 e 4, essa diminuição ocorre de maneira mais marcante.

Quando comparadas as idades dos pacientes nos grupos, observamos que houve uma diferença e correlação significativa, sendo a idade no grupo GIF+ superior àquela no grupo GIF–, demonstrando que, com o avançar da idade, há uma tendência à

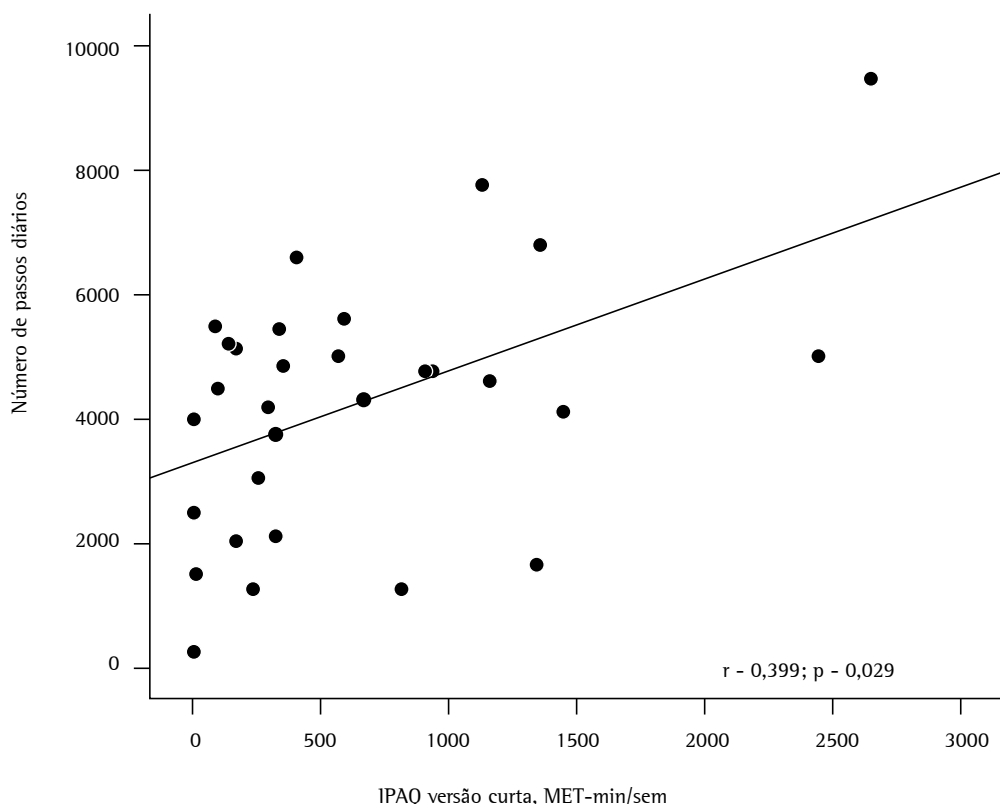


Figura 1 – Correlação entre o número de passos registrados pelo pedômetro e a pontuação obtida no *International Physical Activity Questionnaire* (IPAQ) versão curta no domínio equivalente metabólico despendido por minuto na semana (MET-min/sem).

diminuição do número de passos diários. Em uma meta-análise descritiva,⁽²⁴⁾ foi observado que, em grupos com média de idade superior a 65 anos, o número de passos é significativamente menor; uma possível explicação está no fato de que, com o avançar da idade, a velocidade da marcha diminui, impedindo que o pedômetro contabilize precisamente o número de passos. Entretanto, em nosso estudo, como os grupos apresentaram uma diferença significativa também no domínio MET em atividade de caminhada por semana e na DTC6, acreditamos que a diferença entre os dois grupos tenha ocorrido devido à diminuição na atividade de caminhar pelos pacientes mais velhos e não devido a uma possível limitação do pedômetro.

Pitta et al.⁽²⁵⁾ encontraram correlações fracas entre o tempo de caminhada por dia com VEF_1 ($r = 0,28$) e IMC ($r = -0,08$), porém uma forte correlação com o TC6 ($r = 0,76$). Em nosso estudo, não foram encontradas diferenças ou correlações significantes entre os grupos quando analisamos o VEF_1 em % do previsto, demonstrando que o

comprometimento em termos de obstrução do fluxo aéreo não se relacionou ao menor nível de atividade da vida diária. Oga et al.⁽²⁶⁾ afirmaram que pacientes podem ter suas atividades limitadas por um grau de obstrução pulmonar elevado; no entanto, os autores relataram que o VEF_1 não sofre influência benéfica com a atividade física. Assim como no estudo de Pitta et al.,⁽²⁵⁾ nosso estudo encontrou uma relação entre o nível de atividade física avaliada pelo pedômetro e a DTC6, sendo que o grupo com maior nível de atividade física teve melhor capacidade funcional avaliada pelo TC6 quando comparado ao grupo com menor nível de atividade física.

Quanto às diferenças encontradas no domínio lazer do questionário de Baecke modificado, os resultados mostram que o grupo GIF+, que percorreu um número de passos menor que 4.580 por dia, apresentou um maior tempo despendido nessas atividades. Como, em sua maioria, as atividades relatadas nesse domínio foram ler revistas, assistir televisão, fazer atividades manuais, entre outros, justifica-se o fato de o grupo GIF+

ter apresentado uma média de passos inferior a 4.580, uma vez que tais atividades não são realizadas com deslocamentos corporais, que são contabilizados pelo pedômetro.

Em relação à correlação realizada entre número de passos verificados pelo pedômetro com os questionários subjetivos do nível de atividade física, verificamos que apenas o IPAQ versão curta apresentou uma correlação significativa, embora fraca ($r = 0,399$), com o número de passos. Em uma revisão sistemática,⁽²⁷⁾ relatou-se que a grande maioria dos estudos de validação encontrou apenas correlações fracas entre escores desse questionário e medidas objetivas de avaliação de atividade física. No presente estudo, o questionário de Baecke modificado não apresentou correlação com o número de passos contabilizados pelo pedômetro. Ao contrário do nosso estudo, Mazo et al.⁽²⁸⁾ encontraram uma validade concorrente de fraca a moderada entre o questionário de Baecke modificado e o número de passos verificado pelo pedômetro em um grupo de mulheres idosas.

Como fatores limitantes do nosso estudo, a amostra foi selecionada por conveniência, não sendo representativa da população total; o número de pacientes distribuídos por quartis do índice BODE não foi similar, com apenas 1 paciente no quarto quartil. Além disso, o monitoramento com o pedômetro por três dias, apesar de referenciado na literatura, pode ter subestimado ou superestimado a contagem de passos; o número de passos também pode ter sido subestimado pelo fato de que os pacientes com DPOC tendem a apresentar uma velocidade de marcha reduzida, dificultando a percepção das oscilações durante a marcha, o que pode causar uma contagem imprecisa do número de passos.

Dessa forma, o presente estudo demonstrou que o ponto de corte de 4.580 passos⁽¹⁰⁾ não foi sensível suficientemente para identificar diferenças entre os grupos estudados em nossa amostra quando comparado com preditores de mortalidade estabelecidos na literatura. Entre os questionários para a avaliação do nível de atividade física, o IPAQ versão curta foi o que melhor correlacionou-se com o nível de atividade física avaliado pelo pedômetro.

Referências

1. National Heart, Lung, and Blood Institute. Morbidity and Mortality: Chartbook on Cardiovascular, Lung, and

- Blood Diseases. Bethesda: National Heart, Lung, and Blood Institute; 2009.
2. World Health Organization. World Health Statistics 2012. Geneva: World Health Organization; 2012.
3. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease [homepage on the Internet]. Bethesda: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. [cited 2013 Jan 10]. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease – Revised 2011. [Adobe Acrobat document, 80p.]. Available from: http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2011_Feb21.pdf
4. Polkey MI, Moxham J. Attacking the disease spiral in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Med.* 2006;6(2):190-6. <http://dx.doi.org/10.7861/clinmedicine.6-2-190>
5. Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA. 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> PMID:14999112
6. Garcia-Aymerich J, Lange P, Benet M, Schnohr P, Antó JM. Regular physical activity reduces hospital admission and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: a population based cohort study. *Thorax.* 2006;61(9):772-8. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2006.060145> PMID:16738033 PMCID:PMC2117100
7. Yohannes AM, Baldwin RC, Connolly M. Mortality predictors in disabling chronic obstructive pulmonary disease in old age. *Age Ageing.* 2002;31(2):137-40. <http://dx.doi.org/10.1093/ageing/31.2.137> PMID:11937477
8. Waschki B, Kirsten A, Holz O, Müller KC, Meyer T, Watz H, et al. Physical activity is the strongest predictor of all-cause mortality in patients with COPD: a prospective cohort study. *Chest.* 2011;140(2):331-42. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.10-2521> PMID:21273294
9. Watz H, Waschki B, Boehme C, Claussen M, Meyer T, Magnussen H. Extrapulmonary effects of chronic obstructive pulmonary disease on physical activity: a cross-sectional study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177(7):743-51. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200707-1011OC> PMID:18048807
10. Depew ZS, Novotny PJ, Benzo RP. How many steps are enough to avoid severe physical inactivity in patients with chronic obstructive pulmonary disease? *Respirology.* 2012;17(6):1026-7. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1843.2012.02207.x> PMID:22672739 PMCID:PMC3409325
11. Matsudo S, Araujo T, Marsudo V, Andrade D, Andrade E, Oliveira LC, et al. Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ): Estudo de validade e reprodutibilidade no Brasil. *Rev Bras Ativ Fis Saude.* 2001;6(2):5-18.
12. Florindo AA, Latorre MR. Validação e reprodutibilidade do questionário de Baecke de avaliação da atividade física habitual em homens adultos. *Rev Bras Med Esportes.* 2003;9(3):121-8.
13. Pols MA, Peeters PH, Bueno-De-Mesquita HB, Ocké MC, Wentink CA, Kemper HC, et al. Validity and repeatability of a modified Baecke questionnaire on physical activity. *Int J Epidemiol.* 1995;24(2):381-8. <http://dx.doi.org/10.1093/ije/24.2.381> PMID:7635600
14. Rabacow FM, Gomes MA, Marques P, Benedetti TR. Questionários de medidas de atividade física em idosos. *Rev Bras Cineantropom Desempenho Hum.* 2006;8(4):99-106.

15. Bestall JC, Paul EA, Garrod R, Garnham R, Jones PW, Wedzicha JA. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 1999;54(7):581-6. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.54.7.581> PMID:10377201 PMCID:PMC1745516
16. 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> PMID:12091180
17. 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. Erratum in: *Braz J Med Biol Res*. 2010;43(3):324. <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-879X2009005000032> PMID:19802464
18. Knudson RJ, Slatin RC, Lebowitz MD, Burrows B. The maximal expiratory flow-volume curve. Normal standards, variability, and effects of age. *Am Rev Respir Dis*. 1976;113(5):587-600. PMID:1267262
19. Craig CL, Marshall AL, Sjöström M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc*. 2003;35(8):1381-95. <http://dx.doi.org/10.1249/01.MSS.0000078924.61453.FB> PMID:12900694
20. Welk GJ, Differding JA, Thompson RW, Blair SN, Dziura J, Hart P. The utility of the Digi-walker step counter to assess daily physical activity patterns. *Med Sci Sports Exerc*. 2000;32(9 Suppl):S481-8. <http://dx.doi.org/10.1097/00005768-200009001-00007> PMID:10993418
21. Schneider PL, Crouter S, Bassett DR. Pedometer measures of free-living physical activity: comparison of 13 models. *Med Sci Sports Exerc*. 2004;36(2):331-5. <http://dx.doi.org/10.1249/01.MSS.0000113486.60548.E9> PMID:14767259
22. Trost SG, McIver KL, Pate RR. Conducting accelerometer-based activity assessments in field-based research. *Med Sci Sports Exerc*. 2005;37(11 Suppl):S531-43. <http://dx.doi.org/10.1249/01.mss.0000185657.86065.98> PMID:16294116
23. Mantoani LC, Hernandez NA, Guimarães MM, Vitorasso RL, Probst VS, Pitta F. Does the BODE index reflect the level of physical activity in daily life in patients with COPD? *Rev Bras Fisioter*. 2011;15(2):131-7. <http://dx.doi.org/10.1590/S1413-35552011000200008> PMID:21789363
24. Bohannon RW. Number of pedometer-assessed steps taken per day by adults: a descriptive meta-analysis. *Phys Ther*. 2007;87(12):1642-50. <http://dx.doi.org/10.2522/ptj.20060037> PMID:17911274
25. Pitta F, Troosters T, Spruit MA, Probst VS, Decramer M, Gosselink R. Characteristics of physical activities in daily life in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(9):972-7. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200407-855OC> PMID:15665324
26. Oga T, Nishimura K, Tsukino M, Sato S, Hajiro T. Analysis of the factors related to mortality in chronic obstructive pulmonary disease: role of exercise capacity and health status. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(4):544-9. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200206-583OC> PMID:12446268
27. Lee PH, Macfarlane DJ, Lam TH, Stewart SM. Validity of the International Physical Activity Questionnaire Short Form (IPAQ-SF): a systematic review. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2011;8:115. <http://dx.doi.org/10.1186/1479-5868-8-115> PMID:22018588 PMCID:PMC3214824
28. Mazo GZ, Mota J, Benedetti TB, Barros MV. Validade concorrente e reprodutibilidade: teste-reteste do Questionário de Baecke modificado para idosos. *Rev Bras Ativ Fis Saude*. 2001;6(1):5-11.

Sobre os autores

Samantha Maria Nyssen

Fisioterapeuta. Laboratório de Espirometria e Fisioterapia Respiratória, Universidade Federal de São Carlos, São Carlos (SP) Brasil.

Júlia Gianjeppe dos Santos

Doutoranda. Departamento de Fisioterapia, Universidade Federal de São Carlos – UFSCar – São Carlos (SP) Brasil.

Marina Sallum Barusso

Mestranda. Departamento de Fisioterapia, Universidade Federal de São Carlos – UFSCar – São Carlos (SP) Brasil.

Antônio Delfino de Oliveira Junior

Médico. Departamento de Fisioterapia, Universidade Federal de São Carlos – UFSCar – São Carlos (SP) Brasil.

Valéria Amorim Pires Di Lorenzo

Professora Associada. Departamento de Fisioterapia, Universidade Federal de São Carlos – UFSCar – São Carlos (SP) Brasil.

Maurício Jamami

Professor Associado. Departamento de Fisioterapia, Universidade Federal de São Carlos – UFSCar – São Carlos (SP) Brasil.

Hipoxemia noturna em crianças e adolescentes com fibrose cística*

Nocturnal hypoxemia in children and adolescents with cystic fibrosis

Regina Terse Trindade Ramos, Maria Angélica Pinheiro Santana, Priscila de Carvalho Almeida, Almério de Souza Machado Júnior, José Bouzas Araújo-Filho, Cristina Salles

Resumo

Objetivo: Determinar a prevalência de hipoxemia noturna e sua associação com função pulmonar, estado nutricional, macroestrutura do sono e eventos respiratórios obstrutivos durante o sono em uma população de crianças e adolescentes com fibrose cística (FC) clinicamente estáveis. **Métodos:** Estudo de corte transversal envolvendo 67 crianças e adolescentes com FC e idade entre 2 e 14 anos. Todos os participantes foram submetidos a polissonografia com medição da SpO_2 por oximetria de pulso. O escore de Shwachman-Kulczycki (S-K), a espirometria e o estado nutricional dos pacientes também foram avaliados. **Resultados:** Foram incluídos 67 pacientes. A média de idade foi de 8 anos. Os resultados do escore de S-K diferiram significativamente entre os pacientes com e sem hipoxemia noturna, definida como $SpO_2 < 90\%$ por mais que 5% do tempo total de sono ($73,75 \pm 6,29$ vs. $86,38 \pm 8,70$; $p < 0,01$). A presença de hipoxemia noturna correlacionou-se com a gravidade da doença pulmonar, VEF_1 ($r_s = -0,42$; $p = 0,01$), CVF ($r_s = -0,46$; $p = 0,01$), índice de microdespertares do sono ($r_s = 0,32$; $p = 0,01$) e índice de apneia e hipopneia ($r_s = 0,56$; $p = 0,01$). **Conclusões:** Nesta amostra de pacientes com FC e doença pulmonar leve a moderada, o nível de oxigenação noturna correlacionou-se com escore de S-K, variáveis espirométricas e da macroestrutura do sono, assim como o índice de apneia e hipopneia.

Descritores: Fibrose cística; Sono; Oximetria.

Abstract

Objective: To determine the prevalence of nocturnal hypoxemia and its association with pulmonary function, nutritional status, sleep macrostructure, and obstructive respiratory events during sleep in a population of clinically stable children and adolescents with cystic fibrosis (CF). **Methods:** This was a cross-sectional study involving 67 children and adolescents with CF between 2 and 14 years of age. All of the participants underwent polysomnography, and SpO_2 was measured by pulse oximetry. We also evaluated the Shwachman-Kulczycki (S-K) scores, spirometry findings, and nutritional status of the patients. **Results:** The study involved 67 patients. The mean age of the patients was 8 years. The S-K scores differed significantly between the patients with and without nocturnal hypoxemia, which was defined as an $SpO_2 < 90\%$ for more than 5% of the total sleep time (73.75 ± 6.29 vs. 86.38 ± 8.70 ; $p < 0.01$). Nocturnal hypoxemia correlated with the severity of lung disease, FEV_1 ($r_s = -0.42$; $p = 0.01$), FVC ($r_s = -0.46$; $p = 0.01$), microarousal index ($r_s = 0.32$; $p = 0.01$), and apnea-hypopnea index ($r_s = 0.56$; $p = 0.01$). **Conclusions:** In this sample of patients with CF and mild-to-moderate lung disease, nocturnal oxygenation correlated with the S-K score, spirometry variables, sleep macrostructure variables, and the apnea-hypopnea index.

Keywords: Cystic fibrosis; Sleep; Oximetry.

*Trabalho realizado no Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia, Salvador (BA) Brasil.

Endereço para correspondência: Regina Terse Trindade Ramos. Faculdade de Medicina – Sede Mater, Departamento de Pediatria, Largo do Terreiro de Jesus, s/n, Pelourinho, CEP 40026-010, Salvador, BA, Brasil.

Tel. 55 71 3332-6182. E-mail: reginaterse@yahoo.com

Apoio financeiro: Nenhum.

Recebido para publicação em 4/6/2013. Aprovado, após revisão, em 10/10/2013.

Introdução

A fibrose cística (FC) é uma doença genética de herança autossômica recessiva, multissistêmica, que afeta primariamente epitélios de diversos órgãos, com significativas morbidade e mortalidade. Resulta de uma mutação no gene que codifica a proteína *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*, com cerca de 250 kb, localizado no braço longo do cromossomo 7. O transporte iônico anormal causa desidratação das secreções luminais, com formação de um muco viscoso e com posterior estase. Esse defeito compromete a depuração mucociliar, levando a infecção crônica, remodelamento da via aérea, e assim, aprisionamento aéreo, desequilíbrio na ventilação/perfusão e aumento do trabalho respiratório.⁽¹⁾ Observa-se uma progressiva obstrução ao fluxo aéreo devido aos tampões de muco e inflamação dentro das paredes brônquicas, com o surgimento de bronquiectasias e destruição do parênquima pulmonar. A despeito de uma contínua melhora no cuidado aos pacientes com FC, muito da morbidade e da mortalidade decorrem da doença pulmonar, com seu estágio final caracterizado por insuficiência respiratória hipercápnica.⁽²⁾

Durante o sono, observam-se quedas na saturação da oxi-hemoglobina, e essas ocorrem principalmente durante o sono de movimento rápido dos olhos; em pacientes com FC, essas quedas estão associadas à diminuição na atividade dos músculos intercostais, à irregularidade do padrão respiratório e também à hipoventilação causada por uma redução no volume corrente e na ventilação minuto.⁽³⁾ Pode ocorrer hipoxemia episódica durante o sono, assim como durante o exercício e durante as exacerbações infecciosas da FC. Há relatos de sua ocorrência durante o sono e o exercício em pacientes adultos estáveis com FC, que não apresentam hipoxemia durante o dia.⁽⁴⁾ Entretanto, existem referências de graves episódios de dessaturação da oxi-hemoglobina durante o sono em adolescentes e adultos com FC, podendo ser a hipoxemia um estímulo para o rompimento do padrão de sono normal e da qualidade de vida desses pacientes.⁽³⁾ Evidências na literatura sugerem que a hipoxemia exerce um papel na patogênese do dano pulmonar e no cor pulmonale nesses pacientes, assim como breves episódios de dessaturação, que podem aumentar a pressão na artéria pulmonar.⁽⁵⁾ A presença de hipoxemia nesses pacientes é potencialmente importante por levar a complicações clínicas, tais

como hipertensão pulmonar e falência cardíaca direita; evidências sugerem que a hipoxemia pode exacerbar a inflamação pulmonar e influenciar o perfil bacteriano no pulmão nesses pacientes.^(6,7)

As definições de hipoxemia durante o sono variam em diversos países e nas várias publicações na literatura médica; alguns autores a consideram como uma saturação arterial da oxi-hemoglobina medida por um oxímetro de pulso (SpO_2), menor que 90% por mais que 5% do tempo total de sono (TTS), enquanto outros a consideram como $\text{SpO}_2 < 90\%$ por mais de 30% do TTS.⁽⁸⁾ O fracasso de uma definição clara de “hipoxemia significativa” durante o sono dificulta a descrição de sua prevalência e gravidade. Em adultos, a medição da PaO_2 é considerada como crucial; entretanto, essa mensuração nem sempre é considerada prática e possível em crianças. Na prática pediátrica, saturação arterial da oxi-hemoglobina medida por oximetria de pulso continua a ser a principal ferramenta.⁽¹⁾

Considerando os poucos relatos existentes na literatura que abordam as alterações resultantes da hipoxemia noturna em pacientes pediátricos com FC, nosso objetivo foi estimar a sua prevalência nesses pacientes e correlacioná-la às alterações da macroestrutura do sono, dados da função pulmonar, estado nutricional e presença de episódios obstrutivos respiratórios durante o sono em uma amostra de crianças com FC.

Métodos

Trata-se de um estudo analítico, descritivo e prospectivo de corte transversal. Foram avaliadas 67 crianças e adolescentes com FC, acompanhados e consecutivamente recrutados em um centro de referência para atendimento em FC, entre novembro de 2006 e abril de 2008. A cor dos pacientes foi autorreferida e classificada como branca, preta, mulato claro, mulato médio e mulato escuro.⁽⁹⁾ O diagnóstico de FC foi confirmado por no mínimo dois resultados anormais da dosagem de cloro no suor.

Foram incluídos no estudo pacientes de ambos os sexos, com idade entre 2 e 14 anos, com participação voluntária e assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido pelo pai ou responsável. Os critérios de exclusão foram os seguintes: pacientes que realizaram antibioticoterapia oral ou venosa um mês antes do estudo e que apresentavam exacerbação pulmonar durante esse período; presença de

comorbidades associadas, como diabetes melito, doença do refluxo gastroesofágico, distúrbios respiratórios do sono previamente diagnosticados, doença genética, doença cardíaca primária ou neuromuscular, anomalia craniofacial, doença psiquiátrica e síndrome de Down; utilização de alimentação enteral ou parenteral, antidepressivos, hipnóticos e oxigenoterapia domiciliar; e pacientes que tivessem realizado transplante pulmonar.

Foram utilizados os seguintes instrumentos para a avaliação clínica e funcional dos pacientes:

Escore de Shwachman-Kulczycki (S-K), que possui quatro critérios maiores – atividade geral, nutrição, exame radiológico e avaliação física. O escore global varia de 20 a 100 e é classificado como escore excelente (86-100), bom (71-85), médio (56-70), ruim (41-55) e grave (≤ 40).⁽¹⁰⁾

Para a avaliação do estado nutricional, as alturas e os pesos foram mensurados e comparados aos gráficos do *National Center for Health Statistics* e convertidos em escores z de peso/idade (P/I), altura/idade (E/I) e peso/altura (P/E), baseados em idade e sexo, usando o programa Epi Info, versão 3.4.1; o escore z de peso menor que dois desvios-padrão foi considerado como desnutrição. Também avaliamos o índice de massa corpórea, calculado como peso/altura² (kg/m²).⁽¹¹⁾

A avaliação polissonográfica foi realizada de forma padronizada, durante toda a noite, utilizando um sistema computadorizado (BrainNet BNT0; LYNX Tecnologia Eletrônica, Rio de Janeiro, Brasil), que incluía eletroencefalograma, eletro-oculograma, eletromiograma de pernas e mento, termistor oronasal e cânula nasal para mensuração do fluxo aéreo, além da mensuração da oximetria de pulso (Onyx® II 9650 Bluetooth; Nonim Medical Inc., Plymouth, MN, EUA). A SpO₂ foi estimada pela média dos valores em repouso, em posição sentada, durante um período de cinco minutos, estando o paciente acordado, ao início do estudo do sono. Um evento de dessaturação foi definido como uma diminuição na SpO₂ de 4% ou mais. A SpO₂ média e mínima foram mensuradas. Os estágios do sono, a análise dos microdespertares e o escore dos eventos respiratórios durante o sono foram realizados de acordo com as recomendações da *American Academy of Sleep Medicine*.⁽¹²⁾ Embora a definição de hipoxemia noturna seja controversa, essa foi definida como SpO₂ < 90% durante o sono por mais que 5% do TTS, com um nadir de 85% no mínimo; esses valores foram baseados em investigações prévias em pacientes com FC.⁽⁸⁾

A prova espirométrica foi realizada de acordo com os critérios da *American Thoracic Society*⁽¹³⁾ e da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia,⁽¹⁴⁾ utilizando o aparelho Microlab Spirometer 3500K, versão 5.X.X Carefusion (Micro Medical Ltd., Rochester, Reino Unido) em pacientes com idade ≥ 6 anos. Os parâmetros estudados foram CVF, VEF₁ e FEF_{25-75%}, em percentuais do previsto para sexo, idade e altura, segundo a equação de Knudson et al. para crianças e adolescentes.⁽¹⁵⁾

Para a construção do banco de dados e a realização dos cálculos estatísticos, foi utilizado o programa *Statistical Package for the Social Sciences*, versão 13.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA).⁽¹⁶⁾ As variáveis contínuas do estudo foram descritas como mediana (amplitude interquartil) ou média (desvio-padrão), enquanto as variáveis categóricas foram descritas como frequência e proporção. O teste do qui-quadrado e o teste exato de Fisher foram utilizados para a comparação de proporções. As médias foram comparadas utilizando-se o teste t de Student (para as variáveis com distribuição normal) ou o teste de Mann-Whitney (para aquelas sem distribuição normal). Foram feitas as correlações entre o TTS com SpO₂ < 90% com as variáveis da função pulmonar e da polissonografia através do coeficiente de correlação linear de Spearman (r_s), que mede o grau de associação entre duas variáveis numéricas. Esse coeficiente varia de -1 a 1; quanto mais próximo estiver de -1 ou 1, mais forte é a associação, e quanto mais próximo estiver de zero, mais fraca é a relação entre as duas variáveis. Um valor de p < 0,05 foi considerado como estatisticamente significativo.

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Oswaldo Cruz (parecer nº 119/2007). A polissonografia foi realizada em sono espontâneo, e os pais acompanharam a criança durante a realização do exame. O presente estudo não transgrediu os preceitos da ética em pesquisa. Todos os participantes receberam informação verbal e escrita e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido sobre a natureza e a finalidade do estudo.

Resultados

O Centro de Referência em Fibrose Cística do Hospital Especializado Octávio Mangabeira segue 200 pacientes adultos e crianças; foram entrevistados 85 pacientes pediátricos com FC

para seu possível envolvimento no estudo, e, entre os 74 considerados elegíveis, somente 67 concordaram em participar do estudo. A amostra estudada era de crianças estáveis, na maioria do sexo masculino e com cor da pele autorreferida como preta ou mulata. Os dados demográficos referentes à população estudada são demonstrados na Tabela 1.

As médias da SpO₂ média e do nadir da SpO₂, durante o sono, foram de 94,3 ± 2,1% e 81,2 ± 5,9%, respectivamente. O tempo máximo de sono observado com SpO₂ < 90% foi de 221 minutos (53% do TTS), e somente um paciente apresentou SpO₂ ≤ 80% durante 11 minutos (4,5% do TTS). Observou-se que 18 pacientes (26,9%) apresentaram SpO₂ < 85% durante o sono, e somente 11 (16,4%) não apresentaram qualquer evento de dessaturação durante a noite.

Os pacientes foram divididos em dois grupos em relação aos dois desfechos: presença ou não de hipoxemia durante o sono, definida como a presença de SpO₂ < 90% por mais que 5% do TTS, com um nadir de no mínimo 85%, sendo a mesma registrada em 4 pacientes (6%; Tabela 2). Foram feitas comparações entre as características clínicas, demográficas e achados polissonográficos entre os dois grupos. Na análise dos escores z de P/I, E/I e P/E, não foram observadas diferenças estatisticamente significantes entre os grupos. Os valores de VEF₁, CVF e escore de S-K foram significativamente inferiores nos pacientes com hipoxemia durante o sono quando comparados àqueles que não apresentaram hipoxemia relacionada ao sono (Tabela 2).

Quanto aos achados polissonográficos, comparando-se os dois grupos, o grupo com hipoxemia noturna apresentou uma proporção

maior de tempo no estágio do sono R; entretanto, todos os outros parâmetros da arquitetura do sono foram similares entre os grupos. Nove pacientes (13,4%) apresentaram índice de apneia e hipopneia (IAH) ≥ 5, e observou-se que a média do IAH no grupo com hipoxemia noturna foi maior que no grupo sem hipoxemia (12,8 ± 11,4 vs. 3,7 ± 3,1), muito embora sem significância estatística (Tabela 2).

De acordo com o coeficiente de correlação de Spearman, houve correlações significativas do tempo de SpO₂ < 90% por mais que 5% do TTS com VEF₁ (r_s = -0,42; p = 0,01), CVF (r_s = -0,46; p = 0,01), com o índice de microdespertares (r_s = 0,32; p = 0,01) e IAH (r_s = 0,56; p = 0,01; Figura 1).

Discussão

No presente estudo, demonstrou-se que 6% das 67 crianças com FC, clinicamente estáveis, apresentaram hipoxemia durante o sono, caracterizada como SpO₂ < 90% por mais que 5% do TTS, enquanto 26,9% das crianças estudadas apresentaram dessaturações significativas (SpO₂ < 85%) durante o sono. Observou-se que esses eventos estavam associados com menores resultados de escore de S-K, CVF e VEF₁ (ambos em % do previsto) e maior proporção de sono no estágio R. Não houve associação desses eventos com o estado nutricional. Observamos correlações negativas do tempo de SpO₂ < 90% por mais que 5% do TTS com CVF e VEF₁ em % do previsto, assim como correlações positivas com o índice de microdespertares e IAH.

Uyan et al.⁽¹⁷⁾ avaliaram crianças com FC entre 8 e 12 anos de idade e com doença pulmonar leve ou moderada e reportaram valores médios da SpO₂ média e mínima durante o sono superiores aos observados em nosso estudo (96,1 ± 1,3% e 88,9 ± 3,9% vs. 94,3 ± 2,1% e 81,2 ± 5,9%, respectivamente). Estudamos pacientes entre 2 e 14 anos de idade e observamos quedas intermitentes e frequentes na SpO₂, mesmo nos indivíduos mais jovens e com provas de função pulmonar normais ou pouco alteradas. Entre os 67 pacientes estudados, 56 (83,6%) tiveram dessaturação durante o sono, sendo que a maioria apresentou mais que seis eventos de dessaturação nesse período.

Villa et al.,⁽⁴⁾ estudando crianças jovens com FC, demonstraram a presença de dessaturação da oxi-hemoglobina durante o sono mesmo naqueles

Tabela 1 - Dados demográficos e clínicos dos 67 pacientes com fibrose cística estudados.^a

Características	Resultados
Sexo masculino	38 (56,7)
Idade, anos ^b	8 (5-10)
Cor da pele preta ou mulata	54 (80,6)
Escore z de peso/idade ^b	-0,54 (-1,3 a 0,2)
Escore z de altura/idade ^b	-0,50 (-1,0 a 0,5)
Percentil do IMC ^b	34 (11-64)
Escore S-K total ^c	85,6 ± 9,1
VEF ₁ , % previsto ^b	78,5 (67,0-92,8)

IMC: índice de massa corpórea; e Escore S-K total: escore de Shwachman-Kulczycki. ^aValores expressos em n (%), exceto onde indicado. ^bValores expressos em mediana (amplitude interquartil). ^cValores expressos em média ± dp.

Tabela 2 – Comparações das características demográficas, clínicas, funcionais respiratórias e polissonográficas em relação ao tempo total de sono com $\text{SpO}_2 < 90\%$ nos pacientes estudados.^a

Características	Hipoxemia durante o sono ^b		p*
	Sim	Não	
	(n = 4)	(n = 63)	
Idade, meses	99,75 ± 61,52	93,01 ± 37,14	0,74
Hospitalizações no último ano	1,25 ± 1,89	0,63 ± 1,21	0,34
Episódios de pneumonia no último ano	1,00 ± 1,89	0,75 ± 1,16	0,67
Escore S-K	73,75 ± 6,29	86,38 ± 8,70	< 0,01
Escore z de altura/idade	-0,19 ± 2,16	-0,28 ± 1,27	0,89
Escore z de peso/idade	-1,19 ± 2,41	-0,48 ± 1,12	0,60
Escore z de peso/altura	-0,91 ± 1,56	-0,24 ± 0,92	0,19
Escore z do IMC	-0,78 ± 1,83	-0,45 ± 1,35	0,64
CVF, % do previsto	43,00 ± 21,21	81,14 ± 17,31	< 0,01
VEF ₁ , % do previsto	49,00 ± 26,87	79,59 ± 17,37	0,02
FEF _{25-75%} , % do previsto	44,00 ± 18,38	72,19 ± 25,81	0,14
Eficiência do sono, %	84,00 ± 6,22	80,75 ± 11,48	0,58
Tempo de latência para o sono, min	16,75 ± 11,70	25,98 ± 34,55	0,60
Tempo de latência para sono REM, min	100,50 ± 51,86	171,07 ± 111,78	0,22
Índice de microdespertares por hora de sono	9,25 ± 6,40	6,71 ± 2,99	0,49
TTS estágio N1, %	6,00 ± 3,27	7,56 ± 4,00	0,45
TTS estágio N2, %	40,75 ± 7,41	39,63 ± 11,47	0,42
TTS estágio N3, %	20,50 ± 13,63	21,63 ± 6,53	0,88
TTS estágio REM, %	21,75 ± 1,71	14,68 ± 7,70	< 0,0001
IAH	12,75 ± 11,35	3,73 ± 3,09	0,21

Escore S-K: escore de Shwachman-Kulczycki; IMC: índice de massa corpórea; REM: *rapid eye movement*; TTS: tempo total do sono; N: sono não REM; e IAH: índice de apneia e hipopneia. ^aValores expressos em média ± dp. ^bA presença de hipoxemia durante o sono foi definida como $\text{SpO}_2 < 90\%$ por mais que 5% do TTS.

*Teste t de Student.

com doença pulmonar leve. A dessaturação da oxi-hemoglobina tem sido documentada como mais prevalente em pacientes com FC e doença pulmonar grave, mas há informações limitadas sobre SpO_2 noturna em pacientes com FC e doença pulmonar mais leve.⁽⁸⁾ Castro-Silva et al.⁽¹⁸⁾ estudaram 30 pacientes com FC com doença pulmonar clínica significativa e os compararam a 10 pacientes com FC e doença pulmonar menos grave e a 20 controles. As médias de idade nos três grupos formados foram de 12,8 anos, 13,3 anos e 15,5 anos, respectivamente. No grupo com doença pulmonar clínica significativa, 5 pacientes (15%) apresentaram $\text{SaO}_2 < 90\%$ durante mais que 30% do TTS, e 11 (36,6%) apresentaram um nadir da $\text{SaO}_2 < 85\%$. Naquele estudo, os autores não encontraram diferenças na macroestrutura do sono ao comparar os grupos com doença pulmonar clínica significativa e com doença pulmonar leve. Diferente do nosso estudo, que avaliou uma população mais jovem, aqueles autores observaram um maior comprometimento da saturação durante o sono, e tais achados

possivelmente indicam uma população com maior tempo de doença e maior envolvimento do trato respiratório.

Um grupo de autores⁽⁵⁾ comparou pacientes adultos jovens com FC, com e sem dessaturação noturna, e observaram que naqueles com dessaturação, havia uma diminuição da SaO_2 e um aumento da PaCO_2 durante o sono, assim como uma diminuição do VEF₁, quando comparados aos sem dessaturação. Perin et al.⁽¹⁹⁾ apresentaram achados semelhantes, pois, na comparação entre pacientes com e sem dessaturação noturna, houve valores significativamente menores de VEF₁, (46,4 ± 13,6% vs. 66,9 ± 23,0%), CVF (35,8 ± 11,4% vs. 79,6 ± 19,1%), escore de S-K (62,7 ± 9,0 vs. 73,9 ± 11,8) e SpO_2 diurna (92,2 ± 1,3% vs. 96,4 ± 1,2%), dados esses que se assemelham aos nossos achados. Aqueles autores também observaram que, entre aqueles com dessaturação, havia uma maior proporção de hipertensão pulmonar. Há relatos de importantes repercussões da hipoxemia noturna na circulação pulmonar, incluindo remodelamento arterial e

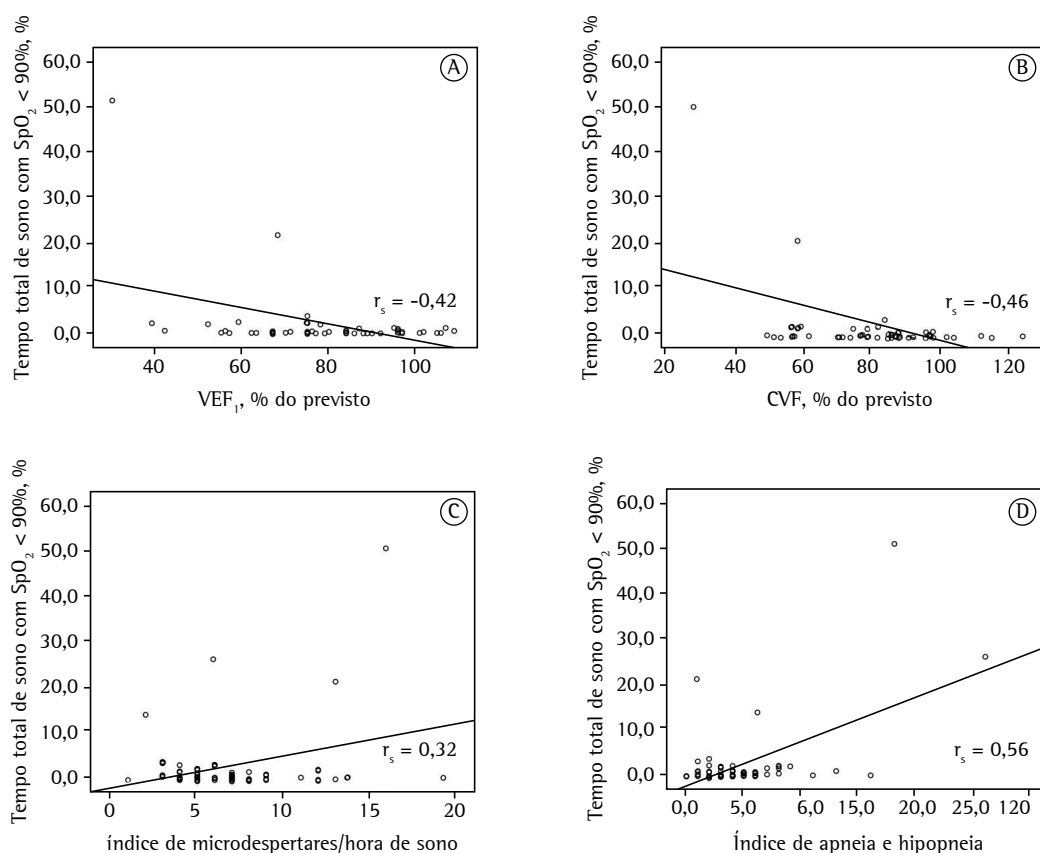


Figura 1 – Representação das correlações da proporção do tempo total de sono com $SpO_2 < 90\%$ com: VEF_1 em % do previsto (em A); CVF em % do previsto (em B); índice de microdespertares por hora de sono (em C); e índice de apneia e hipopneia (em D).

aumento da resistência vascular, implicando, assim, em insuficiência ventricular direita e cor pulmonale nesses pacientes.⁽¹⁾

Observaram-se, no presente estudo, correlações negativas entre hipoxemia noturna e valores da função pulmonar, evidenciadas por uma redução dos níveis, em percentual do previsto, para CVF e VEF_1 . Os efeitos da gravidade da doença pulmonar é que no sono foram relatados em estudos anteriores^(20,21); entretanto, somente foram estudados pacientes com doença pulmonar moderada ou grave. O VEF_1 tem sido indicado como um parâmetro simples para identificar pacientes com risco para dessaturação noturna.⁽²²⁾

No presente estudo, os pacientes que cursaram com hipoxemia durante o sono apresentaram uma maior proporção de tempo de sono no estágio R. A presença de hipoventilação já foi descrita em pacientes com FC durante esse estágio do sono,⁽²³⁾ o que poderia explicar o nosso achado;

possivelmente, a ocorrência de um elevado número de eventos de apneia e hipopneia durante o mesmo, associados à hipoventilação, concorreu para uma maior fragmentação do sono. Observou-se também uma correlação positiva entre a hipoxemia noturna e o número de microdespertares; dessa forma, a dessaturação noturna estaria relacionada a uma menor eficiência do sono, achado esse reforçado por dados publicados em outros estudos.^(1,5) Amin et al.⁽²⁰⁾ reportaram que as crianças com FC avaliadas em um estudo apresentaram uma menor eficiência do sono e despertares mais frequentes, quando comparadas àquelas sem FC. Entretanto, os resultados na literatura são conflitantes em relação às alterações na macroestrutura do sono em pacientes com FC.^(24,25)

Outro importante achado do presente estudo foi a presença de síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS) em 13,4% dos pacientes estudados, prevalência essa superior aos dados referidos

na literatura.^(17,18) A presença de SAOS, além de ser uma importante causa de fragmentação do sono noturno, também pode estar associada à presença de hipoxemia durante o sono em pacientes com FC.⁽²⁵⁾ Spicuzza et al.,⁽²⁶⁾ estudando uma população de crianças com FC, com média de idade semelhante à da nossa, encontraram 28 (70%) de 40 crianças com SAOS leve a moderada (definida como IAH > 2). Em um estudo anterior, Ramos et al.⁽²⁷⁾ demonstraram, no mesmo tipo de população de pacientes, que aqueles com SAOS apresentaram sinais de rinossinusite crônica. Observamos que os pacientes do atual estudo com hipoxemia durante o sono apresentaram uma maior frequência de polipose nasal ($p = 0,05$), uma característica da rinossinusite crônica, assim como uma maior frequência de SAOS que aqueles sem hipoxemia; entretanto, em relação à SAOS, não se observou significância estatística entre os grupos ($p = 0,21$). Encontrou-se uma correlação positiva entre hipoxemia noturna e IAH ($r_s = 0,56$). A presença de SAOS nesses pacientes possivelmente contribuiu para as frequentes interrupções do sono; dados da literatura demonstram que a fragmentação do sono pode adversamente afetar muitos aspectos da vida da criança e do seu desenvolvimento neurocognitivo e comportamental.^(28,29) Entretanto, Naqvi et al.,⁽³⁰⁾ ao avaliarem crianças e adolescentes com FC, observaram que a gravidade da doença pulmonar é que estava associada à gravidade das interrupções do sono.

A força do nosso estudo incluiu a avaliação de pacientes clinicamente estáveis para limitar a variabilidade da dessaturação noturna da oxi-hemoglobina, que ocorre durante as exacerbações da FC, e também a utilização da polissonografia laboratorial, a qual contribuiu para a observação das alterações na arquitetura do sono. Entretanto, existem limitações no estudo que necessitam ser consideradas. O desenho do estudo foi do tipo corte transversal, o qual não pode ser utilizado para identificar causalidade. Também identificamos a necessidade de um maior tamanho amostral a fim de corrigir todos os potenciais fatores de confusão, assim como um equilíbrio entre o número de pacientes nos grupos com e sem hipoxemia durante o sono a fim de dar poder ao estudo.

Em conclusão, nosso estudo demonstrou uma frequente ocorrência de hipoxemia noturna em crianças e adolescentes com FC

cl clinicamente estáveis, associada a alterações da função pulmonar, da macroestrutura do sono e com a ocorrência de SAOS. Futuros estudos são necessários para avaliarmos os efeitos da hipoxemia noturna em desfechos clínicos; esses dados também chamam a atenção para a inclusão de estudos polissonográficos noturnos, com monitorização cardiorrespiratória, na rotina de avaliação de pacientes com FC, como também para a indicação de oxigenoterapia domiciliar no período noturno.

Referências

1. Urquhart DS, Montgomery H, Jaffé A. Assessment of hypoxia in children with cystic fibrosis. *Arch Dis Child.* 2005;90(11):1138-43. <http://dx.doi.org/10.1136/adc.2005.071795> PMID:16243867 PMCID:PMC1720198
2. Fauroux B. Why, when and how to propose noninvasive ventilation in cystic fibrosis? *Minerva Anestesiol.* 2011;77(11):1108-14. PMID:21602746
3. Ballard RD, Sutarik JM, Clover CW, Suh BY. Effects of non-REM sleep on ventilation and respiratory mechanics in adults with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;153(1):266-71. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.153.1.8542127> PMID:8542127
4. Villa MP, Pagani J, Lucidi V, Palamides S, Ronchetti R. Nocturnal oximetry in infants with cystic fibrosis. *Arch Dis Child.* 2001;84(1):50-4. <http://dx.doi.org/10.1136/adc.84.1.50> PMID:11124784 PMCID:PMC1718605
5. Young AC, Wilson JW, Kotsimbos TC, Naughton MT. The impact of nocturnal oxygen desaturation on quality of life in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2011;10(2):100-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcf.2010.11.001> PMID:21195036
6. Fraser KL, Tullis DE, Sasson Z, Hyland RH, Thornley KS, Hanly PJ. Pulmonary hypertension and cardiac function in adult cystic fibrosis: role of hypoxemia. *Chest.* 1999;115(5):1321-8. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.115.5.1321> PMID:10334147
7. Borriello G, Werner E, Roe F, Kim AM, Ehrlich GD, Stewart PS. Oxygen limitation contributes to antibiotic tolerance of *Pseudomonas aeruginosa* in biofilms. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48(7):2659-64. <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.48.7.2659-2664.2004> PMID:15215123 PMCID:PMC434183
8. Frangolias DD, Wilcox PG. Predictability of oxygen desaturation during sleep in patients with cystic fibrosis: clinical, spirometric, and exercise parameters. *Chest.* 2001;119(2):434-41. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.119.2.434>
9. Lessa I, Magalhães L, Araújo MJ, de Almeida Filho N, Aquino E, Oliveira MM. Arterial hypertension in the adult population of Salvador (BA)--Brazil. *Arq Bras Cardiol.* 2006;87(6):747-56. <http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2006001900011> PMID:17262113
10. Shwachman H, Kulczycki LL. Long-term study of one hundred five patients with cystic fibrosis; studies made over a five- to fourteen-year period. *AMA J Dis Child.* 1958;96(1):6-15. <http://dx.doi.org/10.1001/archpedi.1958.02060060008002>
11. Frisancho AR. Anthropometric standards for the assessment of growth and nutritional status. Ann Arbor: University of Michigan Press; 1990. p. 31-42.

12. Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson A Jr, Quan S, editors. The AASM Manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2007. PMID:PMC2134956
13. Standardization of Spirometry, 1994 Update. American Thoracic Society. Am J Respir Crit Care Med. 1995;152(3):1107-36. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.152.3.7663792> PMID:7663792
14. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes para Teste de Função Pulmonar. J Pneumol. 2002;28(Suppl 3):S1-S238.
15. Knudson RJ, Lebowitz MD, Holberg CJ, Burrows B. Changes in the normal maximal expiratory flow-volume curve with growth and aging. Am Rev Respir Dis. 1983;127(6):725-34. PMID:6859656
16. IBM Corp. Released 2010. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 13.0. Armonk, NY: IBM Corp.
17. Uyan ZS, Ozdemir N, Ersu R, Akpinar I, Keskin S, Kadir E, et al. Factors that correlate with sleep oxygenation in children with cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol. 2007;42(8):716-22. <http://dx.doi.org/10.1002/ppul.20643> PMID:17595040
18. de Castro-Silva C, de Bruin VM, Cavalcante AG, Bittencourt LR, de Bruin PF. Nocturnal hypoxia and sleep disturbances in cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol. 2009;44(11):1143-50. <http://dx.doi.org/10.1002/ppul.21122> PMID:19824056
19. Perin C, Fagundes SC, Casarotto FC, Pinotti AF, Menna Barreto SS, Dalcin Pde T. Sleep findings and predictors of sleep desaturation in adult cystic fibrosis patients. Sleep Breath. 2012;16(4):1041-8. <http://dx.doi.org/10.1007/s11325-011-0599-5> PMID:21948072
20. Amin R, Bean J, Burklow K, Jeffries J. The relationship between sleep disturbance and pulmonary function in stable pediatric cystic fibrosis patients. Chest. 2005;128(3):1357-63. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.128.3.1357> PMID:16162729
21. Jankelowitz L, Reid KJ, Wolfe L, Cullina J, Zee PC, Jain M. Cystic fibrosis patients have poor sleep quality despite normal sleep latency and efficiency. Chest. 2005;127(5):1593-9. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.127.5.1593> PMID:15888833
22. Fauroux B, Pepin JL, Boelle PY, Cracowski C, Murris-Espin M, Nove-Josserand R, et al. Sleep quality and nocturnal hypoxaemia and hypercapnia in children and young adults with cystic fibrosis. Arch Dis Child. 2012;97(11):960-6. <http://dx.doi.org/10.1136/archdischild-2011-300440> PMID:22984185
23. Milross MA, Piper AJ, Norman M, Willson GN, Grunstein RR, Sullivan CE, et al. Night-to-night variability in sleep in cystic fibrosis. Sleep Med. 2002;3(3):213-9. [http://dx.doi.org/10.1016/S1389-9457\(02\)00030-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1389-9457(02)00030-8)
24. Dancy DR, Tullis ED, Heslegrave R, Thornley K, Hanly PJ. Sleep quality and daytime function in adults with cystic fibrosis and severe lung disease. Eur Respir J. 2002;19(3):504-10. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.02.00088702> PMID:11936530
25. Milross MA, Piper AJ, Dobbin CJ, Bye PT, Grunstein RR. Sleep disordered breathing in cystic fibrosis. Sleep Med Rev. 2004;8(4):295-308. <http://dx.doi.org/10.1016/j.smrv.2004.03.004> PMID:15233957
26. Spicuzza L, Sciuto C, Leonardi S, La Rosa M. Early occurrence of obstructive sleep apnea in infants and children with cystic fibrosis. Arch Pediatr Adolesc Med. 2012;166(12):1165-9. <http://dx.doi.org/10.1001/archpediatrics.2012.1177> PMID:23090511
27. Ramos RT, Salles C, Gregório PB, Barros AT, Santana A, Araújo-Filho JB, et al. Evaluation of the upper airway in children and adolescents with cystic fibrosis and obstructive sleep apnea syndrome. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2009;73(12):1780-5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijporl.2009.09.037> PMID:19854521
28. Halbower AC, Degaonkar M, Barker PB, Earley CJ, Marcus CL, Smith PL, et al. Childhood obstructive sleep apnea associates with neuropsychological deficits and neuronal brain injury. PLoS Med. 2006;3(8):e301. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.0030301> PMID:16933960 PMID:PMC1551912
29. Giordani B, Hodges EK, Guire KE, Ruzicka DL, Dillon JE, Weatherly RA, et al. Changes in neuropsychological and behavioral functioning in children with and without obstructive sleep apnea following Tonsillectomy. J Int Neuropsychol Soc. 2012;18(2):212-22. <http://dx.doi.org/10.1017/S1355617711001743> PMID:22272653
30. Naqvi SK, Sotelo C, Murry L, Simakajornboon N. Sleep architecture in children and adolescents with cystic fibrosis and the association with severity of lung disease. Sleep Breath. 2008;12(1):77-83. <http://dx.doi.org/10.1007/s11325-007-0123-0> PMID:17610099

Sobre os autores

Regina Terse Trindade Ramos

Professora Adjunta II. Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia, Salvador (BA) Brasil.

Maria Angélica Pinheiro Santana

Coordenadora. Centro de Referência em Fibrose Cística do Estado da Bahia, Salvador (BA) Brasil.

Priscila de Carvalho Almeida

Acadêmica de Medicina. Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia, Salvador (BA) Brasil.

Almério de Souza Machado Júnior

Professor Adjunto. Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Fundação Bahiana para Desenvolvimento das Ciências, Salvador (BA) Brasil.

José Bouzas Araújo-Filho

Estatístico. Instituto de Saúde Coletiva, Universidade Federal da Bahia, Salvador (BA) Brasil.

Cristina Salles

Especialista em Sono. Curso de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde, Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia, Salvador (BA) Brasil.

Pode o método de diluição do hélio em respiração única estimar os volumes pulmonares medidos pela pletismografia de corpo inteiro?*

Can the single-breath helium dilution method predict lung volumes as measured by whole-body plethysmography?

Patrícia Chaves Coertjens, Marli Maria Knorst, Anelise Dumke,
Adriane Schmidt Pasqualoto, João Riboldi, Sérgio Saldanha Menna Barreto

Resumo

Objetivo: Comparar resultados de CPT e VR obtidos pelo método de diluição de hélio em respiração única (DHRU) com aqueles obtidos por pletismografia de corpo inteiro (PCI) em indivíduos com função pulmonar normal, portadores de distúrbio ventilatório obstrutivo (DVO) e portadores de distúrbio ventilatório restritivo (DVR) com diferentes níveis de gravidade e elaborar equações para estimar CPT e VR por DHRU. **Métodos:** Estudo transversal retrospectivo com 169 indivíduos, dos quais, respectivamente, 93, 49 e 27 apresentavam DVO, DVR e espirometria normal. Todos realizaram espirometria e determinação de volumes pulmonares pelos dois métodos. **Resultados:** Os valores de CPT e VR foram maiores por PCI que por DHRU. A discrepância entre os métodos foi mais acentuada no grupo com DVO e se relacionou com a gravidade da obstrução ao fluxo aéreo. No grupo com DVO, o coeficiente de correlação da comparação entre os dois métodos foi de 0,57 e 0,56 para CPT e VR, respectivamente ($p < 0,001$ para ambos). Para prever os valores de CPT e VR por PCI utilizando os respectivos valores por DHRU foram utilizadas equações de regressão, corrigidas de acordo com os grupos estudados. Somente foi possível criar equações de regressão para prever as diferenças de CPT e VR entre os dois métodos para pacientes com DVO. Essas equações foram, respectivamente, $\Delta CPT_{\text{PCI-DHRU}}$ em L = $5,264 - 0,060 \times VEF_1/CVF$ ($r^2 = 0,33$; r^2 ajustado = $0,32$) e $\Delta VR_{\text{PCI-DHRU}}$ em L = $4,862 - 0,055 \times VEF_1/CVF$ ($r^2 = 0,31$; r^2 ajustado = $0,30$). **Conclusões:** A correção de CPT e VR obtidos por DHRU pode melhorar a acurácia desse método para avaliar os volumes pulmonares em pacientes com DVO. Entretanto, estudos adicionais para validar essas equações são necessários.

Descritores: Pletismografia total; Capacidade pulmonar total; Volume residual.

Abstract

Objective: To compare TLC and RV values obtained by the single-breath helium dilution (SBHD) method with those obtained by whole-body plethysmography (WBP) in patients with normal lung function, patients with obstructive lung disease (OLD), and patients with restrictive lung disease (RLD), varying in severity, and to devise equations to estimate the SBHD results. **Methods:** This was a retrospective cross-sectional study involving 169 individuals, of whom 93 and 49 presented with OLD and RLD, respectively, the remaining 27 having normal lung function. All patients underwent spirometry and lung volume measurement by both methods. **Results:** TLC and RV were higher by WBP than by SBHD. The discrepancy between the methods was more pronounced in the OLD group, correlating with the severity of airflow obstruction. In the OLD group, the correlation coefficient of the comparison between the two methods was 0.57 and 0.56 for TLC and RV, respectively ($p < 0.001$ for both). We used regression equations, adjusted for the groups studied, in order to predict the WBP values of TLC and RV, using the corresponding SBHD values. It was possible to create regression equations to predict differences in TLC and RV between the two methods only for the OLD group. The TLC and RV equations were, respectively, $\Delta TLC_{\text{WBP-SBHD}}$ in L = $5.264 - 0.060 \times FEV_1/FVC$ ($r^2 = 0.33$; adjusted $r^2 = 0.32$) and $\Delta RV_{\text{WBP-SBHD}}$ in L = $4.862 - 0.055 \times FEV_1/FVC$ ($r^2 = 0.31$; adjusted $r^2 = 0.30$). **Conclusions:** The correction of TLC and RV results obtained by SBHD can improve the accuracy of this method for assessing lung volumes in patients with OLD. However, additional studies are needed in order to validate these equations.

Keywords: Plethysmography, whole body; Total lung capacity; Residual volume.

*Trabalho realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.

Endereço para correspondência: Sérgio Saldanha Menna Barreto. HCPA, Rua Ramiro Barcelos, 2350, sala 2050, Bom Fim, CEP 90035-903, Porto Alegre, RS, Brasil.

Tel. 55 86 3323-5209. E-mail: smenna@terra.com.br

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

Recebido para publicação em 15/2/2013. Aprovado, após revisão, em 26/9/2013.

Introdução

A mensuração dos volumes pulmonares é útil para caracterizar a gravidade de doenças respiratórias, avaliar resultados de intervenções e determinar prognósticos.^(1,2) A CPT pode estar reduzida nas doenças pulmonares restritivas ou estar aumentada, geralmente à custa do aumento do VR, nos processos obstrutivos crônicos.⁽³⁾ Diversos métodos podem ser utilizados para determinar os volumes pulmonares, como a pletismografia de corpo inteiro (PCI), a diluição de gases e as técnicas radiológicas.⁽⁴⁻⁸⁾ Atualmente, tanto a PCI como o método de diluição de hélio por respirações múltiplas são usados em laboratórios de função pulmonar para medir a CPT e o VR. Qualquer um desses métodos pode ser utilizado, desde que tanto os equipamentos como as manobras obedçam aos padrões técnicos recomendados,^(8,9) embora a PCI seja considerada o padrão ouro por alguns pesquisadores.⁽¹⁰⁾

Uma alternativa mais simples, disponível e barata para avaliar o volume alveolar, que utiliza equipamentos menos complexos em comparação ao pletismógrafo e tem a vantagem operacional de estar acoplada à determinação da DLCO é a técnica de diluição de hélio por respiração única. Entretanto, esse método, por estar na dependência do ar que é mobilizado durante uma única manobra ventilatória, pode subestimar os valores dos volumes pulmonares em comparação com os da PCI em pacientes com acentuada falta de uniformidade na distribuição da ventilação.^(11,12) Embora a determinação do volume alveolar através do método de diluição de hélio por respiração única para mensurar a DLCO seja mundialmente utilizada, o valor dessa técnica na determinação dos volumes pulmonares nos distúrbios ventilatórios obstrutivos (DVO) ou restritivos (DVR) não está estabelecido.

Considerando os aspectos acima, o objetivo do presente estudo foi comparar a medida dos volumes pulmonares obtidos através do método de diluição de hélio em respiração única com os valores mensurados através de PCI em indivíduos com função pulmonar normal, em portadores de DVO e em portadores de DVR com diferentes níveis de gravidade. Adicionalmente, pretendeu-se, com os resultados obtidos, elaborar equações para estimar a CPT e o VR com base na técnica da diluição de hélio por respiração única e sua correção em função do grau de obstrução ao fluxo aéreo.

Métodos

O presente estudo transversal retrospectivo incluiu 142 pacientes sequenciais que realizaram espirometria, medidas de volumes pulmonares estáticos por PCI e medidas de difusão pulmonar pelo método da respiração única no laboratório de fisiologia pulmonar de um hospital de referência. Foram selecionados pacientes com DVO por DPOC e pacientes com espirometria sugestiva de DVR. Foram excluídos pacientes cuja espirometria apresentou distúrbio ventilatório misto ou indeterminado ou ainda DVO por outras causas que não DPOC. O grupo controle ($n = 27$) foi constituído por 8 pacientes (6 desses tabagistas) com espirometria normal e que haviam realizado PCI e difusão pulmonar na rotina assistencial e por 19 voluntários recrutados da comunidade, não tabagistas, sem queixas ou doenças respiratórias, com radiografia de tórax normal e que haviam realizado os três exames no mesmo período para testar a adequação dos padrões de referência utilizados no laboratório. O projeto foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da instituição quanto aos seus aspectos éticos e metodológicos.

De cada paciente foram coletados dados referentes à idade (anos), sexo, peso (kg), estatura (cm), índice de massa corpórea (kg/m^2) e carga tabágica (anos-maço). Todos os exames funcionais pulmonares foram realizados com o equipamento MasterScreen Body (Jäeger, Würzburg, Alemanha) de acordo com as recomendações técnicas preconizadas nas diretrizes de função pulmonar da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Fisiologia.⁽⁹⁾ Os pacientes realizaram espirometria, PCI e DLCO, sempre na mesma sequência e no mesmo turno do dia. Todos os testes foram realizados antes e depois da administração de 400 μg de salbutamol. A CPT_{He} foi obtida através da soma do volume alveolar medido no exame de difusão e do espaço morto anatômico. O VR_{He} foi obtido pela subtração da CVF da CPT_{He} . A calibração dos gases e da cabine pletismográfica foi realizada diariamente, antes do início dos exames. Os padrões de normalidade utilizados para a espirometria, para os volumes pulmonares e para a DLCO foram os descritos previamente.⁽¹³⁻¹⁵⁾

Para confirmar o diagnóstico de DPOC pela espirometria foi utilizada a relação VEF_1/CVF após uso de broncodilatador $\leq 0,70$.⁽¹⁶⁾ A classificação da gravidade da obstrução ao fluxo aéreo foi realizada pelo VEF_1 , conforme recomendação da *American Thoracic Society*.⁽¹⁷⁾ Foi considerado

DVO leve a moderado valores de $VEF_1 \geq 50\%$ do previsto; DVO grave, valores de VEF_1 entre 35% e 49% do previsto; e DVO muito grave, valores de $VEF_1 < 35\%$ do previsto. Como somente 5 pacientes apresentavam DVO leve, os mesmos foram estudados em conjunto com os pacientes com DVO moderado.

Para o diagnóstico de DVR, foram utilizados os seguintes critérios: relação VEF_1/CVF após o uso de broncodilatador $> 0,80$, redução da CV ($CVF < 80\%$ do previsto) e redução da CPT ($CPT < 80\%$ do previsto). Para a análise dos dados, utilizou-se a mediana para separar os pacientes em dois grupos de acordo com a gravidade da restrição ($CPT > 72\%$ do previsto, restrição menos grave; $CPT < 72\%$ do previsto, restrição mais grave).

A análise estatística foi realizada com o pacote estatístico *Statistical Analysis System*, versão 9.1 (SAS Institute, Cary, NC, EUA). Os dados coletados foram expressos em média, erro-padrão e IC95%. Para a avaliação das variáveis com uma observação, procedeu-se a *one-way* ANOVA verificando-se a diferença entre grupos. Quando verificada heterogeneidade de variâncias pelo teste de Levene, procedeu-se a ANOVA de Welch. Procedeu-se a complementação de resultados pelo teste de Tukey. Para verificar possíveis influências das covariáveis sexo, idade, peso, estatura, índice de massa corpórea e carga tabágica, considerou-se o modelo de análise de covariância. Para a avaliação das variáveis para cada tipo de método de função pulmonar, procedeu-se a ANOVA de modelos mistos. As complementações de efeitos significativos em relação a tipo de método e grupo foram realizadas utilizando-se o teste de Tukey-Kramer ($p < 0,05$). O estudo de adequação do modelo foi realizado através da análise dos resíduos e da verificação de normalidade através dos testes de Kolmogorov-Smirnov ($p > 0,01$), Anderson-Darling e Cramér-von Mises ($p > 0,005$). Em ambos os modelos, foram obtidas correlações parciais ou residuais de Pearson, eliminando-se o efeito dos fatores para verificar a associação entre as variáveis.

O método gráfico de Bland e Altman⁽¹⁸⁾ foi utilizado para comparar diferenças na CPT e no VR. Os limites de concordância foram calculados como $\pm 1,96$ dp das diferenças. Equações de predição para estimar a diferença na CPT e no VR entre os métodos foram elaboradas através da análise

de regressão linear múltipla (*stepwise*), sendo as variáveis com valor de $p < 0,10$ consideradas nos modelos. Para todas as análises, foram utilizados os valores obtidos após o uso de broncodilatador.

Resultados

Foram estudados 169 indivíduos através de espirometria e mensuração de volumes pulmonares por PCI e pelo método de diluição de hélio por respiração única em sistema aberto; desses, 27 indivíduos apresentavam espirometria normal, 93 apresentavam DVO, e 49 apresentavam DVR. Os pacientes portadores de DVO foram estratificados da seguinte forma: portadores de doença leve a moderada, 29 pacientes; de doença grave, 29 pacientes; e de doença muito grave, 35 pacientes. Os pacientes com DVR foram estratificados da seguinte maneira: portadores de distúrbio menos grave, 25 pacientes; e de doença mais grave, 24 pacientes.

Os dados antropométricos, tempo de tabagismo, carga tabágica e resultados dos testes de função pulmonar, estratificados de acordo com o diagnóstico funcional, estão apresentados na Tabela 1.

Na Figura 1, são mostradas as médias dos valores absolutos e em percentual do previsto da CPT e do VR. Em todos os grupos, os valores da CPT e do VR mensurados por PCI foram superiores aos medidos pelo método de diluição de hélio ($p < 0,01$), sendo a discrepância maior no grupo de pacientes com DVO, com aumento progressivo da diferença à medida que havia piora da obstrução ao fluxo aéreo. A discrepância entre os dois métodos também foi observada quando comparadas as relações VR/CPT obtidas por PCI e pelo método de diluição de hélio por respiração única. Esses valores foram de, respectivamente, 0,36 e 0,29, em indivíduos normais; 0,53 e 0,38, no grupo com DVO leve e moderado; 0,60 e 0,43, no grupo com DVO grave; 0,66 e 0,47, no grupo com DVO muito grave; 0,44 e 0,32, no grupo com DVR menos grave; e 0,45, e 0,39, no grupo com DVR mais grave.

Na Tabela 2, são mostradas as diferenças entre a PCI e o método de diluição de hélio para a CPT e o VR em valores absolutos e em percentual do previsto nos grupos estudados. A diferença na CPT nos grupos de pacientes com DVR ou espirometria normal variou de 0,61 L a 0,80 L (10,8% do previsto a 13,1% do previsto; $p > 0,05$). O VR nos mesmos grupos variou de

Tabela 1 – Características antropométricas, história tabágica e parâmetros funcionais de 169 indivíduos estratificados de acordo com o diagnóstico funcional pulmonar.

Variáveis	Diagnóstico funcional pulmonar					
	Normal	Distúrbio ventilatório obstrutivo			Distúrbio ventilatório restritivo	
		Leve/ moderado	Grave	Muito grave	Menos grave	Mais grave
	(n = 27)	(n = 29)	(n = 29)	(n = 35)	(n = 25)	(n = 24)
Idade, anos	46,40 ± 13,70 ^b	64,90 ± 8,88 ^a	70,10 ± 6,62 ^a	65,80 ± 8,78 ^a	47,30 ± 15,90 ^b	54,42 ± 21,36 ^b
Peso, kg	66,60 ± 16,13 ^a	71,20 ± 13,21 ^a	68,40 ± 12,95 ^a	66,60 ± 13,94 ^a	70,50 ± 9,90 ^a	66,53 ± 14,71 ^a
Estatura, cm	161,00 ± 11,28 ^a	161,00 ± 9,20 ^a	163,00 ± 8,63 ^a	166,00 ± 9,09 ^a	1,62 ± 6,69 ^a	1,63 ± 8,32 ^a
IMC, kg/m ²	25,50 ± 6,23 ^a	27,30 ± 4,46 ^a	25,70 ± 3,37 ^a	24,20 ± 4,03 ^a	27,10 ± 4,14 ^a	25,08 ± 5,16 ^a
Tempo de tabagismo, anos	5,89 ± 11,50 ^b	41,86 ± 12,01 ^a	44,86 ± 9,17 ^a	36,40 ± 12,56 ^a	10,60 ± 13,37 ^b	12,17 ± 17,57 ^b
Carga tabágica, anos-maço	1,27 ± 2,10 ^b	62,20 ± 37,35 ^a	59,00 ± 38,69 ^a	54,70 ± 35,34 ^a	12,30 ± 17,86 ^b	20,98 ± 43,25 ^b
CVF, L	3,55 ± 1,10 ^a	2,82 ± 0,81 ^b	2,30 ± 0,54 ^c	2,27 ± 0,57 ^c	2,20 ± 0,42 ^{cd}	1,89 ± 0,46 ^d
CVF, % previsto	98,32 ± 12,96 ^a	81,86 ± 13,76 ^b	67,70 ± 10,97 ^c	60,23 ± 11,58 ^c	62,07 ± 7,65 ^c	51,91 ± 6,81 ^d
VEF ₁ , L	3,06 ± 0,92 ^a	1,66 ± 0,51 ^b	1,14 ± 0,29 ^c	0,82 ± 0,19 ^d	1,96 ± 0,37 ^b	1,70 ± 0,43 ^b
VEF ₁ , % previsto	10,99 ± 12,92 ^a	63,19 ± 10,95 ^{bc}	42,41 ± 4,96 ^d	27,59 ± 4,97 ^c	67,34 ± 8,03 ^b	58,01 ± 9,43 ^c
VEF ₁ /CVF	85,35 ± 4,55 ^a	58,80 ± 6,60 ^b	49,85 ± 8,60 ^c	36,90 ± 7,92 ^d	89,61 ± 4,82 ^a	89,73 ± 5,13 ^a
DLCO, mL . min ⁻¹ . mmHg ⁻¹	23,67 ± 6,15 ^a	13,04 ± 4,32 ^b	10,39 ± 4,09 ^c	8,85 ± 3,47 ^d	11,03 ± 4,38 ^{cd}	9,71 ± 5,86 ^{cd}
DLCO, % previsto	86,42 ± 14,47 ^a	56,41 ± 15,31 ^b	46,27 ± 15,53 ^{bc}	36,25 ± 14,65 ^d	41,51 ± 13,22 ^{cd}	37,05 ± 17,50 ^{cd}
DLCO/VA	4,98 ± 0,61 ^a	2,85 ± 0,58 ^b	2,48 ± 0,89 ^{bc}	2,10 ± 0,80 ^c	3,68 ± 1,14 ^b	3,23 ± 1,49 ^b
DLCO/VA, % previsto	94,04 ± 24,12 ^a	66,27 ± 15,08 ^b	63,91 ± 24,25 ^{bc}	51,61 ± 21,04 ^c	71,66 ± 19,86 ^b	69,42 ± 27,20 ^b

IMC: índice de massa corpórea e VA: volume alveolar. Valores apresentados como média ± dp. Letras iguais significam ausência de diferença estatisticamente significativa, enquanto letras diferentes indicam diferenças significativas entre os grupos. *One-way* ANOVA com um fator (grupos); $p < 0,05$.

0,52 L a 0,75 L (30,8% do previsto a 43,4% do previsto; $p > 0,05$). No grupo de pacientes com DVO leve/moderado e grave, a diferença na CPT entre os dois métodos variou de 1,58 L a 2,00 L (30,5% do previsto a 38,2% do previsto; $p > 0,05$), e a diferença no VR variou de 1,46 L a 2,03 L (80,7% do previsto a 99,4% do previsto; $p > 0,05$). O grupo portador de DVO muito grave diferiu de todos os outros grupos analisados, apresentando as maiores diferenças entre os dois métodos tanto para CPT (3,09 L; 50,4% do previsto) quanto para VR (2,89 L; 139,5% do previsto).

As correlações entre VEF₁/CVF e as diferenças nos valores de CPT e VR medidos pelos dois métodos nos pacientes com espirometria normal, com DVO e com DVR são mostradas na Figura 2 (painéis A, B e C, respectivamente). As melhores correlações foram observadas no grupo de pacientes

com DVO ($r = -0,47$ para o $\Delta CPT_{\text{PCI-He}}$ em % do previsto e $r = -0,54$ para o $\Delta VR_{\text{PCI-He}}$ em % do previsto). Quando foram considerados os pacientes com espirometria normal e os pacientes com DVO num mesmo grupo, a correlação entre VEF₁ em % do previsto e $\Delta CPT_{\text{PCI-He}}$ em % do previsto aumentou para $r = -0,61$ ($p < 0,0001$) e, entre VEF₁ em % do previsto e $\Delta VR_{\text{PCI-He}}$ em % do previsto, a correlação também aumentou ($r = -0,640$; $p < 0,0001$).

A associação entre os valores da CPT_{PCI} e CPT_{He} foi estudada através do teste de correlação de Pearson. Quando considerados todos os indivíduos na análise ($n = 169$), foi observada uma correlação moderada e positiva entre os valores de CPT ($r = 0,71$; $p < 0,001$) e VR ($r = 0,62$; $p < 0,0001$) obtidos pelos dois métodos. No grupo com espirometria normal e no de portadores de DVR, os coeficientes de correlação entre os valores de

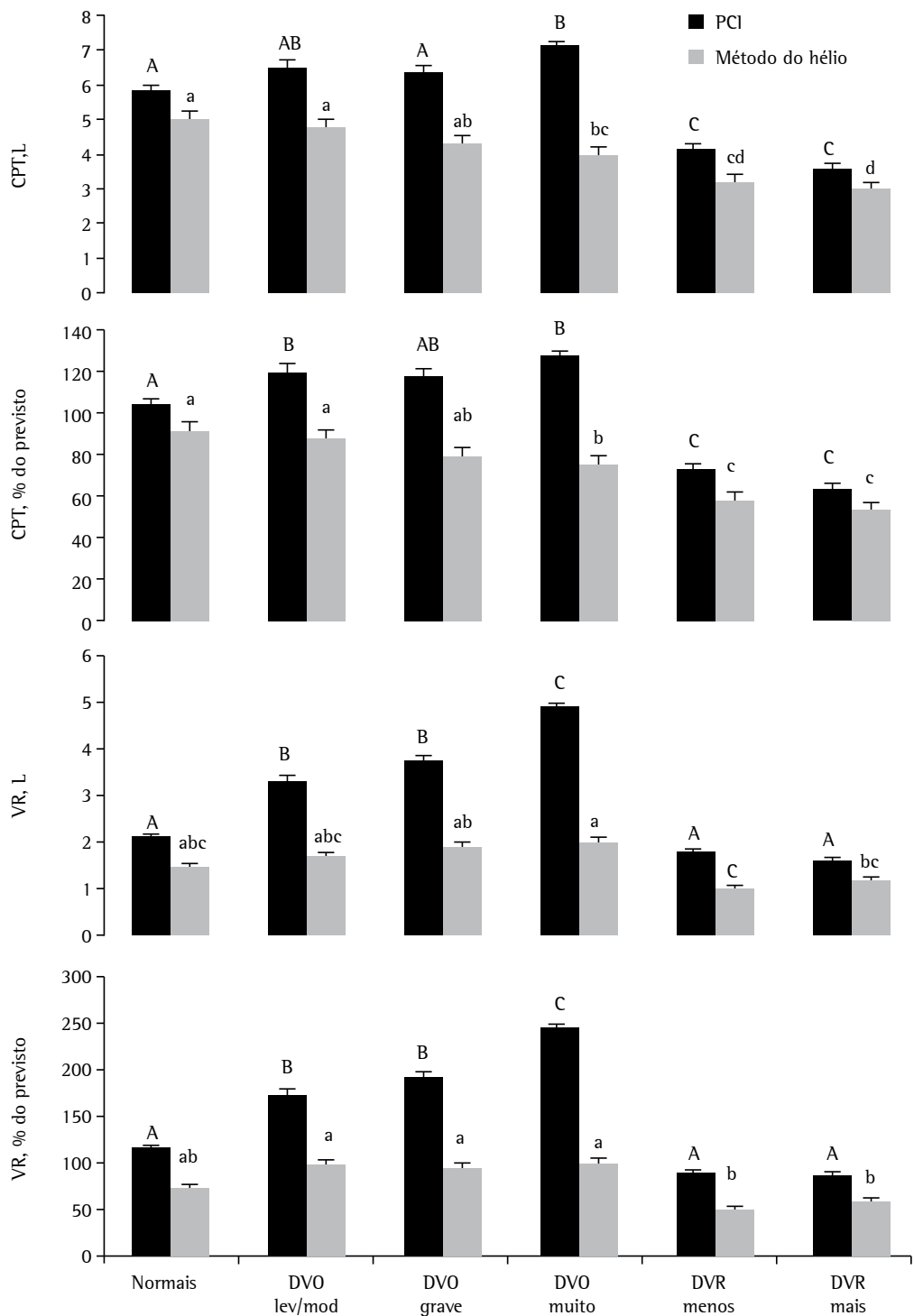


Figura 1 – Comparação das variáveis CPT e VR em valores absolutos e em percentual do previsto medidos pela pletismografia de corpo inteiro (PCI) e pelo método de diluição do hélio em respiração única nos diferentes grupos de pacientes, estratificados de acordo com o diagnóstico funcional pulmonar. Em todos os grupos, os valores obtidos pela PCI foram maiores que os valores obtidos pelo método do hélio ($p < 0,01$). DVO: distúrbio ventilatório obstrutivo; lev/mod: leve/moderado; e DVR: distúrbio ventilatório restritivo. Letras maiúsculas representam comparações entre os valores da PCI e letras minúsculas entre os do método do hélio. Letras iguais representam ausência de diferenças estatisticamente significativas. ANOVA com dois fatores (métodos e grupos); $p < 0,05$.

Tabela 2 – Diferenças entre resultados obtidos por pletismografia de corpo inteiro e método de diluição do hélio por respiração única para as variáveis CPT e VR em 169 indivíduos estratificados de acordo com o diagnóstico funcional pulmonar.

Variáveis	Diagnóstico funcional pulmonar					
	Normal (n = 27)	Distúrbio ventilatório obstrutivo			Distúrbio ventilatório restritivo	
		Leve/moderado (n = 29)	Grave (n = 29)	Muito grave (n = 35)	Menos grave (n = 25)	Mais grave (n = 24)
$\Delta CPT_{\text{PCI-He}}, \text{ L}$	0,74 (0,36-0,74) ^a	1,58 (1,27-2,25) ^b	2,00 (0,95-3,31) ^b	3,09 (2,25-4,01) ^c	0,80 (0,61- 1,04) ^a	0,61 (0,35-0,95) ^a
$\Delta CPT_{\text{PCI-He}}, \%$	13,12 (8,40-21,20) ^{ab}	30,50 (22,42-38,85) ^{bc}	38,30 (19,70-50,40) ^c	50,40 (40,13-65,90) ^d	16,13 (11,00-20,00) ^{ab}	10,85 (7,15-16,90) ^a
$\Delta VR_{\text{PCI-He}}, \text{ L}$	0,62 (0,13-0,92) ^a	1,46 (1,07-1,97) ^b	2,03 (0,84-2,83) ^b	2,89 (2,03-3,82) ^c	0,75 (0,49-0,93) ^a	0,52 (0,23-0,79) ^a
$\Delta VR_{\text{PCI-He}}, \%$	34,70 ^a (11,40-53,30)	80,70 (54,39-103,45) ^b	99,38 (53,20-137,15) ^b	139,50 (109,20-167,30) ^c	43,40 (28,60-56,35) ^a	30,80 (19,88-44,20) ^a

PCI: pletismografia de corpo inteiro; e He: método de diluição do hélio por respiração única. Dados apresentados como mediana do delta e intervalo interquartil 25-75%. Letras iguais significam ausência de diferença estatisticamente significante, enquanto letras diferentes indicam diferenças significativas entre os grupos. *One-way* ANOVA com um fator (grupos); $p < 0,05$.

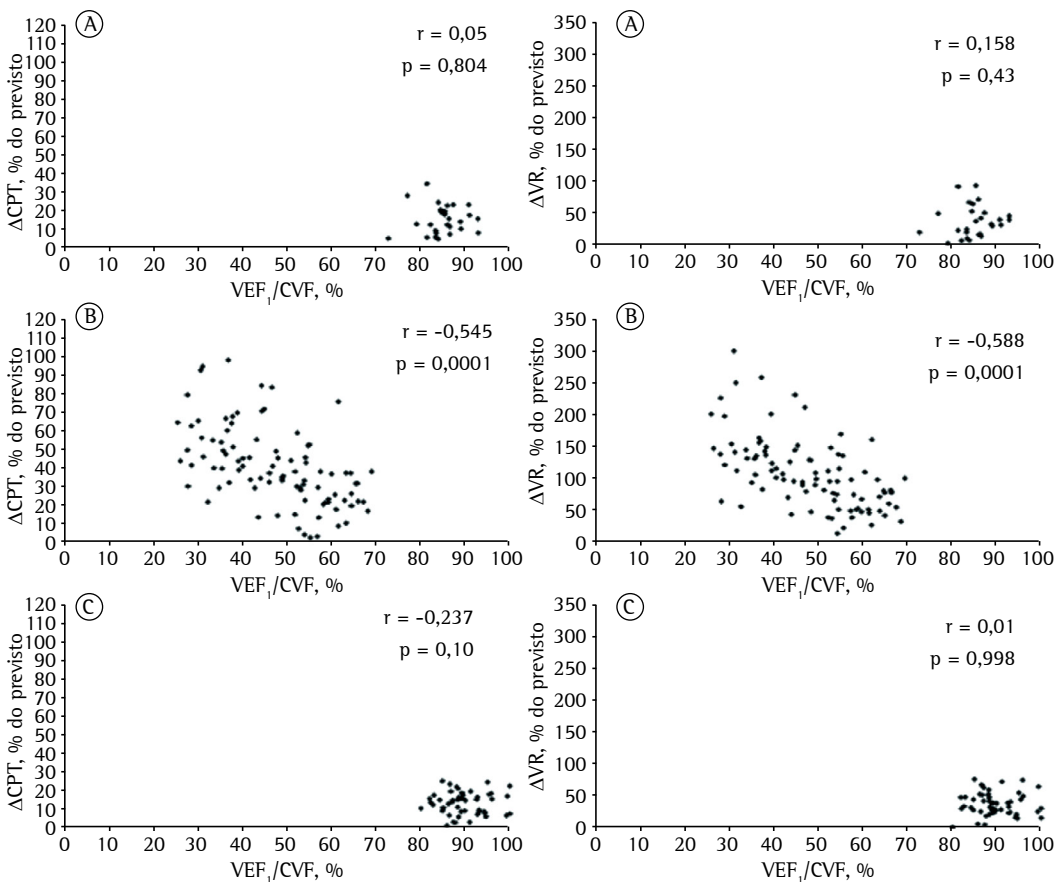


Figura 2 – Correlações entre as diferenças mensuradas por pletismografia de corpo inteiro e pelo método de diluição do hélio em respiração única das variáveis CPT (coluna da esquerda) e VR (coluna da direita) em função da relação VEF_1/CVF em % nos grupos de indivíduos com padrão ventilatório normal (A), padrão ventilatório obstrutivo (B) e padrão ventilatório restritivo (C).

CPT e VR mensurados pelas duas técnicas foram, respectivamente, de 0,92 e 0,51 ($p < 0,001$), enquanto, nos portadores de DVO, esses foram de, respectivamente, 0,55 e 0,36 ($p < 0,001$).

Adicionalmente, utilizamos o método gráfico de Bland e Altman para comparar os valores da CPT e do VR mensurados através dos dois métodos. Os dados são mostrados separadamente por grupos, de acordo com o diagnóstico funcional, na Figura 3. O grupo de portadores de DVR apresentou a menor diferença entre os métodos para ambas as variáveis; as maiores diferenças foram observadas nos pacientes com DVO e volumes pulmonares maiores.

A diferença da CPT mensurada pelos dois métodos, quando considerada toda a amostra ($n = 169$), se associou com a relação VEF_1 /

CVF ($r = -0,75$; $p < 0,001$), VEF_1 ($r = -0,51$; $p < 0,001$) e DLCO ($r = -0,39$; $p < 0,001$). Do mesmo modo, a diferença do VR entre os dois métodos se correlacionou com a relação VEF_1 /CVF ($r = -0,75$; $p < 0,0001$), VEF_1 ($r = -0,53$; $p < 0,0001$) e DLCO ($r = -0,41$; $p < 0,0001$). Não houve correlação significativa entre a diferença dos volumes pulmonares e a CVF ($p > 0,05$). O coeficiente de correlação entre os valores obtidos pelos dois métodos, quando considerados apenas os 93 pacientes com DVO, foi de 0,57 para a CPT ($p < 0,001$) e de 0,56 para o VR ($p < 0,001$). Para prever a CPT_{PCI} e o VR_{PCI} a partir da CPT_{He} e do VR_{He} nos pacientes com DVO, foi utilizada uma equação de regressão. Foram incluídos nos modelos a relação VEF_1 /CVF (%), VEF_1 (L) e DLCO ($mL \cdot min^{-1} \cdot mmHg^{-1}$). Na análise univariada para

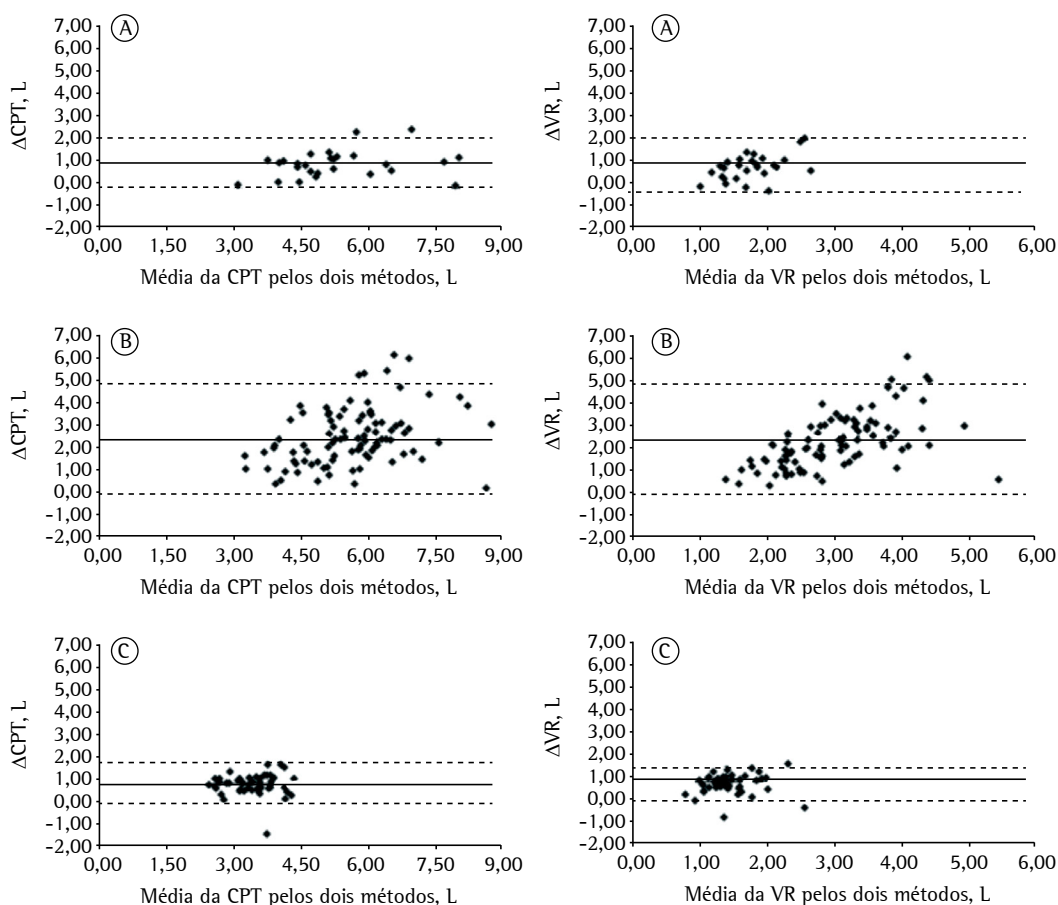


Figura 3 – Disposições gráficas de Bland e Altman entre as diferenças mensuradas por pletismografia de corpo inteiro e pelo método de diluição do hélio em respiração única das variáveis CPT (coluna da esquerda) e VR (coluna da direita) em função da média dos valores da CPT (coluna da esquerda) e do VR (coluna da direita), em L, obtidas pelos dois métodos nos grupos de indivíduos com padrão ventilatório normal (A), padrão ventilatório obstrutivo (B) e padrão ventilatório restritivo (C). A linha contínua indica a média dos valores, e as linhas tracejadas indicam o desvio-padrão ($\pm 1,96$).

ΔCPT_{PCI-He} , os coeficientes ajustados para VEF_1/CVF , VEF_1 e $DLCO$ foram de, respectivamente, $r^2 = 0,32$, $r^2 = 0,14$ e $r^2 = 0,07$ enquanto os coeficientes ajustados para ΔVR_{PCI-He} para as mesmas variáveis foram de, respectivamente, $r^2 = 0,30$, $r^2 = 0,14$ e $r^2 = 0,07$. Na análise multivariada, VEF_1 e $DLCO$ perderam a significância e foram excluídos dos modelos. A equação de regressão para prever a diferença da CPT entre os dois métodos nos pacientes com DVO foi a seguinte:

$$y = 5,264 - 0,060x$$

onde $y = \Delta CPT_{PCI-He}$ em L e $x = VEF_1/CVF$ em % ($r^2 = 0,33$; r^2 ajustado = 0,32)

A equação de regressão para prever a diferença do VR foi a seguinte:

$$Y = 4,862 - 0,055x$$

onde $Y = \Delta VR_{PCI-He}$ em L e $x = VEF_1/CVF$ em % ($r^2 = 0,31$; r^2 ajustado = 0,30).

Não foi possível elaborar uma equação para indivíduos normais e para aqueles com DVR.

Discussão

Nossos resultados demonstraram o seguinte:

1) os valores CPT_{PCI} e VR_{PCI} foram maiores do que CPT_{He} e VR_{He} , independentemente do diagnóstico funcional pulmonar; 2) a magnitude da diferença dos volumes pulmonares obtidos pelos dois métodos se associou com a relação VEF_1/CVF , aumentando progressivamente com o grau de obstrução ao fluxo aéreo; 3) os volumes pulmonares medidos por PCI podem ser estimados a partir dos valores obtidos pelo método de diluição do hélio por respiração única se realizada a correção para a obstrução ao fluxo aéreo.

Nosso estudo mostrou que o método da diluição do hélio por respiração única subestimou os volumes pulmonares em comparação com os da PCI em indivíduos normais ou com DVR. Valores comparáveis entre as duas técnicas⁽⁷⁾ ou uma diferença na CPT de 0,21 L em indivíduos com espirometria normal foram descritos previamente.⁽¹²⁾ Em outro estudo, a PCI superestimou o valor da CPT em relação ao método de diluição do hélio por respirações múltiplas em 0,47 L ou 7,2% em indivíduos normais.⁽¹⁹⁾

Nos pacientes com DVO, a diferença entre os volumes pulmonares determinados pelos dois métodos em nosso estudo variou proporcionalmente com o aumento da obstrução ao fluxo aéreo e do aprisionamento aéreo. Diversos estudos

compararam os volumes pulmonares obtidos por diferentes técnicas em pacientes com DVO. Garfield et al.⁽²⁰⁾ compararam a CPT mensurada por pletismografia e por TCAR de tórax em portadores de DPOC e observaram uma diferença de 1,12 L (17,3%). De modo semelhante, O'Donnell et al.⁽⁵⁾ demonstraram que, em indivíduos com DPOC, a PCI sistematicamente superestima os volumes pulmonares em relação ao método de diluição do hélio por respiração múltipla e à TC e que a discrepância é maior nos indivíduos com $VEF_1 < 30\%$ do previsto. Já em 815 homens com obstrução leve ao fluxo aéreo, o método de diluição do hélio por respiração única subestimou a CPT determinada por PCI em 0,75 L.⁽¹⁹⁾ Uma diferença de até 1,08 L na CPT foi descrita entre PCI e a técnica de diluição do hélio por respiração múltipla.^(5,19,21,22) Discrepâncias maiores na CPT de até 2,25 L foram observadas entre os dois métodos de diluição do hélio na presença de DVO.^(12,23)

As disparidades nos resultados dos diferentes estudos podem estar associadas com a causa do DVO, com os graus variados de obstrução ao fluxo aéreo e, principalmente, com os métodos usados para medir os volumes pulmonares. O método pletismográfico mede, além do volume ventilado, áreas pulmonares com aprisionamento de ar. De forma contrária, a técnica de diluição do hélio mensura apenas o ar que é ventilado. Nos pacientes com obstrução ao fluxo aéreo, há variações nas constantes de tempo e na distribuição da ventilação, e ocorre colapso precoce das vias aéreas na expiração, o que prejudica o esvaziamento pulmonar e causa aprisionamento aéreo. Essas anormalidades fisiológicas ajudam a explicar a diferença entre os valores obtidos pela PCI e pela técnica de diluição do hélio por respiração única ou múltipla em indivíduos com DVO.^(7,24)

Os dois métodos de diluição do hélio apresentam diferenças entre si na estimativa dos volumes pulmonares. A técnica por respiração única é uma técnica simples e rápida, que utiliza apenas uma manobra ventilatória e que é utilizada para determinar a $DLCO$.⁽²⁵⁾ Adicionalmente, a técnica por respiração única requer menor esforço por parte do paciente durante a realização da prova de função pulmonar.^(7,23,26) Diferentemente, no método da diluição do hélio por respirações múltiplas, o tempo do teste é maior, permitindo uma distribuição mais adequada do gás inalado

de forma que esse fique em equilíbrio com o ar alveolar.^(7,26) A comparação entre as duas técnicas mostrou que as mesmas fornecem resultados comparáveis em indivíduos sem obstrução ao fluxo aéreo, mas apresentam discrepância de até 34% nos pacientes com maior grau de obstrução.^(7,12,19)

Um dos recursos estatísticos que usamos para comparar os achados da PCI e do método de diluição do hélio por respiração única foi o teste de correlação linear. Esse teste mostrou uma correlação de 0,92 nos indivíduos com espirometria normal ou com padrão restritivo e de 0,55 nos pacientes com padrão obstrutivo. Uma correlação de 0,98 entre a CPT obtida pelos dois métodos em 32 indivíduos normais e de 0,70 em pacientes com DVO havia sido relatada previamente.⁽²⁷⁾ Entretanto, em nosso estudo, a análise dos volumes obtidos pelas duas técnicas através do método gráfico de Bland e Altman⁽¹⁸⁾ mostrou que, apesar da correlação forte entre as duas medidas nos indivíduos com espirometria normal, houve uma discordância entre os dois métodos nesse grupo de pacientes. A concordância entre as duas técnicas de determinação dos volumes pulmonares foi melhor no grupo de pacientes com DVR, se traduzindo por um IC95% mais estreito e uma maior concentração dos dados em torno da média. Contrariamente, no grupo de pacientes com DVO, a discrepância tornou-se mais acentuada, principalmente nos pacientes com grandes volumes pulmonares. As limitações da correlação linear para avaliar o desempenho de duas técnicas que mensuram a mesma variável foram descritas previamente, assim como as vantagens do uso do método gráfico de Bland e Altman nessa situação.⁽²²⁾

Uma contribuição importante do nosso estudo são as equações de regressão linear que permitem estimar os valores de CPT e VR correspondentes ao método pletismográfico a partir dos valores obtidos pela técnica da diluição do hélio por respiração única corrigidos para o grau de obstrução ao fluxo aéreo. Essas equações podem ser utilizadas na prática assistencial em situações e locais nos quais somente a espirometria e a difusão pulmonar estejam disponíveis. Equações semelhantes para a CPT com correção para o grau de obstrução ao fluxo aéreo foram descritas anteriormente⁽⁷⁾; entretanto, o padrão ouro utilizado foi a técnica de diluição do hélio por respiração múltipla e não a PCI. Ressaltamos que, conforme os coeficientes de determinação das equações de regressão obtidas

no nosso estudo, grande parte da diferença entre os métodos permanece inexplicada.

Uma das limitações de nosso estudo é o caráter retrospectivo do mesmo. A nossa casuística de pacientes com DVO leve foi muito pequena, refletindo o perfil de pacientes atendidos em um hospital universitário de referência. Do mesmo modo, não foi possível incluir um maior número de pacientes com DVR grave, o que limitou a estratificação dos pacientes com doença restritiva. Ainda, o VR_{He} foi obtido através da subtração $CPT_{He} - CVF$; o uso da CVF, ao invés da CV lenta, pode ter contribuído para uma maior falta de acurácia no método, especialmente nos pacientes com DVO. Adicionalmente, é necessário validar as equações de predição com outras populações de pacientes para aumentar a validade externa do estudo.

Em conclusão, nosso estudo demonstrou que o método pletismográfico apresentou valores maiores tanto para a CPT como para o VR em comparação com o método de diluição do hélio por respiração única em indivíduos normais e em pacientes com DVR e DVO. As maiores discrepâncias entre os dois métodos de determinação de volumes pulmonares foram observadas no grupo de pacientes com DVO por DPOC, estando a magnitude da diferença diretamente associada à obstrução do fluxo aéreo. As equações de regressão linear descritas no presente estudo permitem que os valores de CPT e VR, obtidos através da técnica de diluição do hélio por respiração única, sejam ajustados para o fluxo aéreo, predizendo os valores dos volumes pulmonares que seriam obtidos pela PCI. Desse modo, a técnica relativamente simples, mais rápida e mais disponível da diluição do hélio por respiração única, empregada no contexto da determinação da capacidade de difusão pulmonar, tem seu potencial de uso expandido. Entretanto, estudos adicionais são necessários para validar as equações antes que as mesmas sejam utilizadas na prática clínica.

Referências

1. Martinez FJ, de Oca MM, Whyte RI, Stetz J, Gay SE, Celli BR. Lung-volume reduction improves dyspnea, dynamic hyperinflation, and respiratory muscle function. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;155(6):1984-90. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrcm.155.6.9196106> PMID:9196106
2. Casanova C, Cote C, de Torres JP, Aguirre-Jaime A, Marin JM, Pinto-Plata V, et al. Inspiratory-to-total lung capacity ratio predicts mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care*

- Med. 2005;171(6):591-7. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200407-8670C> PMID:15591470
3. Menna Barreto SS. Volumes pulmonares. *J Pneumol.* 2002;28(Suppl3):S83-S94.
 4. Cazzola M, Rogliani P, Curradi G, Segreti A, Ciapri C, Pezzuto G, et al. A pilot comparison of helium dilution and plethysmographic lung volumes to assess the impact of a long-acting bronchodilator on lung hyperinflation in COPD. *Pulm Pharmacol Ther.* 2009;22(6):522-5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pupt.2009.05.005> PMID:19481169
 5. O'Donnell CR, Bankier AA, Stiebellehner L, Reilly JJ, Brown R, Loring SH. Comparison of plethysmographic and helium dilution lung volumes: which is best for COPD? *Chest.* 2010;137(5):1108-15. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.09-1504> PMID:20022972 PMCID:PMC2862399
 6. Pappas GP, Brodtkin CA, Sheppard L, Balmes J, Horike M, Barnhart S. The validity of radiographic estimation of total lung capacity in patients with respiratory disease. *Chest.* 1998;114(2):513-20. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.114.2.513> PMID:9726739
 7. Punjabi NM, Shade D, Wise RA. Correction of single-breath helium lung volumes in patients with airflow obstruction. *Chest.* 1998;114(3):907-18. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.114.3.907> PMID:9743183
 8. Wanger J, Clausen JL, Coates A, Pedersen OF, Brusasco V, Burgos F, et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur Respir J.* 2005;26(3):511-22. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.05.00035005> PMID:16135736
 9. Menna Barreto SS, Cavalazzi AC. Determinação dos volumes pulmonares: métodos de mensuração dos volumes pulmonares. *J Pneumol.* 2002;28(Suppl3):S95-S100.
 10. Crapo RA. Pulmonary function testing. In: Baum GL, Crapo JD, GlassRoth J, Karlinsky JB, Celli BR. *Textbook of Pulmonary Disease.* Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998. p. 199-218.
 11. Kilburn KH, Miller A, Warshaw RH. Measuring lung volumes in advanced asbestosis: comparability of plethysmographic and radiographic versus helium rebreathing and single breath methods. *Respir Med.* 1993;87(2):115-20. [http://dx.doi.org/10.1016/0954-6111\(93\)90138-P](http://dx.doi.org/10.1016/0954-6111(93)90138-P)
 12. Milite F, Lederer DJ, Weingarten JA, Fani P, Mooney AM, Basner RC. Quantification of single-breath underestimation of lung volume in emphysema. *Respir Physiol Neurobiol.* 2009;165(2-3):215-20. <http://dx.doi.org/10.1016/j.resp.2008.12.009> PMID:19150417 PMCID:PMC2759678
 13. Pereira CA, Sato T, Rodrigues SC. New reference values for forced spirometry in white adults in Brazil. *J Bras Pneumol.* 2007;33(4):397-406. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132007000400008> PMID:17982531
 14. Crapo RO, Morris AH. Standardized single breath normal values for carbon monoxide diffusing capacity. *Am Rev Respir Dis.* 1981;123(2):185-9. PMID:7235357
 15. Crapo RO, Morris AH, Clayton PD, Nixon CR. Lung volumes in healthy nonsmoking adults. *Bull Eur Physiopathol Respir.* 1982;18(3):419-25. PMID:7074238
 16. 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> PMID:22878278
 17. 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> PMID:16264058
 18. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet.* 1986;1(8476):307-10. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(86\)90837-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(86)90837-8)
 19. Cliff IJ, Evans AH, Pantin CF, Baldwin DR. Comparison of two new methods for the measurement of lung volumes with two standard methods. *Thorax.* 1999;54(4):329-33. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.54.4.329> PMID:10092694 PMCID:PMC1745479
 20. Garfield JL, Marchetti N, Gaughan JP, Steiner RM, Criner GJ. Total lung capacity by plethysmography and high-resolution computed tomography in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2012;7:119-26. <http://dx.doi.org/10.2147/COPD.S26419> PMID:22399851 PMCID:PMC3292389
 21. Schünemann HJ, Dmochowski J, Campbell LA, Grant BJ. A novel approach for quality control of total lung capacity in the clinical pulmonary function laboratory: a study in a veteran population. *Respirology.* 2003;8(3):365-70. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1440-1843.2003.00487.x> PMID:12911832
 22. Spence DP, Kelly YJ, Ahmed J, Calverley PM, Pearson MG. Critical evaluation of computerised x ray planimetry for the measurement of lung volumes. *Thorax.* 1995;50(4):383-6. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.50.4.383> PMID:7785011 PMCID:PMC474286
 23. Roberts CM, MacRae KD, Seed WA. Multi-breath and single breath helium dilution lung volumes as a test of airway obstruction. *Eur Respir J.* 1990;3(5):515-20. PMID:2376248
 24. Dykstra BJ, Scanlon PD, Kester MM, Beck KC, Enright PL. Lung volumes in 4,774 patients with obstructive lung disease. *Chest.* 1999;115(1):68-74. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.115.1.68> PMID:9925064
 25. Garcia-Rio F, Dorgham A, Galera R, Casitas R, Martinez E, Alvarez-Sala R, et al. Prediction equations for single-breath diffusing capacity in subjects aged 65 to 85 years. *Chest.* 2012;142(1):175-84. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.11-2021> PMID:22194584
 26. Brugman TM, Morris JF, Temple WP. Comparison of lung volume measurements by single breath helium and multiple breath nitrogen equilibration methods in normal subjects and COPD patients. *Respiration.* 1986;49(1):52-60. <http://dx.doi.org/10.1159/000194859> PMID:3513268
 27. Mitchell MM, Renzetti AD Jr. Evaluation of a single-breath method of measuring total lung capacity. *Am Rev Respir Dis.* 1968;97(4):571-80. PMID:5644321

Sobre os autores

Patrícia Chaves Coertjens

Professora Assistente II. Universidade Federal do Piauí, Parnaíba (PI) Brasil.

Marli Maria Knorst

Professora Associada. Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul; e Médica. Serviço de Pneumologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.

Anelise Dumke

Professora Adjunta I. Curso de Fisioterapia, Universidade Federal do Pampa, Uruguaiana (RS) Brasil.

Adriane Schmidt Pasqualoto

Professora Adjunta. Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria (RS) Brasil.

João Riboldi

Professor Titular. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS) Brasil.

Sérgio Saldanha Menna Barreto

Médico Assistente. Hospital de Clínicas de Porto Alegre; e Professor Titular. Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS) Brasil.

Barium swallow study in routine clinical practice: a prospective study in patients with chronic cough^{*,**}

Estudo radiográfico com ingestão de bário na rotina clínica:
um estudo prospectivo em pacientes com tosse crônica

Carlos Shuler Nin, Edson Marchiori, Klaus Loureiro Irion, Artur de Oliveira Paludo,
Giordano Rafael Tronco Alves, Daniela Reis Hochhegger, Bruno Hochhegger

Abstract

Objective: To assess the routine use of barium swallow study in patients with chronic cough. **Methods:** Between October of 2011 and March of 2012, 95 consecutive patients submitted to chest X-ray due to chronic cough (duration > 8 weeks) were included in the study. For study purposes, additional images were obtained immediately after the oral administration of 5 mL of a 5% barium sulfate suspension. Two radiologists systematically evaluated all of the images in order to identify any pathological changes. Fisher's exact test and the chi-square test for categorical data were used in the comparisons. **Results:** The images taken immediately after barium swallow revealed significant pathological conditions that were potentially related to chronic cough in 12 (12.6%) of the 95 patients. These conditions, which included diaphragmatic hiatal hernia, esophageal neoplasm, achalasia, esophageal diverticulum, and abnormal esophageal dilatation, were not detected on the images taken without contrast. After appropriate treatment, the symptoms disappeared in 11 (91.6%) of the patients, whereas the treatment was ineffective in 1 (8.4%). We observed no complications related to barium swallow, such as contrast aspiration. **Conclusions:** Barium swallow improved the detection of significant radiographic findings related to chronic cough in 11.5% of patients. These initial findings suggest that the routine use of barium swallow can significantly increase the sensitivity of chest X-rays in the detection of chronic cough-related etiologies.

Keywords: Barium sulfate; Cough; Contrast media; Radiography, thoracic.

Resumo

Objetivo: Investigar o uso rotineiro do estudo radiográfico com ingestão de bário em pacientes com tosse crônica. **Métodos:** Entre outubro de 2011 e março de 2012, 95 pacientes consecutivos submetidos a radiografia de tórax devido a tosse crônica (duração > 8 semanas) foram incluídos no estudo. Como propósito do estudo, radiografias de tórax adicionais foram obtidas imediatamente após a administração oral de 5 mL de uma suspensão de sulfato de bário a 5%. Dois radiologistas avaliaram todas as imagens de forma sistemática para identificar alterações patológicas. O teste exato de Fisher e o teste do qui-quadrado para dados categóricos foram utilizados nas comparações. **Resultados:** As imagens obtidas imediatamente após a ingestão de bário revelaram patologias significativas potencialmente relacionadas a tosse crônica em 12 (12,6%) dos 95 pacientes. Essas patologias, incluindo hérnia diafragmática, neoplasia de esôfago, acalasia, divertículo esofágico e dilatação anormal do esôfago, não foram detectadas nas imagens obtidas sem a administração do contraste. Após o tratamento adequado, os sintomas desapareceram em 11 pacientes (91,6%), enquanto o tratamento foi ineficaz em 1 (8,4%). Não foram observadas complicações relacionadas à ingestão de bário, como aspiração. **Conclusões:** A ingestão de bário melhorou a detecção de achados radiológicos significantes relacionados a tosse crônica em 11,5% dos pacientes. Esses resultados iniciais sugerem que a utilização rotineira da ingestão de bário aumenta significativamente a sensibilidade de radiografias de tórax na detecção de etiologias relacionadas a tosse crônica.

Descritores: Sulfato de bário; Tosse; Meios de contraste; Radiografia torácica.

*Study carried out in the Laboratory of Medical Imaging Research, Santa Casa Hospital Complex in Porto Alegre/Federal University of Health Sciences of Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil.

Correspondence to: Artur de Oliveira Paludo. Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Rua Sarmento Leite, 245, Moinhos de Vento, CEP 90050-170, Porto Alegre, RS, Brasil.

Tel. 55 51 3303-9000. Fax: 55 51 3303-8810. E-mail: arturpaludo@gmail.com

Financial support: None.

Submitted: 23 May 2013. Accepted, after review: 7 October 2013.

**A versão completa em português deste artigo está disponível em www.jornaldepneumologia.com.br

Introduction

Chest X-ray is performed widely as the first-choice imaging modality for the investigation of thoracic complaints.⁽¹⁾ The method is globally available and has been proven to be cost-effective in general practice.^(1,2) Frontal and lateral images are routinely acquired; however, some authors have contested the value of the lateral view in initial examinations, especially in patients under 40 years of age.⁽³⁾ Radiographic images provide a significant amount of valuable and sometimes vital information^(1,4) and thus have constituted the method of choice for the initial evaluation of patients for decades.

Barium sulfate is often used medically as a radiocontrast agent. It is prepared as an aqueous suspension and administered by enema or orally. Because it has a relatively high atomic number, its radiation absorption tends to be greater than that in other thoracic structures, providing better anatomic detail.⁽⁵⁾ Three types of barium studies can be performed, each requiring a different suspension preparation: barium swallow for the evaluation of the gastroesophageal junction, barium meal for the study of the antrum and duodenum, and barium follow-through for the assessment of the small bowel.⁽⁶⁾

The most common causes of chronic cough in adults are upper airway cough syndrome, asthma, and gastroesophageal reflux disease.^(7,8) The initial evaluation of a patient with chronic cough (duration > 8 weeks) typically includes a focused history, physical examination, and chest X-rays. These are firstly suggested in chronic cough because CT has a higher radiation dose exposure, higher costs, and a similar negative predictive value.^(7,8) To our knowledge, however, no study to date has investigated the benefits or drawbacks of the routine use of the barium swallow study in these patients. Therefore, the aim of our study was to assess the routine use of the barium swallow study in patients with chronic cough. We believe that the oral administration of barium enhances the evaluation not only of the esophagus and stomach but also of the heart chambers, great vessels, and airways.⁽⁹⁾

Methods

The institutional review board approved the study, which was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and Good Clinical

Practice guidelines (Protocol no. 221-12). All participants gave written informed consent before being included in the study. Between October of 2011 and March of 2012, 95 consecutive patients submitted to CXR due to chronic cough were included in the study. The inclusion criterion was a history of chronic cough with duration > 8 weeks. All the patients underwent clinical examination and posteroanterior and lateral chest X-rays without the use of the oral barium sulfate suspension. These images were included in the control group.

For study purposes, additional posteroanterior and lateral images were obtained immediately after the oral administration of 5 mL of a 5% barium sulfate suspension (Bariogel; Cristália, São Paulo, Brazil). These images were included in the study group. The patients underwent both procedures on the same day. All of the radiographic images were acquired using a computed radiography system (CR 3110 Kodak Ektascan Storage Phosphor Reader; Kodak, Rochester, NY, USA) at a tube voltage of 125 kV and 2.5 mAs. The radiation doses were 0.1 mSv per examination.

Two thoracic radiologists with 12 and 7 years of experience, respectively, systematically evaluated the radiographic images from both groups in order to identify any pathological changes using a medical image displaying software (Advantage Workstation 4.4; GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA). The radiologists, who were blinded to the history of the patients, were allowed to change the window width and level and to use pan and zoom functions. The images taken after the oral barium administration were also examined carefully for any complications related to the contrast agent. When consensus was not reached, a third radiologist was consulted. The images taken with barium swallow were evaluated 7 days after the assessment of the control images using the same parameters.

True positive results were defined as the images in the study group that revealed a significant pathological condition potentially related to the chronic cough that responded to the treatment of that condition. False positive results were defined as the images in the study group that revealed a significant pathological condition potentially related to the chronic cough that was unresponsive to the treatment of that condition. No patients were excluded from the study.

The analysis of the data collected was performed with the Statistical Analysis System, version 6 (SAS Institute, Cary, NC, USA). Fisher's exact test and the chi-square test for categorical data were used for the comparisons between the control and the study groups, and the level of significance was set at 5% ($p < 0.05$).

Results

The study sample comprised 95 patients, with a mean age of 51.4 years (range, 15-88 years). Among these, 31 (32.6%) were male and 64 (67.4%) were female. Of the 95 patients, 23 were current or former smokers, with a mean smoking history of 10 pack-years (range, 1-20 pack-years).

In 12 patients (12.6%), the images obtained with barium swallow revealed a significant pathological condition potentially related to chronic cough that was not detected on the images taken without contrast. These conditions included diaphragmatic hiatal hernia (confirmed by endoscopy), in 6 patients (5.2%; Figure 1); esophageal neoplasm, in 1 (1.1%; Figure 2); achalasia, in 2 (2.1%); esophageal diverticulum, in 2 (2.1%; Figure 3); and abnormal esophageal dilatation, in 1 (1.05%), which was probably achalasia but unproven by endoscopy. Tertiary esophageal contractions and one case of a retroesophageal right subclavian artery (dysphagia lusoria) were observed only on the images after barium administration but were not recorded as pathological conditions. According to the literature, the majority of patients with these findings have no clinical signs or symptoms.⁽⁸⁻¹⁰⁾ None of these patients were diagnosed with cancer or lung infection.

Among the 95 patients, a final diagnosis of pulmonary tuberculosis was made in 5. The radiographic findings in these patients were not affected by barium swallow.

Patients with diaphragmatic hiatal hernias received antireflux therapy (omeprazole, antacid, and changes in lifestyle). Surgery was performed in the patients with esophageal neoplasm, achalasia, and esophageal diverticulum. The patient with abnormal esophageal dilatations also underwent surgical treatment. After appropriate treatment, the symptoms disappeared in 11 (91.6%) of the 12 patients (Table 1). Antireflux therapy was ineffective in 1 patient with an esophageal hiatal hernia. In the cohort of 12 patients with a significant pathological condition detected with barium swallow, 4 were smokers, with a mean smoking history of 7 pack-years (range, 3-15 pack-years). Among the patients diagnosed with hiatal hernia on the X-ray, 1 had reflux-related symptoms and was part of the group in which antireflux therapy was effective. In addition, 1 patient diagnosed with achalasia retrospectively presented with dysphagia. The other 10 patients reported only chronic cough as a symptom. All of the comparisons in the study were statistically significant ($p < 0.05$).

No complications related to barium swallow, such as contrast aspiration, were observed. In addition, the procedure had no effect on the quality of the images.

Discussion

Chronic cough is a very common and nonspecific symptom of almost all chronic respiratory (and some non-respiratory) conditions.^(7,8) Clinical assessment, spirometry, and

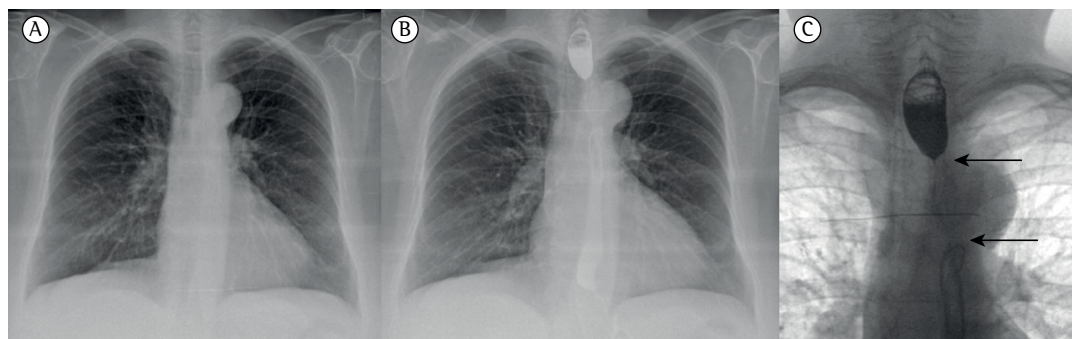


Figure 1 – Chest X-rays of a 61-year-old woman with a 3-month history of chronic cough. In A, posteroanterior chest X-ray showing no significant alterations. In B and C, respectively, posteroanterior and lateral chest X-rays taken after barium swallow and showing the gastroesophageal junction (black arrow) above the esophageal hiatus of the diaphragm, consistent with hiatal hernia.

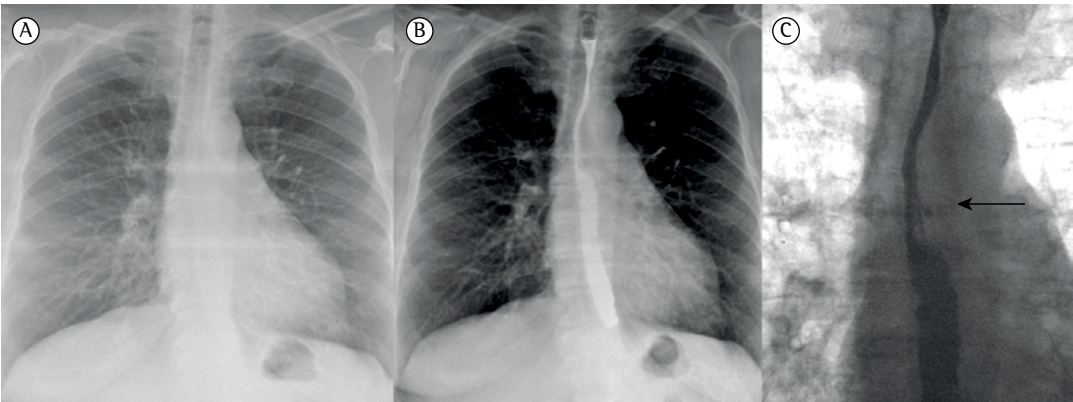


Figure 2 – Chest X-rays of a 65-year-old man with a 4-month history of chronic cough. In A, a posteroanterior chest X-ray showing no mediastinal alterations. In B and C, posteroanterior chest X-rays taken after barium swallow and showing an irregular area of narrowing (black arrows) that was subsequently diagnosed as esophageal cancer.

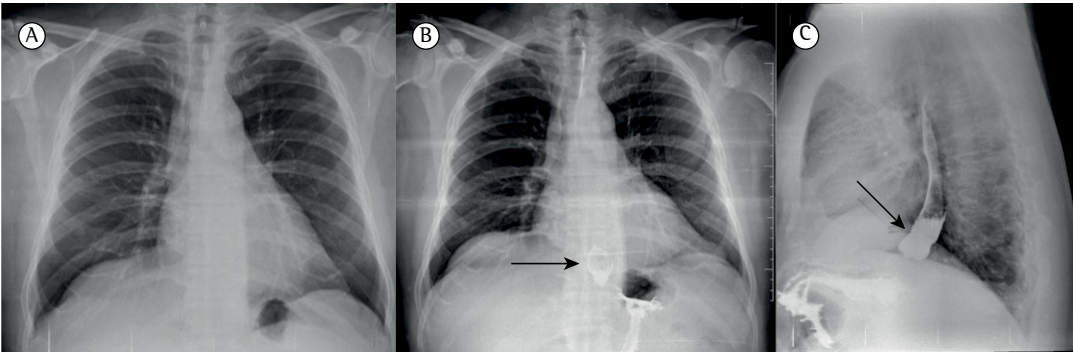


Figure 3 – Chest X-rays of a 47-year-old man with a 3-month history of chronic cough. In A, a posteroanterior chest X-ray showing no significant alterations. In B and C, chest X-rays taken after barium swallow and showing a diverticulum in the mid-esophagus (black arrow) that was diagnosed as a traction diverticulum caused by tubercular scarring in the perihilar lymph nodes.

Table 1 – Clinical characteristics of the 95 patients included in the study and diagnoses based on barium swallow studies.a

Characteristic	Result
Patients	95
Male gender	31 (32.6)
Smokers	23 (24.2)
Age, years	52.4 (15-88) ^b
Diagnosis	11 (11.5)
Diaphragmatic hiatal hernia	6 (5.2)
Achalasia	2 (2.1)
Esophageal diverticulum	2 (2.1)
Abnormal esophageal dilatation	1 (1.1)
Esophageal neoplasia	1 (1.1)

^aValues expressed as n (%) of patients, except where otherwise indicated. ^bValue expressed as median (range).

chest X-rays can readily detect various recognizable causes of chronic cough, such as COPD, chronic bronchitis, lung cancer, foreign body aspiration,

pulmonary tuberculosis, sarcoidosis, idiopathic pulmonary fibrosis, and heart failure.^(7,8)

From the opposite perspective, an extensive list of conditions can be suspected or confirmed with simple chest X-rays.^(1,7) An evaluation of the respiratory system might reveal lung infiltration due to various pathologies, such as consolidations and neoplasms; parenchymal destruction; lymph node enlargement; pneumothorax; and pleural effusion. Cardiovascular imaging can reveal cardiomegaly, pericardial effusion, calcification foci causing atheromatosis, acute aortic syndromes, aneurysms, and congenital malformations. Bones, muscles, and breasts are also visible, enabling the diagnosis of numerous conditions, such as fractures, spinal diseases, and breast nodules. Groups of authors have indirectly reported that barium swallow studies enable the early diagnosis of various conditions, such as gastric and esophageal diseases,⁽¹⁰⁻¹⁹⁾ cardiovascular abnormalities,⁽²⁰⁻²³⁾ and even respiratory

conditions,^(24,25) suggesting that the routine use of this method is justified and beneficial.

Our literature review found no studies evaluating the use of barium swallow studies in patients with chronic cough. Therefore, the parameters used in the present study were selected on the basis of those used in previous studies,^(4,9,14,16,24,25) taking into consideration the major anatomic relationships between the esophagus and other thoracic structures.

Barium aspiration is always a concern in the general practice. It is a well described and benign complication of barium swallow, although it is known to have harmful effects in the lung parenchyma.⁽²⁶⁾ Fatal outcomes have been reported even after a low volume intake⁽²⁷⁾ and after the use of low-dose barium suspensions.^(27,28) Although no consensus has been reached on the effects of barium sulfate administration in bronchographic studies, most authors have argued that simultaneous gastric content aspiration plays a greater role in causing parenchymal tissue reaction than does barium aspiration. In our study, no complications of this or any other nature were observed, which was probably related to the small study sample.

When considering the routine utilization of barium sulfate as contrast, the potential risk for false-positive findings, which could lead to unnecessary further examinations or interventions, is an important concern. The potential increase of the dose with the addition of this routine method was negligible. Few publications have reported information about overlooked conditions, such as gastric carcinoma and diaphragmatic hernia, which represent the most likely pitfalls of barium studies; however, these issues are related primarily to the barium meal technique.⁽²⁹⁾ Since the X-ray is one of the most commonly performed imaging modalities, achieving greater sensitivity of the method and diagnostic accuracy for various diseases is perhaps a more important concern than is the potential risk for occasional false-positive diagnoses. In our study, only 1 patient (1.1% of the study sample) had a false-positive diagnosis of hiatal hernia, since the chronic cough symptoms did not resolve after the treatment. In the present study, the response to treatment was the standard of truth employed in order to identify true-positive and false-positive findings were.

Our study has some limitations. First, the specificity of the proposed method was determined

by the assumption that the lack of response to the treatment would mean that the chronic cough was motivated by another cause. In addition, we were unable to determine the sensitivity of the method. The diagnoses of esophageal cancer and esophageal diverticulum may represent a geographical bias, given the high incidence of tuberculosis (causing traction diverticula) and esophageal cancer in our region.⁽³⁰⁾

In conclusion, the use of barium swallow improved the detection of significant radiographic findings related to chronic cough in 11.5% of patients. These initial findings suggest that the routine use of barium swallow can significantly increase the sensitivity of a widely available imaging modality. No complications associated with the procedure, such as contrast aspiration, were identified. However, further studies with a larger sample are necessary for the assessment of complication risks, false-positive findings, and the cost-effectiveness of this method before its use in daily practice can be securely recommended.

References

1. Speets AM, van der Graaf Y, Hoes AW, Kalmijn S, Sachs AP, Rutten MJ, et al. Chest radiography in general practice: indications, diagnostic yield and consequences for patient management. *Br J Gen Pract.* 2006;56(529):574-8. PMID:16882374 PMCID:PMC1874520
2. Geitung JT, Skjaerstad LM, Göthlin JH. Clinical utility of chest roentgenograms. *Eur Radiol.* 1999;9(4):721-3. <http://dx.doi.org/10.1007/s003300050741> PMID:10354893
3. Eisenberg RL, Hedgcock MW, Williams EA, Lyden BJ, Akin JR, Gooding GA, et al. Optimum radiographic examination for consideration of compensation awards: I. General methodology and application to chest examination. *AJR Am J Roentgenol.* 1980;135(5):1065-9. <http://dx.doi.org/10.2214/ajr.135.5.1065> PMID:6778148
4. Gibbs JM, Chandrasekhar CA, Ferguson EC, Oldham SA. Lines and stripes: where did they go?--From conventional radiography to CT. *Radiographics.* 2007;27(1):33-48. <http://dx.doi.org/10.1148/rg.271065073> PMID:17234997
5. Wiberg N, Holleman AF, Wiberg E, editors. *Inorganic Chemistry.* San Diego: Academic Press; 2001. p. 1044-342.
6. Kupersmidt M, Varma D. Radiological tests in investigations of atypical chest pain. *Aust Fam Physician.* 2006;35(5):282-7. PMID:16680204
7. Pavord ID, Chung KF. Management of chronic cough. *Lancet.* 2008;371(9621):1375-84. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60596-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60596-6)
8. Jacomelli M, Souza R, Pedreira Júnior WL. Abordagem diagnóstica da tosse crônica em pacientes não-tabagistas. *J Pneumol.* 2003;29(6):413-20. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-35862003000600016>
9. Ugalde PA, Pereira ST, Araujo C. Correlative anatomy for the esophagus. *Thorac Surg Clin.* 2011;21(2):307-17, x. <http://dx.doi.org/10.1016/j.thorsurg.2010.12.007> PMID:21477780

10. Kahrilas PJ, Kim HC, Pandolfino JE. Approaches to the diagnosis and grading of hiatal hernia. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2008;22(4):601-16. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpg.2007.12.007> PMID:18656819 PMCID:PMC2548324
11. Il Brazilian guidelines for the management of chronic cough [Article in Portuguese]. *J Bras Pneumol.* 2006;32(Suppl 6):S403-46. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132006001000002> PMID:17420904
12. Kostic SV, Rice TW, Baker ME, Decamp MM, Murthy SC, Rybicki LA, et al. Timed barium esophagogram: A simple physiologic assessment for achalasia. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2000;120(5):935-43. <http://dx.doi.org/10.1067/jtc.2000.110463> PMID:11044320
13. Davies HA, Evans KT, Butler F, McKirdy H, Williams GT, Rhodes J. Diagnostic value of "bread-barium" swallow in patients with esophageal symptoms. *Dig Dis Sci.* 1983;28(12):1094-100. <http://dx.doi.org/10.1007/BF01295808> PMID:6653300
14. Campbell C, Levine MS, Rubesin SE, Laufer I, Redfern G, Katzka DA. Association between esophageal dysmotility and gastroesophageal reflux on barium studies. *Eur J Radiol.* 2006;59(1):88-92. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2006.02.002> PMID:16530370
15. Asghar M. Radiological investigation of dysphagia at D. H. Q. teaching hospital D. I. Khan. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2004;16(2):70-2. PMID:15455623
16. Levine MS, Rubesin SE, Ott DJ. Update on esophageal radiology. *AJR Am J Roentgenol.* 1990;155(5):933-41. <http://dx.doi.org/10.2214/ajr.155.5.2120962> PMID:2120962
17. Aly YA. Digital radiography in the evaluation of oesophageal motility disorders. *Clin Radiol.* 2000;55(7):561-8. <http://dx.doi.org/10.1053/crad.1999.0509> PMID:10924382
18. Thomas PS, Carré IJ. Findings on barium swallow in younger siblings of children with hiatal hernia (partial thoracic stomach). *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1991;12(2):174-7. <http://dx.doi.org/10.1097/00005176-199102000-00006> PMID:2051268
19. Soila P, Palmgren O, Thomander K. The value of barium filling of the oesophagus in radiophotography (rp) of the chest. *Acta Tuberc Pneumol Scand.* 1964;45:1-13. PMID:14209267
20. Tonkin IL, Elliott LP, Barger LM Jr. Concomitant axial cineangiography and barium esophagography in the evaluation of vascular rings. *Radiology.* 1980;135(1):69-76. PMID:7360983
21. Hogg K, Teece S. Best evidence topic report. The sensitivity of a normal chest radiograph in ruling out aortic dissection. *Emerg Med J.* 2004;21(2):199-200. PMID:14988349 PMCID:PMC1726310
22. Skinner LJ, Ryan S, Russell JD. Complete vascular ring detected by barium esophagography. *Ear Nose Throat J.* 2002;81(8):554-5. PMID:12199173
23. Burch M, Balaji S, Deanfield JE, Sullivan ID. Investigation of vascular compression of the trachea: the complementary roles of barium swallow and echocardiography. *Arch Dis Child.* 1993;68(2):171-6. <http://dx.doi.org/10.1136/adc.68.2.171> PMID:8481037 PMCID:PMC1029228
24. Gatewood OM, Vanhoutte JJ. The role of the barium swallow examination in evaluation of pediatric pneumonias. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med.* 1966;97(1):203-10. <http://dx.doi.org/10.2214/ajr.97.1.203>
25. Baghdassarian OM, Gatewood WM. Barium swallow in evaluation of chronic or recurrent pneumonias in infancy and childhood. *Md State Med J.* 1965;14:51-6. PMID:14258949
26. Varatharaj A, Roome C, Allsup S. Barium aspiration. *QJM.* 2012;105(9):903-4. <http://dx.doi.org/10.1093/qjmed/hcr146> PMID:21865311
27. Buschmann C, Schulz F, Tsokos M. Fatal aspiration of barium sulfate. *Forensic Sci Med Pathol.* 2011;7(1):63-4. <http://dx.doi.org/10.1007/s12024-010-9180-y> PMID:20607457
28. Chiu CY, Wong KS, Tsai MH. Massive aspiration of barium sulfate during an upper gastrointestinal examination in a child with dysphagia. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2005;69(4):541-4. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijporl.2004.11.008> PMID:15763294
29. Shindoh N, Nakagawa T, Ozaki Y, Kyogoku S, Sumi Y, Katayama H. Overlooked gastric carcinoma: pitfalls in upper gastrointestinal radiology. *Radiology.* 2000;217(2):409-14. <http://dx.doi.org/10.1148/radiology.217.2.r00oc29409> PMID:11058636
30. de Barros SG, Ghisolfi ES, Luz LP, Barlem GG, Vidal RM, Wolff FH, et al. High temperature "matê" infusion drinking in a population at risk for squamous cell carcinoma of the esophagus [Article in Portuguese]. *Arq Gastroenterol.* 2000;37(1):25-30. PMID:10962624

About the authors

Carlos Shuler Nin

Resident in Radiology. Santa Casa Hospital Complex in Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil.

Edson Marchiori

Associate Professor of Radiology, Federal University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil.

Klaus Loureiro Irion

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

Artur de Oliveira Paludo

Medical Student. Federal University of Health Sciences of Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil.

Giordano Rafael Tronco Alves

Medical Student. Federal University of Santa Maria, Santa Maria, Brazil.

Daniela Reis Hochhegger

Radiologist. Santa Casa Hospital Complex in Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil.

Bruno Hochhegger

Thoracic Radiologist. Santa Casa Hospital Complex in Porto Alegre; and Professor of Radiology, Federal University of Health Sciences of Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil.

Immunohistochemical and morphometric evaluation of COX-1 and COX-2 in the remodeled lung in idiopathic pulmonary fibrosis and systemic sclerosis*,**

Avaliação imuno-histoquímica e morfométrica de COX-1 e COX-2 no remodelamento pulmonar na fibrose pulmonar idiopática e na esclerose sistêmica

Edwin Roger Parra, Flavia Lin, Vanessa Martins, Maristela Peres Rangel, Vera Luiza Capelozzi

Abstract

Objective: To study the expression of COX-1 and COX-2 in the remodeled lung in systemic sclerosis (SSc) and idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) patients, correlating that expression with patient survival. **Methods:** We examined open lung biopsy specimens from 24 SSc patients and 30 IPF patients, using normal lung tissue as a control. The histological patterns included fibrotic nonspecific interstitial pneumonia (NSIP) in SSc patients and usual interstitial pneumonia (UIP) in IPF patients. We used immunohistochemistry and histomorphometry to evaluate the expression of COX-1 and COX-2 in alveolar septa, vessels, and bronchioles. We then correlated that expression with pulmonary function test results and evaluated its impact on patient survival. **Results:** The expression of COX-1 and COX-2 in alveolar septa was significantly higher in IPF-UIP and SSc-NSIP lung tissue than in the control tissue. No difference was found between IPF-UIP and SSc-NSIP tissue regarding COX-1 and COX-2 expression. Multivariate analysis based on the Cox regression model showed that the factors associated with a low risk of death were younger age, high DLCO/alveolar volume, IPF, and high COX-1 expression in alveolar septa, whereas those associated with a high risk of death were advanced age, low DLCO/alveolar volume, SSc (with NSIP), and low COX-1 expression in alveolar septa. **Conclusions:** Our findings suggest that strategies aimed at preventing low COX-1 synthesis will have a greater impact on SSc, whereas those aimed at preventing high COX-2 synthesis will have a greater impact on IPF. However, prospective randomized clinical trials are needed in order to confirm that.

Keywords: Scleroderma, systemic; Idiopathic pulmonary fibrosis; Inflammation; Survival rate.

Resumo

Objetivo: Estudar a expressão de COX-1 e COX-2 em áreas pulmonares remodeladas em pacientes com esclerose sistêmica (ES) ou fibrose pulmonar idiopática (FPI) e correlacioná-la com a sobrevida desses pacientes. **Métodos:** Examinamos espécimes de biópsia pulmonar a céu aberto de 24 pacientes com ES e de 30 pacientes com FPI, utilizando-se tecido pulmonar normal como controle. Os padrões histológicos incluíram pneumonia intersticial não específica (PINE) fibrótica em pacientes com ES e pneumonia intersticial usual (PIU) nos pacientes com FPI. Imuno-histoquímica e histomorfometria foram usadas para avaliar a expressão celular de COX-1 e COX-2 em septos alveolares, vasos e bronquíolos, sua correlação com provas de função pulmonar e seu impacto na sobrevida. **Resultados:** A expressão de COX-1 e COX-2 em septos alveolares foi significativamente maior em FPI-PIU e ES-PINE do que no tecido controle. Não houve diferença entre FPI-PIU e ES-PINE quanto à expressão de COX-1 e COX-2. A análise multivariada baseada no modelo de regressão de Cox mostrou que os fatores associados a baixo risco de morte foram ter idade menor, valores elevados de DLCO/volume alveolar, FPI, e alta expressão de COX-1 em septos alveolares, ao passo que os fatores associados a alto risco de morte foram ter idade maior, valores baixos de DLCO/volume alveolar, ES (com PINE) e baixa expressão de COX-1 em septos alveolares. **Conclusões:** Nossos resultados sugerem que estratégias de prevenção de baixa síntese de COX-1 terão maior impacto sobre a ES, ao passo que as de prevenção de alta síntese de COX-2 terão maior impacto sobre a FPI. Porém, são necessários ensaios clínicos randomizados prospectivos para confirmar essa hipótese.

Descritores: Escleroderma sistêmico; Fibrose pulmonar idiopática; Inflamação; Taxa de sobrevida.

*Study carried out in the Laboratory of Histomorphometry and Pulmonary Genetics, Department of Pathology, University of São Paulo School of Medicine, São Paulo, Brazil.

Correspondence to: Vera Luiza Capelozzi or Edwin Roger Parra. Laboratório de Histomorfometria e Genética Pulmonar, Departamento de Patologia, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Av. Dr. Arnaldo, 455, sala 1143, CEP 01246-903, São Paulo, SP, Brasil. Tel. 55 11 3066-7427. Fax: 55 11 5096-0761. E-mail: vcapelozzi@lim05.fm.usp.br or erparra20003@yahoo.com.br

Financial support: This study received financial support from the Brazilian *Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico* (CNPq, National Council for Scientific and Technological Development) and the *Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo* (FAPESP, São Paulo Research Foundation; Grant no. 2008/53022-3).

Submitted: 22 June 2013. Accepted, after review: 23 October 2013.

**A versão completa em português deste artigo está disponível em www.jornaldepneumologia.com.br

Introduction

Lung remodeling is a common end-stage sequela of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) and systemic sclerosis (SSc), resulting in disruption of lung architecture, leading to progressive respiratory failure.⁽¹⁻⁴⁾ Histologically, the remodeling process is characterized by diffuse chronic interstitial inflammation and increased fibroblast proliferation, as well as by increased extracellular matrix synthesis and collagen deposition.^(2,5,6) Therefore, modulation of inflammation, fibroblast proliferation, and collagen synthesis by effector mediators in IPF and SSc is very important. Despite the characterization of a variety of key participants, the mediators and mechanisms involved in the pathogenesis of IPF and SSc have yet to be fully defined, which might explain the limited number of therapeutic approaches, with little impact on long-term survival.^(7,8)

It is known that COX is the key enzyme in the conversion of arachidonic acid to prostaglandin E₂ (PGE₂), the precursor of a diverse family of bioactive lipid mediators including prostaglandins, thromboxane, and prostacyclin. It exists in two isoforms, namely COX-1 and COX-2. The former is constitutively expressed in most tissues and acts as a housekeeping enzyme regulating vascular homeostasis, protecting the gastric mucosa, and maintaining renal integrity,^(9,10) whereas the latter has lower levels of expression in most tissues but is inducible in response to growth factors, cytokines, and other proinflammatory molecules.⁽¹¹⁻¹³⁾

Regarding the proinflammatory and anti-inflammatory roles of COX-1 and COX-2, immunohistochemistry can be a useful tool to detect COX-1 and COX-2 in the remodeled lung in patients with SSc and IPF. Data on the assessment of COX-1 and COX-2 in the remodeled lung have previously been reported in serum^(14,15) and bronchoalveolar lavage fluid⁽¹⁶⁾ from patients with SSc, as well as in fibroblast cultures⁽⁴⁾ and biopsies^(17,18) from patients with IPF. However, the roles of COX-1 and COX-2 in the mechanisms involved in the remodeled lung in IPF and SSc patients are still unclear, and there has been uncertainty regarding the best way to detect COX-2. The aim of the present study was to study the expression of COX-1 and COX-2 in lung biopsy specimens (COX-1 and COX-2 expression being separately evaluated in alveolar septa, bronchioles, and vessels) and correlate it with patient survival.

Methods

Between January of 2002 and July of 2008, 24 consecutive patients with SSc and interstitial lung disease and 30 patients suspected of having IPF on the basis of HRCT findings were submitted to open lung biopsy at the University of São Paulo School of Medicine *Hospital das Clínicas*, located in the city of São Paulo, Brazil. All patients fulfilled the diagnostic criteria for SSc⁽¹⁹⁾ and IPF⁽¹⁾. Open lung biopsy was performed by formal thoracotomy, areas of honeycombing being avoided. All patients gave written informed consent, and the study was approved by the local research ethics committee (Protocol no. 0960/08).

We analyzed the clinical records of all patients. Disease duration was determined on the basis of the onset of the first symptom. Pulmonary function testing and HRCT were performed within up to 3 months before the biopsy. Pulmonary function testing included VC, FEV₁, FVC, FEV₁/FVC, TLC, RV, and DLCO. Physiological assessment was performed before open lung biopsy and before the initiation of treatment. All pulmonary function tests, including spirometry, determination of lung volumes, and measurement of DLCO, were performed on the same day. All spirometric tests were performed with a calibrated pneumotachograph (Medical Graphics Co., St. Paul, MN, USA), all values being expressed as a percentage of their respective predicted value, the reference values having been established by Pereira et al.⁽²⁰⁾ Lung volumes were measured with a whole-body plethysmograph (Medical Graphics Co.), all values being expressed as a percentage of the predicted values.⁽²¹⁾ Diffusing capacity was expressed as a percentage of the predicted values.⁽²²⁾ Diffusing capacity was expressed as a percentage of the predicted values.⁽²³⁾ All patients were followed regularly after treatment until death, blood and lung function tests being regularly performed. The primary endpoint was to evaluate the impact of COX-1 and COX-2 changes on survival and analyze differences between SSc and IPF. Table 1 shows the demographic data. As a control, normal lung tissue was obtained from 10 individuals (6 males and 4 females) whose median age was 46.6 ± 5.8 years and who had died suddenly of nonpulmonary causes.

Regarding open lung biopsy findings, usual interstitial pneumonia (UIP), the histological pattern of IPF, was characterized by patchy subpleural

Table 1 – Clinical data of the patients with systemic sclerosis and of those with idiopathic pulmonary fibrosis.^a

Variable	SSc patients	IPF patients
Number	24	30
Males/females	0/24	16/14
Age at biopsy, years	45.0 ± 9.0	64.7 ± 7.9
Spirometry		
FEV ₁ , % of predicted	70.50 ± 14.42	77.58 ± 20.06
FVC, % of predicted	65.00 ± 13.85	70.87 ± 16.88
FEV ₁ /FVC	107.96 ± 8.70	92.75 ± 18.55
TLC, % of predicted	81.00 ± 11.57	77.55 ± 20.32
RV, % of predicted	117.5 ± 35.52	98.21 ± 61.14
DLCO, % of predicted	66.86 ± 21.68	56.27 ± 23.18
DLCO/AV, % of predicted	77.76 ± 37.28	55.66 ± 31.62
Follow-up period, months	70.75 (96) ^b	46.32 (69) ^b
Patients censored for survival analysis at the last follow-up visit	19	15

SSc: systemic sclerosis; IPF: idiopathic pulmonary fibrosis; and AV: alveolar volume. ^aValues expressed as mean ± SD, except where otherwise indicated. ^bValues expressed as median (range).

and paraseptal distribution of parenchymal injury. Temporal heterogeneity was seen at low magnification, areas of normal lung parenchyma alternating with alveolar collapse, interstitial mononuclear infiltrates, septal fibromyxoid tissue (fibroblastic foci), and honeycomb lung.⁽²⁾ All of the patients with SSc had histological patterns consistent with fibrotic nonspecific interstitial pneumonia (NSIP), as defined by temporally homogeneous septal thickening and interstitial fibrosis.⁽¹⁹⁾

For immunohistochemistry analysis, a standard peroxidase technique was used (Harris's hematoxylin being used as the counterstain) in order to identify COX-1 and COX-2 expression in alveolar septa, bronchiolar walls, and vascular walls in normal lung tissue (the control tissue), in lung tissue showing the UIP pattern (the UIP tissue), and in lung tissue showing the NSIP pattern (the NSIP tissue). All antibodies used were biotinylated goat polyclonal antibodies. Anti-COX-1 and anti-COX-2 antibodies (Santa Cruz Biotechnology, Inc., Santa Cruz, CA, USA) were incubated with tissue sections at dilutions of 1:50 and 1:100, respectively. The Novolink Max Polymer amplification kit (Leica Biosystems Newcastle Ltd, Newcastle upon Tyne, UK) was used for signal amplification, and 3,3'-diaminobenzidine tetrahydrochloride (0.25 mg dissolved in 1 mL of 0.02% hydrogen peroxide) was used as a precipitating substrate for signal detection. The specificity of primary antibodies was confirmed by appropriate reagent controls (the primary antibody being omitted or nonimmune serum

being substituted for the primary antibody in the staining protocol), which revealed no staining.

Regarding histomorphometry, COX-1 expression and COX-2 expression were assessed by a point-counting technique in 50 and 30 fields in alveolar septa, bronchiolar walls, and vascular walls in the control tissue, in the UIP tissue, and in the NSIP tissue. The technique was performed with a 100-point grid (area, 187,500 μm⁽²¹⁾; magnification, ×400) attached to the microscope eyepiece.⁽²³⁾ At a magnification of ×400, the septal, bronchiolar, and vascular areas in each field were calculated on the basis of the number of points overlying connective tissue, as a proportion of the total grid area. Subsequently, the number of immunostained cells within the septal, bronchiolar, and vascular areas was counted. The areal fraction of immunostained cells represents the percentage ratio of the area of labeled cells in relationship to the total area covered by the grid in the eyepiece.

In order to assess interobserver variability, we compared the results obtained by two observers in 20% of the slides. The coefficient of variation for the interobserver error of the cell count was 5%.

Data are presented as mean ± SD and 95% CI. The Student's t-test for independent samples was used in order to test the relationship between continuous variables, and the residuals were examined to ensure that they were approximately normally distributed. The relationship between cellularity (as determined by immunostaining) and pulmonary function test results was evaluated by Pearson's correlation coefficient. For all cases, measured variable values were arranged

in ascending order and divided into two groups on the basis of the median value of each variable. For each variable, the groups were designated low degree and high degree, as follows: alveolar septal COX-1 (low degree, < 2.35%; high degree, 2.35%); vascular COX-1 (low degree, < 2.91%; high degree, 2.91%); bronchiolar COX-1 (low degree, < 2.88%; high degree, 2.88%); total COX-1 (low degree, < 2.77%; high degree, 2.77%); alveolar septal COX-2 (low degree, < 2.04%; high degree, 2.04%); vascular COX-2 (low degree, < 2.34%; high degree, 2.34%); bronchiolar COX-2 (low degree, < 2.34%; high degree, 2.34%); and total COX-2 (low degree, < 2.16%; high degree, 2.16%).

Overall survival analysis was performed in two steps. First, we performed a univariate analysis relating overall follow-up to each of the measured variables by means of the Kaplan-Meier method and then analyzed survival using the log-rank test. The variables that were found to be significant in the univariate analysis were included in the multivariate analysis based on the Cox proportional hazards regression model. A positive event was defined as any death caused by IPF or SSc. Deaths from causes other than IPF or SSc and living patients were included in the models as censored cases.

All statistical procedures were performed with the Statistical Package for the Social Sciences, version 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). For all tests, the significance level was set at 5%.

Results

Table 1 summarizes the clinical features of the patients with SSc (n = 24) and those of those with IPF (n = 30). Six of 17 SSc patients (35.29%) and 13 of 19 IPF patients (68.42%) had restrictive lung disease. Respiratory function test results were as follows: FVC < 80% in 18 (75%) of the 24 SSc patients and in 19 of 22 IPF patients (86.36%); TLC < 80% in 6 of 17 SSc patients (35.9%) and in 13 of 19 IPF patients (68.42%); DLCO < 80% in 12 of 15 SSc patients (80%) and in 8 of 9 IPF patients (88.88%); and DLCO/alveolar volume < 80% in 11 of 18 SSc patients (61.11%) and in 11 of 14 IPF patients (78.57%). A significant negative correlation was found between COX-2 expression in vessels and FVC ($r = -0.28$; $p = 0.05$), as well as between COX-2 expression in alveolar septa and DLCO ($r = -0.80$; $p = 0.009$).

Figure 1 shows alveolar septa, vessels, and bronchioles in the control tissue, in the NSIP tissue, and in the UIP tissue immunostained for COX-1 (in A, C, E, G, I, K, M, O, and Q) and COX-2 (in B, D, F, H, J, L, N, P, and R). The NSIP and UIP tissues differed from the control tissue in terms of the immunostaining intensity of epithelial cells, endothelial cells, myofibroblasts, and smooth muscle cells in the alveolar septa, vessels, and bronchioles.

Table 2 summarizes the morphometric results. The proportion of alveolar septal cells immunostained for COX-1 and COX-2 was significantly higher in the UIP and NSIP tissues than in the control tissue. In other words, high proportions of alveolar septal cells staining for COX-1 and COX-2 were associated with the UIP and NSIP patterns. As can be seen in the bar plots in Figure 1 (S and T) the relationship of COX-1 and COX-2 with IPF (the UIP pattern) was stronger than was that of COX-1 and COX-2 with SSc (the NSIP pattern). Although the proportion of bronchiolar cells immunostained for COX-2 was lower in the NSIP and UIP tissues than in the control tissue (Figure 1W), the difference was not statistically significant. In addition, although the proportion of bronchiolar cells immunostained for COX-1 was higher in the UIP and NSIP tissues than in the control tissue (Figure 1W), the difference was not significant. No differences were found among the tissues in terms of the COX-1 or COX-2 immunostaining, for vessels or for the total parenchyma (Table 2).

A preliminary analysis of the Kaplan-Meier survival curves showed that survival was better in the patients with SSc (the fibrotic NSIP pattern) and COX-2 expression > 2.25% (median survival, 70.75 months) than in those with IPF (the UIP pattern) and COX-2 expression < 2.25% (median survival, 46.32 months; Figure 2). Therefore, we coded the fibrotic NSIP pattern as a single dummy variable with a value of 1 and the UIP pattern with a value of 2. The results of the multivariate analysis based on the Cox proportional hazards regression model are shown in Table 3. After controlling for age, pulmonary function test results, the UIP pattern, and the fibrotic NSIP pattern, we found that only two variables were significantly associated with survival time: the fibrotic NSIP pattern and alveolar septal COX-2 ($p = 0.02$). Once these two variables were accounted for, none of the others were related

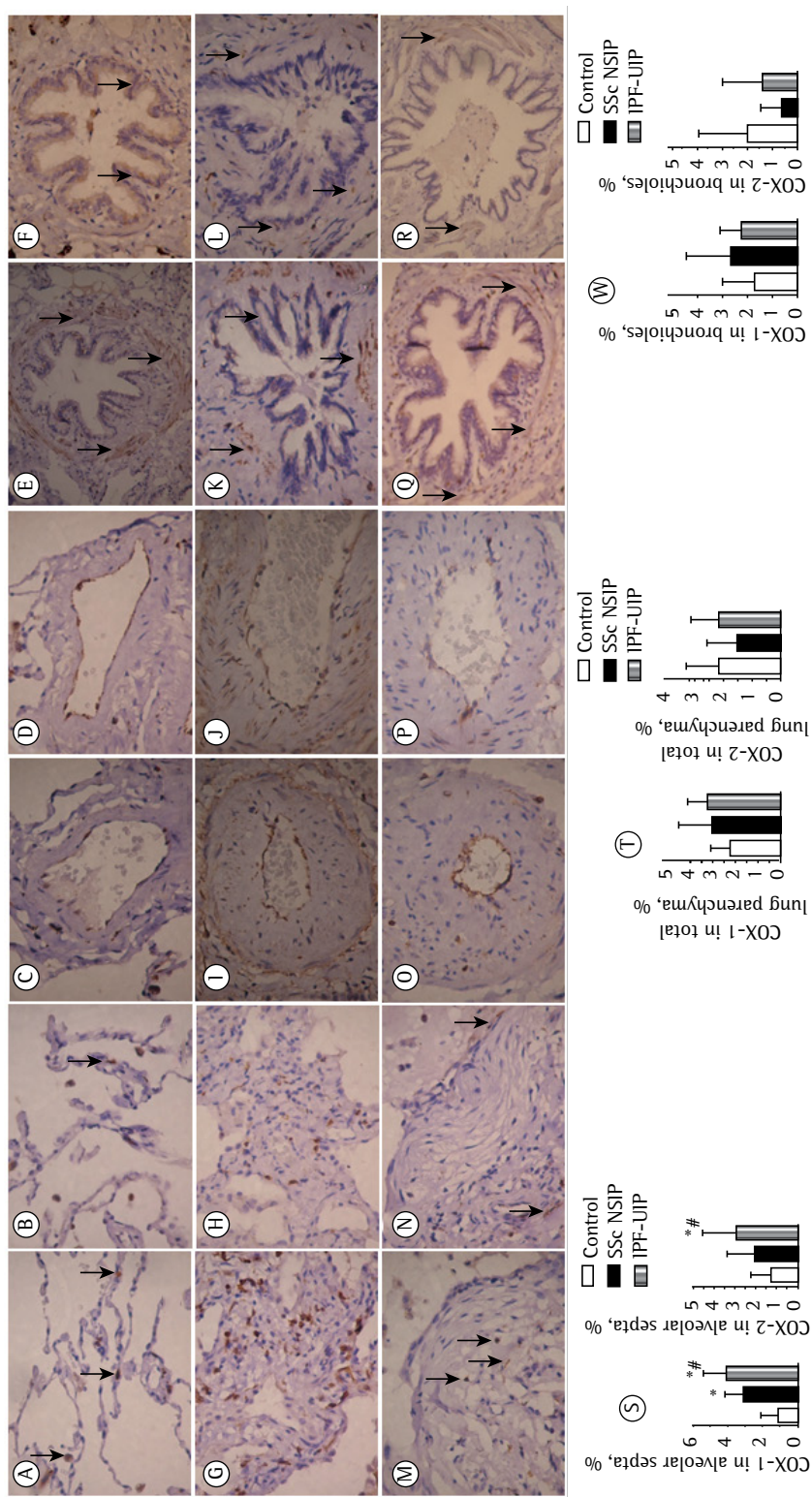


Figure 1 – Cellular expression of COX-1 and COX-2 in alveolar septa, intrapulmonary vessels, and bronchioles in normal lung tissue (control tissue); in lung tissue obtained from patients with systemic sclerosis (SSc) and showing fibrotic nonspecific interstitial pneumonia (NSIP); and in lung tissue obtained from patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) and showing usual interstitial pneumonia (UIP). The intensity of COX-1 immunostaining of epithelial cells, endothelial cells, myofibroblasts, and smooth muscle cells in SSc-NSIP and IPF-UIP tissue alveolar septa (G and M, respectively), vessels (I and O, respectively), and bronchioles (K and Q, respectively) was higher than was that of COX-1 immunostaining of those cells in control tissue alveolar septa (A), vessels (C), and bronchioles (E). Likewise, the intensity of COX-2 immunostaining of those cells in SSc-NSIP and IPF-UIP tissue alveolar septa (H and N, respectively), vessels (J and P, respectively), and bronchioles (L and R, respectively) was higher than was that of COX-2 immunostaining of those cells in control tissue alveolar septa (B), vessels (D), and bronchioles (F). The bar plots show the quantification of COX-1 and COX-2 immunostaining of cells in alveolar septa (S), total lung parenchyma (T), and bronchioles (W) in the control tissue, in the SSc-NSIP tissue, and in the IPF-UIP tissue (immunohistochemical staining; magnification, x400).

Table 2 – Morphometric results in normal lung tissue (control tissue), in lung tissue showing the usual interstitial pneumonia pattern (from patients with idiopathic pulmonary fibrosis), and in lung tissue showing the nonspecific interstitial pneumonia pattern (from patients with systemic sclerosis).^a

Variable	Control	IPF-UIP	SSc-NSIP
COX-1			
Septal	1.14 ± 0.94*	4.09 ± 1.33*	2.74 ± 0.98
Vascular	3.55 ± 1.20	2.71 ± 1.33	2.13 ± 0.90
Bronchiolar	1.70 ± 1.38	2.20 ± 0.92	1.70 ± 0.62
Total	2.20 ± 1.27	3.20 ± 0.86	2.20 ± 0.59
COX-2			
Septal	1.55 ± 1.26*	2.90 ± 1.68*	1.82 ± 1.18
Vascular	2.88 ± 2.02	2.42 ± 1.25	1.80 ± 1.65
Bronchiolar	1.95 ± 1.90	2.10 ± 3.40	0.34 ± 0.38
Total	2.18 ± 1.15	2.17 ± 0.98	1.16 ± 0.66

IPF-UIP: idiopathic pulmonary fibrosis (with the usual interstitial pneumonia pattern); and SSc-NSPI: systemic sclerosis (with the nonspecific interstitial pneumonia pattern). ^aThe values presented correspond to the percentage ratio of the area of labeled cells in relationship to the total area covered by the grid in the eyepiece. Results obtained by one-way ANOVA and post hoc analysis with the Bonferroni test for multiple comparisons (control, IPF-UIP, and SSc-NSPI) and the Student's t-test for between-group comparisons. The level of significance was set at 0.05. *Statistically significant difference between groups.

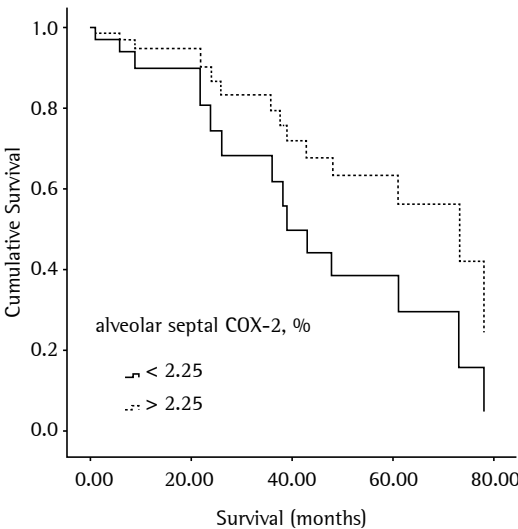


Figure 2 – Cox regression plots for risk of death risk versus duration of follow-up (in months) in young patients with low DLCO/alveolar volume, systemic sclerosis (and a histological pattern of cellular nonspecific interstitial pneumonia), high-degree total COX-1, and low-degree alveolar septal COX-2. The top curve represents the group of patients with systemic sclerosis and cellular nonspecific interstitial pneumonia. The bottom curve represents two groups of patients: those with systemic sclerosis and fibrotic nonspecific interstitial pneumonia; and those with idiopathic pulmonary fibrosis and the usual interstitial pneumonia pattern.

to survival. The multivariate analysis showed a low risk of death for young patients with low FEV₁/FVC, fibrotic NSIP pattern, and high-degree alveolar septal COX-2.

Discussion

The limited number of therapeutic approaches that have any impact on long-term survival in patients with IPF-UIP and in those with SSc and fibrotic NSIP is due to the lack of definition regarding the mediators and mechanisms involved in the pathogenesis of IPF and SSc. Therefore, the question of interest is whether additional mediators can provide a better understanding of the pathogenesis of these diseases. The repair process involves two distinct stages: a regenerative, inflammatory phase, in which the microenvironment attempts to replace injured cells; and a fibrotic phase, in which connective tissue replaces normal parenchymal tissue.⁽²⁴⁻²⁶⁾ In the repair process, PGE₂ production by fibroblasts is increased,^(27,28) which constitutes further evidence of the antiproliferative, anti-inflammatory and antifibrotic properties of COX-2/PGE₂.⁽¹⁵⁾ Therefore, our finding that immunohistochemistry staining for COX provides important information on the repair processes in pulmonary fibrosis is not surprising, and our results confirm that the expression of COX-2 is increased in IPF and SSc, with improved outcome in a group of patients. We found that the proportion of alveolar septal cells immunostained for COX-1 and COX-2 was significantly higher in lung tissue showing the UIP pattern and the fibrotic NSIP pattern than in normal lung tissue. Increased COX-1 expression was expected because COX-1 is constitutively expressed in most cells and tissues, whereas COX-2 is induced by inflammatory or

Table 3 – Cox proportional hazards regression to ascertain the individual contribution of the histological pattern and morphological factors associated with survival and to compare adjusted survival between the two groups.

	β	SE	Wald	Significance	Exp (β)	95% CI for Exp (β)	
						Lower	Upper
Age	0.09	0.09	1.00	0.31	1.10	0.91	1.32
DLCO/AV	−0.08	0.05	2.09	0.14	0.92	0.82	1.03
IPF-UIP			0.01	0.99			
SSc-NSIP	0.12	1.37	0.008	0.92	1.13	0.07	6.68
Septal COX-1	2.27	1.06	4.52	0.03	9.65	1.19	8.13

B: beta coefficient; Exp(β): exponential beta; AV: alveolar volume; IPF-UIP: idiopathic pulmonary fibrosis (with the usual interstitial pneumonia pattern); and SSc-NSIP: systemic sclerosis (with the nonspecific interstitial pneumonia pattern). −2 log likelihood = 24.17; chi-square = 12.2; p = 0.001.

mitogenic stimuli.⁽⁹⁾ These results contrast with those of previous studies investigating IPF.^(4,17,18) Those studies showed reduced COX-2 expression in pulmonary fibroblasts secondary to decreased COX-2 production. However, in those studies, COX-2 expression was measured only in fibroblasts, whereas in our study it was measured in the alveolar septa, including epithelial cells and fibroblasts in normal areas, collapsed areas, and fibroblast foci. Other studies, including a study by Lappi-Blanco et al.,⁽³⁾ found increased expression of COX-2 in metaplastic epithelium and fibroblasts from fibrotic areas in IPF-UIP. These contradictory findings suggest that COX-2 plays a dual role in IPF-UIP. First, reduced COX-2 expression in normal areas, collapsed areas, and fibroblastic foci suggests an anti-inflammatory role for COX-2 in early-stage IPF-UIP. Second, the presence of progressive fibrosis even in the presence of increased COX-2 expression suggests that fibroblasts are unable to respond to stimulation by COX-2 and its main product (PGE₂) so as to inhibit fibroblast proliferation, myofibroblastic transformation, and increased production of collagen and other extracellular matrix molecules.

In the present study, the proportion of alveolar septal cells immunostained for COX-1 and COX-2 was found to be lower in fibrotic NSIP tissue (from SSc patients) than in UIP tissue (from IPF patients). This finding contrasts with those of previous studies showing that COX-2 levels are higher in SSc patients.⁽¹⁴⁻¹⁶⁾ In addition, COX-2 production has been shown to be much greater in the inflammatory resolution phase than in the early phase.⁽²⁹⁾ These contradictory findings suggest that COX-2 has a dual role in a normal inflammatory process, playing a proinflammatory role in the early phase and an anti-inflammatory role in the resolution phase.⁽²⁹⁾ Therefore, in view

of the abovementioned evidence and of the latent inflammation in patients with SSc and lung involvement, our results emphasize the idea that COX-2 does not exert its anti-inflammatory effect properly, because there is inflammation even when COX-2 expression is increased in patients with SSc and fibrotic NSIP. However, further studies are needed in order to clarify the real reason why the COX-2 mechanism is deficient. We hypothesize that this is due to an inability of COX-2 to stimulate the production of PGE₂ or other anti-inflammatory mediators in opposition to its own proinflammatory effects or an inability of the cells to respond appropriately to COX-2.

Our study has clinical and functional impact. We sought to establish a correlation between COX-2 and patient survival controlled for age, pulmonary function test results, the UIP pattern (in patients with IPF) and the NSIP pattern (in patients with SSc). Our multivariate analysis showed a low risk of death for younger patients with low DLCO/alveolar volume, SSc (and the NSIP histological pattern), high-degree total COX-2, and high-degree alveolar septal COX-1.

In conclusion, the expression of COX-1 and COX-2 in the lung parenchyma offers us the potential to control repair processes involved in the progression of SSc-NSIP and IPF-UIP, suggesting that strategies aimed at preventing low COX-1 synthesis will have a greater impact on SSc, whereas those aimed at preventing high COX-2 synthesis will have a greater impact on IPF. Prospective randomized trials are required in order to confirm that.

References

1. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes de Doenças Pulmonares Intersticiais da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. J Bras Pneumol. 2012;38(Suppl 2):S1-S133.

2. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. American Thoracic Society; European Respiratory Society. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(2):277-304. Erratum in: *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(3):426. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.165.2.ats01> PMID:11790668
3. Lappi-Blanco E, Kaarteenaho-Wiik R, Maasilta PK, Anttila S, Pääkkö P, Wolff HJ. COX-2 is widely expressed in metaplastic epithelium in pulmonary fibrous disorders. *Am J Clin Pathol*. 2006;126(5):717-24. <http://dx.doi.org/10.1309/PFGXCLNG2N17PJX9> PMID:17050069
4. Wilborn J, Crofford LJ, Burdick MD, Kunkel SL, Strieter RM, Peters-Golden M. Cultured lung fibroblasts isolated from patients with idiopathic pulmonary fibrosis have a diminished capacity to synthesize prostaglandin E2 and to express cyclooxygenase-2. *J Clin Invest*. 1995;95(4):1861-8. <http://dx.doi.org/10.1172/JCI117866> PMID:7706493 PMCID:PMC295728
5. Gabbiani G. The myofibroblast: a key cell for wound healing and fibrocontractive diseases. *Prog Clin Biol Res*. 1981;54:183-94. PMID:7015359
6. Gross TJ, Hunninghake GW. Idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2001;345(7):517-25. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra003200> PMID:11519507
7. Dempsey OJ. Clinical review: idiopathic pulmonary fibrosis--past, present and future. *Respir Med*. 2006;100(11):1871-85. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2006.08.017> PMID:16987645
8. Downey DG, Brockbank S, Martin SL, Ennis M, Elborn JS. The effect of treatment of cystic fibrosis pulmonary exacerbations on airways and systemic inflammation. *Pediatr Pulmonol*. 2007;42(8):729-35. <http://dx.doi.org/10.1002/ppul.20646> PMID:17588254
9. Dubois RN, Abramson SB, Crofford L, Gupta RA, Simon LS, Van De Putte LB, et al. Cyclooxygenase in biology and disease. *FASEB J*. 1998;12(12):1063-73. PMID:9737710
10. Vane JR, Bakhle YS, Botting RM. Cyclooxygenases 1 and 2. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 1998;38:97-120. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.38.1.97> PMID:9597150
11. Xie WL, Chipman JG, Robertson DL, Erikson RL, Simmons DL. Expression of a mitogen-responsive gene encoding prostaglandin synthase is regulated by mRNA splicing. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1991;88(7):2692-6. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.88.7.2692> PMID:1849272 PMCID:PMC51304
12. O'Banion MK, Sadowski HB, Winn V, Young DA. A serum- and glucocorticoid-regulated 4-kilobase mRNA encodes a cyclooxygenase-related protein. *J Biol Chem*. 1991;266(34):23261-7. PMID:1744122
13. Hla T, Neilson K. Human cyclooxygenase-2 cDNA. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1992;89(16):7384-8. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.89.16.7384>
14. Bassyouni IH, Talaat RM, Salem TA. Serum concentrations of cyclooxygenase-2 in patients with systemic sclerosis: association with lower frequency of pulmonary fibrosis. *J Clin Immunol*. 2012;32(1):124-30. <http://dx.doi.org/10.1007/s10875-011-9601-z> PMID:21979415
15. Xiao R, Kanekura T, Yoshida N, Higashi Y, Yan KL, Fukushima T, et al. 9-Cis-retinoic acid exhibits antifibrotic activity via the induction of cyclooxygenase-2 expression and prostaglandin E2 production in scleroderma fibroblasts. *Clin Exp Dermatol*. 2008;33(4):484-90. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2230.2008.02727.x> PMID:18462443
16. Kowal-Bielecka O, Kowal K, Distler O, Rojewska J, Bodzenta-Lukaszyk A, Michel BA, et al. Cyclooxygenase- and lipoxigenase-derived eicosanoids in bronchoalveolar lavage fluid from patients with scleroderma lung disease: an imbalance between proinflammatory and antiinflammatory lipid mediators. *Arthritis Rheum*. 2005;52(12):3783-91. <http://dx.doi.org/10.1002/art.21432> PMID:16320329
17. Xaubet A, Roca-Ferrer J, Pujols L, Ramírez J, Mullol J, Marin-Arguedas A, et al. Cyclooxygenase-2 is up-regulated in lung parenchyma of chronic obstructive pulmonary disease and down-regulated in idiopathic pulmonary fibrosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2004;21(1):35-42. PMID:15127973
18. Petkova DK, Clelland CA, Ronan JE, Lewis S, Knox AJ. Reduced expression of cyclooxygenase (COX) in idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis. *Histopathology*. 2003;43(4):381-6. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2559.2003.01718.x> PMID:14511257
19. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, Jablonska S, Krieg T, Medsger TA Jr, et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol*. 1988;15(2):202-5. PMID:3361530
20. Pereira CA, Sato T, Rodrigues SC. New reference values for forced spirometry in white adults in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2007;33(4):397-406. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132007000400008> PMID:17982531
21. Neder JA, Andreoni S, Castelo-Filho A, Nery LE. Reference values for lung function tests. I. Static volumes. *Braz J Med Biol Res*. 1999;32(6):703-17. PMID:10412549
22. Andreoni S, Lerario MC, Nery LE. Reference values for lung function tests. II. Maximal respiratory pressures and voluntary ventilation. *Braz J Med Biol Res*. 1999;32(6):719-27. PMID:10412550
23. Hsia CC, Hyde DM, Ochs M, Weibel ER; ATS/ERS Joint Task Force on Quantitative Assessment of Lung Structure. An official research policy statement of the American Thoracic Society/European Respiratory Society: standards for quantitative assessment of lung structure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181(4):394-418. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200809-1522ST> PMID:20130146
24. Meneghin A, Hogaboam CM. Infectious disease, the innate immune response, and fibrosis. *J Clin Invest*. 2007;117(3):530-8. <http://dx.doi.org/10.1172/JCI30595> PMID:17332880 PMCID:PMC1804377
25. Oikonomou N, Harokopos V, Zalevsky J, Valavanis C, Kotanidou A, Szymkowski DE, et al. Soluble TNF mediates the transition from pulmonary inflammation to fibrosis. *PLoS One*. 2006;1:e108. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0000108> PMID:17205112 PMCID:PMC1762410
26. Pardo A, Selman M. Molecular mechanisms of pulmonary fibrosis. *Front Biosci*. 2002;7:d1743-61.
27. Kobayashi T, Narumiya S. Function of prostanoid receptors: studies on knockout mice. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*. 2002;68-69:557-73. [http://dx.doi.org/10.1016/S0090-6980\(02\)00055-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0090-6980(02)00055-2)
28. McCann MR, Monemdjou R, Ghassemi-Kakroodi P, Fahmi H, Perez G, Liu S, et al. mPGES-1 null mice are resistant to bleomycin-induced skin fibrosis. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(1):R6. <http://dx.doi.org/10.1186/ar3226> PMID:21266028 PMCID:PMC3546456
29. Gilroy DW, Colville-Nash PR, Willis D, Chivers J, Paul-Clark MJ, Willoughby DA. Inducible cyclooxygenase may have anti-inflammatory properties. *Nat Med*. 1999;5(6):698-701. <http://dx.doi.org/10.1038/9550> PMID:10371510

About the authors

Edwin Roger Parra

Postdoctoral Student. University of São Paulo School of Medicine, São Paulo, Brazil.

Flavia Lin

Medical Student. University of São Paulo School of Medicine, São Paulo, Brazil.

Vanessa Martins

Master's Student. University of São Paulo School of Medicine, São Paulo, Brazil.

Maristela Peres Rangel

Doctoral Student. University of São Paulo School of Medicine, São Paulo, Brazil.

Vera Luiza Capelozzi

Associate Professor. Department of Pathology, University of São Paulo School of Medicine, São Paulo, Brazil.

CT densitovolumetry in children with obliterative bronchiolitis: correlation with clinical scores and pulmonary function test results^{*,**}

Densitovolumetria pulmonar por TC em crianças com bronquiolite obliterante: correlação com escores clínicos e testes de função pulmonar

Helena Mocelin, Gilberto Bueno, Klaus Irion, Edson Marchiori,
Edgar Sarria, Guilherme Watte, Bruno Hochhegger

Abstract

Objective: To determine whether air trapping (expressed as the percentage of air trapping relative to total lung volume [AT%]) correlates with clinical and functional parameters in children with obliterative bronchiolitis (OB). **Methods:** CT scans of 19 children with OB were post-processed for AT% quantification with the use of a fixed threshold of -950 HU (AT%950) and of thresholds selected with the aid of density masks (AT%DM). Patients were divided into three groups by AT% severity. We examined AT% correlations with oxygen saturation (SO₂) at rest, six-minute walk distance (6MWD), minimum SO₂ during the six-minute walk test (6MWT_SO₂), FVC, FEV₁, FEV₁/FVC, and clinical parameters. **Results:** The 6MWD was longer in the patients with larger normal lung volumes ($r = 0.53$). We found that AT%950 showed significant correlations (before and after the exclusion of outliers, respectively) with the clinical score ($r = 0.72$; 0.80), FVC ($r = 0.24$; 0.59), FEV₁ ($r = -0.58$; -0.67), and FEV₁/FVC ($r = -0.53$; $r = -0.62$), as did AT%DM with the clinical score ($r = 0.58$; $r = 0.63$), SO₂ at rest ($r = -0.40$; $r = -0.61$), 6MWT_SO₂ ($r = -0.24$; $r = -0.55$), FVC ($r = -0.44$; $r = -0.80$), FEV₁ ($r = -0.65$; $r = -0.71$), and FEV₁/FVC ($r = -0.41$; $r = -0.52$). **Conclusions:** Our results show that AT% correlates significantly with clinical scores and pulmonary function test results in children with OB.

Keywords: Multidetector computed tomography; Respiratory function tests; Bronchiolitis obliterans.

Resumo

Objetivo: Determinar as correlações entre o volume de aprisionamento aéreo em relação ao volume pulmonar total (AA%) e parâmetros clínicos e funcionais em crianças com bronquiolite obliterante (BO). **Métodos:** Técnicas de pós-processamento de imagem foram usadas em imagens de TC de 19 crianças com BO para quantificar AA% por meio de um limiar fixo de -950 UH (AA%950) e de limiares selecionados por meio de máscaras de densidade (AA%MD). Os pacientes foram divididos em três grupos, de acordo com a gravidade de AA%. Foram examinadas as correlações entre AA% e a saturação de oxigênio (SO₂) em repouso, a distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos (DTC6), a SO₂ mínima durante o teste de caminhada de seis minutos (SO₂_TC6), a CVF, o VEF₁, a relação VEF₁/CVF e parâmetros clínicos. **Resultados:** A DTC6 foi maior nos pacientes com maiores volumes pulmonares normais ($r = 0,53$). Na amostra como um todo, encontramos (antes e depois da exclusão de valores extremos, respectivamente), correlações estatisticamente significativas entre AA%950 e o escore clínico ($r = 0,72$; $0,80$), a CVF ($r = 0,24$; $0,59$), o VEF₁ ($r = -0,58$; $-0,67$) e a relação VEF₁/CVF ($r = -0,53$; $r = -0,62$), bem como entre AA%MD e o escore clínico ($r = 0,58$; $r = 0,63$), a SO₂ em repouso ($r = -0,40$; $r = -0,61$), a SO₂_TC6 ($r = -0,24$; $r = -0,55$), a CVF ($r = -0,44$; $r = -0,80$), o VEF₁ ($r = -0,65$; $r = -0,71$) e a relação VEF₁/CVF ($r = -0,41$; $r = -0,52$). **Conclusões:** Os resultados deste estudo mostram que AA% correlaciona-se significativamente com escores clínicos e testes de função pulmonar em crianças com BO.

Descritores: Tomografia computadorizada multidetectores; Testes de função respiratória; Bronquiolite obliterante.

*Study carried out at the Santa Casa Sisters of Mercy Hospital Complex in Porto Alegre and at the Federal University of Health Sciences of Porto Alegre Medical Imaging Research Laboratory, Porto Alegre, Brazil.

Correspondence to: Bruno Hochhegger. Rua 24 de Outubro 925/903, CEP 90510-002, Porto Alegre, RS, Brasil.

Tel. 55 51 3314-3665. E-mail: brunohochhegger@gmail.com

Financial support: None.

Submitted: 25 January 2013. Accepted, after review: 21 September 2013.

**A versão completa em português deste artigo está disponível em www.jornaldepneumologia.com.br

Introduction

Postinfectious obliterative bronchiolitis (OB) is an uncommon and severe form of chronic obstructive lung disease that occurs in children after lower respiratory tract injury.⁽¹⁾ In terms of diagnosis, there are no specific signs or symptoms of postinfectious OB. Clinical and imaging findings are used in combination with laboratory test results in order to identify the cause and rule out other forms of chronic lung disease. The diagnostic criteria for postinfectious OB are as follows: severe acute bronchiolitis/viral pneumonia during the first 3 years of life in previously healthy children; evidence of persistent airway obstruction after the acute event, identified by physical examination, pulmonary function testing, or both; chest X-ray findings of obstructive lung disease; a mosaic pattern and air trapping (AT) on chest CT scans; and exclusion of other chronic lung diseases progressing to permanent respiratory symptoms.^(2,3)

Histologically, OB is characterized by the presence of granulation tissue plugs in the small airway lumen, complete small airway destruction, or both.⁽⁴⁾ Mauad et al.⁽⁵⁾ showed that OB is histologically characterized by a constrictive pattern with varying degrees of inflammation and airway obliteration, ranging from minimal bronchiolar inflammation to complete obliteration of the bronchioles and bronchi by fibrotic tissue. Indirect signs of obstruction, such as macrophage accumulation, bronchiectasis, mucus accumulation, and hyperinflation, are always present.

Although there have been several reviews of studies examining long-term sequelae of adenovirus pneumonia,^(5,6) few studies have examined CT findings in children with OB.^(6,7) Some of these studies have reported that abnormal CT findings in such children can predict abnormal lung function later in life.⁽⁷⁾

It has been reported that HRCT is an important diagnostic tool for the evaluation of pulmonary damage in patients with OB.⁽²⁾ The volume of an organ (or the volume of abnormal parts of an organ) can be determined by the use of helical CT images and attenuation coefficient values or densities on the Hounsfield scale, expressed in Hounsfield units (HU). This method is known as volumetric CT densitometry or CT densitovolumetry,^(8,9) and it can be used in order to measure the volume of areas of lung with low attenuation (i.e., AT), as well as total lung

volume (TLV), in children with OB. In addition, it can be used in order to measure the percentage of AT relative to TLV (AT%) with the use of thresholds to differentiate normal lung areas from OB areas. It has been shown that AT% is a major contributing factor to chronic persistent airflow obstruction in asthma.⁽¹⁰⁾

Pulmonary function remains abnormal for long periods after an episode of OB.^(11,12) The clinical course following the onset of OB is variable and depends on the volume of affected lung tissue.⁽¹⁾ Measures of clinical status and of the ability to perform physically demanding activities—such as the number of hospital admissions or missed school days, walk test distance, nutritional status, and oxygen saturation (SO₂) at rest or during exercise—facilitate the selection of appropriate clinical interventions.^(2,3) Because the prognosis of OB patients depends not only on patient behavior but also on functional impairment and the extent of anatomical damage, clinicians should gather information regarding the extent and type of anatomical abnormalities. Bronchiectasis, atelectasis, lobar collapse, and areas of low density are known consequences of postinfectious OB, and HRCT is the best method of examining such lesions,^(4,6,7) all of which can influence the clinical status of patients and their pulmonary function test results.^(4,6,7) Previous studies have shown that low attenuation areas correlate well with pulmonary function test results in patients with AT of various causes.⁽¹³⁻¹⁵⁾ However, to our knowledge, no studies have shown a correlation of CT densitovolumetry findings with pulmonary function in children with OB.^(4,6,7)

Our objective was to describe the correlation between the volume of areas of AT and pulmonary function test results in children with OB. In addition, we compared AT% values with SO₂ values, pulmonary function test results, and clinical scores in those children in an attempt to obtain objective measurement criteria for OB.

Methods

This was a prospective study including all of the children treated at our postinfectious OB clinic for more than 5 years and having clinically stable OB and symptom onset before the age of 2 years. The study protocol was approved by the local research ethics committee, and the parents or legal guardians of all participants gave written informed consent.

The diagnosis of OB was based on the identification of chronic obstructive respiratory symptoms appearing after an episode of lower respiratory tract infection before the age of 2 years in previously healthy children.^(2,3) All clinical diagnoses were confirmed by characteristic findings on contemporary HRCT scans. Differential diagnoses were excluded.

The inclusion criteria were as follows⁽³⁾: acute bronchiolitis/viral pneumonia before the age of 2 years in previously healthy children; evidence of persistent airway obstruction after the acute event, identified by physical examination, pulmonary function testing, or both, the obstruction being unresponsive to at least 2 weeks of treatment with systemic corticosteroids and bronchodilators; radiological findings of obstructive lung disease, including hyperinflation, atelectasis, bronchial wall thickening, and bronchiectasis, as well as a mosaic perfusion pattern and AT on CT scans; and absence of other chronic lung diseases progressing to persistent respiratory symptoms, including tuberculosis, cystic fibrosis, bronchopulmonary dysplasia, immunodeficiency, asthma, and severe alpha-1 antitrypsin deficiency. The exclusion criteria were as follows: being unable to undergo pulmonary function testing or CT without sedation; being unable to hold breath for the duration of CT scanning; Having disease exacerbation < 30 days before CT or pulmonary function testing; having other lung diseases; and requiring continuous oxygen therapy.

A total of 25 patients with OB met the inclusion criteria. Of those 25 patients, 6 were excluded (because they were unable to perform the required respiratory maneuvers). The final sample consisted of 19 children (14 males and 5 females) in the 7-15 year age bracket (mean age, 10 ± 2.5 years).

All patients performed spirometry and six-minute walk tests (6MWTs) in accordance with previous reports.^(12,16) Spirometry was performed with a Vitalograph ALPHA spirometer (Vitalograph, Buckingham, UK) before and 10 min after the administration of an inhaled dose of albuterol (300 µg; Aerolin®; GlaxoSmithKline plc, Ware, UK) with a valve spacer (Fisonair®; GlaxoSmithKline plc). All children performed a 6MWT with SO₂ control. Because the 6MWT was performed after spirometry (and on the same day as the latter), all patients used albuterol before the 6MWT.

Clinical scores included the following: 1) nutritional status⁽¹⁷⁾ (Z score: 0 = good nutritional status; 1 = mild malnutrition; 2 = moderate malnutrition; and 3 = severe malnutrition); 2) cough during remission (0 = absent and 1 = present); 3) cough within 2 weeks before the examination (0 = absent and 1 = present); 4) wheezing during remission (0 = absent and 1 = present); 5) wheezing on most days of the week (0 = absent and 1 = present); 6) wheezing in the last 2 weeks (0 = absent and 1 = present); 7) difficulty breathing in the 2 weeks preceding the examination (0 = absent and 1 = present); 8) frequency of exacerbations in the last 6 months (0 = no exacerbations; 1 = sporadic exacerbations; 2 = exacerbations every 2 months; 3 = exacerbations every month; and 4 = exacerbations every week); 9) increased anteroposterior chest diameter (0 = absent and 1 = present); 10) SO₂ at rest ($\geq 95\%$ = 0; 90-94% = 1; and < 90% = 2); 11) minimum SO₂ during the 6MWT (6MWT_SO₂; $\geq 95\%$ = 0; 90-94% = 1; and < 90% = 2), mean desaturation during exercise being measured by calculating the difference between SO₂ at rest and 6MWT_SO₂; 12) desaturation > 4% during the 6MWT (0 = negative and 1 = positive); 13) the FEV₁/FVC ratio; and 14) percent predicted FEV₁ (FEV₁%; > 80% = 0; 61-80% = 1; 41-60% = 2; < 41% = 3).

All CT images were acquired with the use of the lowest possible radiation dose and a commercially available helical CT scanner (XVision EX; Toshiba Medical Systems Corporation, Otawara, Japan), being post-processed on a workstation (O2®; SGI, Fremont, CA, USA) running three-dimensional (3D) rendering software (ALATOVUE; Toshiba Medical Systems Corporation). The CT scanner was calibrated periodically, as recommended by the manufacturer. An initial set of nine axial HRCT scans (with 1-mm collimation at increments of 20 mm) were acquired with the use of a high-frequency algorithm. Those HRCT images were evaluated by two thoracic radiologists with more than 10 years of experience in chest CT. A final decision was reached by consensus.

Two additional sets of images were acquired by the helical CT scanner during single breath-hold maneuvers (during inhalation and exhalation). To minimize respiratory motion artifacts, helical CT scans were taken in the caudocranial direction. On the basis of previous studies,⁽¹⁸⁻²¹⁾ the following parameters were used: collimation, 10 mm; table

speed, 14 mm/rotation (pitch, 1.4); and low radiation dose (120 kV and 50 mAs). The mean total radiation dose was 5 ± 1.3 mSv. We used helical CT scans of 10 mm, low mAs, and high pitch in order to reduce radiation exposure. A standard reconstruction algorithm was used in order to avoid the effects of edge-enhancing filters on tissue density.⁽²²⁾ All scans were taken without intravenous contrast medium.

The first step of CT densitovolumetry was lung segmentation for measuring TLV. Two segmentation steps were applied to each set of helical CT images before the calculation of TLV. The lungs were isolated by eliminating from the image data any structure with a density exceeding -250 HU. Subsequently, we eliminated the air within the abdomen and outside the patient (nonpulmonary air) by selecting regions of interest with the 3D rendering software. The regions of interest were selected by drawing a line between the lung and the nonpulmonary air on each slice. Different 3D software, unavailable to us during the study period, might include different tools for lung segmentation. In order to minimize operator-dependent variability, we considered the air within the trachea or main bronchi to be pulmonary air rather than excluding it. The operator assessed segmentation accuracy by reviewing the 3D lung image generated by volume rendering (Figure 1). The software then automatically calculated TLV.

For measuring the volume of lung parenchyma with abnormally low attenuation values, areas of extremely low attenuation or density were considered to be abnormal, because of the disproportion between the volume of lung parenchyma (including interstitial tissue, vessels, blood, lymph, interstitial fluid, and airway walls) and the air in those regions. In order to simplify measurement, we defined "AT volume" as the total volume of lung zones showing extremely low density values.

We calculated AT% using a fixed threshold. We first calculated the lung volume affected by AT using a fixed threshold of -950 HU (AT%950). This threshold was first proposed by Gevenois et al.⁽²³⁾ and has been used by many others in order to quantify emphysema.⁽¹⁸⁾ We considered any portion of the lungs with a density below -950 HU to be affected by AT. We calculated AT%950 by dividing the AT volume for that threshold by the TLV. These data were also calculated for expiratory scans.

The next step was to calculate AT% for thresholds selected by using density masks. No validated threshold is available for determining the volume of hyperinflation, AT, or emphysema in children. Because the -950 HU threshold can underestimate the extent of disease in this population, we also calculated AT volume using a threshold selected for each patient with the aid of a density mask. The threshold level was adjusted until the mask corresponded to our

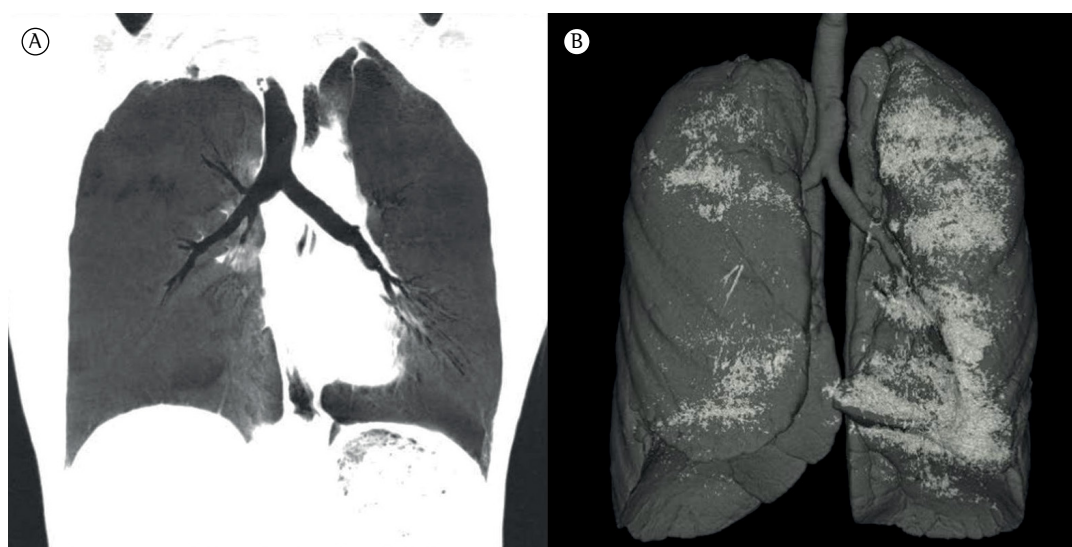


Figure 1 – In A, coronal reformatted CT image (minimum intensity projection) showing air trapping. In B, three-dimensional CT reconstruction showing low attenuation volumes, which represent air trapping volumes.

subjective visual impression of affected lung portions (Figure 2). That threshold was selected, and TLV was then segmented. Any portions of the lungs with densities below the selected HU were considered abnormal. We then calculated AT% using that density mask (AT%DM). These data were also calculated for expiratory scans.

The shrink (deflation) volume of the lungs was calculated by subtracting the TLV as measured on images acquired during exhalation from the TLV as measured on images acquired during inhalation. The percentage of shrink volume was considered excellent if it was > 50%, reasonable/good if it was 30-50%, and poor if it was < 30%.

For the statistical analysis, test results were entered into a Microsoft Excel database and processed by means of Excel tools, the analysis being performed with the Statistical Package for the Social Sciences, version 11 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Statistical significance was set at $p < 0.05$. We assumed a power of 90% for a sample size of 19 patients and statistical significance of $p < 0.05$, on the basis of a previous study.⁽⁷⁾

Scatter plots (Figure 3) were used in order to classify patients according to the severity of AT%. For AT%950 and AT%DM, AT% < 1% was considered to indicate normality or minimal disease expression. In addition, AT%950 values of 1-5% were considered to indicate moderate disease expression, and AT%950 values > 5% were considered to indicate severe disease expression. Moreover, AT%DM values of 1-10% were considered to indicate moderate disease expression, and AT%DM values > 10% were considered to indicate severe disease expression. The magnitude of variability in AT%950 and AT%DM guided the selection of values to differentiate between moderate and severe disease expression (Figure 3).

All variables were analyzed by Pearson's product-moment correlation coefficient. Correlations were determined before and after the exclusion of outliers (Figure 4). Values of r and p were calculated separately for censored and uncensored data. Correlations were also calculated for pulmonary function test results and clinical scores.

Results

Of the 19 patients, 2 had normal clinical scores, 7 had clinical scores < 5 (including the two patients with clinical scores = 0), 6 had scores of 5-10, and 6 had scores > 10. In the

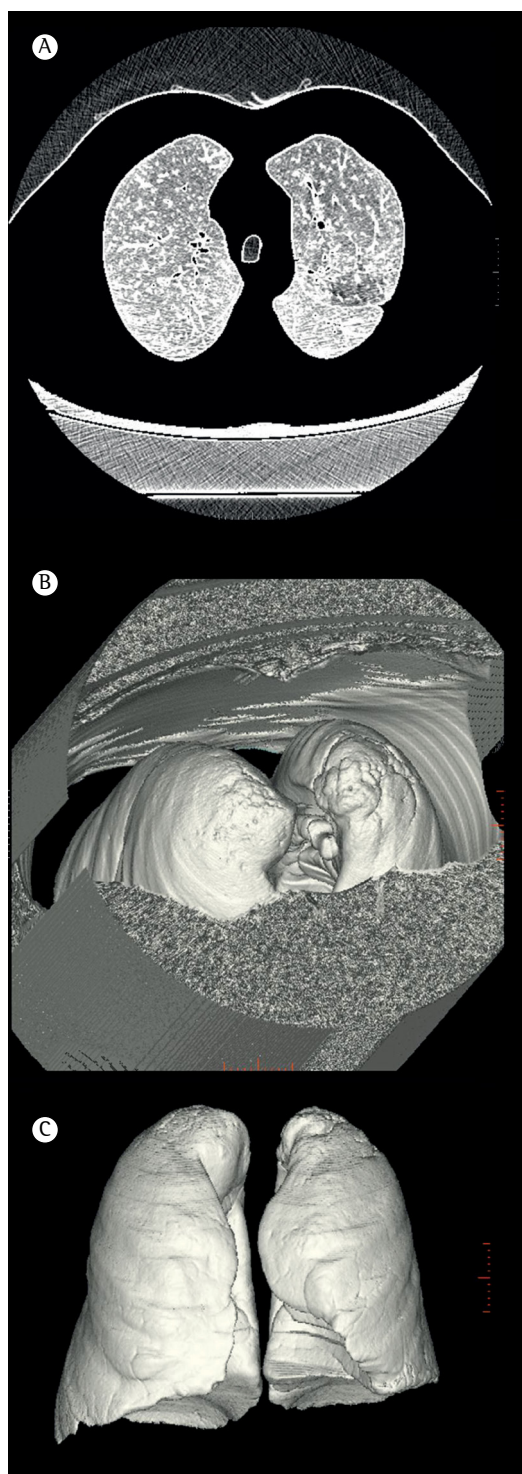


Figure 2 - Post-processing tools. After the use of a threshold, the air inside and outside the lungs is isolated. In A, axial CT scan showing air inside and outside the lungs. In B, three-dimensional (3D) volume rendering of the same data. In C, 3D volume rendering of total lung volume after the exclusion of air outside the lungs.

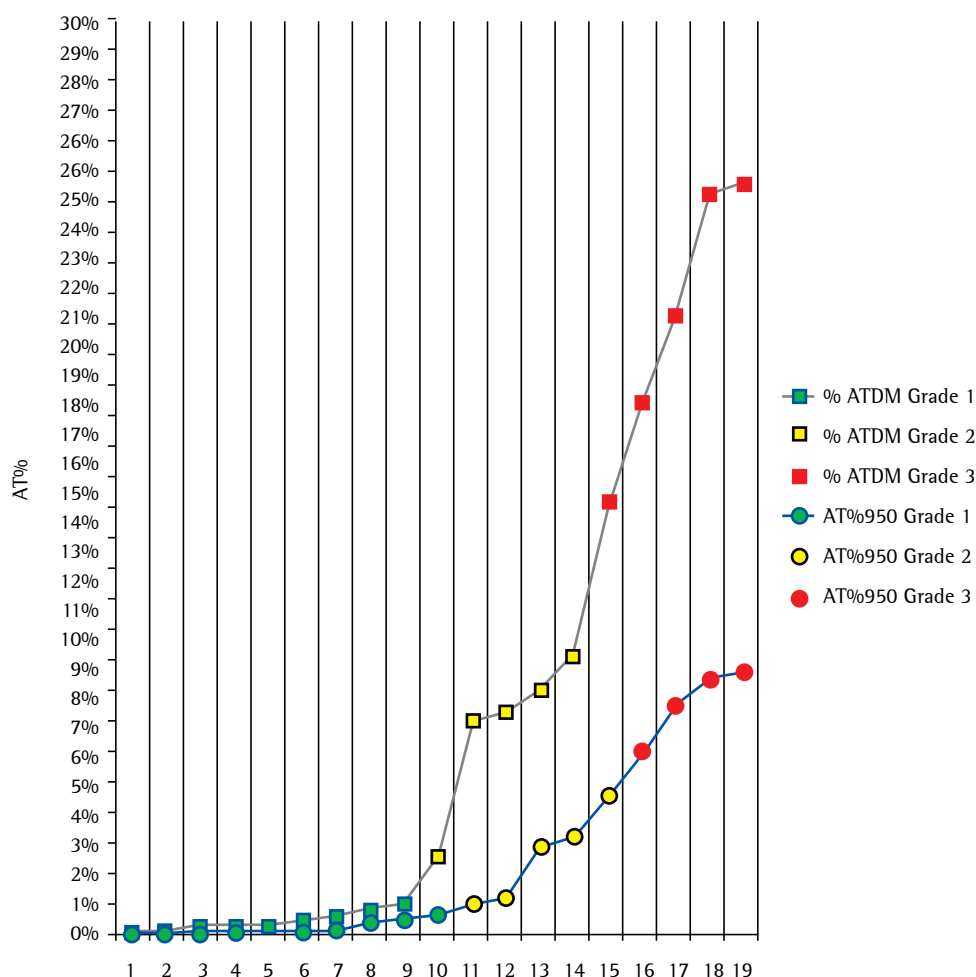


Figure 3 – Scatter plot illustrating the distribution of patients according to the percentage of air trapping relative to total lung volume (AT%), which was calculated for a fixed threshold of -950 HU (AT%950) and for thresholds set by subjective analysis based on density masks (AT%DM). Note that AT%DM allows better discrimination among the grades of disease severity (i.e., grade 1, normal/mild; grade 2, moderate; and grade 3, severe), especially for moderate disease (AT% > 1%) and severe disease (AT% > 10%). Note also that the stratification of disease severity changed from normal/mild to moderate in 1 patient (case 10) and from moderate to severe in 1 patient (case 14) depending on the method for selecting the threshold.

evaluation of the nutritional status, 8 patients had Z scores < 0.

Regarding 6MWT parameters, mean SO_2 at rest was $96 \pm 2\%$ (range, 92–99%), and mean 6MWT_SO_2 was $92 \pm 4\%$ (range, 83–99%). We found no correlation between SO_2 at rest and SO_2 during exercise ($r = 0.00$). Mean desaturation during exercise (measured by calculating the difference between SO_2 at rest and 6MWT_SO_2) was $4 \pm 4\%$ (range, -2% to 15%). The mean six-minute walk distance (6MWD) was 552 ± 131 m (range, 90–705 m). The 6MWD correlated significantly with 6MWT_SO_2 ($r = 0.52$; $p < 0.05$) and desaturation during exercise ($r = 0.58$; p

< 0.05) but not with SO_2 at rest ($r = 0.26$; $p > 0.05$). Regarding pulmonary function parameters, mean FVC was $75 \pm 20\%$ (range, 43–106%), mean $\text{FEV}_1\%$ was $58 \pm 20\%$ (range, 36–100%), and mean FEV_1/FVC was $72 \pm 16\%$ (range, 49–107%).

Regarding CT densitovolumetry parameters, mean TLV was $3,009 \pm 1,184$ mL (range, 1,252–6,673 mL). The 6MWD was longer in those with larger normal lung volumes ($r = 0.53$). Mean shrink volume was $1,174 \pm 789$ mL (range, 182–3,471 mL), and mean percentage of shrink volume was $36 \pm 13\%$ (range, 9–63%). Mean AT%DM was $7.28 \pm 9\%$ (range, 0.03–24.67%), and mean AT%950 was $2.4 \pm 3\%$ (range, 0.03–8.67%). In

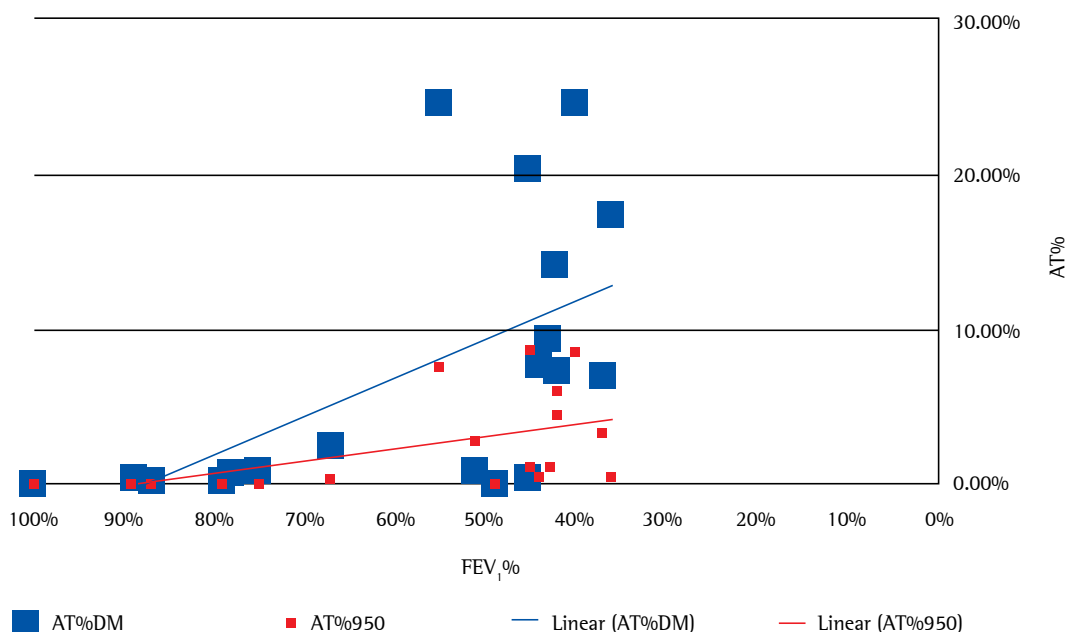


Figure 4 – Distribution of the observations of the percentage of air trapping relative to total lung volume (AT%), calculated for a fixed threshold of -950 HU—AT%950—(red squares) and for thresholds selected with the aid of density masks—AT%DM—(blue squares), including the corresponding linear regression lines. The distribution suggests that patients with $FEV_1\%$ above 70% had only mild anatomical damage as measured by quantification of areas of air trapping or hyperinflation. Some patients with $FEV_1\%$ in the range of 50% or less had only mild disease as measured by AT%950, a finding that highlights the limitations of a threshold of -950 HU for the assessment of patients with obliterative bronchiolitis. The correlation between $FEV_1\%$ and AT%DM was much better, as shown by the regression line.

9, 5, and 5 of the 19 patients, AT%DM was classified as normal or mild, moderate, and severe, respectively (points above the gray line in Figure 3). In 10, 5, and 4 of the 19 patients, AT%950 was classified as normal or mild, moderate, and severe, respectively (points above the blue line in Figure 3). We found a correlation between AT%DM and AT%950, as evidenced by $r = 0.83$ (or $r = 0.93$ after the exclusion of one outlier). No significant correlation was found between the percentage of shrink volume and AT%DM or between the percentage of shrink volume and AT%950.

The correlations of CT densitovolumetry parameters with clinical scores, pulmonary function test results, and 6MWT parameters are summarized in Table 1. Table 1 shows the correlation values for each parameter before and after the exclusion of outliers. Figure 4 illustrates the correlations of AT%DM and AT%950 with nondensitometric parameters.

Discussion

An uncommon and severe form of chronic obstructive lung disease in children and adults,

OB results from lower respiratory tract injury.⁽⁶⁾ The diagnosis of postinfectious OB in children is based on a history of lower respiratory tract infection (usually an acute viral infection), followed by persistent chronic obstructive lung disease.^(2,3) HRCT is an excellent method for the identification of anatomical damage following the onset of the disease, such damage including areas of low attenuation, areas of consolidation/atelectasis, bronchial wall thickening, bronchiectasis, and mosaic perfusion. In addition, expiratory HRCT scans can assist in confirming the presence of AT. However, HRCT allows only a subjective assessment of the extent of the disease and is dependent on the experience and skill of radiologists.^(6,9) Our study demonstrated that the 6MWD was longer in patients with larger normal lung ($r = 0.53$). In addition, we found that AT%950 showed significant correlations (before and after the exclusion of outliers, respectively) with the clinical score ($r = 0.72$; 0.80), FVC ($r = 0.24$; 0.59), FEV_1 ($r = -0.58$; -0.67), and FEV_1/FVC ($r = -0.53$; $r = -0.62$), as did AT%DM with the clinical score ($r = 0.58$; $r = 0.63$), SO_2 at rest

Table 1 – Correlations between CT findings and functional data.

INSPIRATORY CT SCANS						
Correlations	Clinical score	SO ₂ at rest	6MWT_SO ₂	FVC%	FEV ₁ %	FEV ₁ /FVC%
AT%DM	0.58*				–0.65*	
AT%950	0.72*				–0.58*	–0.53*
cAT%DM	0.63*	–0.61*	–0.55*	–0.80*	–0.71*	–0.52*
cAT%950	0.80*			–0.59*	–0.67*	–0.62*
EXPIRATORY CT SCANS						
Correlations	Clinical score	SO ₂ at rest	6MWT_SO ₂	FVC%	FEV ₁ %	FEV ₁ /FVC%
AT%950	0.40	0.10	–0.20	–0.30	–0.30	–0.10
AT%DM	0.40	–0.17	–0.17	–0.45	–0.44	–0.06
cAT%DM	0.57	–0.28	–0.48	–0.60	–0.67	–0.29

AT%950: percentage of air trapping relative to total lung volume, calculated for a fixed threshold of –950 HU; AT%DM: percentage of air trapping relative to total lung volume, calculated for thresholds selected with the aid of density masks; cAT%950: censored AT%950 (i.e., AT%950 after the exclusion of outliers); cAT%DM: censored AT%DM (i.e., AT%DM after the exclusion of outliers); SO₂: oxygen saturation; 6MWT_SO₂: minimum oxygen saturation during the six-minute walk test. *p < 0.05.

($r = -0.40$; $r = -0.61$), 6MWT_SO2 ($r = -0.24$; $r = -0.55$), FVC ($r = -0.44$; $r = -0.80$), FEV1 ($r = -0.65$; $r = -0.71$), and FEV1/FVC ($r = -0.41$; $r = -0.52$). These data suggest that objective CT measurements adequately represent clinical scores and functional impairment in OB.

CT densitovolumetry has been proven to overcome this limitation and is a standard recommendation for the quantification of other lung diseases in which the proportion between pulmonary air and the lung parenchyma is increased, therefore decreasing lung density.^(20,21) Areas of decreased attenuation can also result from decreased perfusion of hypoventilated alveoli distal to obstructed bronchioles. The main finding on expiratory CT scans is a geographic heterogeneity of lung attenuation (mosaic attenuation pattern), which is seen in 40–80% of patients.^(6,19) The abnormalities can be subtle on inspiratory CT scans, being usually easier to detect on expiratory CT scans.⁽²⁴⁾ In a previous study of the correlation between pulmonary function abnormalities and the extent of HRCT features of OB, significant relationships were found only between FEV₁ and the number of bronchopulmonary segments affected by bronchiectasis.⁽¹⁴⁾ Hansell et al.⁽¹⁵⁾ confirmed that the extent of decreased attenuation was independently associated with a reduction in FEV₁. In contrast, bronchial wall thickening was independently associated with the presence of AT (as measured by RV/TLC). In patients with Saupropus androgynus-associated OB, pulmonary function test results were more closely correlated with AT than with any other CT parameter.⁽¹⁶⁾ To our knowledge, the present study is the first to

demonstrate significant correlations of AT% with clinical scores and pulmonary function test results. The quantification of areas of abnormally low attenuation is an important diagnostic tool for OB, and the technique has substantial advantages over the traditional subjective assessment of HRCT images.^(19–21) The quantification of anatomical damage is important in patients with OB; CT densitovolumetry can measure lung volumes directly and therefore aid clinicians in making decisions regarding patient quarantining and the aggressiveness of treatment.

In the present study, clinical scores were moderately correlated with FVC and FEV₁/FVC ($r \sim 0.5$). Although there was a stronger correlation between clinical scores and FEV₁ ($r = 0.8$), these findings are possibly biased because pulmonary function test results were included in the clinical score parameters. Additionally, both measures of AT% were significantly correlated with clinical scores ($r \geq 0.6$); the strength of those correlations increased when outliers were eliminated (censored AT%950, $r = 0.8$), which suggests that it might increase further in larger series. We found that inspiratory CT scans were much more informative than expiratory CT scans regarding the presence of AT. The extent of AT areas might have been underestimated on the expiratory CT scans because of the higher expiratory lung density. This is important because atelectasis is more common in children.⁽²⁴⁾

Our study has some limitations. In order to calculate AT%, we used a threshold that has yet to be validated. The –950 HU threshold was validated for emphysema quantification in adult

patients, and we used it in the present study despite our conviction that segmentation at this level would result in an underestimation of areas of low attenuation in children, especially in the absence of hyperinflation/emphysema.⁽²³⁾ Although histopathological findings were unavailable for our patients, previous studies^(2,3) have examined correlations between imaging findings and histopathological findings in patients with OB. In addition, our clinical score has yet to be validated, its clinical application requiring further investigation.

In conclusion, anatomical damage to the lungs as measured by CT (i.e., AT%) correlated significantly with clinical scores and pulmonary function test results. After our censoring of extreme values, AT%DM showed stronger correlations than did AT%950.

References

1. Ryu JH, Myers JL, Swensen SJ. Bronchiolar disorders. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168(11):1277-92. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200301-0535O> PMID:14644923
2. Hardy K. Childhood bronchiolitis obliterans. In: Epler G, editor. *Diseases of the bronchioles*. New York: Raven Press; 1994. p. 415-26.
3. Fischer GB, Sarria EE, Mattiello R, Mocelin HT, Castro-Rodriguez JA. Post infectious bronchiolitis obliterans in children. *Paediatr Respir Rev*. 2010;11(4):233-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.prrv.2010.07.005> PMID:21109182
4. Muller NL, Silva CI. Obliterative Bronchiolitis. In: Boiselle PM, Lynch DA, editors. *CT of the airways*. Totowa: Humana Press; 2008. p. 75-120.
5. Mauad T, Dolhnikoff M; São Paulo Bronchiolitis Obliterans Study Group. Histology of childhood bronchiolitis obliterans. *Pediatr Pulmonol*. 2002;33(6):466-74. <http://dx.doi.org/10.1002/ppul.10097> PMID:12001281
6. Zhang L, Irion K, da Silva Porto N, Abreu e Silva F. High-resolution computed tomography in pediatric patients with postinfectious bronchiolitis obliterans. *J Thorac Imaging*. 1999;14(2):85-9. <http://dx.doi.org/10.1097/00005382-199904000-00003> PMID:10210478
7. Mattiello R, Sarria EE, Mallol J, Fischer GB, Mocelin H, Bello R, et al. Post-infectious bronchiolitis obliterans: can CT scan findings at early age anticipate lung function? *Pediatr Pulmonol*. 2010;45(4):315-9. <http://dx.doi.org/10.1002/ppul.21115> PMID:20205267
8. Mergo PJ, Williams WF, Gonzalez-Rothi R, Gibson R, Ros PR, Staab EV, et al. Three-dimensional volumetric assessment of abnormally low attenuation of the lung from routine helical CT: inspiratory and expiratory quantification. *AJR Am J Roentgenol*. 1998;170(5):1355-6. <http://dx.doi.org/10.2214/ajr.170.5.9574615> PMID:9574615
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> PMID:3168574
10. Park SW, Park JS, Jeong SH, Lee YN, Hwangbo Y, Park JS, et al. Air trapping is a major determinant of persistent airway obstruction in asthmatics. *Respir Med*. 2012;106(6):786-93. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2012.02.012> PMID:22445772
11. de Blic J, Deschildre A, Chinnet T. Post-infectious bronchiolitis obliterans [Article in French]. *Rev Mal Respir*. 2013;30(2):152-60. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmr.2012.10.600> PMID:23419446
12. Mattiello R, Mallol J, Fischer GB, Mocelin HT, Rueda B, Sarria EE. Pulmonary function in children and adolescents with postinfectious bronchiolitis obliterans. *J Bras Pneumol*. 2010;36(4):453-9. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132010000400010> PMID:20835592
13. Mets OM, Zanen P, Lammers JW, Isgum I, Gietema HA, van Ginneken B, et al. Early identification of small airways disease on lung cancer screening CT: comparison of current air trapping measures. *Lung*. 2012;190(6):629-33. <http://dx.doi.org/10.1007/s00408-012-9422-8> PMID:23064488
14. Padley SP, Adler BD, Hansell DM, Müller NL. Bronchiolitis obliterans: high resolution CT findings and correlation with pulmonary function tests. *Clin Radiol*. 1993;47(4):236-40. [http://dx.doi.org/10.1016/S0009-9260\(05\)81129-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0009-9260(05)81129-8)
15. Hansell DM, Rubens MB, Padley SP, Wells AU. Obliterative bronchiolitis: individual CT signs of small airways disease and functional correlation. *Radiology*. 1997;203(3):721-6. PMID:9169694
16. Rodrigues JC, Cardieri JM, Bussamra MH, Nakaie CM, Almeida MB, Silva FL, et al. Provas de função pulmonar em crianças e adolescentes. *J Pneumol*. 2002;28(Suppl 3):S207-S221.
17. de Almeida CA, Ricco RG, Nogueira MP, Del Ciampo LA, Mucillo G. Comparison of four anthropometric methods of nutritional assessment and evaluation of the agreement between two reference populations. *J Trop Pediatr*. 1999;45(6):345-50. <http://dx.doi.org/10.1093/tropej/45.6.345> PMID:10667003
18. Mattiello R, Sarria EE, Stein R, Fischer GB, Mocelin HT, Barreto SS, et al. Functional capacity assessment in children and adolescents with post-infectious bronchiolitis obliterans. *J Pediatr (Rio J)*. 2008;84(4):337-43. <http://dx.doi.org/10.2223/JPED.1807>
19. Kim CK, Chung CY, Kim JS, Kim WS, Park Y, Koh YY. Late abnormal findings on high-resolution computed tomography after Mycoplasma pneumonia. *Pediatrics*. 2000;105(2):372-8. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.105.2.372> PMID:10654958
20. Kauczor HU, Heussel CP, Fischer B, Klammer R, Mildnerberger P, Thelen M. Assessment of lung volumes using helical CT at inspiration and expiration: comparison with pulmonary function tests. *AJR Am J Roentgenol*. 1999;171(4):1091-5.
21. Arakawa A, Yamashita Y, Nakayama Y, Kadota M, Korogi H, Kawano O, et al. Assessment of lung volumes in pulmonary emphysema using multidetector helical CT: comparison with pulmonary function tests. *Comput Med Imaging Graph*. 2001;25(5):399-404. [http://dx.doi.org/10.1016/S0895-6111\(01\)00004-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0895-6111(01)00004-0)
22. Johnston C, Carvalho WB. Atelectasis: mechanisms, diagnosis and treatment in the pediatric patient [Article in Portuguese]. *Rev Assoc Med Bras*. 2008;54(5):455-60. <http://dx.doi.org/10.1590/S0104-42302008000500021> PMID:18989568
23. Gevenois PA, De Vuyst P, de Maertelaer V, Zanen J, Jacobovitz D, Cosio MG, et al. Comparison of computed density and microscopic morphometry in pulmonary emphysema. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154(1):187-92. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.154.1.8680679> PMID:8680679

24. Schulz KF, Grimes DA. Sample size calculations in randomised trials: mandatory and mystical. *Lancet*. 2005;365(9467):1348-53. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)61034-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(05)61034-3)

About the authors

Helena Mocelin

Pediatric Pulmonologist. Santa Casa Sisters of Mercy Hospital Complex in Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil.

Gilberto Bueno

Professor of Pediatrics. Federal University of Health Sciences of Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil.

Klaus Irion

Consultant Radiologist. Liverpool Heart and Chest Hospital, Liverpool, United Kingdom.

Edson Marchiori

Professor of Radiology. Federal University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil.

Edgar Sarria

Professor of Pediatrics. Pontifical Catholic University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.

Guilherme Watte

Doctoral Student in Pulmonology. Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.

Bruno Hochhegger

Professor of Radiology, Federal University of Health Sciences of Porto Alegre; and Radiologist, Santa Casa Sisters of Mercy Hospital Complex in Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil.

Detection of *Mycobacterium tuberculosis* complex by nested polymerase chain reaction in pulmonary and extrapulmonary specimens^{*,**}

Detecção do complexo *Mycobacterium tuberculosis* por *nested polymerase chain reaction* em espécimes pulmonares e extrapulmonares

Adriana Antônia da Cruz Furini, Heloisa da Silveira Paro Pedro,
Jean Francisco Rodrigues, Lilian Maria Lapa Montenegro,
Ricardo Luiz Dantas Machado, Célia Franco, Haiana Charifker Schindler,
Ida Maria Foschiani Dias Batista, Andrea Regina Baptista Rossit

Abstract

Objective: To compare the performance of nested polymerase chain reaction (NPCR) with that of cultures in the detection of the *Mycobacterium tuberculosis* complex in pulmonary and extrapulmonary specimens. **Methods:** We analyzed 20 and 78 pulmonary and extrapulmonary specimens, respectively, of 67 hospitalized patients suspected of having tuberculosis. An automated microbial system was used for the identification of *Mycobacterium* spp. cultures, and *M. tuberculosis* IS6110 was used as the target sequence in the NPCR. The kappa statistic was used in order to assess the level of agreement among the results. **Results:** Among the 67 patients, 6 and 5, respectively, were diagnosed with pulmonary and extrapulmonary tuberculosis, and the NPCR was positive in all of the cases. Among the 98 clinical specimens, smear microscopy, culture, and NPCR were positive in 6.00%, 8.16%, and 13.26%, respectively. Comparing the results of NPCR with those of cultures (the gold standard), we found that NPCR had a sensitivity and specificity of 100% and 83%, respectively, in pulmonary specimens, compared with 83% and 96%, respectively, in extrapulmonary specimens, with good concordance between the tests (kappa, 0.50 and 0.6867, respectively). **Conclusions:** Although NPCR proved to be a very useful tool for the detection of *M. tuberculosis* complex, clinical, epidemiological, and other laboratory data should also be considered in the diagnosis and treatment of pulmonary and extrapulmonary tuberculosis.

Keywords: Tuberculosis/diagnosis; Tuberculosis/microbiology; *Mycobacterium tuberculosis*; Polymerase chain reaction.

Resumo

Objetivo: Comparar o desempenho da técnica *nested polymerase chain reaction* (NPCR) com aquele de culturas na detecção do complexo *Mycobacterium tuberculosis* em espécimes pulmonares e extrapulmonares. **Métodos:** Analisamos 20 e 78 espécimes pulmonares e extrapulmonares, respectivamente, de 67 pacientes hospitalizados com suspeita de tuberculose. Um sistema automatizado foi utilizado na identificação de culturas de *Mycobacterium* spp., e *M. tuberculosis* IS6110 foi utilizada como sequência alvo na NPCR. A estatística kappa foi utilizada para verificar a concordância entre os resultados. **Resultados:** Entre os 67 pacientes, 6 e 5, respectivamente foram diagnosticados com tuberculose pulmonar e extrapulmonar, e a NPCR foi positiva em todos os casos. Entre os 98 espécimes clínicos, a baciloscopia, cultura e NPCR foram positivas em 6,00%, 8,16% e 13,26%, respectivamente. Comparando-se os resultados da NPCR com aqueles da cultura (padrão ouro) nos espécimes pulmonares, a sensibilidade e a especificidade foram 100% e 83%, respectivamente, enquanto essas nos espécimes extrapulmonares foram 83% e 96% respectivamente, com boa concordância entre os testes (kappa, 0,50 e 0,6867, respectivamente). **Conclusões:** Embora a NPCR tenha se mostrado uma ferramenta muito útil na detecção do complexo *M. tuberculosis*, No entanto, os resultados positivos da NPCR devem ser associados à clínica, dados clínicos, epidemiológicos e outros dados laboratoriais devem também ser considerados no diagnóstico e tratamento da tuberculose pulmonar e extrapulmonar.

Descritores: Tuberculose/diagnóstico; Tuberculose/microbiologia; *Mycobacterium tuberculosis*; Reação em cadeia da polimerase.

*Study carried out at the São José do Rio Preto School of Medicine; in the Department of Mycobacteria, Adolfo Lutz Institute, São José do Rio Preto, Brazil; and at Aggeu Magalhães Research Center, Oswaldo Cruz Foundation, Recife, Brazil.

Correspondence to: Heloisa da Silveira Paro Pedro. Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, Avenida Brigadeiro Faria Lima, 5416, Vila São Pedro, CEP 15090-000, São José do Rio Preto, SP, Brasil.

Tel. 55 17 3224-2602. E-mail: hspedro@ial.sp.gov.br

Financial support: This study received financial support from the Brazilian *Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico* (CNPq, National Council for Scientific and Technological Development; Process no. 576297/2008-9)

Submitted: 1 February 2013. Accepted, after review: 24 September 2013.

**A versão completa em português deste artigo está disponível em www.jornaldepneumologia.com.br

Introduction

The World Health Organization estimates that there were between 8.8 and 9.2 million new tuberculosis cases in 2010.⁽¹⁾ In addition, it is estimated that 1.2 million of those cases are infected by HIV. Furthermore, it is estimated that 1.1 million deaths occurred in HIV-negative tuberculosis patients, which equates to 15 deaths per 100,000 population. Mortality is the most sensitive indicator of tuberculosis control measures⁽²⁾; tuberculosis remains among the top ten causes of death worldwide. The goal of curing 85% of tuberculosis cases, set by the World Health Assembly in 1991, was not achieved in 2009 in 7 of the 22 countries with the highest burden of the disease, including Brazil (at 72%).⁽³⁾

Diagnosis in an early stage of the disease is of paramount importance for treatment initiation, with direct consequences for individual disease control and, therefore, for public health initiatives aimed at the prevention of tuberculosis transmission. Therefore, it is necessary that clinical microbiology laboratories be able to quickly identify mycobacteria by means of microscopy and culture. However, sputum smear tests, although rapid and cost-effective, have low sensitivity and specificity, particularly in paucibacillary samples, and culture, even though it is considered the gold standard due to its high sensitivity, requires several weeks to produce a result.⁽⁴⁻⁸⁾

Currently, Brazil is one of the countries that, together, accounts for 80% of tuberculosis cases, with an incidence of 70,977 cases in 2010.^(4,6) For the majority of those cases, the diagnosis was based only on sputum smear test results; chest X-rays, cultures, and biochemical tests for *Mycobacterium* spp. were only carried out in patients with negative sputum smear results but with respiratory symptoms.^(8,9) These diagnostic limitations have encouraged the use of molecular tools with improved sensitivity, specificity, and speed, in order to detect mycobacteria in all clinical specimens.^(5-8,10) The new technologies that are being developed have recently redefined the diagnosis of tuberculosis, providing a basis for diagnostic laboratory techniques.^(5,8) The molecular diagnosis of tuberculosis by polymerase chain reaction (PCR) and primers with high specificity (98%), with high variations in sensitivity (20-100%), has been used in order to identify genetic targets in the bacillus.^(7,11,12)

Despite the widespread use of conventional PCR, modifications in the technique, such as the addition of one extra reaction (nested PCR), have increased its sensitivity and specificity.⁽⁶⁾ This might be due to the fact that it dilutes potential PCR inhibitors, which are commonly present in biological samples.⁽¹¹⁾ Therefore, the possibility of having access to a molecular tool that leads to a more rapid diagnosis and that is effective for the detection of cases that are difficult to elucidate by conventional tests certainly helps decrease morbidity and improve tuberculosis control. The aim of the present study was to evaluate the technique of nested PCR targeting the insertion sequence IS6110 in *Mycobacterium tuberculosis* and to compare the results with those obtained in cultures of samples from patients suspected of having pulmonary or extrapulmonary tuberculosis.

Methods

This study was carried out between February and December of 2009. The patients included in the study were submitted to physical evaluation and sample collection at the *Hospital de Base*, a referral center for the diagnosis and treatment of tuberculosis located in the city São José do Rio Preto, Brazil. Epidemiological and clinical data were obtained from medical records in accordance with a protocol approved by the Research Ethics Committee of *Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto* (São José do Rio Preto School of Medicine; Protocol no. 064/2009). The presence of HIV antibodies, identified by ELISA and confirmed by Western blot, indicated HIV seropositivity.

All of the patients included in the study were over 18 years of age, were immunosuppressed (due to immunosuppression therapy, autoimmune disease, organ transplantation, or HIV-positivity), and presented with clinical symptoms and signs suggestive of pulmonary or extrapulmonary tuberculosis. Our sample comprised 67 hospitalized patients, and 98 clinical specimens were collected, of which 20 were pulmonary specimens (sputum, BAL fluid, or gastric lavage fluid), and 78 were extrapulmonary specimens (blood, cerebrospinal fluid, lymph node aspirate, urine, pleural fluid, secretion from ganglia, pleura fragment, liver fragment, ascitic fluid, bone marrow aspirate, or biopsy specimens). The number of specimens collected from the patients ranged from one

to three, according to physician requests. The diagnostic confirmation of tuberculosis was based on the following criteria: clinical and radiological evidence of tuberculosis confirmed by laboratory tests, isolation of *M. tuberculosis* in clinical specimens by direct smear microscopy or culture (gold standard), and evident clinical improvement after antimycobacterial treatment.

In brief, direct smear microscopy was performed using Ziehl-Neelsen staining, and an automated microbial system (BacT/ALERT MP; Organon Teknika Corp., Durham, NC, USA) was used for the identification of *Mycobacterium* spp. in cultures. The strains were identified by phenotypic methods.⁽¹³⁾ Genotyping was carried out by PCR-restriction enzyme analysis in accordance with Chimara et al.,⁽¹⁴⁾ although with modifications.

Blood samples were collected in 5-mL tubes containing EDTA, and peripheral blood mononuclear cells were isolated by density gradient centrifugation (Ficoll-Histopaque) for future extraction of the DNA.⁽¹⁵⁻¹⁷⁾ For solid organs, 2.0-mm punch biopsy samples were collected. All clinical samples were kept at -20°C until DNA extraction, which was performed in accordance with the method described by Rossetti et al.⁽¹⁸⁾ with modifications by Lima et al.^(11,18,19) In brief, a 500-μL aliquot of the sample was centrifuged at 13,000 rpm for 10 min and washed three times in Tris-EDTA (TE). The pellet was resuspended in 100 μL of TE and heated at 100°C for 10 min. The supernatant was transferred to a different tube, and 5 μL of resin were added (Sephaglas BandPrep Kit; Amersham-Pharmacia Biotech, Uppsala, Sweden); an aliquot of sodium iodide solution (0.9 g/mL) was added to the final volume. The tube was shaken for 5 min and incubated at room temperature for 5 min. After centrifuging the tube for 1 min and discarding the supernatant, we added 200 μL of iced 70% ethanol; the tube was then shaken, after which it was centrifuged for 1 min. The resulting pellet was kept at room temperature for 60 min, in order to complete the drying process, and resuspended in 40 μL of 1×TE. The tube was incubated in a water bath at 50°C for 10 min. Subsequently, the tube was centrifuged for 1 min, and the supernatant was transferred to another tube and stored at -20°C until processing.^(11,18)

For the nested PCRs, IS6110 of *M. tuberculosis* was used as the target sequence (GenBank accession no. 215310.1). The reactions were

performed in accordance with Ritis et al.⁽¹⁷⁾ The following primers were used: sense (TJ3 5'-ATC CCC TAT CCG TAT GGT G-3'); antisense (TJ5 5'-CCG CAA AGT GTG GCT AAC-3'); sense (*STAN3* 5'-GTC GAG TAC GCC TTC TTG TT-3'); and antisense (*OLI 5* 5'-AAC GGC TGA TGA CCA AAC-3'). The PCR used a final volume of 50 μL (1× buffer, 50 mM MgCl₂, 10 pmol/μL of each oligonucleotide, 0.2 μM dNTP, and 2 U Taq DNA polymerase [Invitrogen Life Technologies, Carlsbad, CA, USA]). The amplification process consisted of an initial denaturation step of 94°C for 3 min, 30 denaturing cycles (at 94°C for 1 min, 57°C for 1 min, and 72°C for 1 min), followed by a final extension at 72°C for 5 min. The second PCR was performed using 3 μL of the product of the first PCR under similar conditions to those described above, but with an annealing temperature of 60°C. DNA of the H37Rv strain of *M. tuberculosis* and PCR mix alone were used as positive and negative controls, respectively. The result was analyzed by electrophoresis on 2% agarose gel, stained with ethidium bromide, and visualized in an ultraviolet transilluminator (Fisher-Biotech, Fairlawn, NJ, USA), resulting in a 316-bp fragment.

Statistical analyses were performed with the Epi Info statistical package, version 6.0. The kappa statistic was used in order to assess the level of agreement among the results.⁽²⁰⁾ The level of significance was set at 5%.

Results

Our sample comprised 67 individuals, 63.7% being male. The mean age of the patients was 40.10 ± 3.66 years (range, 18-87 years). The most common comorbidity was HIV/AIDS, in 41 patients.

Tuberculosis was diagnosed in 11 individuals (16.41%), 5 being diagnosed with pulmonary tuberculosis and the remaining with extrapulmonary tuberculosis (pleural tuberculosis in 3, meningeal tuberculosis in 2, and miliary tuberculosis in 1). All culture isolates were confirmed by *M. tuberculosis* genotyping. Nested PCR was positive in all of the cases of confirmed tuberculosis, as shown in Table 1. In 4 of the tuberculosis patients, positive laboratory results were obtained only by the molecular technique ($p = 0.110$; Fisher's exact test).

Of the 98 clinical specimens analyzed, 6.00%, 8.16%, and 13.26%, respectively, showed positive

results in smear microscopy, culture, and nested PCR, as summarized in Table 1. Culture was negative in 2 of the samples with positive smear microscopy results, whereas smear microscopy was negative in 4 of the samples with positive culture results.

By comparing the results of nested PCR with those of cultures in pulmonary samples (Table 2), we found that the sensitivity and specificity of nested PCR were 100% and 83%, respectively. The positive and negative predictive values were 40% and 100%, respectively, with good concordance between the tests ($\kappa = 0.50$; $p = 0.25$; McNemar's test). Regarding extrapulmonary samples (Table 2), sensitivity, specificity, positive predictive value, and negative predictive value were, respectively, 83.0%, 96.0%, 62.5%, and

98.5%, with good concordance between the tests ($\kappa = 0.6867$; $p = 0.625$; McNemar's test).

Discussion

The early diagnosis of tuberculosis is essential for prompt treatment and effective control of the disease.⁽⁵⁾ This is particularly true in cases of extrapulmonary tuberculosis, because various factors can complicate the diagnosis of the disease. Due to the paucibacillary nature of extrapulmonary tuberculosis, studies have shown a variability in positive culture results (from 12% to 80%) and a variety of clinical samples/biological tissues, which implies a non-uniform distribution of the bacillus, as well as the presence of nonspecific signs and symptoms.^(10,12,19-21) In our study, pleural tuberculosis was diagnosed in 2 HIV-negative

Table 1 – Clinical, epidemiological, and laboratory data of the eleven patients with confirmed pulmonary or extrapulmonary tuberculosis.

Patient ^a	Form of tuberculosis	Type of sample	Results			Outcome
			Smear microscopy	Culture	Nested PCR	
1	Pulmonary	Blood	–	–	+	Death/NTB
2	Pulmonary	Blood	–	–	+	Cure
3	Pleural	Blood	–	–	+	Death/NTB
4	Pleural	Pleural fluid	+	–	+	Cure
5	Pulmonary	Blood	+	+	+	Death/TB
6	Pulmonary	Sputum	+	–	+	Death/NTB
7	Pulmonary	Sputum	+	+	+	Cure
8	Meningeal	CSF	+	+	+	Cure
		Blood	–	–	–	
		CSF	–	+	+	
		CSF	–	+	+	
9	Meningeal	CSF	–	+	+	Cure
10	Miliary	Sputum	+	+	+	Death/NTB
10		CSF	–	+	–	Death/NTB
		Blood	–	+	+	
		Pleural fluid	–	–	+	
11	Pleural	Pleural fluid	–	–	+	Abandonment

PCR: polymerase chain reaction; Death/NTB: death due to causes other than tuberculosis; Death/TB: death due to tuberculosis; and CSF: cerebrospinal fluid. ^aPatients 1 to 4 were HIV-negative, and patients 5 to 11 were HIV-positive. Culture vs. nested PCR (negative/positive): $7 \times 8/2 \times 13$ ($p = 0.110$; Fisher's exact test).

Table 2 – Culture and nested polymerase chain reaction for the detection of *Mycobacterium tuberculosis* in pulmonary and extrapulmonary samples.

Nested PCR	Culture				Total
	Extrapulmonary samples		Pulmonary samples		
	(n = 78)		(n = 20)		
	(+)	(-)	(+)	(-)	
(+)	5	3	2	3	13
(-)	1	69	0	15	85
Total	6	72	2	18	98

PCR: polymerase chain reaction.

patients, corroborating the findings of a study reporting that pleural tuberculosis is prevalent in extrapulmonary cases in HIV-negative patients.⁽²²⁾ Approximately 50% of HIV-positive individuals with tuberculosis develop extrapulmonary forms.^(12,20,21,23) Despite the small number of HIV-positive patients included in the present study, our results show a predominance of extrapulmonary tuberculosis (57%).

Various tests based on PCR techniques using commercial kits and in-house tests are being evaluated. The nested PCR technique, by targeting *IS6110* in order to identify the *M. tuberculosis* complex,⁽⁴⁾ provides variable sensitivity and specificity, depending on the laboratory, clinical specimen, bacillary load, cell lysis, and technical parameters.⁽¹⁰⁾ Molecular techniques have greatly improved the detection of mycobacteria in lymph nodes and in various body fluids (aspirates, cerebrospinal fluid, ascitic fluid, and pleural fluid). However, due to the variable sensitivity and specificity in different studies, positive results should be interpreted in conjunction with clinical findings.⁽²¹⁾ In the present study, the proportion of positive results in the individuals diagnosed with pulmonary or extrapulmonary tuberculosis using nested PCR (100%) was higher than in other studies using the same target gene and carried out in Brazil,⁽⁶⁾ India,⁽²¹⁾ and Greece.⁽¹⁷⁾

The discordance between the molecular method and smear microscopy in pulmonary and extrapulmonary samples in our study (in 1 and in 6 samples, respectively) might be directly related to the low sensitivity of the phenotyping technique, the paucibacillary nature of samples, or even the absence of infection by AFB, as observed by other authors.^(12,15,20) Negi et al.⁽¹⁹⁾ reported that a molecular technique targeting *IS6110* showed high positivity in pulmonary and extrapulmonary samples (90% and 77%, respectively), whereas smear microscopy showed low positivity (49% and 24%, respectively). Similarly, Barani et al.,⁽¹⁰⁾ when studying 19 pulmonary and 104 extrapulmonary samples, obtained higher positivity with a molecular technique targeting *IS6110* and *TCR4* than with the smear method (17 similar and 12 divergent results). It is of note that a reported 50% of tuberculosis cases are classified as negative on the basis of smear microscopy results.⁽²⁴⁾ In addition, smear microscopy

was not performed in 32.43% of the reported cases of tuberculosis in Brazil in 2010.⁽¹¹⁾

When we compared nested PCR and culture results in pulmonary samples, we found that 3 of the samples showed positive nested PCR results but negative culture results. The negative results in the cultures might be due to co-infection with HIV in 2 of the patients and kidney transplantation in 1 (Table 1) or to the characteristics of paucibacillary infections.^(6,12) Various factors can influence the result of cultures, such as the number of organisms present in the specimen, the methods of sample collection, previous treatments, and the processing method. In addition, the solutions used for digestion/decontamination of the samples can damage the mycobacteria.^(4,25)

In the present study, the molecular results supported the clinical and diagnostic criteria widely accepted for the diagnosis of tuberculosis. The sensitivity and specificity found for nested PCR in our study (100% and 83%, respectively) are higher than those reported in previous studies using molecular techniques targeting the *IS6110* gene in sputum samples (88-98% and 15-100%, respectively).^(5,12,23) This difference might be attributable to the volume and type of samples, as well as to the different molecular typing protocols employed in different laboratories.^(11,26,27) Hence, the correlation of the results with the clinical profile of the patient is essential for the diagnosis of tuberculosis, and the definition of the disease can therefore be established from negative cultures after the therapeutic test.⁽²⁶⁾ This was found in 3 of our patients who had positive nested PCR results and negative culture results in their pulmonary samples, 2 of whom were cured after treatment and 1 of whom was noncompliant with the treatment. In addition, 2 patients died before the beginning of the recommended tuberculosis treatment. As to the concordance between nested PCR and culture, although the kappa coefficient (0.50) was lower than that reported in other studies, carried out in India (kappa = 0.6-0.8) and in Brazil (kappa = 0.78), the concordance was good.

Regarding extrapulmonary samples, nested PCR was positive in 3 of the blood samples with negative culture results, and negative in 1 of the cerebrospinal fluid samples with a positive culture result. This false-negative result in a cerebrospinal fluid sample (Table 1) might be

related to the absence of copies of the *IS6110* gene, as previously described in studies conducted in southeast Asia, Denmark, Tunisia, India, and Vietnam, indicating the need to incorporate additional targets, such as TRC4, in order to improve molecular detection.^(7,10) However, to our knowledge, no study to date has reported the absence of this element in *M. tuberculosis* strains in Brazil, and various studies have reported that this sequence is the most sensitive in order to detect the *M. tuberculosis* complex.^(9,17) Another factor could be the presence of molecular reaction inhibitors in up to 18.6% of extrapulmonary specimens.⁽⁵⁾

In Brazil, the prevalence of *M. tuberculosis* isolated in cultures ranges from 15.0% to 25.6%,^(28,29) the highest values being obtained prior to the highly active antiretroviral therapy era. Positive nested PCR results in blood samples led to the diagnosis of pulmonary tuberculosis in 2 HIV-negative patients and in 1 HIV-positive patient, as well as to the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis in 1 HIV-negative patient and in 1 HIV-positive patient. In those blood samples, smear microscopy and culture were positive in only 1 and 2 samples, respectively; this might be due to the small number of bacilli in the circulation.^(6,7) In fact, the sensitivity of PCR in peripheral blood mononuclear cells, as used here, has been reported to be better than is that of culture, both having similar specificity.^(11,16,29) In addition, clinical specimens, such as cerebrospinal fluid, blood, and sputum, have been described as good substrates for PCR⁽²⁶⁾ with good concordance ($\kappa = 0.6867$; $p = 0.625$; McNemar's test), as in our results, in which the level of positivity in extrapulmonary samples was higher when nested PCR was used ($p = 0.0042$), thus corroborating the findings of Noussair et al.⁽²¹⁾ Different rates of sensitivity were described using the molecular methodology for this type of sample in studies conducted in France⁽²¹⁾ and India⁽¹²⁾ (86.6% and 90%, respectively). If standardization studies using the same molecular target, DNA extraction method, and PCR optimization were validated in different laboratories, the sensitivity of the test could be improved and, consequently, so could its concordance.

In the present study, a positive nested PCR result, associated with the clinical features, was used as the single laboratory criterion for the diagnosis of 4 patients (2 with pulmonary

tuberculosis and 2 with extrapulmonary tuberculosis), because it was the only test producing positive results (Table 1); the lack of isolates in cultures might be mainly due to the paucibacillary character of the samples. Although the difference is not significant in this situation, diagnosis is often established only by clinical and radiological data, even if the culture and sputum smear testing are negative. In such cases, molecular analysis can help establish specific antimycobacterial therapy and, consequently, contribute to reduce empirical treatment, which has been currently used in almost 27% of suspected pulmonary tuberculosis cases. In addition, it can help control the spread of the bacillus⁽¹¹⁾ and prevent more severe clinical evolution, mainly in HIV-positive patients. However, the current Brazilian guidelines on tuberculosis do not include positive molecular results in the definition of tuberculosis cases; as a rule, the use of this method has been restricted to certain referral and research centers in Brazil.⁽⁹⁾

It is worth mentioning that clinical screening that is carefully designed to study the disease caused by mycobacteria, together with similar attention to the collection and transport of biological samples, are factors that contributed to the isolation of a higher rate of *M. tuberculosis* strains than was expected at our hospital. The present study corroborates the results obtained at a referral center for the diagnosis of tuberculosis in the city of São José do Rio Preto (XV Subdivision of the São Paulo State Health Department), in which a 50% increase in the number of isolates was observed during the study period.⁽²⁵⁾

The results of the nested PCR assay revealed good agreement with those of the culture. The specificity and sensitivity achieved with this relatively simple molecular approach can be seen as an important contribution to the future establishment of a protocol for the molecular detection of *M. tuberculosis* complex in pulmonary and extrapulmonary samples. In addition, this methodology could reduce the time required for the appropriate diagnosis of tuberculosis.

References

1. World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization. [cited 2012 May 10]. Brazil - Tuberculosis profiles. Available from: https://extranet.who.int/sree/Reports?op=Replet&name=%2FWHO_HQ_Reports%2FG2%2FPROD%2FEXT%2FTBCountryProfile&ISO2=BR&outtype=html

2. World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization. [cited 2012 Mar 18]. HIV/AIDS. Available from: <http://www.who.int/hiv/topics/tb/en>
3. REDE-TB - Rede Brasileira de Pesquisas em Tuberculose [homepage on the Internet]. Rio de Janeiro: Rede Brasileira de Pesquisas em Tuberculose. [cited 2012 Jul 10]. Tuberculose, o 'mal do século' XXI. Available from: <http://redetb.org/noticias/155-noticias-abr2012/1681-tuberculose-o-mal-do-seculo-xxi>
4. Ani A, Okpe S, Akambi M, Ejelionu E, Yakubu B, Owolodun O, et al. Comparison of a DNA based PCR method with conventional methods for the detection of *M. tuberculosis* in Jos, Nigeria. *J Infect Dev Ctries*. 2009;3(6):470-5. <http://dx.doi.org/10.3855/jidc.420> PMID:19762962
5. Cheng VC, Yew WW, Yuen KY. Molecular diagnostics in tuberculosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2005;24(11):711-20. <http://dx.doi.org/10.1007/s10096-005-0039-1> PMID:16283213
6. da Cruz HL, de Albuquerque Montenegro R, de Araújo Lima JF, da Rocha Poroca D, da Costa Lima JF, Maria Lapa Montenegro L, et al. Evaluation of a nested-PCR for mycobacterium tuberculosis detection in blood and urine samples. *Braz J Microbiol*. 2011;42(1):321-9. <http://dx.doi.org/10.1590/S1517-83822011000100041> PMID:24031638 PMCID:PMC3768939
7. Ereqat S, Bar-Gal GK, Nasereddin A, Said S, Greenblatt CL, Azmi K, et al. Pulmonary tuberculosis in the West Bank, Palestinian Authority: molecular diagnostic approach. *Trop Med Int Health*. 2011;16(3):360-7. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-3156.2010.02697.x> PMID:21159079
8. Lawn SD, Zumla AI. Tuberculosis. *Lancet*. 2011;378(9785):57-72. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)62173-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)62173-3)
9. Conde MB, Melo FA, Marques AM, Cardoso NC, Pinheiro VG, Dalcin Pde T, et al. III Brazilian Thoracic Association Guidelines on tuberculosis. *J Bras Pneumol*. 2009;35(10):1018-48. PMID:19918635
10. Barani R, Sarangan G, Antony T, Periyasamy S, Kindo AJ, Srikanth P. Improved detection of *Mycobacterium tuberculosis* using two independent PCR targets in a tertiary care centre in South India. *J Infect Dev Ctries*. 2012;6(1):46-52. PMID:22240428
11. Lima JF, Montenegro LM, Montenegro Rde A, Cabral MM, Lima AS, Abath FG, et al. Performance of nested PCR in the specific detection of *Mycobacterium tuberculosis* complex in blood samples of pediatric patients. *J Bras Pneumol*. 2009;35(7):690-7. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132009000700011> PMID:19669008
12. Sekar B, Selvaraj L, Alexis A, Ravi S, Arunagiri K, Rathinavel L. The utility of IS6110 sequence based polymerase chain reaction in comparison to conventional methods in the diagnosis of extra-pulmonary tuberculosis. *Indian J Med Microbiol*. 2008;26(4):352-5. <http://dx.doi.org/10.4103/0255-0857.43575> PMID:18974489
13. Kent PT, Kubica GP. Public health mycobacteriology: a guide for the level III laboratory. Atlanta: U.S. Dept. of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control; 1985.
14. Chimara E, Ferrazoli L, Ueky SY, Martins MC, Durham AM, Arbeit RD, et al. Reliable identification of mycobacterial species by PCR-restriction enzyme analysis (PRA)-hsp65 in a reference laboratory and elaboration of a sequence-based extended algorithm of PRA-hsp65 patterns. *BMC Microbiol*. 2008;8:48. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2180-8-48> PMID:18366704 PMCID:PMC2323382
15. Gopinath K, Singh S. Multiplex PCR assay for simultaneous detection and differentiation of *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium* complexes and other *Mycobacterium* species directly from clinical specimens. *J Appl Microbiol*. 2009;107(2):425-35. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2672.2009.04218.x> PMID:19302308
16. Rebollo MJ, San Juan Garrido R, Folgueira D, Palenque E, Díaz-Pedroche C, Lumbreras C, et al. Blood and urine samples as useful sources for the direct detection of tuberculosis by polymerase chain reaction. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2006;56(2):141-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2006.03.018> PMID:16698218
17. Ritis K, Tzoanopoulos D, Speletas M, Papadopoulos E, Arvanitidis K, Kartali S, et al. Amplification of IS6110 sequence for detection of *Mycobacterium tuberculosis* complex in HIV-negative patients with fever of unknown origin (FUO) and evidence of extrapulmonary disease. *J Intern Med*. 2000;248(5):415-24. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2796.2000.00750.x> PMID:11123506
18. Rossetti ML, Jardim SB, Rodrigues VF, Moura AR, Oliveira H, Zaha A. Improvement of *Mycobacterium tuberculosis* detection in clinical samples using DNA purified by glass matrix. *J Microbiol Methods*. 1997;28(2):139-46. [http://dx.doi.org/10.1016/S0167-7012\(97\)00978-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0167-7012(97)00978-0)
19. Negi SS, Anand R, Pasha ST, Gupta S, Basir SF, Khare S, et al. Diagnostic potential of IS6110, 38kDa, 65kDa and 85B sequence-based polymerase chain reaction in the diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* in clinical samples. *Indian J Med Microbiol*. 2007;25(1):43-9. <http://dx.doi.org/10.4103/0255-0857.31061> PMID:17377352
20. Noussair L, Bert F, Leflon-Guibout V, Gayet N, Nicolas-Chanoine MH. Early diagnosis of extrapulmonary tuberculosis by a new procedure combining broth culture and PCR. *J Clin Microbiol*. 2009;47(5):1452-7. <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.00066-09> PMID:19321729 PMCID:PMC2681850
21. Purohit MR, Mustafa T, Wiker HG, Sviland L. Rapid diagnosis of tuberculosis in aspirate, effusions, and cerebrospinal fluid by immunocytochemical detection of *Mycobacterium tuberculosis* complex specific antigen MPT64. *Diagn Cytopathol*. 2012;40(9):782-91. <http://dx.doi.org/10.1002/dc.21637> PMID:21416644
22. Portal Saúde [homepage on the Internet]. Brasília: Ministério da Saúde. [cited 2011 Jun 06]. Informe Técnico de Tuberculose. Novo sistema de tratamento da tuberculose para adultos e adolescentes no Brasil. [Adobe Acrobat document, 8p.]. Available from: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/informe_tb_julho10_certo_22_07_2010.pdf
23. Sharma SK, Mohan A. Extrapulmonary tuberculosis. *Indian J Med Res*. 2004;120(4):316-53. PMID:15520485
24. Halder S, Chakravorty S, Bhalla M, De Majumdar S, Tyagi JS. Simplified detection of *Mycobacterium tuberculosis* in sputum using smear microscopy and PCR with molecular beacons. *J Med Microbiol*. 2007;56(Pt 10):1356-62. <http://dx.doi.org/10.1099/jmm.0.47265-0> PMID:17893174
25. Pedro Hda S, Pereira MI, Goloni Mdo R, Ueki SY, Chimara E. Nontuberculous mycobacteria isolated in São José do Rio Preto, Brazil between 1996 and 2005. *J Bras Pneumol*. 2008;34(11):950-5. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132008001100010> PMID:19099102

26. Bollela VR, Sato DN, Fonseca BA. Problems in the standardization of the polymerase chain reaction for the diagnosis of pulmonary tuberculosis [Article in Portuguese]. Rev Saude Publica. 1999;33(3):281-6. <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-89101999000300009> PMID:10457001
27. Runa F, Yasmin M, Hoq MM, Begum J, Rahman AS, Ahsan CR. Molecular versus conventional methods: clinical evaluation of different methods for the diagnosis of tuberculosis in Bangladesh. J Microbiol Immunol Infect. 2011;44(2):101-5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmii.2010.05.001> PMID:21439511
28. Oplustil CP, Leite OH, Oliveira MS, Sinto SI, Uip DE, Boulos M, et al. Detection of mycobacteria in the bloodstream of patients with acquired immunodeficiency syndrome in a university hospital in Brazil. Braz J Infect Dis. 2001;5(5):252-9. <http://dx.doi.org/10.1590/S1413-86702001000500003> PMID:11779451
29. Nakatani SM, Burger M, Assef MC, Brockelt SR, Cogo LL, Messias-Reason IJ. Efficient method for mycobacterial DNA extraction in blood cultures aids rapid PCR identification of Mycobacterium tuberculosis and Mycobacterium avium. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2004;23(11):851-4. <http://dx.doi.org/10.1007/s10096-004-1236-z> PMID:15558344

About the authors

Adriana Antônio da Cruz Furini

Professor. São José do Rio Preto School of Medicine, São José do Rio Preto, Brazil.

Heloisa da Silveira Paro Pedro

Scientific Researcher. Department of Mycobacteria, Adolfo Lutz Institute, São José do Rio Preto, Brazil.

Jean Francisco Rodrigues

Pharmacy Student. Rio Preto University Center, São José do Rio Preto, Brazil.

Lilian Maria Lapa Montenegro

Biologist. Aggeu Magalhães Research Center, Oswaldo Cruz Foundation, Recife, Brazil.

Ricardo Luiz Dantas Machado

Researcher in Public Health. Evandro Chagas Institute, Belém, Brazil.

Célia Franco

Physician. Regional Foundation School of Medicine, São José do Rio Preto, Brazil.

Haiana Charifker Schindler

Researcher. Aggeu Magalhães Research Center, Oswaldo Cruz Foundation, Recife, Brazil.

Ida Maria Foschiani Dias Batista

Researcher. Lauro de Souza Lima Institute, Bauru, Brazil.

Andrea Regina Baptista Rossit

Professor. Fluminense Federal University, Niterói, Brazil.

Marcadores inflamatórios e imunogenéticos e sua relação com tuberculose pulmonar*

Inflammatory and immunogenetic markers in correlation with pulmonary tuberculosis

Beatriz Lima Alezio Muller, Daniela Maria de Paula Ramalho, Paula Fernanda Gonçalves dos Santos, Eliene Denites Duarte Mesquita, Afranio Lineu Kritski, Martha Maria Oliveira

Resumo

Objetivo: Descrever os níveis séricos das citocinas IL-10, TNF- α e IFN- γ , assim como polimorfismos presentes em genes envolvidos na sua transcrição, e sua associação com marcadores de resposta inflamatória aguda em pacientes com tuberculose. **Métodos:** Estudo descritivo e longitudinal realizado em 81 pacientes com tuberculose pulmonar atendidos em dois hospitais de referência. Foram coletadas informações sociodemográficas, conversão bacteriológica na oitava semana de tratamento antituberculose, polimorfismos relacionados às citocinas estudadas, níveis séricos dessas citocinas, assim como de proteína C reativa (PCR). Também foram avaliados VHS e contagem de CD4+. **Resultados:** A mediana de idade dos pacientes era de 43 anos, sendo 67 (82,7%) do sexo masculino e 8 (9,9%) infectados por HIV. Os pacientes com níveis elevados de IFN- γ e baixos níveis de IL-10 apresentaram valores mais elevados de VHS. Não houve associação dos polimorfismos do gene IFN- γ na posição +874 e do gene TNF- α na posição -238 com os níveis das citocinas correspondentes. Houve uma associação entre polimorfismos do gene IL-10 nas posições -592 e -819 (mas não -1082) e baixos níveis de IL-10. Houve uma associação negativa entre a taxa de conversão bacteriológica na oitava semana de tratamento e níveis de PCR. **Conclusões:** Nossos resultados sugerem que marcadores genéticos e de resposta inflamatória aguda podem ser úteis na predição da resposta ao tratamento antituberculose.

Descritores: Tuberculose; Citocinas; Sistema imunológico; Polimorfismo de nucleotídeo único.

Abstract

Objective: To describe serum levels of the cytokines IL-10, TNF- α , and IFN- γ , as well as polymorphisms in the genes involved in their transcription, and their association with markers of the acute inflammatory response in patients with pulmonary tuberculosis. **Methods:** This was a descriptive, longitudinal study involving 81 patients with pulmonary tuberculosis treated at two referral hospitals. We collected data on sociodemographic variables and evaluated bacteriological conversion at the eighth week of antituberculosis treatment, gene polymorphisms related to the cytokines studied, and serum levels of those cytokines, as well as those of C-reactive protein (CRP). We also determined the ESR and CD4+ counts. **Results:** The median age of the patients was 43 years; 67 patients (82.7%) were male; and 8 patients (9.9%) were infected with HIV. The ESR was highest in the patients with high IFN- γ levels and low IL-10 levels. IFN- γ and TNF- α gene polymorphisms at positions +874 and -238, respectively, showed no correlations with the corresponding cytokine serum levels. Low IL-10 levels were associated with IL-10 gene polymorphisms at positions -592 and -819 (but not -1082). There was a negative association between bacteriological conversion at the eighth week of treatment and CRP levels. **Conclusions:** Our results suggest that genetic markers and markers of acute inflammatory response are useful in predicting the response to antituberculosis treatment.

Keywords: Tuberculosis; Cytokines; Immune system; Polymorphism, single nucleotide.

*Trabalho realizado no Centro de Pesquisas em Tuberculose, Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

Endereço para correspondência: Martha Maria Oliveira. Rua Porto Seguro, 54, Ilha do Governador, CEP 21931-060, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Tel. 55 21 2562-2426. Fax: 55 21 2562-2431. E-mail: martholiveira@yahoo.com.br

Apoio financeiro: Este estudo recebeu apoio financeiro do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico/Ministério da Ciência e Tecnologia e Inovação (CNPq/MCTI), processos CNPq/INCT 573548/2008-0 e 478033/2009-5; e da Fundação Estadual de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro, processo E:26/110.974/2011.

Recebido para publicação em 3/4/2013. Aprovado, após revisão, em 10/10/2013.

Introdução

A tuberculose é uma doença infectocontagiosa crônica, causada por *Mycobacterium tuberculosis*, e sua forma clínica mais comum caracteriza-se pelo comprometimento dos pulmões, podendo também atingir outros locais anatômicos (tuberculose extrapulmonar) ou ocorrer de maneira disseminada.⁽¹⁾

Apesar de ser uma doença curável, a tuberculose permanece como um grande problema de saúde pública mundial. De acordo com a Organização Mundial da Saúde, o Brasil ocupa o 19º lugar entre os 22 países responsáveis por 80% do total de casos de tuberculose no mundo e o 108º lugar em incidência. Segundo o Ministério da Saúde, em 2010, foram notificados 71 mil novos casos de tuberculose no Sistema de Informação de Agravos de Notificação, o que equivale a uma taxa de incidência de 37,2/100.000 habitantes.⁽²⁾

A inflamação sistêmica observada em pacientes com tuberculose é mediada por meio da ativação do sistema imune, com uma produção excessiva de citocinas, como IL-1, IL-2, IFN- γ e TNF- α .⁽³⁾ Seguindo o processo inflamatório, verifica-se um aumento da síntese hepática e de níveis séricos de proteínas de fase aguda, como a proteína C reativa (PCR), e de VHS, que têm sido utilizadas na fase de diagnóstico e na monitorização da evolução dos pacientes, pois seus níveis no plasma refletem diretamente a intensidade do processo patológico.⁽⁴⁾

Fatores genéticos têm sido associados à susceptibilidade ou à proteção da infecção pelo bacilo da tuberculose.⁽⁵⁾ Na resposta imune contra o bacilo da tuberculose há uma considerável variação entre as frequências alélicas nos polimorfismos em genes de citocinas em diferentes populações, conforme relatado em meta-análises que avaliaram polimorfismos em genes de IFN- γ , IL-10 e TNF- α .^(6,7) Tem sido proposta a avaliação dos níveis de citocinas séricas e sua atuação como marcadores de resposta ao tratamento antituberculose.⁽⁸⁾ A manutenção de baixos níveis séricos iniciais de IFN- γ ou de elevados níveis séricos de TNF- α e do aumento de nível sérico de IL-17 está associada a um pior prognóstico, com maior proporção de mortalidade ou menor conversão bacteriológica ao final da 8ª semana de tratamento antituberculose. Recentemente, Lago et al.⁽⁹⁾ descreveram uma possível associação entre a recidiva e a manutenção de níveis séricos elevados de IL-10 durante o

tratamento antituberculose. O estudo dos genes envolvidos nesses processos e suas interações com a resposta imune e inflamatória podem auxiliar na identificação de melhores marcadores de proteção contra a ocorrência de tuberculose.

Entretanto, são escassos os estudos que avaliam ao mesmo tempo os aspectos genotípicos e fenotípicos da resposta imune do hospedeiro humano a infecção por *M. tuberculosis*.^(10,11) Dada a escassez de dados sobre a avaliação simultânea de biomarcadores genéticos, imunológicos e inflamatórios em pacientes com tuberculose pulmonar, no presente estudo, estimamos a prevalência dos polimorfismos que codificam IL-10 nas posições -592, -819 e -1082; TNF- α na posição -238; e IFN- γ na posição +874. O estudo foi realizado em uma série de pacientes com tuberculose pulmonar ativa, atendidos e internados em dois hospitais de referência da cidade do Rio de Janeiro. Adicionalmente, analisamos o nível sérico das citocinas correspondentes e a resposta inflamatória aguda por meio da dosagem de PCR, VHS e CD4+.

Métodos

Estudo descritivo e longitudinal que envolveu 81 pacientes internados em dois hospitais de referência no atendimento de tuberculose no Estado do Rio de Janeiro (Hospital Estadual Santa Maria e Instituto Estadual de Doenças do Tórax Ary Parreiras), com diagnóstico de tuberculose pulmonar no período entre 23 de março de 2007 e 7 de agosto de 2009. Foram incluídos pacientes com baciloscopia e cultura positiva para micobactéria, com subsequente confirmação da espécie *M. tuberculosis* por meio de testes bioquímicos. Foram analisadas as seguintes variáveis: PCR, VHS, CD4+ e conversão bacteriológica na 8ª semana de tratamento antituberculose.

Para a extração de DNA, foi utilizado um kit comercial (DNAzol; Gibco BRL/Life Technologies, Gaithersburg, MD, EUA), conforme instruções do fabricante. Após a extração, uma amostra de DNA foi analisada por eletroforese em gel de agarose 1% para a verificação de integridade e a estimativa da concentração, sendo essa amostra posteriormente estocada a -20°C.

Para a análise dos polimorfismos na posição -238 do gene que codifica TNF- α , foram adicionados 100 ng de DNA, tampão 1x, 1,5 mM MgCl₂, 200 μ M dNTP, 1 U Taq DNA polimerase

(Invitrogen Life Technologies, Carlsbad, CA, EUA) e 15 pmol de cada *primer* para a reação em cadeia da polimerase. As condições da reação em cadeia da polimerase foram as seguintes: um ciclo a 94°C por 1 min, seguidos por 5 ciclos a 94°C, 67°C e 72°C (60 s cada) e 25 ciclos a 94°C, 62°C e 72°C (60 s cada). A genotipagem do polimorfismo +874 do gene que codifica IFN- γ foi realizada com 200 μ L de dNTP, 1,5 mM MgCl₂, 8,5% sacarose, 0,25 U de ThermoPrime Plus DNA polimerase (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, EUA), 5 μ L de cada *primer* específico, 0,5 μ L de *primer* de controle interno e 100 ng de DNA. A mistura foi incubada a 95°C por 1 min; em seguida foram realizados 10 ciclos a 95°C por 15 s, 10 ciclos a 62°C por 50 s, 10 ciclos a 72°C por 40 s, 20 ciclos a 95°C por 20 s, 20 ciclos a 56°C por 50 s e 20 ciclos a 72°C por 50 s. Para a detecção dos polimorfismos -819, -1082 e -592 no promotor do gene de IL-10, foram feitas as seguintes etapas: para a tipagem da mutação na posição -592 foi amplificado um fragmento de 480 pb posteriormente digerido com a enzima RsaI. Para a tipagem das mutações nas posições -1082 e -819 foi amplificado um fragmento de 360 pb posteriormente digerido com as enzimas BseRI e MsiI, respectivamente. Em resumo, 100 ng do DNA foram adicionados a reação em cadeia da polimerase em um volume final de 40 μ L (-819 e -1082) ou 30 μ L (-592), consistindo de 50 mM KCl, 10 mM Tris-HCl (pH 8,3), 1,5 mM MgCl₂, 200 μ M dNTP, 1,25 U AmpliTaq Gold DNA Polymerase (Perkin-Elmer Cetus, Norwalk, CT, EUA) e *primers* específicos para cada mutação, 10 pmol para a posição -592 e 12,5 pmol para as posições -819/-1082. Todas as misturas foram incubadas por 10 min a 95°C e submetidas à amplificação a 94°C por 30 s, a 60°C por 30 s, a 72°C por 40 s e a 72°C por 7 min (IL-10 posição -592), seguido por 35 ciclos a 94°C por 30 s, a 58°C por 30 s e a 72°C por 45 s mais um ciclo final a 72°C por 5 min (posições -819 e -1082). Os produtos amplificados foram avaliados em eletroforese em gel de agarose a 2% contendo brometo de etídio (0,5 mL/mL).

Na dosagem de citocinas, as populações de *beads* foram visualizadas de acordo com as suas respectivas intensidades de fluorescência. No sistema *cytometric bead array*, os *beads* de captura das citocinas são misturados com o anticorpo de detecção conjugado com o fluorocromo *phycoerythrin* e depois incubados com as amostras

para formar o ensaio “em conjugado”. Os tubos para aquisição foram preparados com 50 μ L de amostra, 50 μ L da mistura de *beads* e 50 μ L do reagente de detecção *human Th1/Th2 phycoerythrin*. O mesmo procedimento foi realizado para a obtenção da curva-padrão. Os tubos foram homogeneizados e incubados por três horas em temperatura ambiente no escuro. Em seguida, a leitura foi realizada no equipamento BD™ Cytometric Bead Array (Thermo Fisher Scientific).⁽¹²⁾

A dosagem de PCR foi utilizada como um dos marcadores de resposta de fase aguda (RFA), ou seja, como um marcador para a resposta sistêmica à inflamação grave. Os níveis de PCR adotados que justificam uma RFA positiva foram classificados como maiores que 0,3 mg/dL, sendo considerados como RFA negativa valores inferiores a esse. A PCR foi dosada por nefelometria.

A dosagem de VHS também foi utilizada para a determinação de RFA, sendo considerados como RFA positiva valores acima de 2 mm/h e de 7mm/h para mulheres e homens, respectivamente. A dosagem foi realizada pelo método de Westergren.

Foram utilizadas análises estatísticas descritivas, tais como amplitude de variação (valores mínimo e máximo), média, desvio-padrão e IC95%. A normalidade das variáveis foi avaliada utilizando o teste de Kolmogorov-Smirnov e o teste de Levene para se comparar a igualdade das variâncias. Para variáveis com distribuições não normais foi feita uma transformação logarítmica. Para médias com distribuição normal foi utilizado o teste t de Student. A ANOVA foi utilizada para estimar diferenças entre variáveis quantitativas. Para avaliar a associação entre variáveis categóricas foi utilizado o teste do qui-quadrado. Foi considerado estatisticamente significativo o valor de $p < 0,05$. Foi utilizado o programa *Statistical Package for the Social Sciences for Windows*, versão 16.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA). Utilizou-se nas análises a taxa de conversão bacteriológica, definido como o número de casos que converteram dividido pelo total de pacientes no início do tratamento, enquanto a taxa de mutação de polimorfismos foi definido como o número de casos que apresentaram a mutação estudada dividido pelo número total de casos.

O estudo foi aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro em 28/04/2005 (Protocolo no. 004/05).

Resultados

A mediana de idade dos pacientes foi de 43 anos (variação, 20-60 anos). Dos 81 pacientes estudados, 67 (82,7%) eram do sexo masculino, 54 (66,7%) eram não brancos, 8 (9,9%) apresentavam coinfeção por HIV, 52 (64,2%) relataram o uso regular de bebida alcoólica, 55 (67,9%) eram fumantes ou ex-fumantes, 20 (24,7%) declararam o uso de drogas ilícitas, e 64 (79,0%) apresentavam níveis de CD4+ normais. Todos os pacientes apresentavam formas pulmonares com baciloscopia positiva.

Na análise da prevalência de polimorfismos na região +874 do gene do IFN- γ , na posição -238 do gene do TNF- α e nas posições -592, -819 e -1082 do gene do IL-10, observou-se uma

frequência alélica para os alelos mutantes de, respectivamente, 0,56; 0,56; 0,29; 0,43; e 0,68.

Na Tabela 1, estão apresentadas as estratificações em faixas de concentrações das dosagens séricas das citocinas e os respectivos polimorfismos. Para IFN- γ , a concentração variou de 0 (zero) pg/mL a 20,5 pg/mL e não se observou uma relação entre valores baixos de IFN- γ e presença de mutações. Em relação ao TNF- α , apesar de não terem sido observadas mutações homozigóticas, houve uma tendência de menores níveis séricos dessa citocina entre os heterozigotos. Observa-se uma relação negativa com polimorfismo no gene do IL-10 nas posições -592 e -819 em relação ao nível sérico de IL-10 ($p < 0,001$; Figura 1).

Tabela 1 – Distribuição dos polimorfismos nos pacientes estudados em relação aos níveis séricos das citocinas.

Polimorfismos	Pacientes, n (%)		
	Níveis séricos		
	0,0-4,9 pg/mL	5,0-9,9 pg/mL	10,0-39,9 pg/mL
IFN- γ			
TT	1 (1,2)	6 (7,4)	2 (2,4)
TA	14 (17,2)	29 (35,8)	10 (12,3)
AA	5 (6,1)	10 (12,3)	4 (4,9)
TA/AA	19 (23,3)	39 (48,1)	14 (17,2)
TNF- α			
GG	10 (12,3)	1 (1,2)	0 (0,0)
GA	57 (70,3)	13 (16)	0 (0,0)
AA	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
GA/AA	57 (70,3)	13 (16)	0 (0,0)
IL-10 posição -592			
CC	22 (27,1)	12 (14,8)	0 (0,0)
CA	22 (27,1)	22 (27,1)	1 (1,2)
AA	1 (1,2)	1 (1,2)	0 (0,0)
CA/AA	23 (28,3)	23 (28,3)	1 (1,2)
IL-10 posição -819			
CC	7 (8,6)	4 (4,9)	0 (0,0)
CT	25 (30,8)	23 (28,3)	1 (1,2)
TT	1 (1,2)	8 (9,8)	0 (0,0)
CT/TT	26 (32)	31 (38,1)	1 (1,2)
IL-10 posição -1082			
GG	2 (2,4)	6 (7,4)	0 (0,0)
GA	22 (27,1)	13 (16)	0 (0,0)
AA	2 (2,4)	16 (19,7)	1 (1,2)
GA/AA	24 (29,5)	29 (35,7)	1 (1,2)

(IFN- γ): TT: genótipo homozigoto selvagem; TA: genótipo heterozigoto; e AA: genótipo homozigoto mutante. (TNF- α): GG: genótipo homozigoto selvagem; GA: genótipo heterozigoto; e AA: genótipo homozigoto mutante. (IL-10 posição -592): CC: genótipo homozigoto selvagem; CA: genótipo heterozigoto; e AA: genótipo homozigoto mutante. (IL-10 posição -819): CC: genótipo homozigoto selvagem; CT: genótipo heterozigoto; e TT: genótipo homozigoto mutante. (IL-10 posição -1082): GG: genótipo homozigoto selvagem; GA: genótipo heterozigoto; e AA: genótipo homozigoto mutante.

Na Tabela 2, observa-se que houve uma tendência ($p = 0,08$) a menor produção de PCR em pacientes com baixos níveis séricos de IFN- γ (0,0-4,9 pg/mL) em comparação àqueles com níveis séricos mais elevados ($> 5,0$ pg/mL). Em pacientes com baixos níveis séricos de TNF- α (0,0-4,9 pg/mL), houve uma tendência a maiores valores na VHS ($p = 0,04$). Em pacientes com baixos níveis séricos de IL-10 (0,0-4,9 pg/mL), não houve associações com maiores níveis de VHS ou PCR. Entretanto, ao utilizar a taxa de mutação de polimorfismos, o VHS apresentou uma correlação negativa com a dosagem de IL-10 ($p = 0,03$) e uma correlação positiva para IFN- γ ($p = 0,008$;Tabela 3)

Na Tabela 4, observa-se que apenas o nível sérico mais elevado de PCR esteve associado à menor conversão bacteriológica. Entretanto,

ao utilizar a taxa de conversão bacteriológica, observa-se uma correlação negativa entre níveis séricos de TNF- α e conversão bacteriológica ($r = -0,43$; $p < 0,001$).

Discussão

Até onde sabemos, este é o primeiro estudo no qual foram avaliadas as relações entre marcadores bioquímicos, inflamatórios e imunogenéticos em pacientes com tuberculose pulmonar no Brasil. As características clínicas observadas em nossa casuística foram similares àquelas descritas em pacientes internados em hospitais especializados em tuberculose em países em desenvolvimento.⁽¹³⁾

Na maioria dos trabalhos disponíveis na literatura pertinente ao tema, evidencia-se a contribuição genética na resposta do hospedeiro à infecção por *M. tuberculosis* em populações

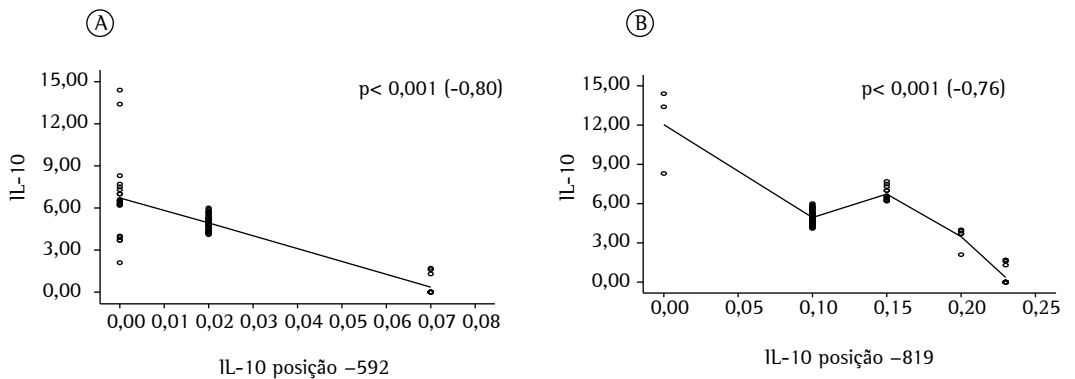


Figura 1 – Coeficiente de regressão de IL-10 na posição –592 (em A) e –819 (em B).

Tabela 2 – Distribuição dos níveis séricos de IFN- γ , TNF- α e IL-10 dos pacientes estudados em relação aos resultados laboratoriais.

Níveis	Pacientes, n (%)								
	Níveis séricos								
	IFN- γ			TNF- α			IL-10		
	0,0-4,9 pg/mL	5,0-9,9 pg/mL	10,0-39,9 pg/mL	0,0-4,9 pg/mL	5,0-9,9 pg/mL	10,0-39,9 pg/mL	0,0-4,9 pg/mL	5,0-9,9 pg/mL	10,0-39,9 pg/mL
VHS									
Baixo	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Normal	1 (1,3)	6 (7,6)	1 (1,3)	4 (5,1)	4 (5,1)	0 (0,0)	4 (5,1)	3 (3,8)	0 (0,0)
Alto	19 (24,1)	37 (46,8)	15 (19)	61 (77,2)	10 (12,7)	0 (0,0)	41 (51,9)	30 (38)	1 (1,3)
CD4+									
Baixo	5 (6,6)	9 (11,8)	3 (4)	13 (17,1)	4 (5,3)	0 (0,0)	9 (11,8)	8 (10,5)	0 (0,0)
Normal	15 (19,7)	31 (40,8)	10 (13,2)	47 (61,8)	9 (11,8)	0 (0,0)	30 (39,57)	25 (32,9)	1 (1,3)
Alto	0 (0,0)	2 (2,6)	1 (1,3)	3 (3,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (3,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
PCR									
Normal	1 (1,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,3)	0 (0,0)
Alto	19 (23,8)	45 (56,3)	15 (18,8)	66 (82,5)	13 (16,9)	0 (0,0)	45 (56,3)	33 (41,3)	1 (1,3)

PCR: proteína C reativa.

étnicas fechadas.⁽⁵⁾ Observamos que a frequência do alelo mutante para IFN- γ na posição +874 foi de 0,56, similar ao descrito por outros autores em vários países,⁽¹⁴⁻¹⁶⁾ mas diferente ao relatado por Fitness et al. na África.⁽¹⁷⁾ A frequência do alelo mutante para TNF- α na posição +238 foi de 0,56, similar ao descrito em outras séries.⁽¹⁸⁻²⁰⁾ Em nossa casuística, a frequência alélica observada nos polimorfismos para IL-10 nas posições -592, -819 e -1082 foram de, respectivamente, 0,29; 0,43, e 0,68, também similares ao relatado na maioria dos estudos incluídos em uma meta-

Tabela 3 – Correlação entre os níveis séricos das citocinas estudadas e resultados laboratoriais.

Variáveis bioquímicas	p		
	IFN- γ	TNF- α	IL-10
CD4+	0,59	0,11	0,47
PCR	0,43	0,32	0,33
VHS	0,008 (+)	0,31	0,03 (-)

(+): correlação positiva; e (-): correlação negativa.

análise.⁽⁶⁾ Embora nossos resultados estejam de acordo com aqueles relatados em vários estudos, quaisquer variações ou desacordos com relação à frequência desses polimorfismos poderiam ser explicadas pela variação étnica dessas populações.

A relação funcional do alelo -238A (TNF- α) na regulação da expressão do gene de TNF- α foi descrita por Kaluza et al.,⁽²¹⁾ os quais mostraram por meio de estudos in vitro a associação desse alelo com uma regulação negativa do gene e consequente diminuição na produção da proteína. Em nossa casuística, apesar de não termos identificado mutações homozigóticas, observamos uma tendência a menores níveis séricos de TNF- α em pacientes com perfil genotípico heterozigótico, como descrito por Abhimanyu et al.,⁽¹⁰⁾ que identificaram essa relação em uma população da Índia com características étnicas muito distintas da nossa população. No entanto Haroon et al.⁽²²⁾ não identificaram essa associação

Tabela 4 – Níveis séricos de proteína C reativa, VHS, CD4+ e citocinas estudadas em relação à conversão bacteriológica e frequência de genótipos em relação à conversão bacteriológica.^a

Variáveis	Conversão bacteriológica		p
	Sim	Não	
PCR, mg/dL	5,37 $\pm$ 3,96	8,6 $\pm$ 4,7	0,004
VHS, mm/h	60,3 $\pm$ 43,3	53,8 $\pm$ 37,6	0,57
CD4+, células/mm ³	784,09 $\pm$ 699,44	657,5 $\pm$ 311,49	0,46
IL-10, pg/mL	4,6 $\pm$ 2,8	4,8 $\pm$ 1,21	0,73
TNF- α , pg/mL	3,6 $\pm$ 1,93	3,99 $\pm$ 1,36	0,42
IFN- γ , pg/mL	7,17 $\pm$ 4,84	7,69 $\pm$ 3,99	0,68
IL-10 posição -592 ^b			
AA	2 (3,4)	0 (0,0)	0,42
CA/CC	57 (96,6)	18 (100,0)	
IL-10 posição -819 ^b			
TT	8 (13,6)	2 (11,1)	0,78
CT/CC	51 (86,4)	16 (88,9)	
IL-10 posição -1082 ^b			
AA	27 (45,8)	9 (50,0)	0,75
GA/GG	32 (54,2)	9 (50,0)	
TNF- α ^b			
AA	0 (0,0)	0 (0,0)	--
GA/GG	59 (100,0)	18 (100,0)	
IFN- γ ^b			
AA	11 (18,6)	6 (33,3)	0,18
TA/TT	48 (81,4)	12 (66,7)	

PCR: proteína C reativa; (IFN- γ): TT: genótipo homozigoto selvagem; TA: genótipo heterozigoto; e AA: genótipo homozigoto mutante. (TNF- α): GG: genótipo homozigoto selvagem; GA: genótipo heterozigoto; e AA: genótipo homozigoto mutante. (IL-10 posição -592): CC: genótipo homozigoto selvagem; CA: genótipo heterozigoto; e AA: genótipo homozigoto mutante. (IL-10 posição -819): CC: genótipo homozigoto selvagem; CT: genótipo heterozigoto; e TT: genótipo homozigoto mutante. (IL-10 posição -1082): GG: genótipo homozigoto selvagem; GA: genótipo heterozigoto; e AA: genótipo homozigoto mutante. ^aValores expressos em média $\pm$ dp, exceto onde especificado.

^bValores expressos em n (%).

entre a mutação e a expressão da citocina em uma população de caucasianos.

A presença de polimorfismos de base única localizados no primeiro íntron do gene do IFN- γ (na posição +874) tem apresentado associações com tuberculose^(8,14) e tuberculose grave.⁽²³⁾ O gene que codificador de IFN- γ é altamente conservado, e poucos polimorfismos são encontrados na região intragênica. Em nossa casuística, não observamos uma associação do polimorfismo na posição +874 do gene IFN- γ com níveis séricos da citocina correspondente, semelhante ao observado por Abhimanyu et al.⁽¹⁰⁾ e Vidyarani et al.,⁽²⁴⁾ mas diferente do observado por Vallinoto et al.,⁽¹¹⁾ que confirmaram menores níveis séricos de IFN- γ entre pacientes com genótipo homozigótico mutante na posição +874A/A.

Em nossa casuística, foi significativa a relação entre níveis elevados de IFN- γ e níveis elevados de VHS, similar ao descrito por Peresi et al.⁽⁴⁾ Uma possível explicação para essa associação pode decorrer do fato de que a presença dessa mutação tem sido associada com a diminuição da produção de IFN- γ , citocina que exerce um papel importante no controle da defesa contra o patógeno e, portanto, um menor grau de resposta inflamatória aguda.

Em nossa casuística, observou-se uma associação entre polimorfismos nas posições -819 e -592 (mas não -1082) e baixo nível sérico de IL-10, similar ao relatado por Abhimanyu et al.⁽¹⁰⁾ e Edwards-Smith et al.,⁽²⁵⁾ que, ao avaliarem o polimorfismo na posição -1082, mostraram que indivíduos carreadores do genótipo AA são baixos produtores de IL-10, enquanto aqueles carreadores do genótipo GA são produtores intermediários, e os carreadores do genótipo GG são altos produtores de IL-1, IL-10; entretanto, o haplótipo ATA está associado com baixos níveis de produção de IL-10. Esses resultados discrepantes poderiam ser explicados, em parte, pela escolha dessas populações estudadas, com características étnicas distintas e heterogêneas.

Entre os carreadores de mutação IL-10 na posição -592 (CA/AA) e na posição -819 (CT/TT), observou-se uma tendência de haver maiores níveis séricos de VHS. Em uma recente meta-análise (que incluiu 18 estudos, sendo que nenhum deles incluiu pacientes da América Latina), não se confirmou um maior risco da ocorrência de tuberculose entre pacientes com polimorfismos do gene para IL-10 nas posições -592, -819 e -1082, exceto a identificação de um maior risco entre

europeus para a posição -1082.⁽⁶⁾ Naquela meta-análise, entre os estudos que também analisaram os níveis séricos de IL-10, houve uma proposta de se avaliar a fração de níveis séricos de IFN- γ e IL-10. Os autores demonstraram que quanto maior essa relação, menor era a gravidade da tuberculose.

Nos relatos de Jamil et al.⁽²⁶⁾ e Lago et al.,⁽⁹⁾ foi sugerido que a manutenção de níveis séricos elevados de IL-10 durante o tratamento antituberculose poderiam estar associados a um maior risco de recidiva, enquanto níveis séricos baixos de IL-10 usualmente ocorrem nas formas mínimas de tuberculose. Nossos resultados são limitados para qualquer inferência nesse sentido, pois avaliamos os níveis dessa citocina apenas no tempo zero e não no seguimento clínico após o término do tratamento antituberculose.

Adicionalmente, observamos que pacientes com baixos níveis séricos de TNF- α (0,0-4,9 pg/mL) apresentaram valores elevados dos marcadores de resposta inflamatória aguda (PCR) em relação aos pacientes que apresentavam TNF- α com níveis acima de 5,0 pg/mL. Esses dados indicam que possivelmente a presença de baixas concentrações de TNF- α no momento inicial da resposta contra a doença poderia estar associada com pior prognóstico e evolução clínica; porém, dados com um maior número amostral e estudos de associação deveriam ser realizados para testar essas hipóteses na nossa população, como mencionado na revisão de Wallis et al.⁽⁸⁾ O papel do TNF- α na fisiopatologia da tuberculose tem sido associado à defesa por ativação macrofágica e à reação inflamatória subsequente.⁽³⁾ Nossos achados reforçam a relevância dessa citocina na resposta do hospedeiro contra *M. tuberculosis* em nossa população.

No presente estudo, observamos uma associação entre níveis elevados de PCR e menor conversão bacteriológica na 8ª semana de tratamento antituberculose, indicando o potencial papel desse mediador como possível marcador para o acompanhamento do quadro de evolução da doença. Há autores que relatam a normalização da VHS como um marcador de boa resposta ao tratamento em doenças subagudas e crônicas, como a tuberculose.^(27,28) Em diversos relatos, observaram-se níveis aumentados dos marcadores de resposta imunológica, PCR e VHS na fase inicial, com sua diminuição ao longo do tratamento.^(29,30) Resultados similares foram relatados no estudo de Peresi et al.,⁽⁴⁾ no qual uma queda significativa

da PCR ocorreu apenas no 3º e no 6º mês de tratamento. Esses achados sugerem que a PCR poderia ser utilizada para avaliar a RFA do paciente com tuberculose e também ser utilizada como um marcador de resposta ao tratamento antituberculose, juntamente com o histórico clínico e epidemiológico do paciente.

Em nossa casuística, não houve uma associação entre os níveis séricos de IFN- γ e a conversão bacteriológica, de forma similar ao relatado em outro estudo,⁽⁸⁾ mas foi possível mostrar uma associação entre baixos níveis séricos iniciais de TNF- α e maior conversão bacteriológica. Tais dados são similares ao relatado por Su et al.⁽³⁰⁾ Em relação à conversão ou não conversão e as variáveis imunológicas e bioquímicas, observamos que houve uma correlação positiva entre o marcador inflamatório PCR e a ausência de conversão; o mesmo não foi observado para os demais marcadores inflamatórios (VHS e CD4+).

Entre as limitações do presente estudo, citamos a ausência de análise dos haplótipos relacionados a IL-10, a não inclusão de outras citocinas relevantes na resposta imune frente à ocorrência de tuberculose ativa e a falta de um acompanhamento da resposta clínica e bacteriológica dos pacientes durante todo o tratamento antituberculose.

É importante enfatizar que, até onde sabemos, o presente estudo é o primeiro a ser realizado no Brasil que explorou a presença de citocinas pró e anti-inflamatórias, mediadores de resposta inflamatória aguda (por meio dos níveis séricos de PCR e VHS) e o *background* genético dos pacientes na tentativa de elucidar alguns mecanismos relacionados à imunopatogênese da tuberculose. Como se trata de um estudo descritivo, não houve um grupo controle e, por esse motivo, tomamos o cuidado de apresentar as associações estatísticas observadas sem nos referirmos a qualquer variável como sendo um “fator de risco” de um evento qualquer.

Referências

- World Health Organization. Global tuberculosis control - epidemiology, strategy, financing - WHO Report 2009. Geneva: World Health Organization; 2009.
- Ministério da Saúde. PNCT - Tuberculose - Situação no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde; 2012.
- Ottenhoff TH. New pathways of protective and pathological host defense to mycobacteria. Trends Microbiol. 2012;20(9):419-28. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tim.2012.06.002> PMID:22784857
- Peresi E, Silva SM, Calvi SA, Marcondes-Machado J. Cytokines and acute phase serum proteins as markers of inflammatory regression during the treatment of pulmonary tuberculosis. J Bras Pneumol. 2008;34(11):942-9. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132008001100009> PMID:19099101
- Takiff HE. Host Genetics and Susceptibility. In: Palomino JC, Leao SC, Ritacco V, editors. Tuberculosis 2007 - From Basic Science to Patient Care. Amedeo Challenge; 2007. p. 207-62.
- Zhang J, Chen Y, Nie XB, Wu WH, Zhang H, Zhang M, et al. Interleukin-10 polymorphisms and tuberculosis susceptibility: a meta-analysis. Int J Tuberc Lung Dis. 2011;15(5):594-601. <http://dx.doi.org/10.5588/ijtld.09.0703> PMID:21756510
- Wang Q, Zhan P, Qiu LX, Qian Q, Yu LK. TNF-308 gene polymorphism and tuberculosis susceptibility: a meta-analysis involving 18 studies. Mol Biol Rep. 2012;39(4):3393-400. <http://dx.doi.org/10.1007/s11033-011-1110-x> PMID:21735105
- Wallis RS, Kim P, Cole S, Hanna D, Andrade BB, Maeurer M, et al. Tuberculosis biomarkers discovery: developments, needs, and challenges. Lancet Infect Dis. 2013;13(4):362-72. [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(13\)70034-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(13)70034-3)
- Lago PM, Boéchat N, Migueis DP, Almeida AS, Lazzarini LC, Saldanha MM, et al. Interleukin-10 and interferon-gamma patterns during tuberculosis treatment: possible association with recurrence. Int J Tuberc Lung Dis. 2012;16(5):656-9. PMID:22410761 PMID:PMC3729476
- Abhimanyu, Mangangcha IR, Jha P, Arora K, Mukerji M, Banavaliker JN, et al. Differential serum cytokine levels are associated with cytokine gene polymorphisms in north Indians with active pulmonary tuberculosis. Infect Genet Evol. 2011;11(5):1015-22. <http://dx.doi.org/10.1016/j.meegid.2011.03.017> PMID:21463712
- Vallinoto AC, Graça ES, Araújo MS, Azevedo VN, Cayres-Vallinoto I, Machado LF, et al. IFNG +874T/A polymorphism and cytokine plasma levels are associated with susceptibility to Mycobacterium tuberculosis infection and clinical manifestation of tuberculosis. Hum Immunol. 2010;71(7):692-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.humimm.2010.03.008> PMID:20353805
- BD™Cytometric Bead Array (CBA). Human Th1/Th2 Cytokine Kit II - Instruction Manual. San Jose: Becton, Dickinson and Company BD Biosciences; 2008.
- Oliveira HM, Brito RC, Kritski AL, Ruffino-Netto A. Epidemiological profile of hospitalized patients with TB at a referral hospital in the city of Rio de Janeiro, Brazil. J Bras Pneumol. 2009;35(8):780-7. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132009000800010> PMID:19750331
- Amim LH, Pacheco AG, Fonseca-Costa J, Loredi CS, Rabahi MF, Melo MH, et al. Role of IFN-gamma +874 T/A single nucleotide polymorphism in the tuberculosis outcome among Brazilians subjects. Mol Biol Rep. 2008;35(4):563-6. <http://dx.doi.org/10.1007/s11033-007-9123-1> PMID:17682837
- Sallakci N, Coskun M, Berber Z, Gürkan F, Kocamaz H, Uysal G, et al. Interferon-gamma gene+874T-A polymorphism is associated with tuberculosis and gamma interferon response. Tuberculosis (Edinb). 2007;87(3):225-30. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tube.2006.10.002> PMID:17276141
- Lio D, Marino V, Serruto A, Gioia V, Scola L, Crivello A, et al. Genotype frequencies of the +874T-->A single nucleotide polymorphism in the first intron of the interferon-gamma gene in a sample of Sicilian

- patients affected by tuberculosis. *Eur J Immunogenet.* 2002;29(5):371-4. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2370.2002.00327.x> PMID:12358843
17. Fitness J, Floyd S, Warndorff DK, Sichali L, Malema S, Crampin AC, et al. Large-scale candidate gene study of tuberculosis susceptibility in the Karonga district of northern Malawi. *Am J Trop Med Hyg.* 2004;71(3):341-9. PMID:15381817
18. Oh JH, Yang CS, Noh YK, Kweon YM, Jung SS, Son JW, et al. Polymorphisms of interleukin-10 and tumor necrosis factor-alpha genes are associated with newly diagnosed and recurrent pulmonary tuberculosis. *Respirology.* 2007;12(4):594-8. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1843.2007.01108.x> PMID:17587429
19. Oliveira MM, Da Silva JC, Costa JF, Amim LH, Loredi CC, et al. Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs) of the TNF- α (-238/-308) gene among TB and non TB patients: Susceptibility markers of TB occurrence? *J Bras Pneumol.* 2004;30(4):461-7.
20. Ates O, Musellim B, Ongen G, Topal-Sarikaya A. Interleukin-10 and tumor necrosis factor-alpha gene polymorphisms in tuberculosis. *J Clin Immunol.* 2008;28(3):232-6. <http://dx.doi.org/10.1007/s10875-007-9155-2> PMID:18071881
21. Kaluza W, Reuss E, Grossmann S, Hug R, Schopf RE, Galle PR, et al. Different transcriptional activity and in vitro TNF-alpha production in psoriasis patients carrying the TNF-alpha 238A promoter polymorphism. *J Invest Dermatol.* 2000;114(6):1180-3. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1523-1747.2000.00001.x> PMID:10844563
22. Haroon N, Tsui FW, Chiu B, Tsui HW, Inman RD. Serum cytokine receptors in ankylosing spondylitis: relationship to inflammatory markers and endoplasmic reticulum aminopeptidase polymorphisms. *J Rheumatol.* 2010;37(9):1907-10. <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.100019> PMID:20595269
23. Paletta RM. Fatores de risco associados a ocorrência de tuberculose. [dissertation]. Rio de Janeiro: Universidade Federal do Rio de Janeiro; 2010.
24. Vidyarani M, Selvaraj P, Prabhu Anand S, Jawahar MS, Adhilakshmi AR, Narayanan PR. Interferon gamma (IFNgamma) & interleukin-4 (IL-4) gene variants & cytokine levels in pulmonary tuberculosis. *Indian J Med Res.* 2006;124(4):403-10. PMID:17159260
25. Edwards-Smith CJ, Jonsson JR, Purdie DM, Bansal A, Shorthouse C, Powell EE. Interleukin-10 promoter polymorphism predicts initial response of chronic hepatitis C to interferon alfa. *Hepatology.* 1999;30(2):526-30. <http://dx.doi.org/10.1002/hep.510300207> PMID:10421663
26. Jamil B, Shahid F, Hasan Z, Nasir N, Razzaki T, Dawood G, et al. Interferon gamma/IL10 ratio defines the disease severity in pulmonary and extra pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis (Edinb).* 2007;87(4):279-87. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tube.2007.03.004> PMID:17532265
27. Dubost JJ, Soubrier M, Meunier MN, Sauvezie B. From sedimentation rate to inflammation profile [Article in French]. *Rev Med Interne.* 1994;15(11):727-33. [http://dx.doi.org/10.1016/S0248-8663\(05\)81398-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0248-8663(05)81398-0)
28. Sahiratmadja E, Alisjahbana B, de Boer T, Adnan I, Maya A, Danusantoso H, et al. Dynamic changes in pro- and anti-inflammatory cytokine profiles and gamma interferon receptor signaling integrity correlate with tuberculosis disease activity and response to curative treatment. *Infect Immun.* 2007;75(2):820-9. <http://dx.doi.org/10.1128/IAI.00602-06> PMID:17145950 PMCID:PMC1828524
29. Suzuki K, Takashima Y, Yamada T, Akiyama J, Yagi K, Kawashima M, et al. The sequential changes of serum acute phase reactants in response to antituberculous chemotherapy [Article in Japanese]. *Kekkaku.* 1992;67(4):303-11. PMID:1376373
30. Su WL, Perng WC, Huang CH, Yang CY, Wu CP, Chen JH. Association of reduced tumor necrosis factor alpha, gamma interferon, and interleukin-1beta (IL-1beta) but increased IL-10 expression with improved chest radiography in patients with pulmonary tuberculosis. *Clin Vaccine Immunol.* 2010;17(2):223-31. <http://dx.doi.org/10.1128/CI.00381-09> PMID:20007364 PMCID:PMC2815523

Sobre os autores

Beatriz Lima Alezio Muller

Doutoranda. Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica, Programa Acadêmico de Tuberculose, Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

Daniela Maria de Paula Ramalho

Doutoranda. Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica, Programa Acadêmico de Tuberculose, Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

Paula Fernanda Gonçalves dos Santos

Doutoranda. Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica, Programa Acadêmico de Tuberculose, Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

Eliene Denites Duarte Mesquita

Diretora. Instituto Estadual de Doenças do Tórax Ary Parreiras, Secretaria Estadual de Saúde do Rio de Janeiro; e Mestranda. Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica, Programa Acadêmico de Tuberculose, Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

Afranio Lineu Kritski

Professor Titular. Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica, Programa Acadêmico de Tuberculose, Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

Martha Maria Oliveira

Pesquisadora. Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica, Programa Acadêmico de Tuberculose, Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

Interpretação da positividade de autoanticorpos na doença pulmonar intersticial e colagenose pulmão dominante*

Interpretation of autoantibody positivity in interstitial lung disease and lung-dominant connective tissue disease

Daniel Antunes Silva Pereira, Alexandre de Melo Kawassaki, Bruno Guedes Baldi

Resumo

A avaliação inicial de pacientes com doença pulmonar intersticial (DPI) envolve primordialmente a busca ativa e detalhada por uma etiologia. A pesquisa rotineira de autoanticorpos é comum em diferentes centros e permite sugerir a presença de alguma doença do espectro reumatológico. Quando o acometimento pulmonar intersticial é a condição que permite o diagnóstico firmado de uma colagenose bem estabelecida, preenchendo os critérios clássicos, há pouco debate. Entretanto, ainda existe muita discussão sobre o significado, a relevância, a especificidade e o papel fisiopatológico da autoimunidade nos pacientes que tenham prioritariamente acometimento respiratório e apenas algum indício leve ou frustro de colagenose. O propósito dessa revisão foi apresentar o conhecimento atual e discutir possibilidades de interpretação da positividade de autoanticorpos em pacientes com DPI que não tenham associações etiológicas inequívocas, assim como aumentar o entendimento da história natural de uma possível nova doença e descrever possíveis implicações prognósticas. Discutimos ainda a proposição de uma nova terminologia na classificação das DPIs, a colagenose pulmão dominante.

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

Abstract

The initial evaluation of patients with interstitial lung disease (ILD) primarily involves a comprehensive, active search for the cause. Autoantibody assays, which can suggest the presence of a rheumatic disease, are routinely performed at various referral centers. When interstitial lung involvement is the condition that allows the definitive diagnosis of connective tissue disease and the classical criteria are met, there is little debate. However, there is still debate regarding the significance, relevance, specificity, and pathophysiological role of autoimmunity in patients with predominant pulmonary involvement and only mild or benign symptoms of connective tissue disease. The purpose of this article was to review the current knowledge of autoantibody positivity and to discuss its possible interpretations in patients with ILD and without clear etiologic associations, as well as to enhance the understanding of the natural history of an allegedly new disease and to describe the possible prognostic implications. We also discuss the proposition of a new term to be used in the classification of ILDs: lung-dominant connective tissue disease.

Keywords: Idiopathic interstitial pneumonias; Autoantibodies; Connective tissue diseases; Autoimmune diseases; Diagnosis, differential.

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

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

Tel. 55 11 26615695. E-mail: daspereira@gmail.com

Apoio financeiro: Nenhum.

Recebido para publicação em 21/6/2013. Aprovado, após revisão, em 13/8/2013.

Introdução

As doenças pulmonares intersticiais (DPIs) são patologias heterogêneas que acometem o parênquima pulmonar de maneira difusa e multicompartimental, sendo caracterizadas por diferentes combinações de inflamação e fibrose, cujo entendimento tem evoluído sobremaneira nos últimos anos.⁽¹⁾ O agrupamento em padrões tomográficos e histológicos permite a classificação das DPIs em categorias, a saber, granulomatosas, linfoides, mistelânea, idiopáticas e de causas conhecidas, nas quais se incluem as colagenoses.^(1,2) Existe uma grande sobreposição radiológica, funcional e histológica entre elas, especialmente entre as duas últimas categorias.

As doenças do tecido conjuntivo (DTC) apresentam uma importância expressiva entre as DPIs, e o acometimento pulmonar nesses pacientes é responsável por grande limitação funcional, que é o principal fator de mortalidade.⁽³⁾ Entretanto, outras situações determinantes de DPI podem ser observadas em pacientes com doenças reumatológicas, o que deve ser valorizado no diagnóstico diferencial: i) uma proporção razoável desses pacientes foi tabagista em alguma parte da vida; ii) várias drogas com potencial de toxicidade pulmonar são usadas no tratamento das DTC; e iii) há uma maior suscetibilidade a infecções.^(1,4) Além disso, os principais padrões de DPIs identificados nessa população podem ser muito semelhantes às formas idiopáticas.⁽²⁻¹⁰⁾

Na avaliação inicial de pacientes com sinais clínicos e tomográficos de DPI não é incomum identificar a positividade de autoanticorpos séricos.^(1,11-14) Ademais, a solicitação rotineira da pesquisa de FAN e de autoanticorpos séricos na tentativa de identificar uma DTC oculta é recomendada em diversos consensos de especialidade.^(1,10-13,15)

Desde a descrição do padrão histológico da pneumonia intersticial não específica (PINE) por Katzenstein e Fiorelli em 1994, o entendimento das pneumonias intersticiais idiopáticas (PIIs) e do papel das colagenoses na sua etiologia mudou.^(5,16,17) Já está bem estabelecido que as DPIs associadas às DTC apresentam melhor prognóstico que as PIIs.^(7,8) No entanto, ainda existem muitas questões em aberto, como o entendimento de pacientes portadores de DPI com FAN ou autoanticorpos séricos positivos.^(12,13) Serão elas formas frustras de DTC, com manifestação exclusiva e/ou inicial de DPI?^(10,17,18) Esses pacientes vão evoluir para uma

DTC bem definida no seguimento?^(12,19) Existem peculiaridades prognósticas ou terapêuticas?⁽¹⁷⁾

O propósito da presente revisão foi apresentar o conhecimento atual e discutir possibilidades de interpretação da positividade de autoanticorpos em pacientes com DPI que tenham excluídas associações para sua etiologia, assim como uniformizar o reconhecimento dessas doenças, aumentar o entendimento da sua história natural e descrever as implicações prognósticas. Discutiremos ainda a proposição de uma nova terminologia na classificação das DPIs, a colagenose pulmão dominante (CPD).

DPI associada às DTC e conectivopatia não diferenciada

O debate se as PIIs são na verdade uma manifestação pulmonar de uma DTC oculta se torna ainda mais desafiador quando se leva em consideração os critérios utilizados para definição das colagenoses.^(20,21) No contexto de DPI associada à DTC, dois cenários são possíveis: aquele em que o paciente portador de uma DTC desenvolve, durante seu acompanhamento, sintomas respiratórios por um acometimento intersticial novo; ou aquele em que os sintomas respiratórios relacionados a uma DPI coincidem ou antecedem os achados clínicos e laboratoriais de doenças autoimunes.^(19,21)

Na primeira situação, quando não há dúvida da associação entre DPI e DTC, é necessário confirmar a relação causal,^(1,9,11) assim como é fundamental que sejam excluídos potenciais agentes causadores de DPI, como drogas, tabagismo ou infecção.⁽²²⁻²⁵⁾ Adicionalmente, deve-se avaliar a repercussão funcional do acometimento pulmonar e a necessidade de modificação do tratamento a partir da presença de DPI.⁽¹⁾ A biópsia pulmonar raramente está indicada nessa situação, ficando reservada para casos de apresentação atípica ou quando houver a possibilidade de outra etiologia para a DPI.^(4,18,23,26)

Na segunda situação, em que os pacientes têm acometimento pulmonar predominante, ainda sem uma DTC definida, as dificuldades aumentam bastante, principalmente em função dos critérios reumatológicos definitivos ainda não estarem estabelecidos.^(12,19,21) Historicamente, apesar de o interstício pulmonar ser um alvo importante e frequente da autoimunidade associada às DTC, o pulmão é tradicionalmente negligenciado nos critérios diagnósticos dessas patologias.^(10,12) Como

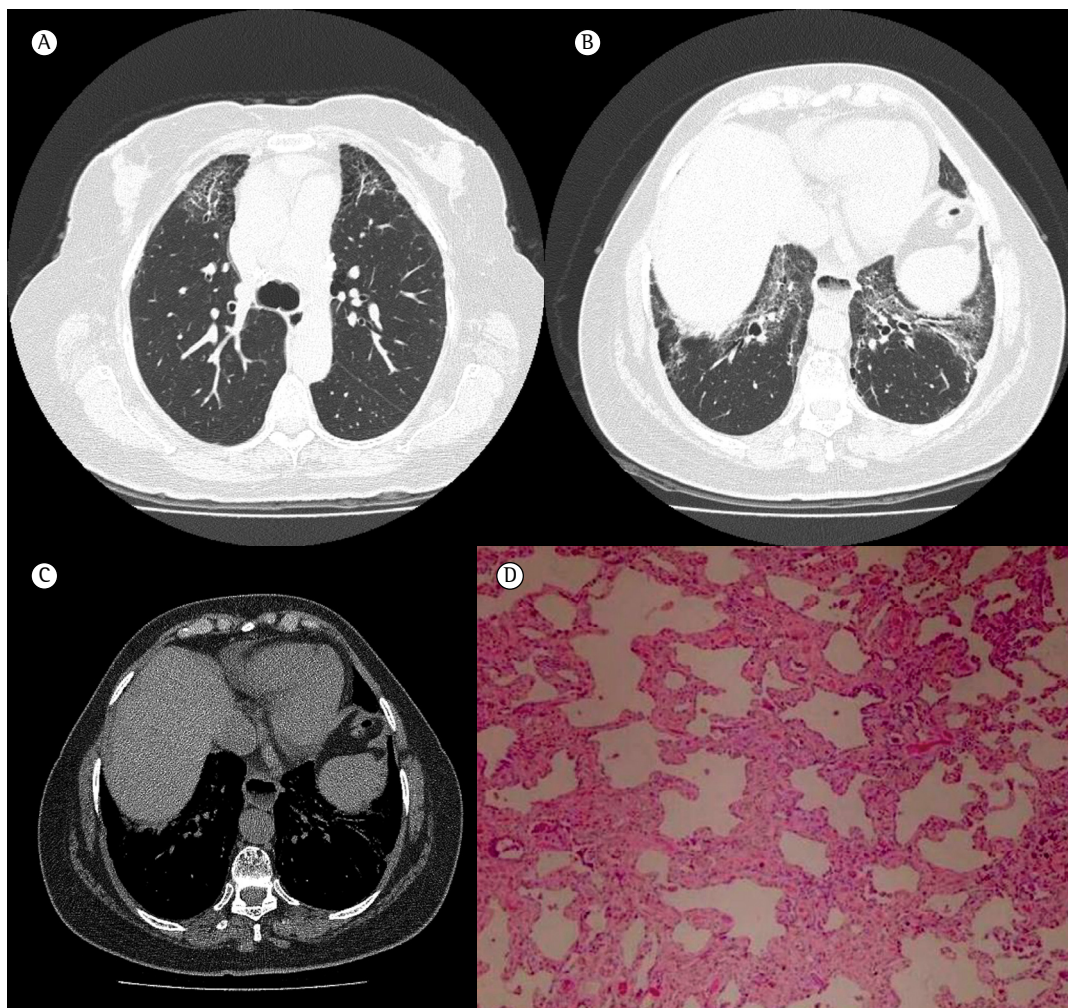


Figura 1 – Colagenose pulmão dominante. Em A, TCAR mostrando opacidades reticulares, permeadas por algumas áreas de vidro fosco, e presença de enfisema paracatrical em lobos superiores. Em B, TCAR mostrando opacidades reticulares, vidro fosco e bronquiectasias de tração de localização peribroncovascular nos lobos inferiores. Em C, TC de mediastino mostrando dilatação esofágica com nível líquido. Em D, histologia de fragmento de biópsia pulmonar a céu aberto mostrando infiltrado inflamatório em septos alveolares, compatível com o padrão de pneumonia intersticial não específica.

exemplo, tome-se o caso de uma paciente de 56 anos, que se apresentava com dispneia e tosse seca, distúrbio ventilatório restritivo moderado, fenômeno de Raynaud e telangiectasias de mãos, TCAR com padrão PINE e dilatação esofágica com nível líquido, FAN homogêneo (título: 1:1.280) e anti-Ro positivo (Figura 1). Apesar de essa paciente ter claros sinais de doença autoimune, eles não são suficientes para que se estabeleça um diagnóstico reumatológico específico, como esclerose sistêmica progressiva (ESP).⁽¹⁴⁾ Se aquela mesma paciente apresentasse ainda artrite de grandes articulações há pelo menos três

anos, poderia ser considerado o diagnóstico de conectivopatia não diferenciada (CND) pela equipe de reumatologia.⁽²⁷⁾ Assim, um acometimento pulmonar predominante não parece ser suficiente para que, na visão de vários reumatologistas, se reconheça uma etiologia autoimune.

O termo CND é utilizado para definir pacientes com DTC não classificável, e os critérios apresentados no Quadro 1 são utilizados atualmente para seu diagnóstico.⁽²⁷⁾

As principais características dos pacientes com CND são ser do sexo feminino, ter idade menor que 50 anos, apresentar FAN positivo (em

Quadro 1 – Critérios diagnósticos de conectivopatia não diferenciada.^a

1. Sinais e sintomas sugestivos de doença do tecido conjuntivo, sem que preencha critérios estabelecidos para doença do tecido conjuntivo; e
2. FAN e/ou autoanticorpos positivos; e
3. Duração dos sintomas superior a três anos

^aAdaptado de Mosca et al.⁽²⁷⁾

aproximadamente 80% dos casos) e apresentar positividade de diferentes autoanticorpos, em especial o anti-Ro (anti-SSA).⁽²⁸⁻³¹⁾ Trata-se de pacientes com acometimento predominantemente articular de intensidade leve a moderada, com resolução espontânea ou com excelente resposta à prednisona.⁽³²⁾ Os principais sintomas relatados são fenômeno de Raynaud, xerofthalmia, xerostomia, dor articular e rigidez matinal. Até um terço dos pacientes pode preencher os critérios para uma DTC específica geralmente em até 2 anos após o início dos sintomas, especialmente lúpus eritematoso sistêmico; depois desse período, essa possibilidade se reduz, e a maioria persiste com o acometimento leve apresentado no início do quadro, sem preencher critérios para uma DTC específica.⁽³⁰⁻³²⁾

Nos pacientes com CND, o envolvimento extra-articular é raro, incluindo o envolvimento respiratório.⁽²⁹⁻³¹⁾ Esses achados em muito diferem do grave acometimento pulmonar visto habitualmente nos pacientes com DPI e colagenoses não classificáveis.^(13,15,33-35) Na prática pneumológica, o cuidado de pacientes com DPI que apresentam positividade de autoanticorpos, mas que não preenchem critérios para uma DTC estabelecida, nos faz perceber que a intensidade do comprometimento pulmonar nessas situações diverge sobremaneira das coortes relevantes de CND. Esse é o principal argumento de alguns autores para evitar a utilização do termo CND para se referir à DPI no contexto da positividade de autoanticorpos. Em 2010, Fischer et al. propõem o termo CPD para caracterizar pacientes com qualquer padrão conhecido de DPI (usual, não específica, linfocitária, pneumonia em organização, descamativa, entre outros) associado à presença de ao menos um autoanticorpo específico para DTC e/ou dois achados histológicos classicamente associados com acometimento pulmonar secundário a colagenose, sem contudo caracterizar uma doença reumatológica bem estabelecida ou uma etiologia alternativa para a DPI em avaliação (Quadro 2).⁽¹²⁾ Com esses critérios mais rígidos, que contemplam

achados clínicos, laboratoriais, tomográficos e histológicos, pretende-se implantar estudos que permitam o entendimento da evolução natural, prognóstico e resposta terapêutica dessa que possivelmente se trata de uma forma distinta de DPI.

Importância da positividade de autoanticorpos na avaliação dos pacientes com DPI

Nos pacientes com DPI e suspeita de DTC oculta, testes laboratoriais específicos são necessários para avaliar a presença ou não de uma doença sistêmica. Apesar de a maioria dos testes não ser altamente específica ou sensível para o diagnóstico definitivo de uma DTC, sua positividade, em conjunto com outras alterações clínicas, pode indicar, com alto grau de confiança, a presença de uma colagenose.^(3,14,36)

Homma et al. mostraram de forma pioneira a possibilidade de DPIs serem a apresentação isolada de DTC oculta ao acompanhar, por até 11 anos, 68 pacientes que, na avaliação inicial, não apresentavam qualquer aspecto clínico ou sorológico de DTC.⁽³⁷⁾ Treze (19%) desses pacientes desenvolveram uma DTC definida após uma média de 25 meses de seguimento, a saber: artrite reumatoide, em 5; dermatopolimiosites, em 5; lúpus eritematoso sistêmico, em 1; síndrome de Sjögren (SS), em 1; e síndrome de *overlap* entre colagenoses, em 1. Em comparação ao restante da coorte, observou-se que o grupo com critérios para uma determinada colagenose era mais jovem e a maioria era do sexo feminino. A creatinofosfoquinase e VHS foram os marcadores laboratoriais que distinguiram as duas populações, além de atelectasias discoides em campos pulmonares inferiores na radiografia de tórax.^(37,38) Numa época em que a disponibilidade de dosagem clínica de autoanticorpos não era realidade, esses resultados trouxeram luz sobre a possibilidade de manifestação pulmonar predominante de uma DTC oculta ou mesmo da atualmente reconhecida CPD.

Em um estudo recente, que pretendeu avaliar a prevalência de DTC oculta em todo paciente com DPI que se apresentasse com sintomatologia exclusivamente respiratória, após uma avaliação multidisciplinar cuidadosa e a obtenção de um painel estendido de autoimunidade, mostrou que 34 (29%) de 114 pacientes preenchiam critérios para DTC.⁽³⁹⁾ Entre aqueles 34, metade preenchia

Quadro 2 – Critérios provisórios para colagenose pulmão dominante.^a

1. PINE, PIU, PIL, PO e DAD (ou PID) à histologia ou TCAR; e	
2. Achados extratorácicos insuficientes para DTC definitiva	
3. DPI sem causas ou associação conhecida	
4. Quaisquer dos autoanticorpos ou ao menos 2 achados histológicos:	
Autoanticorpos	Achados histológicos
a. FAN $\geq 1:320$ ou FR > 60	a. Agregados linfóides com centro germinativo
b. FAN nucleolar	b. Pleurite extensa
c. anti-CCP	c. Infiltrado linfoplasmocitário proeminente
d. anti-Scl-70	d. Colágeno perivascular denso
e. anti-Ro	
f. anti-La	
g. anti-DNAse	
h. anti-Sm	
i. anti-RNP	
j. anti-tRNA sintetase (Jo-1, PL-7, PL-12)	
k. anti-PM/Scl	
l. anticentrômero	

PINE: pneumonia intersticial não específica; PIU: pneumonia intersticial usual; PIL: pneumonia intersticial linfocitária; PO: pneumonia organizante; DAD: dano alveolar difuso; PID: pneumonia intersticial descamativa; DTC: doença do tecido conjuntivo; DPI: doença pulmonar intersticial; e FR: fator reumatoide. ^aAdaptado de Fischer et al.⁽¹²⁾

critérios para DTC já na primeira avaliação, e a outra metade teve seu diagnóstico fechado durante o acompanhamento, com uma incidência de 15% de colagenose nessa coorte de DPI. Os autoanticorpos mais frequentes foram o FAN, em 56%, seguido pelo fator reumatoide (FR), em 31%, e anti-Ro, em 15%. As miopatias inflamatórias estavam presentes em 50% dos casos, e o padrão histológico mais relacionado com colagenose foi o de PINE. Em uma análise independente dos dados daquele estudo, pode-se identificar que, dos pacientes que ao final da avaliação proposta não tinham qualquer associação com doença do colágeno (80 pacientes), 34 (42,5%) tinham FAN positivo (7 dos quais com título maior ou igual a 1:640) e 11 (16,3%) apresentavam padrão nucleolar, que é altamente específico para esclerose sistêmica progressiva (ESP).^(14,40) Essas características sugeririam fortemente a presença de uma DTC ainda oculta. Embora o artigo não cite quais eram os diagnósticos daqueles 80 pacientes, levando em consideração que a fibrose pulmonar idiopática (FPI) é a DPI mais prevalente, torna-se curiosa essa evidência sorológica de autoimunidade nessa casuística. Apesar de a positividade isolada de autoanticorpos, na ausência de um substrato clínico de DTC, precisar ser interpretada com bastante cautela, justifica-se a sugestão das diretrizes nacionais e internacionais de se pesquisar autoanticorpos em pacientes com

doenças pulmonares parenquimatosas difusas.^(1,11) É interessante notar nos dados apresentados que as miopatias inflamatórias são etiologias que necessitam de uma rigorosa avaliação para serem diagnosticadas.^(38,41) Como essas são condições com frequente acometimento intersticial pulmonar, o reconhecimento da sua manifestação oculta implica em um alto grau de suspeição, justificando uma busca ativa por lesões descamativas em mãos e aumento sérico de enzimas musculares.

Autoanticorpos e FPI

A FPI é uma forma específica de pneumonia intersticial crônica, de etiologia incerta, limitada ao pulmão, que acomete principalmente adultos na sexta década de vida, e é associada ao padrão histológico e tomográfico de pneumonia intersticial usual (PIU).^(1,42) A teoria mais aceita para sua patogenia envolve uma interação entre agressão epitelial alveolar e apoptose, seguida por reparo mesenquimal anormal.⁽⁴³⁾ As células epiteliais lesadas adquirem um comportamento mesenquimal no processo de reparo tecidual, produzindo citocinas de padrão fibrogênico.^(1,44) Em sendo uma doença limitada ao pulmão, muito se discute sobre a presença de autoanticorpos e de manifestações clínicas ocultas de DTC nessa população. Nas diretrizes brasileiras publicadas recentemente, é descrita a positividade de FAN e FR em baixos títulos em até 25% dos pacientes.

Porém, essa positividade é considerada como sem relevância clínica, desde que excluída DTC, recomendando-se ainda a dosagem de anticorpos anticitrulina (anti-CCP) para uma eventual confirmação de artrite reumatoide em pacientes com FR positivo.⁽¹⁾ Ainda não é sabido se essa associação entre FPI e marcadores séricos de imunidade é apenas eventual ou se existe relevância fisiopatológica na identificação de autoanticorpos nesses pacientes.

Dentre as doenças reumatológicas estabelecidas, a que tem característica mais fibrosante é a ESP.⁽⁴⁵⁾ Suas manifestações cutâneas clássicas (esclerodactilia, fácies esclerodérmica e morfeia) causam espessamento e restrição importante da pele, marcadores do acometimento fibrosante multissistêmico.⁽³⁾ A lesão pulmonar intersticial é mais relacionada com a forma limitada da doença, conhecida como CREST (acrônimo para Calcinose, fenômeno de Raynaud, Esofagopatia, eSclerodactilia e Telangiectasias). O principal padrão associado à ESP é a PINE, embora a PIU seja bastante frequente.⁽⁴⁶⁾ Em função da dificuldade de exclusão de DTC oculta na avaliação de pacientes com DPIs, Fischer et al. publicaram os achados sorológicos de pacientes com diagnóstico clínico de FPI.⁽⁴⁰⁾ De um total de 285 pacientes em que foi realizada a pesquisa de FAN, 25 apresentaram títulos superiores a 1:40 e padrão nucleolar. Dentre os vários anticorpos antinucleares presentes em pacientes com ESP, os do sistema antinucleolar (fator antinucleolar) são encontrados em 10-15%. Esse sistema é constituído por um grupo de autoanticorpos heterogêneos que causam padrão antinucleolar na imunofluorescência do FAN, tornando-se marcadores extremamente específicos dessa conectivopatia. Ao dosar nesses casos o anti-Th/To, anticorpo do sistema nucleolar muito relacionado com DPI associada à ESP, 13 dos pacientes com diagnóstico inicial de FPI apresentavam positividade para esse anticorpo, confirmando-se ESP. Nesse contexto, reforça-se a necessidade de uma avaliação sorológica detalhada para a identificação de uma DTC oculta nos pacientes com FPI, o que tem implicações terapêuticas e prognósticas.

Agregando peso a essa conclusão, foi publicado recentemente um estudo da prevalência e do significado clínico da utilização de um painel extenso de autoanticorpos em 67 pacientes com FPI.⁽⁴⁷⁾ A positividade de pelo menos um

autoanticorpo foi identificada em 22% dos pacientes, semelhante aos controles saudáveis (21%). A presença desses anticorpos não determinou diferença clínica, tomográfica, histológica ou de resposta a tratamento. Entretanto, o subgrupo de pacientes com autoanticorpos positivos apresentou uma maior sobrevida livre de transplante pulmonar. Os autores compararam ainda os pacientes FPI soropositivos (n = 15) com um grupo de pacientes com CND (n = 22), observando-se que, no grupo CND, os pacientes eram mais jovens e tinham maiores títulos de FAN.

Dessa forma, a relevância de autoanticorpos positivos em pacientes com FPI depende da presença de sinais sistêmicos de doença reumatológica, da especificidade da técnica utilizada para a pesquisa e do título e dos padrões dos autoanticorpos. A presença desses fatores poderia sugerir DTC como diagnóstico alternativo à FPI. Porém, existem estudos que reconhecem a autoimunidade na patogenia da FPI, sugerida pela identificação de autoanticorpos circulantes e pela associação direta desses com lesão epitelial pulmonar. Takahashi et al. avaliaram a positividade de autoanticorpos em 22 pacientes com FPI e os compararam a 37 indivíduos saudáveis.

⁽⁴⁸⁾ Através de técnicas de imuno-histoquímica e imunoprecipitação em células de linhagem epitelial pulmonar, identificou-se no soro dos indivíduos com FPI um anticorpo que precipitava nos citoplasmas dessas células, mas não nas de linhagem mesenquimal (ovário). O estudo de espectrofotometria do imunocomplexo precipitado permitiu isolar o antígeno, uma proteína compatível com a alanil-tRNA sintetase, também conhecida como PL-12, em 50% dos pacientes com FPI. Esse anticorpo está associado a miopatias inflamatórias que acometem o interstício pulmonar, tais como a síndrome antissintetase (SAS), embora estejam presentes apenas em uma pequena parcela desses pacientes.⁽³⁸⁾ Mesmo que se considerasse um erro sistemático no diagnóstico de FPI daquela casuística, a presença desse autoanticorpo em metade da amostra agrega validade aos achados e permite concluir que, em ao menos uma parte dos pacientes com FPI, o componente de autoimunidade é relevante. Ademais, garantindo a distinção entre FPI e colagenoses, o antígeno descrito só esteve presente em menos de 5% dos pacientes com DPI-DTC em que foram realizadas as mesmas técnicas descritas.

Existe uma tendência na literatura em interpretar a presença de autoanticorpos inespecíficos ou FAN em baixos títulos em pacientes com FPI como positividade semelhante à população geral (20-30%) e geralmente sem repercussões clínicas.^(1,35,39,40,42,47,48) Entretanto, em um subgrupo de pacientes, a presença de autoimunidade associada pode ter uma repercussão no prognóstico e na resposta ao tratamento. Em se tratando de doença que, até o presente momento, carece de evidências científicas que endossem a maior parte da terapêutica disponível, identificar pacientes com estigmas de autoimunidade pode estimular inovações farmacológicas. Sem esquecer ainda da possibilidade de presença das formas frustras de doenças reumatológicas ou as formas ocultas de DTC.

Autoanticorpos e PINE idiopática

No início da década anterior, um grupo internacional de especialistas em DPIs se reuniu, com o apoio da *American Thoracic Society*, para alcançar um melhor entendimento sobre a PINE idiopática à luz do conhecimento científico da época.⁽¹⁷⁾ A metodologia adotada consistia em convidar grandes centros mundiais que cuidassem de pacientes com DPI a encaminhar casos de PINE idiopática. Os pacientes que, ao início dos sintomas pulmonares, apresentassem diagnóstico de collagenose, dentre outras etiologias, eram excluídos da análise. Os casos selecionados eram considerados idiopáticos após uma avaliação detalhada, realizada pela comissão multidisciplinar do conselho (clínicos, radiologistas e patologistas), para então serem estudadas suas características epidemiológicas, tomográficas e histológicas. Mesmo após essa detalhada análise, dos 67 casos considerados idiopáticos, 43% apresentavam FAN positivo e 23% tinham FR aumentado; fenômeno de Raynaud e artrite foram descritos em 8% e 3%, respectivamente. Os autores consideraram e confirmaram a possibilidade do acometimento intersticial pulmonar ser a manifestação inicial, ou mesmo única, de DTC; ou ainda a manifestação em pacientes com CPD. Em um relatório publicado em 2006 pelo conselho de especialistas, conclui-se que a PINE é uma forma distinta de DPI, mas pela sua possível associação com outras formas, especialmente a pneumonite de hipersensibilidade e DTC, faz-se necessária uma avaliação multidisciplinar abrangente antes de ser considerada idiopática.⁽¹⁷⁾

CPD

Partindo desse documento oficial da *American Thoracic Society*, vários autores tentaram caracterizar pacientes com histologia de PINE que preenchessem os critérios para CND, já discutidos anteriormente. Kinder et al. avaliaram se a PINE idiopática seria na realidade a manifestação pulmonar de uma doença autoimune sistêmica e, assim, a manifestação pulmonar da CND.⁽¹³⁾ Aplicando critérios próprios (considerados permissivos por incluírem achados pouco específicos para autoimunidade, como refluxo gastroesofágico e VHS), que uniam sintomas associados a DTC à evidência de inflamação sistêmica (autoanticorpos e/ou provas de atividade inflamatória), os autores identificaram, em uma população de 285 pacientes com DPI, 28 casos com tais critérios e sem outra etiologia aparente. A maioria era do sexo feminino, com idade menor que 50 anos, com queixas mais frequentes de artralgia, edema articular, fenômeno de Raynaud e disfagia que os pacientes sem critérios para CND. Com exceção de baqueteamento digital, mais prevalente naqueles com a forma idiopática (26 vs. 7%), não havia outras diferenças entre os grupos em relação ao exame físico. Na tomografia, vidro fosco e consolidações eram mais frequentes no grupo CND, enquanto, nos portadores de PII, o faveolamento era mais frequente (mais compatível com o padrão PIU). Na análise histológica, a maioria dos pacientes com CND apresentava padrão PINE, enquanto, no grupo PII, esse padrão foi raramente encontrado. O padrão PIU na patologia se associava positivamente com o diagnóstico de PII (OR = 111) e negativamente com CND (OR = 0,009). Os autores concluem que o padrão PINE associa-se fortemente a pacientes com sintomas de collagenose, especialmente Raynaud, artralgia e manifestações gastrointestinais, quando associados a autoanticorpos séricos positivos. Sugere-se que critérios para CND nesse contexto seja um preditor de PINE, de forma que esse padrão seria, na verdade, uma manifestação de autoimunidade sistêmica no pulmão.⁽¹³⁾ Suda et al.⁽⁴⁹⁾ avaliaram 47 pacientes com PINE idiopática, sendo identificados 22 casos de CND (47%) quando aplicados os mesmos critérios utilizados por Kinder et al.,⁽¹³⁾ comparando-os aos que não cumpriam tais critérios. Além de encontrar características clínico-laboratoriais muito semelhantes aos do estudo anterior, foi demonstrado que casos considerados idiopáticos

apresentavam uma maior mortalidade, assim como uma sobrevida em 5 anos estimada em 58%, comparada a 100% naqueles com CND. Foi sugerido, pela primeira vez, que o prognóstico desses pacientes segue o padrão dos de outros pacientes com DPI-DTC, apresentando melhor evolução.

Por outro lado, em outro estudo recente com proposta de inclusão mais restritiva, de 200 pacientes com DPI, 63 (32%) preenchiam os critérios de autoimunidade sugerido pelos autores, e 58 (29%) preenchiam critérios de FPI.⁽³⁵⁾ O principal padrão tomográfico identificado no grupo autoimunidade foi de PIU (62%), havendo uma boa correlação com a histologia. Não houve diferenças na sobrevida em relação aos pacientes com FPI, e ambos tinham uma pior evolução que os indivíduos com DTC estabelecida. Outro estudo de aplicação de critérios mais restritos (apenas sintomas e autoanticorpos específicos para doença do colágeno) avaliou sua acurácia em predizer PINE.⁽³⁴⁾ Partindo-se de 100 pacientes que apresentavam PINE ou PIU em biopsia cirúrgica, a CPD esteve presente em 21 deles, o que significou 31% de todas as PINE e apenas 13% das PIU. Dessa forma, esses critérios restritos tinham três vezes mais chance de se associar à PINE na histologia, com sensibilidade de 31% e especificidade de 88%. Uma acurácia fraca em predizer tal padrão decorre do fato de que, muito possivelmente, a CPD pode se associar a quaisquer dos padrões de pneumopatia intersticial conhecidos.

Esses dois últimos estudos^(34,35) parecem caracterizar uma população distinta das de Kinder et al.⁽¹³⁾ e Suda et al.⁽⁴⁹⁾ Seria essa distinção explicada unicamente pela diferença de amostragem? Esses pacientes apresentam mesmo CND e os critérios da reumatologia irão se aplicar nesse contexto de doença intersticial predominante?^(35,50) Se, no começo do reconhecimento dessa associação, a PINE configurava o padrão mais prevalente, dados relevantes sugerem que, se há casos de doença intersticial que sejam uma manifestação predominantemente pulmonar de autoimunidade sistêmica, os padrões de resposta a injúria epitelial são, de fato, variados. Isso dificulta a utilização de classificações ou rótulos de outras especialidades, tais como o de CND, se não por já serem cristalizados, ao menos por sua distinção clínico-epidemiológica, já descrita no presente artigo. É dentro desse contexto que surge a

proposta do termo CPD, contribuindo para uma distinção desses pacientes àqueles com CND de acometimento articular predominante, e permitindo uma padronização de critérios na comunidade científica pneumológica que permita caracterizar melhor esses pacientes. O Quadro 2 descreve critérios bem restritivos para o diagnóstico de CPD, dentre os quais se valorizam autoanticorpos mais específicos para DTC ou ainda títulos mais altos de marcadores muito sensíveis de autoimunidade. Além disso, exige-se a exclusão de outras etiologias para a DPI ou mesmo de DTC bem estabelecida. Seu grande diferencial, contudo, é reconhecer a possibilidade de outros padrões clássicos além da PINE e permitir a inclusão de achados histológicos que sugerem um acometimento pulmonar secundário a colagenose. Na Figura 1, apresentamos aspectos tomográficos e histológicos de uma paciente com CPD após 6 anos de seguimento sem preencher os critérios para DTC.

DTC oculta

É evidente a dificuldade em estabelecer uma distinção entre a DPI associada à colagenose estabelecida e as formas frustras de DTC. A base da classificação das doenças reumatológicas é a utilização de critérios clínicos de sociedades internacionais de reumatologia, especialmente a americana. A principal crítica da utilização desses critérios é que muitas vezes eles não representam a realidade clínica.⁽¹⁹⁾ Algumas formas frustras de DTC podem ser destacadas, como a ESP *sine sclero* e a dermatomiosite amiopática, que se caracterizam por não apresentarem os achados clínicos que caracterizam primariamente as doenças às quais elas se relacionam.^(36,38,51,52) Os diferentes critérios utilizados pelos estudos de CPD apresentados anteriormente não escapam dessa crítica, podendo-se muitas vezes se caracterizar como uma DTC não manifesta ou oculta.

Passemos a discutir então as principais doenças reumatológicas que podem se apresentar de maneira frustra como uma DPI, as quais poderiam se passar por CPD na falta de um alto grau de suspeita clínica. Fischer et al. avaliaram 37 pacientes com clínica sugestiva de SAS, todos com FAN e anti-Jo-1 negativos. Para provar a hipótese de que a SAS é uma causa não reconhecida de DPI, esses pacientes foram submetidos a um painel de anticorpos anti-tRNA sintetase mais amplo, e 9 (24%) apresentaram positividade para anti-

PL-7 ou anti-PL-12.⁽⁴¹⁾ Em situações com grande suspeita clínica, o diagnóstico provisório de SAS pode ser considerado naqueles com fenômeno de Raynaud, descamação lateral dos dedos das mãos (mãos de mecânico), artrite, pápulas de Gottron e fibrose pulmonar, mesmo com FAN e anti-Jo-1 negativos. Portanto, a inclusão da pesquisa de outros anticorpos anti-tRNA sintetase, basicamente anti-PL-7 e anti-PL-12, amplia a possibilidade do diagnóstico de DTC oculta.^(39,53)

Em outro estudo, 38 pacientes com DPI e síndrome *sicca* (ceratoconjuntivite seca ou xerostomia) ou níveis anormais de autoanticorpos associados à SS (anti-Ro e anti-La) foram submetidos à biópsia labial de glândulas salivares.⁽⁵⁴⁾ Nenhum dos pacientes apresentava critérios suficientes para o diagnóstico de uma colagenose até a indicação da biópsia. Treze pacientes (34%) apresentaram sialoadenite crônica, o que, associado à presença de síndrome *sicca*, permite o diagnóstico de SS.⁽⁵⁵⁾ Três desses pacientes apresentavam FAN, FR, anti-Ro e anti-La negativos, o que reforça a possibilidade de DTC mesmo na ausência de autoanticorpos.

Percebem-se, assim, as dificuldades e a importância da identificação de pacientes com DPI que apresentem associadamente DTC. A investigação de uma DTC oculta ou inicial deve ser considerada em todo paciente com DPI, diminuindo assim o diagnóstico de PII, que reflete na implicação prognóstica e terapêutica. Recomenda-se uma avaliação multidisciplinar envolvendo pneumologistas, radiologistas, patologistas e reumatologistas, contornando a fragilidade dos critérios estabelecidos e a indisponibilidade de autoanticorpos.

Como então devem ser avaliados os pacientes com DPI quanto à presença de aspectos relacionados a doenças reumatológicas? No Quadro 3, apresentamos os principais aspectos clínicos, laboratoriais, radiológicos e histológicos para uma busca ativa de pacientes com sobreposição de DPI e DTC. A presença de FAN positivo em títulos ≥ 320 sugere fortemente a associação com doença reumatológica, mas, como qualquer outro autoanticorpo, perde especificidade isoladamente, a menos que alguns padrões de imunofluorescência muito específicos sejam encontrados, como o nucleolar, centromérico e citoplasmático.⁽⁵⁶⁾ O exame das mãos deve ser realizado rotineiramente para identificar alterações sugestivas de doença reumatológica.

Mãos de mecânico e pápulas de Gottron se associam com miopatias inflamatórias e SAS.⁽³⁾ Esclerodactilia, fenômeno de Raynaud, cicatrizes digitais puntiformes periungueais e úlceras em pontas de dedos sugerem ESP, cuja forma *sine sclero* prescinde apenas da esclerodactilia, mantendo-se os outros achados descritos.^(3,51,52) A capilaroscopia subungueal consiste em avaliar o acometimento microvascular, muito frequente na ESP, dermatopolimiosites e doença mista do tecido conjuntivo.⁽³⁶⁾

Qual a importância dessa discussão? Há alguma vantagem na identificação de aspectos reumatológicos em pacientes com DPI?

A busca por sinais de colagenose em pacientes com DPI tem objetivos variados.⁽¹²⁾ Inicialmente, identificar uma DTC permite ao paciente entender melhor seu problema de saúde e permite ao profissional de saúde buscar lesões em outros órgãos que também possam ser acometidos pela autoimunidade sistêmica.⁽¹²⁾ Através da padronização de critérios, estudos epidemiológicos mais reprodutíveis podem ser realizados, permitindo o entendimento da história natural e do prognóstico da doença em questão. Em relação ao tratamento das DPIs, apenas recentemente foram obtidos dados robustos quanto ao benefício e à futilidade de certas drogas.^(19,42) Na DPI associada à ESP, o uso de ciclofosfamida por 12 meses, seguida de manutenção com azatioprina ou micofenolato reduz a velocidade da piora funcional.^(57,58) Em relação à CPD, não se sabe qual a resposta terapêutica nesses pacientes; se é semelhante à refratariedade da FPI ou à estabilidade da ESP, ou ainda se há a possibilidade de resolução parcial ou completa.

Outro ponto importante é o prognóstico. A maioria dos estudos demonstra que o prognóstico das DPIs associadas às colagenoses é melhor do que o das formas idiopáticas. Park et al.⁽⁷⁾ demonstraram que o grupo de pacientes com DPI-DTC tinham melhor sobrevida que o grupo com PII, e os grupos com PINE-DTC, PINE idiopática e PIU-DTC tinham um prognóstico semelhante entre si. O pior prognóstico foi demonstrado para aqueles com FPI. Os autores concluíram que a DPI associada à DTC apresentava um melhor

Quadro 3 – Aspectos que sugerem a presença de doença do tecido conjuntivo como etiologia da doença pulmonar intersticial.

Aspectos	Características/resultados	
Demográficos	Sexo feminino Idade < 50 anos	
Sintomas	Mão muda de cor no frio (fenômeno de Raynaud) Xeroftalmia/xerostomia Artralgia/artrite/edema articular Refluxo gastroesofágico	
Exame físico das mãos	Fenômeno de Raynaud Descamação lateral dos dedos (“mãos de mecânico”) Telangiectasias Esclerodactilia Espessamento interfalangiano Pápulas de Gottron	
Exame físico geral	Hiperemia ocular Fotosensibilidade Baqueteamento digital Esclerose cutânea Artrite	
Exames complementares		Diagnósticos possíveis
FAN	Título ≥ 320 Nucleolar/centromérico Nuclear homogêneo Nuclear pontilhado Citoplasmático	Sugere fortemente DTC ESP LES, ESP, hepatite autoimune LES, ESP, DMTC, SS PM/DM, SS, LES, cirrose biliar primária, ESP
FR, anti-CCP		AR
Anti-Ro (SSA), Anti-La (SSB)		Muito sensíveis; SS, AR, ESP, CND
Anti-RNP		DMTC
Anti-Scl-70		ESP (forma difusa)
Anti-DNA, Anti-Sm		LES
Antissintetases (Jo-1, PL7, PL12, etc.)		PM/DM, SAS
Capilaroscopia subungueal	Qualquer padrão de alteração microvascular	Raynaud, SD, inconclusivo
Esofagograma baritado	Dismotilidade esofágica	
TCAR de tórax	Padrões clássicos Padrões atípicos ou mistos Faveolamento cístico Dilatação esofágica difusa Nível líquido esofágico Derrame pleural e pericárdico Dilatação tronco-pulmonar	PINE, PIL, PO, PID Requer realização de biópsia Sugere AR Serosites Sugere HP, porém é pouco específico
Histologia	Agregados linfóides e centro germinativo Pleurite extensa Infiltrado linfoplasmocitário proeminente Colágeno perivascular denso	

AR: artrite reumatoide; CND: conectivopatia não diferenciada; CPD: colagenose pulmão dominante; DMTC: doença mista do tecido conjuntivo; PM/DM: polimiosite/dermatomiosite; DTC: doença do tecido conjuntivo; ESP: esclerose sistêmica progressiva; FR: fator reumatoide; LES: lúpus eritematoso sistêmico; PID: pneumonia intersticial descamativa; PIL: pneumonia intersticial linfocitária; PINE: pneumonia intersticial não específica; PIU: pneumonia intersticial usual; PO: pneumonia organizante; SAS: síndrome antissintetase; SS: síndrome de Sjögren; SD: escleroderma/dermatomiosite; e HP: hipertensão pulmonar.

prognóstico, mesmo para a forma PIU, o que justifica a busca constante por DTC oculta ou mesmo formas frustras, como a CPD. Suda et al. demonstraram que os pacientes com PINE e CPD apresentam uma melhor sobrevida em 5 anos do que aqueles com PINE idiopática.⁽⁴⁹⁾ Em outro estudo, em que foram aplicados os critérios de CPD, a proporção de pacientes com PIU na avaliação histológica pulmonar foi muito superior que a de aqueles com PINE e, apesar da baixa mortalidade na população estudada, sua sobrevida foi superior comparada àqueles com FPI.⁽³⁵⁾ Por outro lado, tais resultados não foram reproduzidos em outra casuística que também adotou critérios restritos.⁽³⁴⁾

Portanto, ainda faltam estudos prospectivos para se estabelecer o real prognóstico e a melhor estratégia terapêutica para os pacientes com CPD.

Considerações finais

A avaliação inicial de pacientes com DPI envolve a busca ativa e detalhada por uma etiologia. A pesquisa rotineira de autoanticorpos permite o diagnóstico de alguma doença de espectro reumatológico, desde a frustra CND até uma DTC estabelecida. Entretanto, a interpretação da positividade exige muita cautela, não se podendo esquecer que se trata de exames laboratoriais com acurácia muitas vezes limitada. A positividade desse tipo de teste na população geral, suas dificuldades técnicas e erros analíticos são característicos. Portanto, o diagnóstico ou a suspeição da presença de colagenoses deverá se associar à presença de sinais e sintomas característicos dessas doenças.

A CPD e a CND são frequentemente tratadas como sinônimos. Entretanto, casuísticas de CND caracterizam pacientes com pouca morbidade articular e praticamente sem acometimento pulmonar. As casuísticas de pacientes com doença respiratória predominante que usaram o termo CND optaram por critérios muito pouco específicos e distintos entre si. Apesar de dados conflitantes, de terminologias diferentes, de critérios de inclusão variáveis e de visões distintas sobre a mesma questão, os pacientes com CPD parecem se tratar de uma população distinta de DPI. A hipótese de que o pulmão seja o órgão com acometimento predominante de autoimunidade sistêmica nesses casos já é mais sólida. Apesar de essa hipótese ter surgido a partir do estudo da PINE idiopática, percebe-se que outros padrões de DPI podem estar associados. O sistema imunológico

é bastante complexo e ainda conhecemos muito pouco sobre a orquestração da distinção entre *self* e *non-self*, seja na imunidade inata, seja na adquirida. Como explicar que, em pacientes com FPI, tenha sido identificado um anticorpo contra antígeno tão específico para doença reumatológica quanto o PL-12, tendo em vista que aquela doença é francamente fibrosante e pobremente celular? Como interpretar que pacientes com DTC estabelecida possam ter características prognósticas distintas das dos pacientes com CPD?

Muitas perguntas ainda precisam ser respondidas e muitas outras surgirão. Entretanto, precisamos extrapolar esse conhecimento para a prática diária atual. Na abordagem das DPIs, é fundamental considerar a presença de DTC como agente etiológico. Deve-se procurar ativamente manifestações extrapulmonares, como fenômeno de Raynaud, artralgia, sintomas secos e sintomas gastrintestinais. Deve-se realizar como rotina a pesquisa de anticorpos reumatológicos, como FAN, anti-Ro, anti-La, anti-RNP, anti-Sm, anti-DNA, anti-Scl-70, FR, anti-CCP, e antissintetases (especialmente anti-Jo-1, uma vez que os outros estão restritos aos EUA). Na pesquisa negativa na presença de alta suspeição clínica para DTC, deve ser considerada uma nova dosagem pela possibilidade de formas frustras.^(14,56) E, quando positiva, não se deve desconsiderar o fato de poder se tratar de uma associação falsa com um significado clínico indeterminado, explicado pela considerável sensibilidade de alguns desses testes. O contexto clínico, os títulos, os padrões e quais autoanticorpos estão alterados serão fatores que irão contribuir conjuntamente para a relevância do resultado positivo.

Finalmente, advogamos não apenas uma abordagem multidisciplinar nos pacientes com CPD, mas também sugerimos defini-la como um fenótipo distinto e como uma classificação de doença, para a qual implicações prognósticas, terapêuticas e biopatológicas possam ser testadas no futuro.

Referências

1. 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> PMID:22782597
2. Elicker B, Pereira CA, Webb R, Leslie KO. High-resolution computed tomography patterns of diffuse interstitial lung

- disease with clinical and pathological correlation. *J Bras Pneumol.* 2008;34(9):715-44. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132008000900013> PMID:18982210
3. Tzelepis GE, Toya SP, Moutsopoulos HM. Occult connective tissue diseases mimicking idiopathic interstitial pneumonias. *Eur Respir J.* 2008;31(1):11-20. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00060107> PMID:18166591
4. Antoniou KM, Margaritopoulos G, Economidou F, Siafakas NM. Pivotal clinical dilemmas in collagen vascular diseases associated with interstitial lung involvement. *Eur Respir J.* 2009;33(4):882-96. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00152607> PMID:19336591
5. de Lauretis A, Veeraraghavan S, Renzoni E. Review series: Aspects of interstitial lung disease: connective tissue disease-associated interstitial lung disease: how does it differ from IPF? How should the clinical approach differ? *Chron Respir Dis.* 2011;8(1):53-82. PMID:21339375
6. Song JW, Do KH, Kim MY, Jang SJ, Colby TV, Kim DS. Pathologic and radiologic differences between idiopathic and collagen vascular disease-related usual interstitial pneumonia. *Chest.* 2009;136(1):23-30. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.08-2572> PMID:19255290
7. Park JH, Kim DS, Park IN, Jang SJ, Kitaichi M, Nicholson AG, et al. Prognosis of fibrotic interstitial pneumonia: idiopathic versus collagen vascular disease-related subtypes. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175(7):705-11. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200607-9120C> PMID:17218621
8. Flaherty KR, Colby TV, Travis WD, Toews GB, Mumford J, Murray S, et al. Fibroblastic foci in usual interstitial pneumonia: idiopathic versus collagen vascular disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167(10):1410-5. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200204-3730C> PMID:12615630
9. Lynch DA. Lung disease related to collagen vascular disease. *J Thorac Imaging.* 2009;24(4):299-309. <http://dx.doi.org/10.1097/RTI.0b013e3181c1acec> PMID:19935226
10. Cottin V. Interstitial lung disease: are we missing formes frustes of connective tissue disease? *Eur Respir J.* 2006;28(5):893-6. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00101506> PMID:17074915
11. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165(2):277-304. Erratum in: *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(3):426. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.165.2.ats01> PMID:11790668
12. Fischer A, West SG, Swigris JJ, Brown KK, du Bois RM. Connective tissue disease-associated interstitial lung disease: a call for clarification. *Chest.* 2010;138(2):251-6. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.10-0194> PMID:20682528 PMID:PMC3662187
13. Kinder BW, Collard HR, Koth L, Daikh DI, Wolters PJ, Elicker B, et al. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: lung manifestation of undifferentiated connective tissue disease? *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176(7):691-7. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200702-2200C> PMID:17556720 PMID:PMC1994238
14. Papiris SA, Kagouridis K, Bouros D. Serologic evaluation in idiopathic interstitial pneumonias. *Curr Opin Pulm Med.* 2012;18(5):433-40. <http://dx.doi.org/10.1097/MCP.0b013e3283560840> PMID:22699420
15. Romagnoli M, Nannini C, Piciucchi S, Girelli F, Gurioli C, Casoni G, et al. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: an interstitial lung disease associated with autoimmune disorders? *Eur Respir J.* 2011;38(2):384-91. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00094910> PMID:21273390
16. Katzenstein AL, Fiorelli RF. Nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis. Histologic features and clinical significance. *Am J Surg Pathol.* 1994;18(2):136-47. <http://dx.doi.org/10.1097/00000478-199402000-00003> PMID:8291652
17. Travis WD, Hunninghake G, King TE Jr, Lynch DA, Colby TV, Galvin JR, et al. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: report of an American Thoracic Society project. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177(12):1338-47. Erratum in: *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178(2):211. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200611-1685OC> PMID:18388353
18. Leslie KO. My approach to interstitial lung disease using clinical, radiological and histopathological patterns. *J Clin Pathol.* 2009;62(5):387-401. <http://dx.doi.org/10.1136/jcp.2008.059782> PMID:19398592 PMID:PMC2668105
19. Fischer A, du Bois R. Interstitial lung disease in connective tissue disorders. *Lancet.* 2012;380(9842):689-98. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61079-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61079-4)
20. Coletta EN. Padrões histológicos dos processos infiltrativos difusos em colagenoses. *J Pneumol.* 1997;23(4):197-207.
21. Fischer A. Interstitial lung disease: a rheumatologist's perspective. *J Clin Rheumatol.* 2009;15(2):95-9. <http://dx.doi.org/10.1097/RHU.0b013e31819b715d> PMID:19265357
22. Rodrigues SC, Rodrigues MM, Colleta EN, Rocha NS, Pereira CA. Respiratory bronchitis-associated interstitial lung disease. *J Bras Pneumol.* 2004;30(6):574-80.
23. Antin-Ozerkis D, Rubinowitz A, Evans J, Homer RJ, Matthay RA. Interstitial lung disease in the connective tissue diseases. *Clin Chest Med.* 2012;33(1):123-49. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccm.2012.01.004> PMID:22365251
24. Reichert J, Reichert A, Bendhack LI, Noronha E. Pneumonite intersticial em paciente sob tratamento com leflunomide: toxicidade da droga? *J Pneumol.* 2003;29(6):395-400. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-35862003000600013>
25. Dias OM, Pereira DA, Abensur A, Rodrigo K, Ronaldo A, Carvalho CR, et al. Pneumonite intersticial aguda induzida por adalimumabe em paciente com artrite reumatoide: relato de caso. *J Bras Pneumol.* 2013. [epub ahead of print]. PMID:23670508
26. Leslie KO, Trahan S, Gruden J. Pulmonary pathology of the rheumatic diseases. *Semin Respir Crit Care Med.* 2007;28(4):369-78. <http://dx.doi.org/10.1055/s-2007-985609> PMID:17764055
27. Mosca M, Tani C, Carli L, Bombardieri S. Undifferentiated CTD: a wide spectrum of autoimmune diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2012;26(1):73-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.berh.2012.01.005> PMID:22424194
28. LeRoy EC, Maricq HR, Kahaleh MB. Undifferentiated connective tissue syndromes. *Arthritis Rheum.* 1980;23(3):341-3. <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780230312> PMID:7362686
29. Mosca M, Tavoni A, Neri R, Bencivelli W, Bombardieri S. Undifferentiated connective tissue diseases: the clinical and serological profiles of 91 patients followed for at least 1 year. *Lupus.* 1998;7(2):95-100. <http://dx.doi.org/10.1191/096120398678919787> PMID:9541093

30. Vaz CC, Couto M, Medeiros D, Miranda L, Costa J, Nero P, et al. Undifferentiated connective tissue disease: a seven-center cross-sectional study of 184 patients. *Clin Rheumatol*. 2009;28(8):915-21. <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-009-1175-2> PMID:19390908
31. Bodolay E, Csiki Z, Szekanecz Z, Ben T, Kiss E, Zeher M, et al. Five-year follow-up of 665 Hungarian patients with undifferentiated connective tissue disease (UCTD). *Clin Exp Rheumatol*. 2003;21(3):313-20. PMID:12846049
32. Mosca M, Tani C, Neri C, Baldini C, Bombardieri S. Undifferentiated connective tissue diseases (UCTD). *Autoimmun Rev*. 2006;6(1):1-4. <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2006.03.004> PMID:17110308
33. Kinder BW, Shariat C, Collard HR, Koth LL, Wolters PJ, Golden JA, et al. Undifferentiated connective tissue disease-associated interstitial lung disease: changes in lung function. *Lung*. 2010;188(2):143-9. <http://dx.doi.org/10.1007/s00408-009-9226-7> PMID:20069430 PMID:PMC2837880
34. Corte TJ, Copley SJ, Desai SR, Zappala CJ, Hansell DM, Nicholson AG, et al. Significance of connective tissue disease features in idiopathic interstitial pneumonia. *Eur Respir J*. 2012;39(3):661-8. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00174910> PMID:21920896
35. Vij R, Noth I, Strek ME. Autoimmune-featured interstitial lung disease: a distinct entity. *Chest*. 2011;140(5):1292-9. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.10-2662> PMID:21565966 PMID:PMC3205845
36. Cutolo M, Sulli A, Secchi ME, Paolino S, Pizzorni C. Nailfold capillaroscopy is useful for the diagnosis and follow-up of autoimmune rheumatic diseases. A future tool for the analysis of microvascular heart involvement? *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45(Suppl 4):iv43-6. <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kei310> PMID:16980724
37. Homma Y, Ohtsuka Y, Tanimura K, Kusaka H, Munakata M, Kawakami Y, et al. Can interstitial pneumonia as the sole presentation of collagen vascular diseases be differentiated from idiopathic interstitial pneumonia? *Respiration*. 1995;62(5):248-51. <http://dx.doi.org/10.1159/000196457> PMID:8560090
38. Solomon J, Swigris JJ, Brown KK. Myositis-related interstitial lung disease and antisynthetase syndrome. *J Bras Pneumol*. 2011;37(1):100-9. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132011000100015> PMID:21390438 PMID:PMC3676869
39. Mittoo S, Gelber AC, Christopher-Stine L, Horton MR, Lechtzin N, Danoff SK. Ascertainment of collagen vascular disease in patients presenting with interstitial lung disease. *Respir Med*. 2009;103(8):1152-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2009.02.009> PMID:19304475
40. Fischer A, Pfalzgraf FJ, Feghali-Bostwick CA, Wright TM, Curran-Everett D, West SG, et al. Anti-th/to-positivity in a cohort of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Rheumatol*. 2006;33(8):1600-5. PMID:16783860
41. Fischer A, Swigris JJ, du Bois RM, Lynch DA, Downey GP, Cosgrove GP, et al. Anti-synthetase syndrome in ANA and anti-Jo-1 negative patients presenting with idiopathic interstitial pneumonia. *Respir Med*. 2009;103(11):1719-24. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2009.05.001> PMID:19497723 PMID:PMC2857337
42. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(6):788-824. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.2009-040GL> PMID:21471066
43. Barbas-Filho JV, Ferreira MA, Sesso A, Kairalla RA, Carvalho CR, Capelozzi VL. Evidence of type II pneumocyte apoptosis in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF)/usual interstitial pneumonia (UIP). *J Clin Pathol*. 2001;54(2):132-8. <http://dx.doi.org/10.1136/jcp.54.2.132> PMID:11215282 PMID:PMC1731356
44. Gonçalves JJ, Leão LE, Ferreira RG, Oliveira R, Ota LH, dos Santos RS. Semiquantitative analysis of surgical biopsies of distinct lung lobes of patients with usual interstitial pneumonia/idiopathic pulmonary fibrosis. *J Bras Pneumol*. 2009;35(7):676-82. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132009000700009> PMID:19669006
45. Jezler SF, Santiago MB, Andrade TL, Araujo Neto C, Braga, H, Cruz AA. Interstitial lung disease in patients with progressive systemic sclerosis: a study of 58 cases. *J Bras Pneumol*. 2005;31(4):300-6.
46. Parra ER, Otani LH, de Carvalho EF, Ab'Saber A, Capelozzi VL. Systemic sclerosis and idiopathic interstitial pneumonia: histomorphometric differences in lung biopsies. *J Bras Pneumol*. 2009;35(6):529-40. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132009000600006> PMID:19618033
47. Lee JS, Kim EJ, Lynch KL, Elicker B, Ryerson CJ, Katsumoto TR, et al. Prevalence and clinical significance of circulating autoantibodies in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med*. 2013;107(2):249-55. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2012.10.018> PMID:23186614
48. Takahashi T, Wada I, Ohtsuka Y, Munakata M, Homma Y, Kuroki Y. Autoantibody to alanyl-tRNA synthetase in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology*. 2007;12(5):642-53. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1843.2007.01140.x> PMID:17875050
49. Suda T, Kono M, Nakamura Y, Enomoto N, Kaida Y, Fujisawa T, et al. Distinct prognosis of idiopathic nonspecific interstitial pneumonia (NSIP) fulfilling criteria for undifferentiated connective tissue disease (UCTD). *Respir Med*. 2010;104(10):1527-34. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2010.04.022> PMID:20483576
50. Pereira DA, Dias OM, Almeida GE, Araujo MS, Kawano-Dourado L, Kairalla RA, et al. Features of a Brazilian cohort of patients with lung-dominant connective tissue disease (LD-CTD). *Progress in Connective Tissue Disease Related to Interstitial Lung Disease. American Thoracic Society International Conference*. 2013 May 1; Philadelphia, USA. p. A2928.
51. Kairalla RA. Interstitial lung disease in scleroderma. *J Bras Pneumol*. 2005;31(4):i-iii.
52. Marangoni RG, Rocha LF, Del Rio AP, Yoshinari NH, Marques-Neto JF, Sampaio-Barros PD. Systemic sclerosis sine scleroderma: distinct features in a large Brazilian cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52(8):1520-4. <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/ket163> PMID:23661427
53. Castellino FV, Goldberg H, Dellaripa PF. The impact of rheumatological evaluation in the management of patients with interstitial lung disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(3):489-93. <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keq233> PMID:20685802
54. Fischer A, Swigris JJ, du Bois RM, Groshong SD, Cool CD, Sahin H, et al. Minor salivary gland biopsy to detect primary Sjogren syndrome in patients with interstitial lung disease. *Chest*. 2009;136(4):1072-8. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.08-2839> PMID:19429722 PMID:PMC3662204
55. Deheinzelin D, Capelozzi VL, Kairalla RA, Barbas Filho JV, Saldiva PH, de Carvalho CR. Interstitial lung disease in primary Sjögren's syndrome. Clinical-pathological evaluation and response to treatment. *Am J Respir*

- Crit Care Med. 1996;154(3 Pt 1):794-9. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrcrm.154.3.8810621> PMID:8810621
56. Stinton LM, Fritzler MJ. A clinical approach to autoantibody testing in systemic autoimmune rheumatic disorders. *Autoimmun Rev.* 2007;7(1):77-84. <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2007.08.003> PMID:17967730
57. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, Goldin J, Roth MD, Furst DE, et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med.* 2006;354(25):2655-66. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa055120> PMID:16790698
58. Fischer A, Brown KK, Du Bois RM, Frankel SK, Cosgrove GP, Fernandez-Perez ER, et al. Mycophenolate mofetil improves lung function in connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *J Rheumatol.* 2013;40(5):640-6. <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.121043> PMID:23457378 PMCID:PMC3676865

Sobre os autores

Daniel Antunes Silva Pereira

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

Alexandre de Melo Kawasaki

Médico Assistente. Divisão de Pneumologia, Instituto do Câncer do Estado de São Paulo – ICESP – e Pneumologista. Hospital Nove de Julho; São Paulo (SP) Brasil.

Bruno Guedes Baldi

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

Relato de Caso

Avaliação da ventilação pulmonar regional por tomografia de impedância elétrica em paciente com estenose brônquica unilateral pós-tuberculose*

Assessment of regional lung ventilation by electrical impedance tomography in a patient with unilateral bronchial stenosis and a history of tuberculosis

Liégina Silveira Marinho, Nathalia Parente de Sousa,
Carlos Augusto Barbosa da Silveira Barros, Marcelo Silveira Matias,
Luana Torres Monteiro, Marcelo do Amaral Beraldo, Eduardo Leite Vieira Costa,
Marcelo Britto Passos Amato, Marcelo Alcantara Holanda

Resumo

A estenose brônquica pode comprometer a ventilação pulmonar regional devido a limitações anormais e assimétricas ao fluxo aéreo. A tomografia de impedância elétrica (TIE) é uma técnica que possibilita a avaliação da ventilação pulmonar regional por imagem e, portanto, pode complementar a avaliação funcional dos pulmões. Relatamos o caso de uma paciente com estenose brônquica unilateral à esquerda, pós-tuberculose, em que se avaliou a ventilação pulmonar regional através da TIE, relacionando-a com a cintilografia de ventilação/perfusão. Foram estudados os efeitos das mudanças posturais e da aplicação de *continuous positive airway pressure* (CPAP, pressão positiva contínua nas vias aéreas) nasal, uma vez que a paciente usava esse tratamento para síndrome da apneia obstrutiva do sono. A TIE demonstrou distribuição heterogênea da ventilação pulmonar regional com maior ventilação no pulmão direito, sendo essa distribuição influenciada pelas mudanças de decúbitos e pela aplicação de CPAP. A análise da ventilação pulmonar regional pela TIE se mostrou similar aos achados da cintilografia pulmonar de ventilação com a vantagem de possibilitar uma avaliação dinâmica e sem exposição à radiação.

Descritores: Tomografia; Impedância elétrica; Respiração com pressão positiva; Ventilação pulmonar; Obstrução das vias respiratórias; Tuberculose pulmonar.

Abstract

Bronchial stenosis can impair regional lung ventilation by causing abnormal, asymmetric airflow limitation. Electrical impedance tomography (EIT) is an imaging technique that allows the assessment of regional lung ventilation and therefore complements the functional assessment of the lungs. We report the case of a patient with left unilateral bronchial stenosis and a history of tuberculosis, in whom regional lung ventilation was assessed by EIT. The EIT results were compared with those obtained by ventilation/perfusion radionuclide imaging. The patient was using nasal continuous positive airway pressure (CPAP) for the treatment of obstructive sleep apnea syndrome. Therefore, we studied the effects of postural changes and of the use of nasal CPAP. The EIT revealed heterogeneous distribution of regional lung ventilation, the ventilation being higher in the right lung, and this distribution was influenced by postural changes and CPAP use. The EIT assessment of regional lung ventilation produced results similar to those obtained with the radionuclide imaging technique and had the advantage of providing a dynamic evaluation without radiation exposure.

Keywords: Tomography; Electric impedance; Positive-pressure respiration; Pulmonary ventilation; Airway obstruction; Tuberculosis, pulmonary.

* Trabalho realizado na Universidade Federal do Ceará, Fortaleza (CE) Brasil.

Endereço para correspondência: Liégina Silveira Marinho. Avenida Gonçalves Dias, 509, Rodolfo Teófilo, CEP 60431-145, Fortaleza, CE, Brasil.

Tel. 55 85 3366-8499. E-mail: lieginasm@gmail.com

Apoio financeiro: Este estudo recebeu apoio financeiro da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES). Carlos Augusto Barbosa da Silveira Barros e Marcelo Silveira Matias são bolsistas do Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica (PIBIC), vinculado ao Laboratório da Respiração da Universidade Federal do Ceará.

Recebido para publicação em 19/10/2012. Aprovado, após revisão, em 25/1/2013.

Introdução

A tuberculose persiste como um sério problema de saúde pública mundial, podendo causar diversas sequelas no trato respiratório, sendo uma delas a estenose brônquica.⁽¹⁻⁵⁾ Essa pode causar dispneia por obstrução ao fluxo aéreo, com o agravante de se caracterizar frequentemente por lesões assimétricas das vias aéreas proximais. O brônquio fonte esquerdo é particularmente suscetível a essa complicação.^(6,7)

As provas de função pulmonar avaliam os pulmões de forma global, mas nada informam sobre as alterações regionais da ventilação. Essas costumam ser avaliadas por exames de cintilografia com radioisótopos, que têm alto custo e são pouco disponíveis em nosso meio.

A tomografia de impedância elétrica (TIE) é uma técnica que possibilita a reconstrução de imagens de um corte axial dos pulmões, em tempo real, de forma dinâmica e segura, permitindo a avaliação da ventilação pulmonar regional.⁽⁸⁾ Trata-se de uma ferramenta particularmente promissora em casos de doença pulmonar assimétrica, como ocorre na estenose brônquica unilateral.

Apresentamos o caso de uma paciente com estenose do brônquio fonte esquerdo e síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS), tratada com *continuous positive airway pressure* (CPAP, pressão positiva contínua nas vias aéreas) nasal, e a ventilação pulmonar regional foi avaliada por TIE, ressaltando os efeitos das variações de decúbitos e da aplicação de CPAP sobre a mesma.

Relato de caso

Paciente do sexo feminino, 53 anos, não tabagista, com história de tuberculose tratada aos 20 anos de idade, relatava dispneia progressiva há três anos. Na ausculta pulmonar, havia roncocalos e sibilos no hemitórax esquerdo.

Foi realizada espirometria que mostrou CVF, 2,56 L (88%); VEF₁, 1,81 L (77%); VEF₁/CVF, 0,71 (88%); e FEF_{25-75%}, 1,15 L/s (50%). Esses resultados são compatíveis com distúrbio ventilatório obstrutivo leve. Não houve variação significativa à prova broncodilatadora.

As reconstruções digitais de imagens de TC do tórax mostraram uma redução do calibre do brônquio fonte esquerdo, iniciando na sua origem e chegando a 4,8 cm na sua extensão, com 0,5 cm de largura (Figura 1A-D). A expiração forçada agravava a estenose brônquica, chegando a um

colapso quase total e causando aprisionamento aéreo no pulmão esquerdo. A cintilografia de ventilação e perfusão (Figura 1E e 1F) mostrou o fluxo sanguíneo e a ventilação direcionados para o pulmão direito (68%). A broncoscopia confirmou a estenose brônquica à esquerda demonstrada na TC de tórax.

Empregou-se um aparelho de TIE de 32 eletrodos (DX 1800, Dixtal Biomédica, Manaus, Brasil)^(6,7) para o estudo da ventilação pulmonar regional, assim como dos efeitos da adoção de diferentes decúbitos – decúbito dorsal (DD), decúbito lateral direito (DLD) e decúbito lateral esquerdo (DLE) – e da aplicação de CPAP de 10 cmH₂O. Em todas as situações, a paciente permaneceu por 10 min deitada, com a cabeceira elevada a 30°, com um intervalo de 5 min entre as medidas nas diferentes condições.

A Figura 2 apresenta mapas funcionais da distribuição da ventilação pulmonar regional nos diferentes decúbitos, em respiração espontânea e com CPAP nasal, obtidos pela TIE.

O Vídeo 1 (disponível no site do Jornal Brasileiro de Pneumologia, http://www.jornaldepneumologia.com.br/detalhe_artigo_pre_visualizar.asp?id=2236) demonstra de forma dinâmica a ventilação regional nos vários decúbitos em respiração espontânea e com a aplicação de CPAP. Em respiração espontânea, é possível evidenciar que a ventilação foi direcionada quase totalmente para o lado direito, sendo visualizada através da coloração azul clara; quanto mais claro o tom de azul, maior a ventilação naquela área. Com a aplicação de CPAP, ocorreu uma distribuição de parte da ventilação para o pulmão esquerdo.

Discussão

No presente caso, em respiração espontânea, a distribuição relativa da ventilação pulmonar regional foi sempre maior no pulmão direito, com valores de 91%, 82% e 58% para DD, DLD e DLE, respectivamente, o que mostra o efeito da estenose brônquica sobre a distribuição da ventilação pulmonar regional e a influência da variação postural (Figura 2). As imagens obtidas com a TIE são compatíveis com aquelas da cintilografia de ventilação pulmonar.

Em indivíduos saudáveis em respiração espontânea e em DD, a ventilação pulmonar regional é maior nas zonas dependentes em relação às não dependentes, fenômeno fisiológico já bem

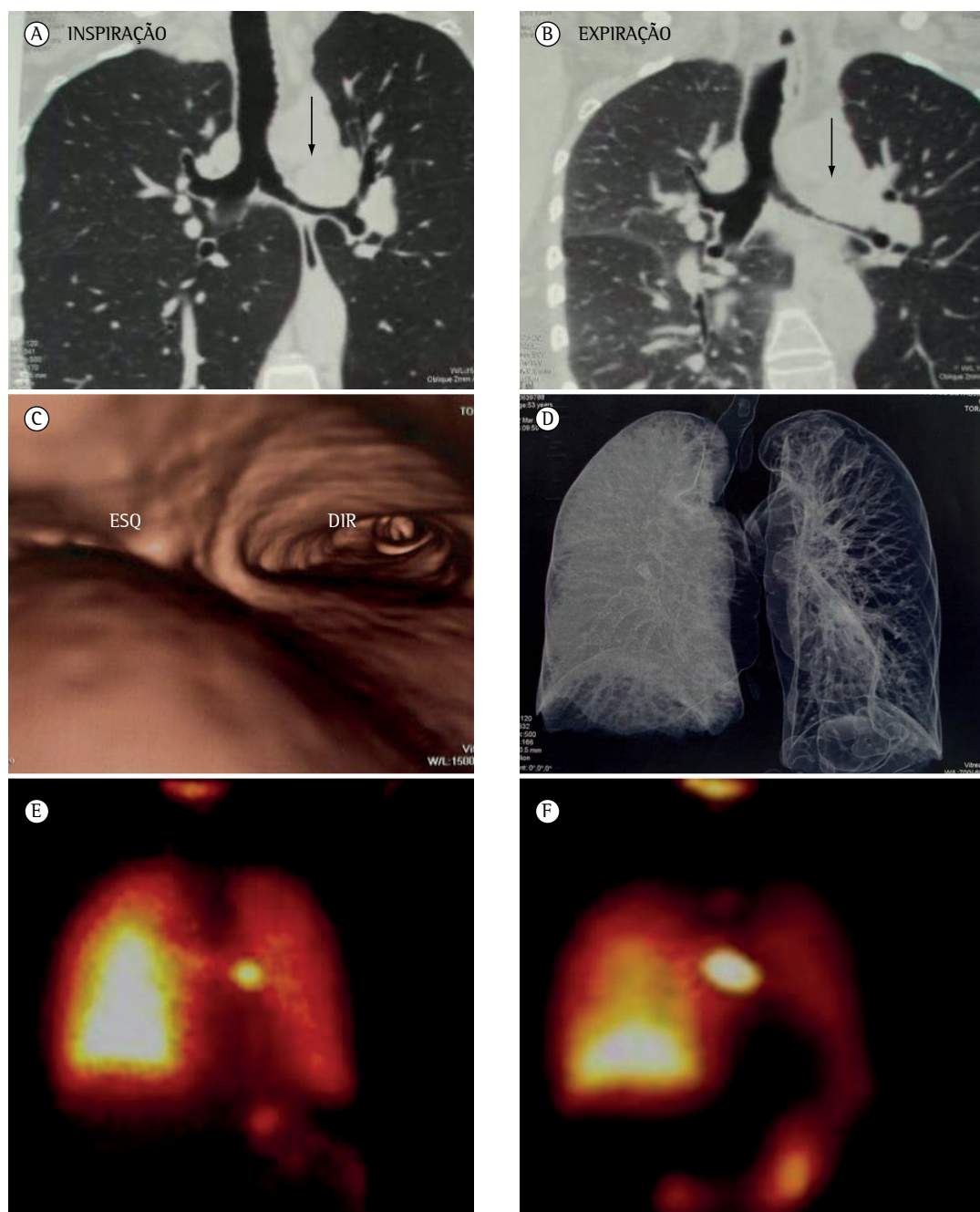


Figura 1 – TC com multidetectores de tórax com reconstrução coronal em inspiração (A), em expiração (B), endobrônquica (C) e com reconstrução volumétrica ao final da expiração mostrando aprisionamento aéreo no pulmão esquerdo (D); e cintilografia pulmonar de perfusão (E) e ventilação (F). As setas mostram o sítio da estenose brônquica.

documentado por estudos com TIE. Os estudos com TIE em voluntários saudáveis têm demonstrado a marcada influência da variação postural sobre a distribuição da ventilação pulmonar. Estudos que analisaram a ventilação pulmonar regional em voluntários saudáveis demonstraram que essa

ventilação é invariavelmente maior para o pulmão dependente nos decúbitos laterais.^(9,10)

Com a aplicação de CPAP de 10 cmH₂O, as diferenças na distribuição regional da ventilação foram aumentadas. A distribuição gravitacional da ventilação se deu em maior grau para as

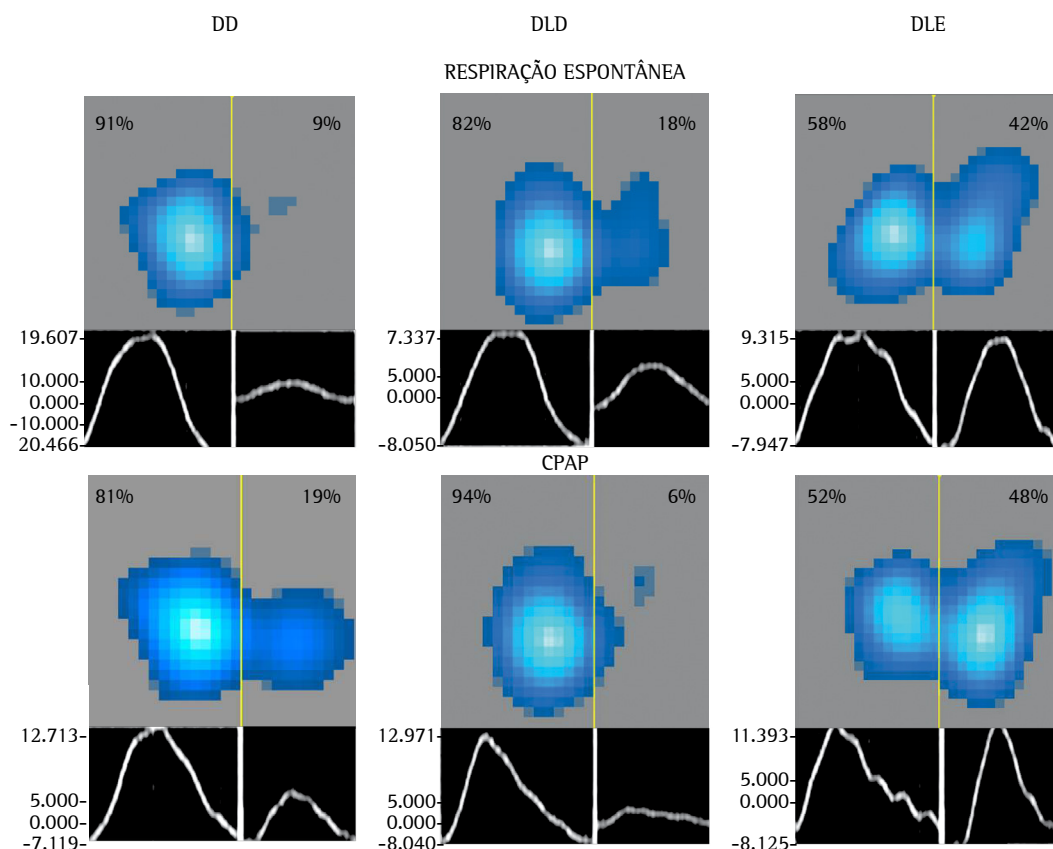


Figura 2 – Mapa funcional da distribuição da ventilação pulmonar regional através da tomografia de impedância elétrica nos decúbitos dorsal (DD), lateral direita (DLD) e lateral esquerdo (DLE). As três primeiras imagens foram obtidas em respiração espontânea. As três últimas, sob *continuous positive airway pressure* (CPAP, pressão positiva contínua nas vias aéreas) de 10 cmH₂O. Os números representam a proporção da distribuição do volume corrente para cada pulmão. Na parte inferior de cada figura, a curva de pletoimpedância da variação da impedância elétrica.

zonas dependentes nos decúbitos estudados. No caso do DD, o uso de CPAP causou uma discreta redistribuição da ventilação regional para o pulmão esquerdo, predominantemente para sua porção dorsal. Em contrapartida, o DLD amplificou a assimetria da ventilação, concentrando quase totalmente a ventilação no pulmão direito. No DLE, a ventilação foi aumentada para o pulmão dependente de 42% para 48%, possivelmente por broncodilatação mecânica do brônquio esquerdo pela aplicação de CPAP.⁽⁸⁾

O presente caso reforça o interesse na utilização da TIE para a avaliação da ventilação pulmonar regional, especialmente na lesão assimétrica das vias aéreas. Além disso, a TIE tem a vantagem, em relação à cintilografia, de ser um exame de alta resolução temporal que avalia de forma

dinâmica os efeitos das mudanças de decúbitos e da aplicação de CPAP.

Referências

1. Bombarda S, Figueiredo CM, Funari MB, Soares Jr J, Seiscento M, Filho MT. Imagem em tuberculose pulmonar. J Pneumol. 2001;27(6):329-40. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-35862001000600007>
2. Barreira D, Grangeiro A. Evaluation of tuberculosis control strategies in Brazil. Foreword [Article in Portuguese]. Rev Saude Publica. 2007;41 Suppl 1:4-8. <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-89102007000800002> PMID:18038085
3. McConkey M, Greenberg S. Persistent rhonchi in the diagnosis of bronchial stenosis complicating pulmonary tuberculosis. Trans Am Clin Climatol Assoc. 1934;50:218-23. PMID:21407480 PMCID:PMC2441225
4. Anjos DM, Junqueira JJ, Gomes DB, Terra RM, Minamoto H, Jatene FB. Endopróteses: opção terapêutica para estenoses traqueobrônquicas adquiridas. Rev Med (Sao Paulo). 2007;86(3):174-84.

5. Lyons HA. The diagnosis of bronchial stenosis. *Dis Chest*. 1950;18(1):16-26. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.18.1.16> PMID:15421236
6. Costa EL, Lima RG, Amato MB. Electrical impedance tomography. *Curr Opin Crit Care*. 2009;15(1):18-24. <http://dx.doi.org/10.1097/MCC.0b013e3283220e8c> PMID:19186406
7. Victorino JA, Borges JB, Okamoto VN, Matos GF, Tucci MR, Caraméz MP, et al. Imbalances in regional lung ventilation: a validation study on electrical impedance tomography. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169(7):791-800. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200301-1330C> PMID:14693669
8. Frerichs I, Dudykevych T, Hinz J, Bodenstein M, Hahn G, Hellige G. Gravity effects on regional lung ventilation determined by functional EIT during parabolic flights. *J Appl Physiol* (1985). 2001;91(1):39-50.
9. Reifferscheid F, Elke G, Pulletz S, Gawelczyk B, Lautenschläger I, Steinfath M, et al. Regional ventilation distribution determined by electrical impedance tomography: reproducibility and effects of posture and chest plane. *Respirology*. 2011;16(3):523-31. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1843.2011.01929.x> PMID:21261780
10. Matias MS, Barros CA, Monteiro LT, Sousa NP, Marinho LS, Reis RC, et al. Impacto da ventilação não invasiva (VNI) nos modos CPAP e BiLevel sobre a distribuição da ventilação pulmonar avaliada através do tomógrafo de impedância elétrica (TIE). *Rev Bras Ter Intensiva*. 2011;Suppl 1:S3.

Sobre os autores

Liégina Silveira Marinho

Mestranda. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Universidade Federal do Ceará; e Pesquisadora. Laboratório da Respiração, Centro de Biomedicina, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza (CE) Brasil.

Nathalia Parente de Sousa

Mestranda. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Universidade Federal do Ceará; e Pesquisadora. Laboratório da Respiração, Centro de Biomedicina, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza (CE) Brasil.

Carlos Augusto Barbosa da Silveira Barros

Acadêmico de Medicina. Universidade Federal de Ceará, Fortaleza (CE) Brasil.

Marcelo Silveira Matias

Acadêmico de Medicina. Universidade Federal de Ceará, Fortaleza (CE) Brasil.

Luana Torres Monteiro

Doutoranda. Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia, Universidade Federal de Ceará, Fortaleza (CE) Brasil.

Marcelo do Amaral Beraldo

Pesquisador. Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Eduardo Leite Vieira Costa

Médico Intensivista. Hospital Sírio-Libanês; e Pesquisador. Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Marcelo Britto Passos Amato

Supervisor da UTI-Respiratória. Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Marcelo Alcantara Holanda

Professor Associado. Departamento de Medicina Clínica, Universidade Federal de Ceará, Fortaleza (CE) Brasil.

Diagnóstico simultâneo de adenocarcinomas papilares primitivos: além da probabilidade

Synchronous diagnosis of primitive papillary adenocarcinomas:
beyond the realm of probability

Pedro Gonçalo de Silva Ferreira, Paulo Matos, António Jorge Gouveia Ferreira

Ao Editor:

Relatamos o caso recente de uma mulher de 74 anos, sem história ocupacional ou tabágica de relevo, atendida no serviço de urgência com queixa de dispneia por esforços com duas semanas de evolução. Não apresentava evidência de infecção respiratória recente, edemas periféricos ou ortopneia. Relatava uma história de hipertensão arterial e osteoporose, estando medicada com ramipril, fluvastatina e ibandronato.

Ao exame físico mostrava-se apirética, eupneica, com SpO₂ de 98%, pressão arterial de 116/68 mmHg, FC de 91 bpm, auscultação cardíaca regular sem sopros e com abolição dos sons respiratórios na base direita, acompanhados de macicez à percussão e abolição do frêmito toracovocal nessa topografia.

A radiografia de tórax apresentava uma opacidade em toalha ao nível da metade inferior do hemicampo direito, compatível com derrame pleural volumoso e aparentemente livre.

Foi realizada uma toracocentese diagnóstica inicial que revelou um líquido exsudativo, de tipo serosanguinolento (pH, 7,33; proteínas, 4,5 g/dL; desidrogenase láctica, 728 UI/mL; glicose, 38 mg/dL; albumina, 3,0 g/dL), de predomínio linfocitário (60%) e com adenosina desaminase de 10,6 UI. A primeira pesquisa citopatológica foi negativa, assim como o estudo microbiológico.

Apresentava níveis de enolase neuroespecífica de 16 U/mL e de *cancer antigen* (CA)-125 de 124 U/mL. A gasometria indicava ligeira hipoxemia em ar ambiente. A broncoscopia flexível realizada mostrou somente um espessamento da emergência do brônquio lobar superior direito, cuja biópsia mostrou hiperplasia de células basais.

A segunda citopatologia do líquido obtido após uma nova toracocentese levou a suspeita de adenocarcinoma papilar de origem desconhecida. A TC de tórax (Figura 1) evidenciou derrame pleural direito sem espessamentos pleurais nodulares evidentes ou adenopatias mediastino-hilares,

sendo a avaliação do parênquima pouco conclusiva dada a atelectasia associada ao derrame.

A essa altura, as hipóteses de trabalho eram a possibilidade de um adenocarcinoma papilar da tireoide com envolvimento pleural metastático, adenocarcinoma papilar do pulmão com metástase pleural e tireoidiana ou adenocarcinoma papilar do pulmão com metástase pleural síncrona a adenocarcinoma papilar da tireoide.

Com base nessas hipóteses, o líquido pleural foi testado para a expressão de marcadores tumorais, incluindo *squamous cell carcinoma* (SCC), Cyfra 21.1, CA 19.9 e tireoglobulina (TG), tendo a paciente sido orientada para a realização de toracoscopia médica e de estudo ecográfico da glândula tireoide.

A ecografia tireoidiana mostrou hiperplasia nodular heterogênea, tendo a biópsia aspirativa do maior nódulo revelado carcinoma papilar “primitivo/secundário”, posteriormente confirmado em peça de tireoidectomia total como carcinoma papilar primitivo da tireoide com expressão imuno-histoquímica de TG, TTF-1, CK19 e galectina-3 (Figura 2).

A pesquisa de marcadores tumorais no líquido pleural foi negativa para tireoglobulina, porém positiva para Cyfra 21.1 e CA 19.9. A toracoscopia médica revelou alterações nodulares inespecíficas ao nível da pleura parietal, tendo as biópsias pleurais obtidas revelado metástases de adenocarcinoma papilar do pulmão, partindo da expressão de TTF-1, vimentina, CK7 e negatividade para TG.

A repetição de TC, após a drenagem do líquido, permitiu descortinar uma formação nodular subpleural no segmento medial do lobo médio, com efeito de realce ao contraste, suspeita de constituir a lesão pulmonar primitiva.

Consubstanciou-se, assim, a presença de adenocarcinoma papilar da tireoide síncrono à existência de adenocarcinoma papilar do pulmão em estágio IV com metástase pleural.

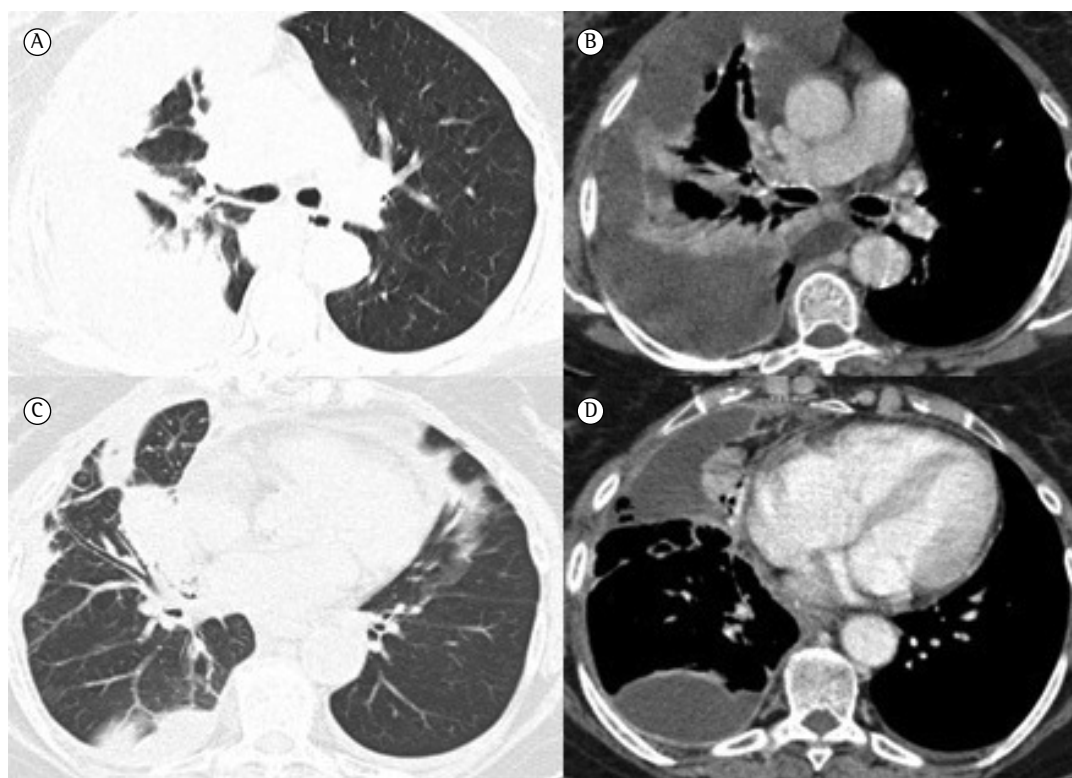


Figura 1 – Imagens de TC de tórax. Em A e B, TC inicial evidenciando derrame pleural direito com atelectasia parenquimatosa ipsilateral. Em C e D, TC após drenagem mostrando locais residuais de derrame pleural com formação nodular no segmento medial do lobo médio, com realce ao contraste.

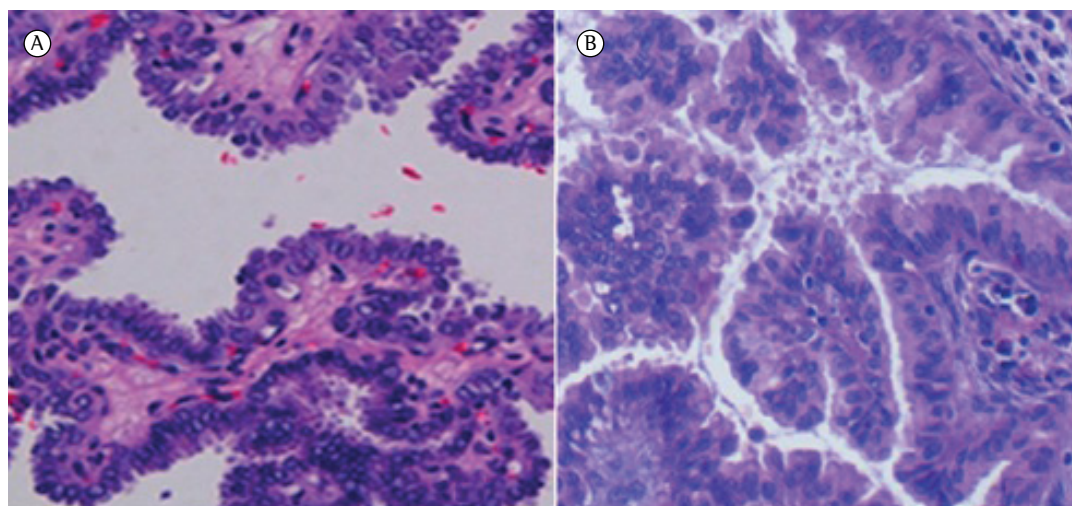


Figura 2 – Fotomicrografias revelando adenocarcinoma papilar do pulmão em A (H&E; aumento, 20x) e adenocarcinoma papilar da tireoide em B (H&E; aumento, 100x).

A paciente foi submetida a pleurodese e iniciou quimioterapia com cisplatina e gemcitabina, com resposta parcial após três ciclos.

No carcinoma papilar da tireoide, apesar de a disseminação à distância ser rara, já foram

relatados casos de apresentações como derrame pleural maligno,⁽¹⁻⁵⁾ sendo que, em alguns, o diagnóstico final foi apenas confirmado por análise de peça de tireoidectomia total.⁽¹⁾ Já o adenocarcinoma pulmonar é o tipo de neoplasia

que mais frequentemente metastiza para a pleura, acarretando prognóstico sombrio,⁽⁶⁾ sendo a variante de diferenciação papilar pouco usual. Existem casos relatados associados a metástases tireoidianas.^(5,7,8)

Realçamos que, no presente caso de diagnóstico simultâneo de neoplasias síncronas com o mesmo padrão de diferenciação, a determinação etiológica do envolvimento pleural maligno é de acrescida importância dado que, mesmo para doença disseminada, é assinalável a diferença de sobrevivência média entre o adenocarcinoma papilar da tireoide (56% em 5 anos) e o adenocarcinoma papilar do pulmão com disseminação pleural (média de 3-5 meses).

Em situações de difícil discriminação diagnóstica como a do presente caso, o estudo de expressão imuno-histoquímica constitui um elemento diferenciador fulcral. Em particular, visto que há expressão de TTF-1 tanto no pulmão quanto na tireoide, a utilização de marcação para TG quer no líquido pleural, quer sobretudo na peça histológica, pode auxiliar no exercício de diagnóstico diferencial.⁽⁹⁾

Pedro Gonçalves de Silva Ferreira
Residente em Pneumologia, Hospital
e Centro Universitário de Coimbra,
Coimbra, Portugal

Paulo Matos
Residente em Pneumologia, Hospital
e Centro Universitário de Coimbra,
Coimbra, Portugal

António Jorge Gouveia Ferreira
Pneumologista, Hospital e Centro
Universitário de Coimbra, Coimbra,
Portugal

Referências

1. Pérez Vega C, Lecube Torelló A, Narváez García J, Vilaseca Momplet J. Pleural metastasis as presenting form of papillary thyroid microcarcinoma: an exceptional case [Article in Spanish]. *Rev Clin Esp.* 2003;203(4):217-8. <http://dx.doi.org/10.1157/13045550> PMID:12681214
2. Vassilopoulou-Sellin R, Sneige N. Pleural effusion in patients with differentiated papillary thyroid cancer. *South Med J.* 1994;87(11):1111-6. <http://dx.doi.org/10.1097/00007611-199411000-00010>
3. Vernon AN, Sheeler LR, Biscotti CV, Stoller JK. Pleural effusion resulting from metastatic papillary carcinoma of the thyroid. *Chest.* 1992;101(5):1448-50. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.101.5.1448> PMID:1582317
4. Jung KH, Seo JA, Lee J, Jo WM, Kim JH, Shim C. A case of papillary thyroid cancer presenting as pleural effusion. *Tuberc Respir Dis (Seoul).* 2008;64(4):314-17. <http://dx.doi.org/10.4046/trd.2008.64.4.314>
5. Berge T, Lundberg S. Cancer in Malmö 1958-1969. An autopsy study. *Acta Pathol Microbiol Scand Suppl.* 1977;(260):1-235. PMID:269649
6. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non Small Cell Lung Cancer version 2.2010. Fort Washington: National Comprehensive Cancer Network; 2010.
7. Singh R, Lehl SS, Sachdev A, Handa U, D'Cruz S, Bhalla A. Metastasis to thyroid from lung carcinoma. *Indian J Chest Dis Allied Sci.* 2003;45(3):203-4. PMID:12866639
8. Nakhjavani MK, Gharib H, Goellner JR, van Heerden JA. Metastasis to the thyroid gland. A report of 43 cases. *Cancer.* 1997;79(3):574-8. [http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0142\(19970201\)79:3<574::AID-CNCR21>3.0.CO;2-](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1097-0142(19970201)79:3<574::AID-CNCR21>3.0.CO;2-)
9. Porcel JM, Vives M, Esquerda A, Salud A, Pérez B, Rodríguez-Panadero F. Use of a panel of tumor markers (carcinoembryonic antigen, cancer antigen 125, carbohydrate antigen 15-3, and cytokeratin 19 fragments) in pleural fluid for the differential diagnosis of benign and malignant effusions. *Chest.* 2004;126(6):1757-63. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.126.6.1757> PMID:15596670

Letter to the Editor

Plasmodium falciparum malaria: another infection of interest to pulmonologists

Malária por *Plasmodium falciparum*: outra infecção de interesse para o pneumologista

Edson Marchiori, Gláucia Zanetti, Bruno Hochhegger,
Clarissa Canella, Klaus Loureiro Irion

To the Editor:

Even though tuberculosis is the major theme on most of the recent articles concerning pulmonary infections published in the Brazilian literature,⁽¹⁻⁴⁾ less common infectious diseases have been described and deserve attention. Studies on parainfluenza virus 3 pneumonia,⁽⁵⁾ pulmonary cryptosporidiosis,⁽⁶⁾ histoplasmosis,⁽⁷⁾ and bird fancier's lung⁽⁸⁾ have been recently published. We would like to highlight another infection that can cause diffuse lung disease and is common in extensive tropical and subtropical regions: malaria, caused by the protozoan *Plasmodium* sp.

We report the case of a 38-year-old man born in Amazonas, Brazil, who presented with intermittent fever, chills, dyspnea, and hematuria. Laboratory tests detected anemia and transaminase elevation, and a blood smear was positive for *Plasmodium falciparum*. A chest X-ray showed bilateral pulmonary infiltrates, whereas CT showed interlobular septal thickening, areas of consolidation, and bilateral pleural effusion, suggestive of pulmonary edema (Figure 1). The patient responded well to antimalarial drugs and was discharged from the hospital after 11 days.

Malaria is a vector-borne disease caused by *Plasmodium* sp. (*P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae*, and *P. ovale*), being responsible for a significant global public health problem. Nearly one million people die annually due to complications of the disease, which is endemic in tropical and subtropical regions. The bite of an infected anopheline mosquito transmits the infectious agent into the bloodstream through the invasion of erythrocytes. The parasitized erythrocytes impair perfusion, nutrition, and oxygen delivery in tissues, especially the brain.⁽⁹⁻¹¹⁾ Infection with *P. falciparum* may

result in potentially lethal complications, including cerebral malaria, acute renal failure, and pulmonary involvement.

Pulmonary manifestations occur in 3-10% of the patients and range from asymptomatic cases to fatal pulmonary edema caused by capillary leakage.⁽¹¹⁾ Although patients with uncomplicated malaria usually present with fever and nonspecific symptoms, severe and complicated malaria is characterized by multiorgan involvement, including acute lung injury and acute respiratory distress syndrome (ARDS).⁽⁹⁾ Pulmonary edema is a major complication of severe malaria, with a high mortality rate. It is often difficult to differentiate between pulmonary edema and ARDS.⁽¹⁰⁾ The development of pulmonary edema in association with malaria characteristically occurs in the absence of cardiac failure or fluid overload.

In patients with acute lung injury/ARDS due to malaria, chest X-rays may reveal bilateral opacities and increased interstitial markings mimicking the pattern observed in patients with ARDS due to other causes.⁽⁹⁾ Small pleural effusions may be observed. Pulmonary edema may occur early due to heavy parasitemia or later due to prolonged altered capillary permeability in severe malaria.⁽¹¹⁾ Malaria is diagnosed parasitologically and is usually confirmed by thick (for parasitemia detection) and thin (for species identification) peripheral blood smear examinations.^(9,11) In patients with severe complicated malaria, the early administration of specific antimalarial therapy is life-saving. Quinine and artemisinin derivatives are currently used for the parenteral treatment of severe complicated malaria.⁽⁹⁻¹¹⁾

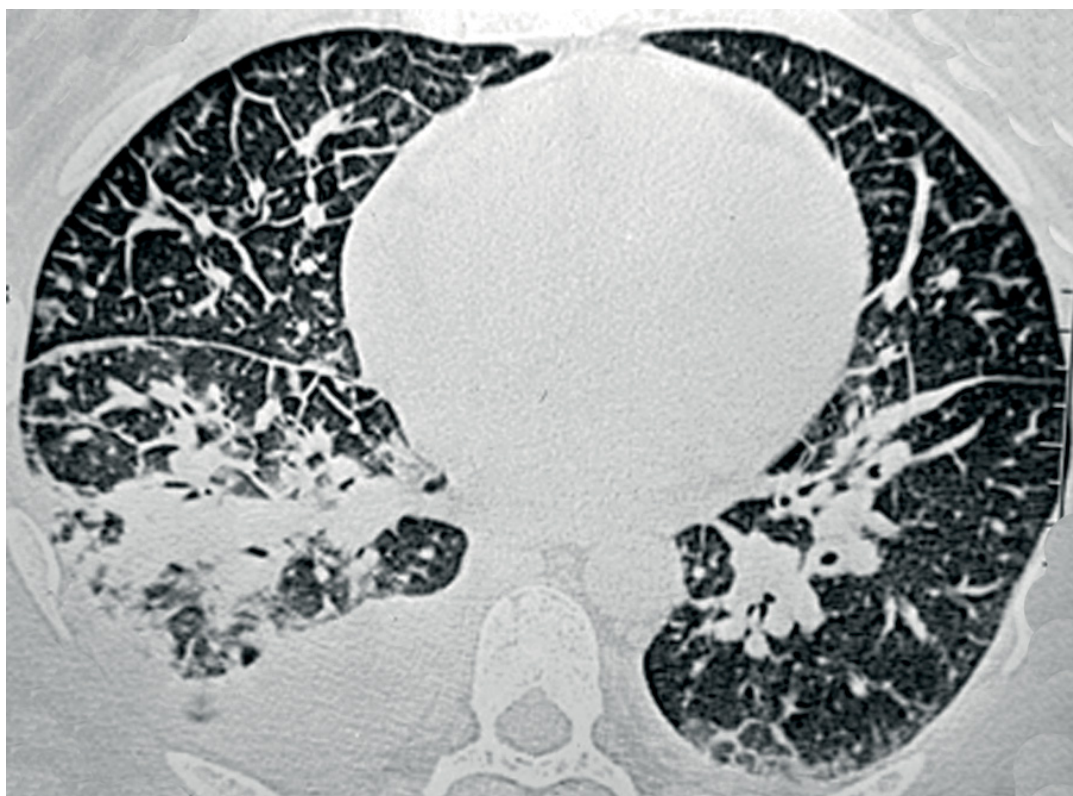


Figure 1 – Axial CT image obtained at the level of the lower lobes and showing interlobular septal thickening, consolidation in the right lung, and bilateral pleural effusion.

Edson Marchiori

Associate Professor of Radiology,
Federal University of Rio de Janeiro,
Rio de Janeiro, Brazil

Gláucia Zanetti

Professor, Petrópolis School of
Medicine, Petrópolis, Brazil

Bruno Hochhegger

Radiologist, Santa Casa Hospital
Complex in Porto Alegre, Porto Alegre,
Brazil

Clarissa Canella

Doctoral Student, Graduate Program in
Radiology, Federal University of Rio de
Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil

Klaus Loureiro Irion

Radiologist, the Liverpool Heart and
Chest Hospital and Liverpool University
Hospital, Liverpool, United Kingdom

References

1. Santos Neto M, da Silva FL, de Sousa KR, Yamamura M, Popolin MP, Arcêncio RA. Clinical and epidemiological profile and prevalence of tuberculosis/HIV co-infection in a regional health district in the state of Maranhão, Brazil. *J Bras Pneumol.* 2012;38(6):724-32. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132012000600007> PMID:23288117
2. Ribeiro LB, Magalhães V, Magalhães M. Primary and acquired pyrazinamide resistance in patients with pulmonary tuberculosis treated at a referral hospital in the city of Recife, Brazil. *J Bras Pneumol.* 2012;38(6):740-7. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132012000600009> PMID:23288119
3. Traebert J, Ferrer GC, Nazário NO, Schneider IJ, Silva RM. Temporal trends in tuberculosis-related morbidity and mortality in the state of Santa Catarina, Brazil, between 2002 and 2009. *J Bras Pneumol.* 2012;38(6):771-5. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132012000600014> PMID:23288124

4. Telles MA, Menezes A, Trajman A. Bottlenecks and recommendations for the incorporation of new technologies in the tuberculosis laboratory network in Brazil. *J Bras Pneumol.* 2012;38(6):766-70. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132012000600013> PMid:23288123
5. Asai N, Ohkuni Y, Kaneko N, Kawamura Y, Aoshima M. A successfully treated case of parainfluenza virus 3 pneumonia mimicking influenza pneumonia. *J Bras Pneumol.* 2012;38(6):810-2. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132012000600020> PMid:23288130
6. Albuquerque YM, Silva MC, Lima AL, Magalhães V. Pulmonary cryptosporidiosis in AIDS patients, an underdiagnosed disease. *J Bras Pneumol.* 2012;38(4):530-2. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132012000400017> PMid:22964939
7. Dall Bello AG, Severo CB, Guazzelli LS, Oliveira FM, Hochegger B, Severo LC. Histoplasmosis mimicking primary lung cancer or pulmonary metastases. *J Bras Pneumol.* 2013;39(1):63-8. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132013000100009> PMid:23503487
8. Komiya K, Ishii H, Tsubone T, Okabe E, Matsumoto B, Kadota J. Bird fancier's lung complicated by pulmonary nocardiosis. *J Bras Pneumol.* 2013;39(1):102-7. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132013000100015> PMid:23503493
9. Mohan A, Sharma SK, Bollineni S. Acute lung injury and acute respiratory distress syndrome in malaria. *J Vector Borne Dis.* 2008;45(3):179-93. PMid:18807374
10. Mishra SK, Mohanty S, Mohanty A, Das BS. Management of severe and complicated malaria. *J Postgrad Med.* 2006;52(4):281-7. PMid:17102547
11. Tsang KW, File TM Jr. Respiratory infections unique to Asia. *Respirology.* 2008;13(7):937-49. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1843.2008.01409.x> PMid:18945321

Letter to the Editor

Sarcomatoid carcinoma of the lung with brain metastases

Carcinoma sarcomatoide de pulmão com metástases cerebrais

Matheus Fernandes de Oliveira, Sílvia Conde Watanabe,
Mara Patrícia Guilhermina de Andrade, José Marcus Rotta,
Fernando Campos Gomes Pinto

To the Editor:

We report the case of a 61-year-old Brazilian female who presented with cough, hemoptysis, and fever for seven days prior to evaluation. Her previous medical history revealed that she was a heavy smoker (80 pack-years) and had systemic arterial hypertension. No occupational exposures were reported. Physical examination was unremarkable. Blood workup revealed leukocytosis (white blood cell count, 15,000). Chest X-ray was also unremarkable, and the initial management was antibiotic treatment. A CT of the chest was requested, which revealed a spiculated tumor mass of 5 cm in diameter in the right upper lobe, as well as mediastinal lymphadenopathy. The patient was then submitted to bronchoscopy, which was negative for neoplasms. The decision was to perform pulmonary lobectomy.

Gross pathology showed that the right upper lobe weighed 300 g and measured 18.5 × 12.0 × 3.5 cm. The cut surface revealed a poorly circumscribed, tan-gray, hemorrhagic lesion measuring 7.0 × 6.0 × 3.8 cm that infiltrated into the visceral pleura. Histologically, the tumor was composed of spindle-shaped cells with marked pleomorphism and abnormal mitosis. These tumor cells displayed a sarcoma-like growth pattern with scarce multinucleated giant cells. Multiple foci of necrosis were present. Squamous cell carcinoma or adenocarcinoma areas were not observed. Immunohistochemical studies were performed using the avidin-biotin-peroxidase complex method. The tumor cells were positive for pan-cytokeratin (AE1/AE3), CK7, and epithelial membrane antigen (Figure 1) but negative for other antibodies. The pathology report revealed sarcomatoid carcinoma of the lung, with spindle cell features. No lymph nodes were involved. The tumor-node-metastasis staging classification, based on the findings, was T2bN0Mx.

Immediately after the surgery, the oncological evaluation was completed. Abdominal CT and bone scintigraphy resulted normal. Chest CT scans

revealed pneumothorax in the right upper lobe in the site of the resected tumor. Radiotherapy and chemotherapy were proposed. However, the patient was lost to follow-up, and no adjuvant treatment was performed.

After four months without any adjuvant therapy, the patient returned to the hospital presenting with progressive, complete right hemiparesis and impaired verbal expression/aphasia for 10 days. At admission to the neurosurgery ward, the patient was alert and cooperative, with a Glasgow Coma Scale score of 15, the pupils were isochoric and reactive to light, and the patient presented with a grade-4 right hemiparesis in association with aphasia.

The patient was promptly submitted to a neuroimaging study, which revealed three images (one in the left inferior frontal gyrus and two in the right parietal cortex) of lesions with different dimensions in the brain parenchyma that resembled tumor invasion (Figure 2).

The neurosurgery staff decided to perform microsurgery for the resection of the larger lesion in the left frontal gyrus and adjuvant radiosurgery of the other lesions.

The resected specimen was sent to pathology. The microscopic findings were similar to the sarcomatoid carcinoma of the lung, characterized by the proliferation of pleomorphic spindle-shaped cells. An immunohistochemical study was performed and revealed focal positivity of the tumor cells for CK7 and diffuse positivity for epithelial membrane antigen. The microscopic and immunohistochemical findings were consistent with metastatic sarcomatoid carcinoma.

The patient was discharged without any postoperative complications; however, she was rehospitalized one week later with progressive worsening of her general health status and, two months after the surgery, she died, prior to performing any adjuvant therapy.

Sarcomatoid carcinoma of the lung is a rare tumor, showing a male-to-female ratio of 7.25:1.00. The mean and median age of the patients is 65 years, and the tumor accounts for 0.1-0.3% of all lung cancers.⁽¹⁻⁴⁾ It arises from the central airway in two-thirds of the patients and exhibits the morphology of polypoid airway lesions.⁽³⁾

Sarcomatoid carcinoma most often presents as solitary masses in the upper lobes, with an average size of 7 cm in diameter.^(4,5) Parenchymal masses appear as cavities with marked central necrosis and peripheral rim. The association with smoking is strong.⁽¹⁻⁴⁾ The treatment is essentially performed with surgical resection, chemotherapy and radiotherapy being used as adjuvant therapy or in cases of poor surgical conditions, since there seems to be little benefit.^(1-4,6,7) The five-year survival for patients with sarcomatoid carcinoma is approximately 20% (compared with 50% for those with non-small cell lung cancer), and the median duration of survival is three months.^(1,2,5,7)

The probable pathogenesis of sarcomatoid carcinoma includes malignant transformation of hamartoma, simultaneous malignant transformation of epithelial elements and stroma, malignant transformation of cancer-derived stroma, sarcomatous change in carcinoma, and carcinomatous change in sarcoma.^(2,3)

Although there are reports of systemic metastases, such as in the skin, stomach, pancreas, esophagus, jejunum, rectum, kidneys, bones, and adrenal glands,⁽⁴⁻¹⁰⁾ to our knowledge, only one report documented brain metastases,⁽¹⁾ especially because of the aggressiveness and low survival time.

Few reports have presented and discussed the presentation of metastatic sarcomatoid carcinoma of the lung in the brain. In our case, we illustrate the presentation of brain metastases in a patient who had been previously treated for sarcomatoid carcinoma of the lung and highlight the need to consider the differential diagnosis of pulmonary cancer and the aggressive features of sarcomatoid carcinoma. The treatment, in accordance with current therapies in metastatic brain disease, consisted of the surgical resection of the larger lesion and complementary radiosurgery in the surgical cavity, with the resection of the two smaller lesions.^(1,2,10) However, due to the progressive worsening of the general status of the patient, the radiosurgical treatment was not performed, and the patient died two months after being diagnosed with brain metastases.

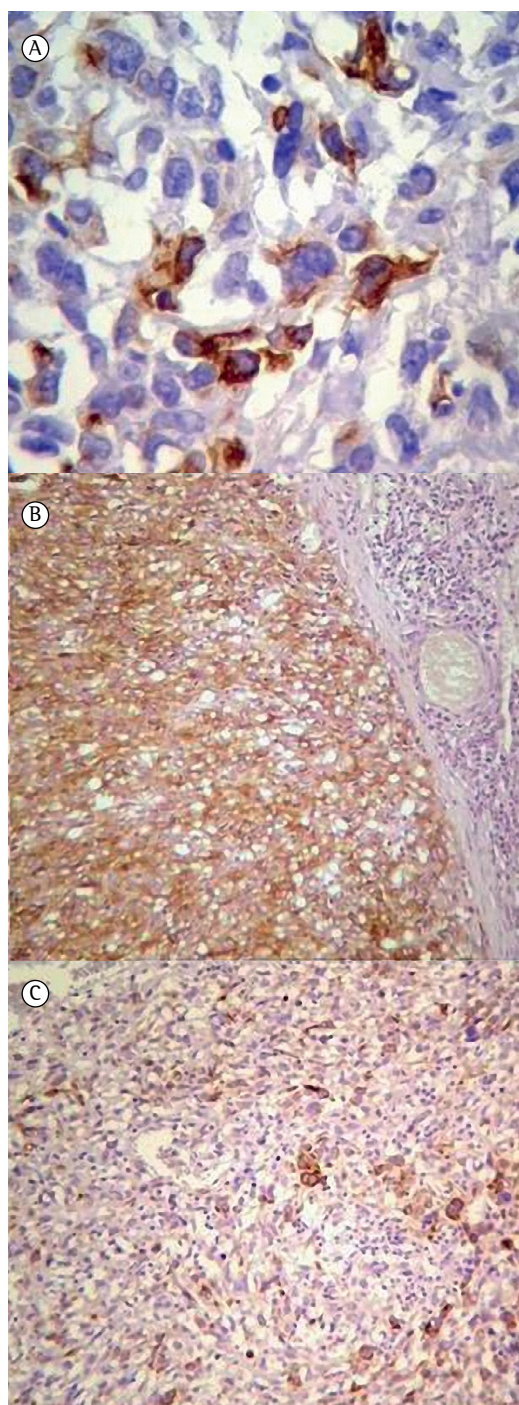


Figure 1 – Photomicrographs of pathological and immunohistochemical studies. In A, pan-cytokeratin cytoplasmic positivity of the tumor cells (AE1/AE3 immunostaining; magnification, $\times 400$). In B, tumor cells showing diffuse positivity for CK7 (CK7 immunostaining; magnification, $\times 100$). In C, carcinoma cells showing strong positivity for epithelial membrane antigen in contrast with inflammatory adjacent non-tumoral tissue (immunostaining; magnification, $\times 100$).

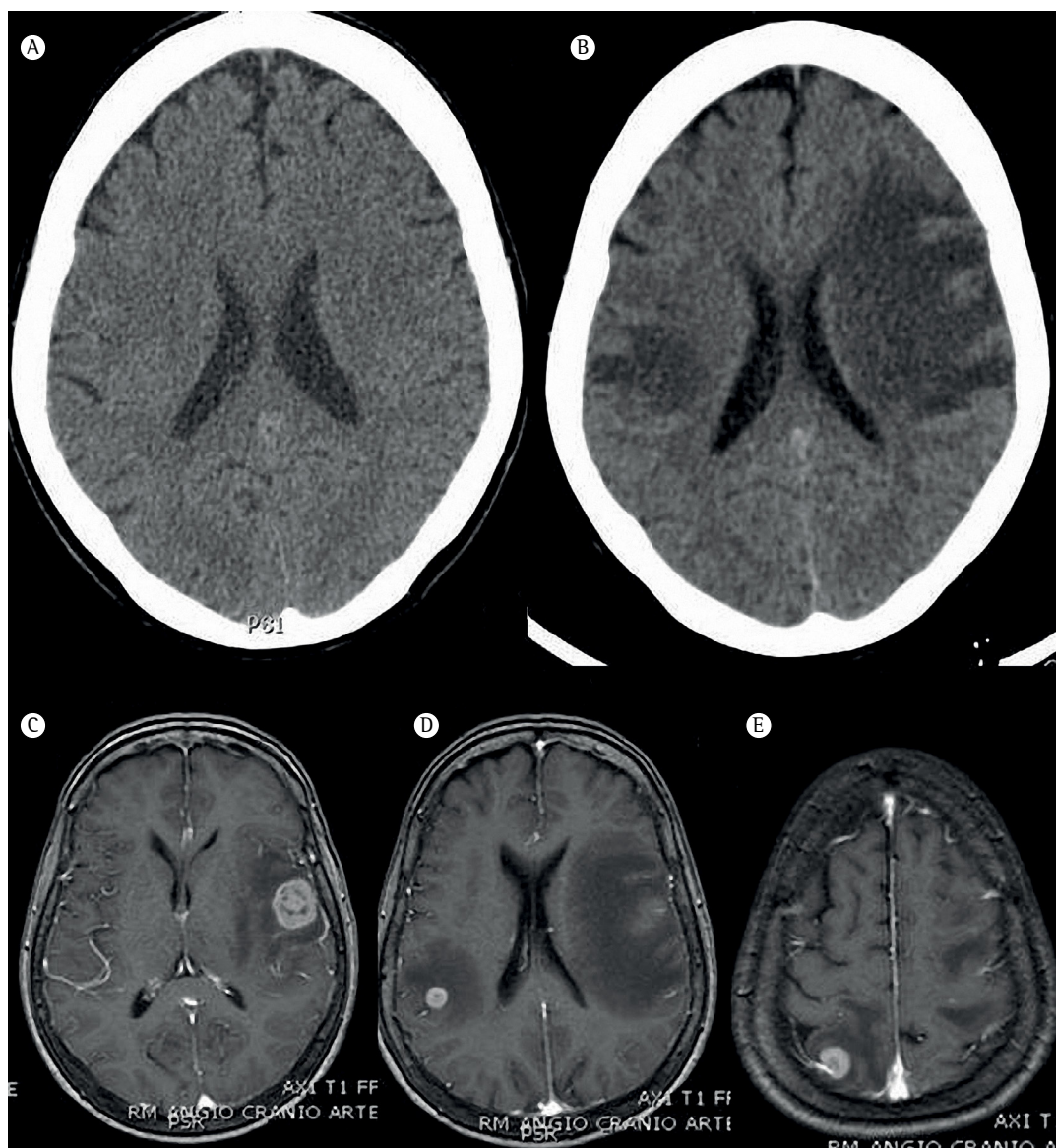


Figure 2 – Neuroimaging scans. In A, a CT scan of the skull taken when the pulmonary mass was discovered four months prior to the appearance of neurological symptoms, which is apparently normal. In B, a CT scan of the skull taken four months after readmission, when the patient presented with neurological symptoms. In C-E, magnetic resonance imaging scans revealing details of the metastatic spread and intense vasogenic edema.

The early diagnosis and proper surgical and adjuvant therapy of the primary disease might lead to prolonged survival, and physicians should be aware of the appearance of metastatic symptoms of sarcomatoid carcinoma, such as neurological symptoms, which can be prominent and misleading to other differential diagnoses.

Acknowledgments

We would like to thank Drs. Silvio Tenório Gameleira Filho, Jânio Alves Ferreira, Larissa

Prando Cau, Maria do Carmo Cruvinel, and Ester Nei Aparecida Martins Coletta for their invaluable help with the present manuscript.

Matheus Fernandes de Oliveira
Resident in Neurosurgery, Neurosurgery
Residency Program, Department of
Neurosurgery, Hospital do Servidor
Público Estadual de São Paulo,
São Paulo, Brazil

Sílvia Conde Watanabe
Resident in Pathology, Pathology
Residency Program, Department of
Pathology, Hospital do Servidor Público
Estadual de São Paulo, São Paulo, Brazil

Mara Patrícia Guilhermina de Andrade
Pathologist, Department of Pathology,
Hospital do Servidor Público Estadual
de São Paulo, São Paulo, Brazil

José Marcus Rotta
Neurosurgeon, Department of
Neurosurgery, Hospital do Servidor
Público Estadual de São Paulo, São
Paulo, Brazil

Fernando Campos Gomes Pinto
Neurosurgeon, Department of
Neurosurgery, Instituto de Assistência
Médica ao Servidor Público Estadual,
São Paulo, Brazil

References

1. Franks TJ, Galvin JR. Sarcomatoid carcinoma of the lung: histologic criteria and common lesions in the differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med*. 2010;134(1):49-54. PMID:20073605
2. Goto T, Maeshima A, Tajima A, Kato R. A resected case of pulmonary carcinosarcoma. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2010;16(3):190-3. PMID:20930681
3. Ito K, Oizumi S, Fukumoto S, Harada M, Ishida T, Fujita Y, et al. Clinical characteristics of pleomorphic carcinoma of the lung. *Lung Cancer*. 2010;68(2):204-10. <http://dx.doi.org/10.1016/j.lungcan.2009.06.002> PMID:19577320
4. Mochizuki T, Ishii G, Nagai K, Yoshida J, Nishimura M, Mizuno T, et al. Pleomorphic carcinoma of the lung: clinicopathologic characteristics of 70 cases. *Am J Surg Pathol*. 2008;32(11):1727-35. <http://dx.doi.org/10.1097/PAS.0b013e3181804302> PMID:18769330
5. Rossi G, Cavazza A, Sturm N, Migaldi M, Facciolo N, Longo L, et al. Pulmonary carcinomas with pleomorphic, sarcomatoid, or sarcomatous elements: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 75 cases. *Am J Surg Pathol*. 2003;27(3):311-24. <http://dx.doi.org/10.1097/00000478-200303000-00004> PMID:12604887
6. Park JY, Kim HS, Zo JI, Lee S, Choi SW. Initial presentation of lung sarcomatoid carcinoma as a metastatic lesion in the mandibular gingiva. *J Periodontol*. 2006;77(4):734-7. <http://dx.doi.org/10.1902/jop.2006.050137> PMID:16584358
7. Robbins JR, Ryu S, Kalkanis S, Cogan C, Rock J, Movsas B, et al. Radiosurgery to the surgical cavity as adjuvant therapy for resected brain metastasis. *Neurosurgery*. 2012;71(5):937-43. <http://dx.doi.org/10.1227/NEU.0b013e31826909f2> PMID:22806080
8. Terada T. Sarcomatoid carcinoma of the lung presenting as a cutaneous metastasis. *J Cutan Pathol*. 2010;37(4):482-5. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0560.2009.01292.x> PMID:19602061
9. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger KR, Yatabe Y, et al. International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society: international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol*. 2011;6(2):244-85. <http://dx.doi.org/10.1097/JTO.0b013e318206a221> PMID:21252716
10. Yendamuri S, Caty L, Pine M, Adem S, Bogner P, Miller A, et al. Outcomes of sarcomatoid carcinoma of the lung: a Surveillance, Epidemiology, and End Results Database analysis. *Surgery*. 2012;152(3):397-402. <http://dx.doi.org/10.1016/j.surg.2012.05.007> PMID:22739072

Letter to the Editor

Intrapulmonary lymph node: a common and underrecognized tomography finding

Linfonodo intrapulmonar: um achado tomográfico comum e pouco reconhecido

Bruno Hochhegger, Daniela Quinto dos Reis Hochhegger, Klaus Irion, Ana Paula Sartori, Fernando Ferreira Gazzoni, Edson Marchiori

To the Editor:

We read with great interest the well-written manuscript by Melo et al.,⁽¹⁾ who analyzed clinical and radiological findings that influence the pathological diagnosis of solitary pulmonary nodule (SPN). They concluded that advanced age, greater maximum SPN diameter, and spiculated margins were significantly associated with the diagnosis of malignancy.

For radiologists and pulmonologists, SPNs continue to represent a major diagnostic challenge. Recent technological advances in imaging techniques and the widespread use of CT have increased the frequency of pulmonary nodule detection.⁽²⁾ Small nodules (1–2 mm in diameter) are commonly detected on CT images, and their clinical importance appears to differ markedly from that of larger nodules identified on chest X-rays.⁽²⁾ Thus, this enhanced detection has not affected the basic issue of distinguishing the status of a nodule, whether benign (requiring no specific approach) or indeterminate (potentially malignant),⁽²⁾ and most nodules are resected for diagnosis and determination of the appropriate treatment.⁽³⁾

Pulmonary lymph nodes are a common and underrecognized cause of a peripheral SPN. These lymph nodes are usually found at the bifurcation of the bronchi, before the fourth branch, where they are referred to as peribronchial lymph nodes. Lymph nodes are occasionally present within the lung parenchyma, where they are designated intrapulmonary lymph nodes (IPLNs)⁽³⁾ or perifissural nodules (PFNs).

The differentiation of IPLNs from other small pulmonary nodules on CT images is difficult although clinically important. In particular, the misinterpretation of a radiologically detected IPLN as a separate tumor nodule leads to overstaging and possible exclusion from indication for surgical treatment in patients with primary lung cancer.⁽³⁾ Several tomographic characteristics may aid in

the differential diagnosis of an IPLN (Figure 1). These lymph nodes are oval, round, triangular, or trapezoidal, with sharply defined borders; they are almost always located below the level of the carina, predominantly in the subpleural regions of the lower lobes. They are frequently attached to the pleura or separated from the pleural surface by a few millimeters.^(3–5) IPLNs have thin linear attachments extending from the nodule to the pleura. These linear densities have been shown to represent ectatic lymphatic channels.⁽⁵⁾ De Hoop et al.⁽⁶⁾ recently reported that the growth rates of PFNs can reach those of malignant nodules, but no PFN in their study was malignant.

In conclusion, IPLNs are benign features that should be taken into consideration in the differential diagnosis of an SPN. Their identification might reduce the number of unnecessary surgeries and follow-up examinations.

Bruno Hochhegger
General Radiologist, Department of
Pulmonology, Santa Casa Hospital Complex
in Porto Alegre; and Professor of Radiology,
Universidade Federal de Ciências da
Saúde de Porto Alegre – UFSCPA, Federal
University of Health Sciences of Porto
Alegre – Porto Alegre, Brazil

Daniela Quinto dos Reis Hochhegger
Radiologist, Department of
Pulmonology, Santa Casa Hospital
Complex in Porto Alegre, Porto Alegre,
Brazil

Klaus Irion
Radiologist, Liverpool Heart and
Chest Hospital, and Royal Liverpool

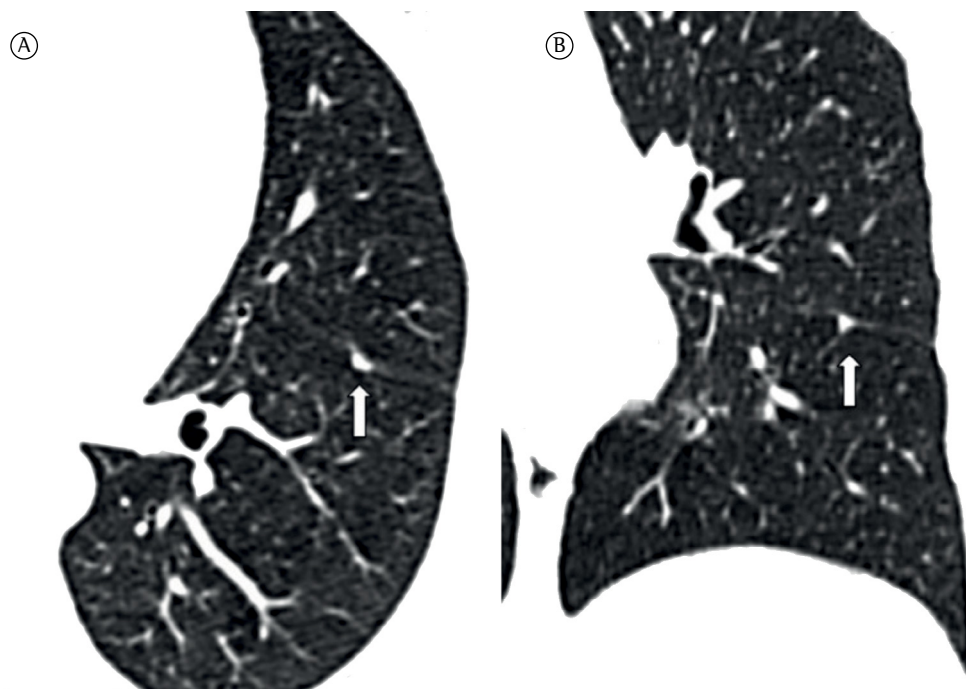


Figure 1 – In A, an axial CT image of the chest (lung window) of a 53-year-old man. A triangular intrapulmonary lymph node (3 × 4 mm) is attached to the pleural fissure. In B, a coronal CT image (lung window) showing the triangular shape and septal contact (arrow) of the intrapulmonary lymph node.

and Broadgreen University Hospital,
Liverpool, United Kingdom

Ana Paula Sartori
Radiologist, Department of
Pulmonology, Santa Casa Hospital
Complex in Porto Alegre, Porto Alegre,
Brazil

Fernando Ferreira Gazzoni
Radiologist, Department of Radiology,
Porto Alegre Hospital de Clínicas, Porto
Alegre, Brazil

Edson Marchiori
Associate Professor, Department of
Radiology, Federal University of Rio de
Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil

References

1. Melo CB, Perfeito JA, Daud DF, Costa Júnior Ada S, Santoro IL, Leão LE. Analysis and validation of probabilistic models for predicting malignancy in solitary pulmonary nodules in a population in Brazil. *J Bras Pneumol.* 2012;38(5):559-65. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132012000500004> PMID:23147047
2. Marchiori E, Irion KL. Advances in the radiological diagnosis of pulmonary nodules. *J Bras Pneumol.* 2008;34(1):2-3. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132008000100002> PMID:18278369
3. Wang CW, Teng YH, Huang CC, Wu YC, Chao YK, Wu CT. Intrapulmonary lymph nodes: computed tomography findings with histopathologic correlations. *Clin Imaging.* 2013;37(3):487-92. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinimag.2012.09.010> PMID:23102925
4. Takenaka M, Uramoto H, Shimokawa H, So T, Hanagiri T, Aoki T, et al. Discriminative features of thin-slice computed tomography for peripheral intrapulmonary lymph nodes. *Asian J Surg.* 2013;36(2):69-73. <http://dx.doi.org/10.1016/j.asjsur.2012.11.005> PMID:23522758
5. Shaham D, Vazquez M, Bogot NR, Henschke CI, Yankelevitz DF. CT features of intrapulmonary lymph nodes confirmed by cytology. *Clin Imaging.* 2010;34(3):185-90. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinimag.2009.05.005> PMID:20416482
6. de Hoop B, van Ginneken B, Gietema H, Prokop M. Pulmonary perifissural nodules on CT scans: rapid growth is not a predictor of malignancy. *Radiology.* 2012;265(2):611-6. <http://dx.doi.org/10.1148/radiol.12112351> PMID:22929331

Submitted: 03 March 2013. Accepted, after review: 19 March 2013.

Índice Remissivo

Índice remissivo de assuntos do volume 39 (1-6), 2013

A

Abandono do hábito de fumar.....	461
Administração por inalação.....	409
Adolescente.....	128
Alergia e imunologia.....	296
Alveolite alérgica extrínseca.....	102
Ambulatorial.....	272
Análise de sobrevivência.....	650
Anormalidades congênitas.....	418
Anormalidades do sistema respiratório.....	418
Apneia do sono tipo obstrutiva.....	604
Apneia.....	604
Artéria pulmonar.....	238
Asma.....	604
Asma/epidemiologia.....	128, 532
Asma/prevenção e controle.....	272
Asma.....	121, 287, 296, 409, 562
Assistência.....	272
Assistência farmacêutica.....	409
Ataque isquêmico transitório.....	434
Atitude Frente a Saúde.....	579
Atividade motora.....	659
Atividades cotidianas.....	92
Autoanticorpos.....	728
Autoimunidade.....	728
Avaliação Estudos de validação.....	427

B

Barotrauma.....	382
Baseada em evidências.....	495
Biomassa.....	147, 155
Biópsia por agulha fina.....	226
Bleomicina.....	613
Broncodilatadores.....	48
Broncoscopia.....	447
Broncospirometria.....	56
Bronquiolite obliterante.....	701
Bronquite.....	287

C

Cadáver.....	16
Caminhada.....	190
Capacidade pulmonar total.....	675
Carcinoma pulmonar de células não pequenas.....	644
Cavidade pleural.....	32
Cianetos.....	373
Cirurgia torácica vídeo-assistida.....	32

Cirurgia torácica.....	16, 650
Cistos.....	368
Citocinas.....	719
Coelhos.....	490
Combinação de medicamentos.....	71
Comorbidade.....	484
Contaminación del aire.....	147
Criptococose.....	620
Curvas de fluxo-volume expiratório máximo.....	447

D

Deficiência de alfa1-antitripsina.....	547
Desenho de equipamento.....	595
Desmame do respirador.....	330
Desnutrição/epidemiologia.....	477
Diagnóstico diferencial.....	728
Desnutrição.....	477
Diafragma.....	490
Dispneia.....	92, 121
Doença pulmonar obstrutiva crônica.....	155, 259, 287, 296, 402, 427, 547
Doenças pulmonares intersticiais/diagnóstico.....	569
Doenças pulmonares intersticiais/terapia.....	569
Doença pulmonar obstrutiva crônica/mortalidade.....	659
Doença pulmonar obstrutiva crônica/prevenção e controle.....	659
Doenças do tecido conjuntivo.....	728
Doenças respiratórias.....	164
Dor no peito.....	238
Doxiciclina.....	5

E

Educação em saúde.....	272
Embolia pulmonar.....	280
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.....	147
Enfisema mediastínico.....	613
Enfisema pulmonar.....	418
Enfisema subcutâneo.....	613
Enfisema.....	16, 287
Ensaio clínico controlado.....	365
Escala de resultado de Glasgow.....	330
Escleroderma sistêmico.....	692
Espirometria.....	56, 317, 613
Estadiamento de neoplasias.....	226

Estimulação elétrica.....	490
Estresse oxidativo	173
Estudantes de Medicina	579
Estudos de validação	402
Exercício.....	349

F

Fadiga.....	427
Farmacoresistência bacteriana	339
Infecção hospitalar	339
Fatores de risco.....	259, 585
Fibrose cística/diagnóstico	181, 495
Fibrose cística/genética	181
Fibrose cística/quimioterapia	495
Fibrose cística	48, 306, 555, 667
Fibrose pulmonar idiopática.....	692
Força muscular.....	455
Fumaça.....	155

G

Genótipo	306
Glucocorticoides	409

H

Hábito de fumar/prevenção & controle	461
Hábito de fumar/psicologia.....	461
Heparina/uso terapêutico	138
Hérnia diafragmática	513
Hidrocorticosteroides	173
Hipersensibilidade respiratória	102
Hipertensão pulmonar	238
Histoplasmose	63
Hospitalização.....	532
Humo.....	147

I

Imagem por ressonância.....	513
Imagem por ressonância magnética	98
Impedância elétrica.....	742
Inaladores de pó seco.....	287
Inaladores dosimetrados.....	287
Índice de massa corporal.....	440, 477
Infecções respiratórias	164
Influenza humana/epidemiologia	198
Influenza humana/mortalidade.....	198
Insuficiência renal crônica/epidemiologia	585
Insuficiência renal crônica.....	214
Insuficiência respiratória	469
Inflamação	692
Insuflação.....	382
Interferon gama	562
Interleucina-4	562

L

Lactente.....	69
Leptina	562
Lesão por inalação de fumaça.....	373
Lesão pulmonar aguda	39
Lesão pulmonar	434
Linfangioleiomiomatose	5
Líquido da lavagem nasal.....	296

M

Magnética	513
Máscaras.....	469
Mecânica Respiratória.....	69, 205
Mediastino	32
Medicina.....	495
Medicina baseada em evidências	259
Meios de contraste	686
Metaloproteínas da matriz	5
Metanálise	259
Metástase neoplásica	650
Metastasectomia	650
Metformina	644
Modalidades de Fisioterapia.....	69, 205
Modelos animais	39, 490
Modelos logísticos	585
Monóxido de carbono	373
Morte encefálica	173
Músculo esquelético	434
Mutação	306, 555
Mycobacterium tuberculosis	711

N

Nefelometria e turbidimetria	547
Neoplasias pulmonares	447
Neoplasias Pulmonares/diagnóstico.....	484
Neoplasias pulmonares	226
Nocardia asteroides.....	102
Nódulo pulmonar solitário	63
Nódulos pulmonares múltiplos	63
Notificação de doenças	221

O

Obstrução das vias respiratórias.....	317, 742
Ortopedia	280
Oximetria.....	440, 667

P

Paracoccidioidomicose.....	368
Pletismografia	317
Pletismografia total	675
Pneumonia bacteriana.....	339

Pneumonia viral.....	323
Pneumonias intersticiais idiopáticas	728
Pneumotórax.....	32, 382
Polimorfismo de nucleotídeo único.....	719
Prevalência	579
Procedimentos cirúrgicos pulmonares.....	418
Procedimentos cirúrgicos operatórios.....	16
Pruebas de función respiratoria	147
Pseudomonas aeruginosa	495
Pulmão dos criadores de aves	102
Pulmão	173

Q

Qualidade de vida	121, 272, 349, 402, 532
Questionários	402
Quimioterapia combinada	644

R

Radiografia pulmonar de massa.....	620
Radiografia	513
Radiografia torácica.....	686
Ratos	173
Reabilitação.....	349
Reação em cadeia da polimerase	711
Refluxo gastroesofágico	259
Regulador de condutância transmembrana em fibrose cística.....	181, 306, 555
Reprodutibilidade dos testes	402, 427
Respiração artificial	595
Respiração com pressão positiva.....	205, 595
Ressuscitação	595
Resultado de tratamento.....	71
Rinite alérgica perene.....	296
Rinite/epidemiologia.....	128

S

Sarcoidose pulmonar/diagnóstico.....	539
Sarcoidose	595
Segurança de equipamentos	447
Sensibilidade e especificidade	164
Serviço hospitalar de emergência.....	84
Serviços de saúde do indígena/normas	84
Serviços de saúde do indígena/organização & administração.....	620
Silicose	164
Sinais e sintomas respiratórios.....	455
Síndrome pós-poliomielite	98
Síndromes da apnéia do sono.....	357
Sistema imunológico	719
Sistemas de informação.....	357
Sono	667
Sulfato de bário	686

T

Tabagismo.....	39, 205, 579
Taxa de sobrevivência.....	692
Terapia respiratória.....	190
Teste de esforço.....	595
Teste de materiais.....	214
Teste tuberculínico	440
Testes de função cardíaca	5, 48, 56, 69, 272, 440, 455
Testes de Função Respiratória.....	365, 701
Testes diagnósticos de rotina.....	349
Tolerância ao exercício	368
Tomografia computadorizada multidetectores	98, 155, 323, 569, 701
Tomografia computadorizada por raios X.....	147, 513
Tomografia.....	434, 742
Tosse	686
Tramadol.....	92, 349
Transplante de pulmão.....	330
Traumatismos encefálicos	190
Troca gasosa pulmonar	138
Tromboembolia venosa/prevenção & controle.....	280
Trombose venosa	138
Trombose venosa/prevenção & controle.....	84
Tuberculose. 71, 214, 221, 365, 477, 539, 719	
Tuberculose pulmonar/diagnóstico.....	620
Tuberculose pulmonar.....	484, 742
Tuberculose/diagnóstico	357, 585, 711
Tuberculose/epidemiologia	357
Tuberculose/microbiologia	711
Tuberculose/mortalidade.....	357

U

Ultrassonografia.....	513
Unidades de terapia intensiva	330

V

Vacinas contra influenza	198
Valores de referência	190
Ventilação com pressão positiva intermitente.....	469
Ventilação pulmonar	742
Vigilância da população	221
Vírus da influenza A subtipo H1N1	323
Volume residual	675

Índice Remissivo

Índice remissivo de autores do volume 39 (1-6), 2013

A

Abreu MNS.....	214
Afonso MFB	461
Almeida CPB	484
Almeida LY	523
Almeida MLO	330
Almeida NR	409
Almeida PC.....	128, 657
Alves GRT	686
Alves MGP	461
Alves TF.....	650
Amato MBP.....	205, 595, 742
Amir Sotoudeh	434
Amirali Jahanshahi.....	434
Amorim VB.....	323
Andrade CF	173, 490
Andrade MPG.....	753
Andrade MS.....	455
Andrea Vukic Dugac	525
Antonio ACP	373
Antunes LCO	190
Apanavicius A.....	627
Aranha AGA.....	513
Araújo MS	368, 613
Araújo-Filho JB.....	657
Arruda GV.....	116
Augusto CJ.....	357

B

Bach JR	382
Bachion GH.....	627
Baddini-Martinez JA.....	39, 518, 620
Baldi BG	5, 368, 728
Baptista M.....	630
Barbosa MA.....	155
Barrero M.....	147
Barreto FR.....	476
Barreto MM.....	323
Barreto SSM	138
Barros ARG.....	317
Barros CABS	742
Barusso MS.....	659
Basso RP.....	121
Bastos MN.....	296
Batista IMFD	711
Bello AGD.....	63
Benard G	368
Beraldo MA	595, 742

Bernardes RC.....	238
Bertoldi AD.....	287
Bertuzzo CS.....	306, 555
Botter M.....	16
Brandão DF	620
Branka Cucevic.....	525
Britto MCA	495
Brody AS.....	569
Bueno G	701
Bugalho A	447
Bunroku Matsumoto.....	102
Burak Akan.....	280

C

Cabral P.....	630
Caiaffa WT	214
Camargo JJ	393
Camargo JJP	349
Camelier AA.....	296, 427
Campos JRM	513
Can Ates.....	280
Canella C	750
Canzian M.....	226
Capelozzi VL	692
Cardoso PFG	173, 226, 636
Carneiro LH.....	390
Caruso PC.....	387
Carvalho CRR	1, 5, 205, 368, 529, 595, 613
Carvalho WS	214, 357
Castro PS.....	373
Cataneo AJM.....	418
Cataneo DC.....	418
Ceccato MGB	357
Cerqueira EMFP	387
Chiesa D	128
Clark O.....	495
Coelho AC.....	164
Coertjens PC.....	675
Coletta ENAM	539
Conde MB	76
Corrêa RA	238
Costa AN	368, 627
Costa D.....	121
Costa ELV	742
Costa LA.....	409
Costa MCN	476
Coutinho CAAC	555
Cruz AA	604

Cruz CL.....	69
Cunha RV	84

D

D'Oliveira Junior A.....	296
Dajer-Fadel WL	251
Dal'Maso VB.....	181
Dalcin PTR.....	164, 181, 272, 484
Daltoé RD	644
Daltro P	569
De Capitani EM.....	387
Deponti GN	164
Derya Hosgün.....	280
Di Lorenzo VAP.....	121, 659
Dias JP.....	221
Dina Mahamoud Shokry.....	562
Doaa Mohammed Youssef.....	562
Dong Xie.....	32
Dorgan Neto V.....	16
Dourado VZ.....	190
Dumke A.....	675

E

Eid RAC	469
Eiji Okabe	102
Elias CAA.....	138
Eman Mohamed Elbehidy.....	562
Errata.....	398
Espinél JO	490
Evrím Eylem Akpınar	280

F

Farah KP.....	214
Faria IM.....	390
Faria VHC	116
Felix EA	490
Fernandes ALG.....	23
Fernandes FLA	613
Fernandez JF.....	138
Ferreira ACG	76
Ferreira AJG	747
Ferreira EC.....	248
Ferreira FA.....	495
Ferreira PGS	747
Ferreira RG	539
Figueiredo VR	226
Filio Kotrogianni.....	254
Fischer A.....	641
Fischer GB	128
Fish J	532
Florian J	92, 349
Fonseca JC	214

Fonseca L	365
Fontoura FF	92, 349
Forgiarini Junior LA.....	173
Forgiarini LF.....	173
Forté DY	396
Forté WCN.....	48
Forti G	205
Forti Junior G.....	595
Foteini Malli.....	254
Franceschini J	23
Franco C.....	711
Freire LO.....	373
Funari MBG.....	513
Furini AAC.....	711
Fuzinato F.....	138

G

Galvão-Castro B.....	221
Gaytant MA.....	382
Gazzoni FF	393, 757
Gazzotti MR	532
Gening Jiang.....	32
Ghedini RG	490
Gholamreza Jahanshahi.....	434
Giassi KS.....	627
Godoy I.....	190
Gomes CAB	98
Gomes MJM	447
Gomes T	
Gomes VCC.....	569
Gomez DM	147
Gonçalves AD	357
Gonçalves PAG	92
Gonçalves R.....	16
González-García M.....	147
Grassi MFR	221
Guarize J.....	119
Guazzelli LS.....	63
Guerra RLF	190
Guimarães Filho HA.....	98
Guimarães IS	644
Guimarães RM.....	633
Gutierrez PS	636

H

Hamed Ashrafzadeh Takhtfooladi.....	434
Hasimoto EN	418
Hiroshi Ishii	102
Hochegger B	63, 248, 323, 393, 686, 701, 750, 757
Hochegger DQR	757
Hochegger DR.....	686

M

Holand ARR.....	490
Holanda MA	742
Hopf JLS.....	138
Horta BL.....	585
Huf G.....	365

I

Irion KL	686, 701, 750, 757
Ivanaga I	547
Ivane Chkhaidze.....	579

J

Jacomelli M.....	226, 636
Jamami M	121, 659
Jamnik S.....	23
Jans M.....	382
Jardim JR	23, 155, 399, 532, 547
Jatene FB	226, 636
Jun-ichi Kadota	102

K

Kairalla RA	5, 111, 368, 627
Kampelmacher MJ	382
Kanda SS	469
Kawano-Dourado L.....	111
Kawassaki AM	728
Kay FU.....	513, 613
Kazufusa Shoji	242
Kimia Aslani	434
Knorst MM	675
Konstantinos I Gourgoulanis.....	254
Kosaku Komiya	102
Kritski AL.....	221, 365, 719
Kulczynski JMU.....	173

L

Labadessa IG	121
Lanza FC	69
Leme MST	387
Lemos ACM	296
Levy CE.....	495
Lin F	692
Lira CAB	455
Lírio M.....	221
Livi FP	164
Lobão RA.....	387
Lopez JMA	16
Luna JRG	128
Luna MFG	128
Lyra RM.....	521

Macedo ACS	513
Macedo RF	387
Machado Júnior AS.....	657
Machado RLD.....	711
Maciel ELN	585
Madeira KP.....	644
Maekawa C.....	469
Magalhães CBA	402
Maia Filho JH.....	569
Makoto Narita.....	108
Mallmann L.....	181
Mallmann R.....	427
Manzano BM.....	547
Marchiori E.....	248, 323, 368, 390, 396, 523, 569, 686, 701, 750, 757
Mariano R.....	490
Marinho LS.....	742
Marko Jakopovic.....	525
Marques ANC	84
Marques TS	409
Marson FAL.....	306, 555
Marta Korsic.....	525
Martins V.....	692
Masanori Matsuda	108
Matias MS	742
Matos P	747
Mattiello R	92, 349
Mello Junior CF	98
Mendes CMC.....	296
Mendoza BF	296
Menezes AMB	287
Menezes LG.....	39
Menezes VC.....	636
Menna-Barreto SS.....	675
Meral Gülhan	280
Mesquita EDD	719
Minamoto H.....	636
Ming Liu.....	32
Minozzo FC.....	455
Miranda ECM	650
Miranda FA	116
Miranda SS.....	214, 357
Miravittles M	547
Mocelin H.....	701
Mohammad Ashrafzadeh Takhtfooladi.....	434
Montadon Júnior ME	155
Montealegre F.....	532
Monteiro LT	742
Montenegro LML	711
Morano MTAP	402
Moreira ASR	365

Moreira MAC.....	155, 256
Moreira MM	440
Mota EBR	113
Mota RT	113
Mota VT	113
Müller AM	164, 484
Muller BLA	719
Muller JP	92
Muramatu LH.....	48
Musolino RS.....	627
Mussi RK	650

N

Nan Song	32
Nascimento OA	532, 547
Neri C	198
Neves MCLC	296
Neves RCM	469
Neves YCS.....	296
Nikolai Khaltaev.....	579
Nino Maglakelidze	579
Nobre LF.....	396
Nobuhiro Asai	108, 242
Norihiro Kaneko	108, 242
Nyssen SM.....	659

O

Okubo RS	523
Oliveira ASB.....	455
Oliveira FM	63
Oliveira Júnior AD.....	121, 659
Oliveira MF.....	753
Oliveira MM.....	719
Oliveira PD	287
Oliveira RL.....	84
Oliveira VA.....	339
Ortiz TA.....	205, 595

P

Pacheco EF.....	339
Paiva CCA.....	98
Palafox D.....	251
Palafox J	251
Paludo AO	173, 490, 686
Parra ER	692
Paschoal IA.....	440
Pasqualoto AS.....	675
Passos LAR	221
Paula WK.....	198
Paulo HK	427
Pedro HSP	711

Peng Zhang.....	32
Penna RMM	113
Pereira CAC	56, 539
Pereira DAS	728
Pereira EDB.....	402
Pereira GH.....	523
Pereira MC.....	440
Pereira RB.....	173
Pereira RP.....	272
Pereira SM.....	476
Pérez JM.....	147
Pessoa BV.....	121
Piazzolla LP.....	198
Pilla ES	173
Pimenta SP.....	5
Pinto CR	409
Pinto FCG.....	753
Pires LL.....	198
Pires MB	317
Piva SGN.....	476
Pizzichini E	259
Pizzichini MMM.....	259
Poletti GB.....	650
Prata TA	238

Q

Quadros AAJ	455
Queiroz CF	296
Queiroz IN.....	113
Queiroz MCCAM	155, 256

R

Rabab Mohamed Elbehidy.....	562
Rabahi MF.....	256
Ramalho DMP	719
Ramos RTT	657
Ramos SG	39, 569
Ramos-Lima LR.....	339
Rangel LBA.....	644
Rangel MP.....	692
Raposo LBPA.....	447
Raposo NMF.....	317
Regueiro EMG	121
Reis FJC.....	495
Reis HFC	330
Reis-Santos B.....	585
Rezende CJ.....	238
Ribeiro AF.....	306, 555
Ribeiro JD.....	306, 495, 555
Ribeiro MAGO	306
Riboldi J	675
Ricks M.....	365

Rivaben JH	16
Rocha MS	330
Rodrigues AJ	226
Rodrigues CDB	272
Rodrigues JF	711
Rodrigues MM	539
Rodrigues OR	418
Rodrigues RS	323
Rodrigues SC	56
Rodriguez F	547
Rosa FW	427
Rossit ARB	711
Rotta JM	753
Rubin A	349
Ruiz NL	245
Russo R	547

S

Sá Filho JBC	620
Saad Jr R	16
Sakae TM	259
Salles C	604, 657
Santana Júnior PJ	155
Santoro IL	23
Santos JG	659
Santos Júnior G	547
Santana MAP	657
Santos NP	221
Santos PFG	719
Santos SC	84
Santos TSC	633
Sanvicente C	339
Saraiva-Pereira ML	181
Sarria E	701
Sartori AP	757
Sartori J	339
Schindler HC	711
Schmidt Junior AF	418
Scoralick FM	198
Seabra JCT	650
Seixas DM	440
Seixas DMT	440
Seligman R	339
Severo CB	63
Severo LC	63, 393
Shigemichi LH	469
Shuler Nin C	686
Siebert M	181
Silva AC	455
Silva DR	164, 484
Silva E	469
Silva Filho LVRF	495

Silva GA	620
Silva GPF	402
Silva HL	238
Silva IV	644
Silva Júnior JLR	76
Silva LCS	238
Silva LGB	116
Silva MCC	569
Silva MF	330
Silva MGC	128
Silva RM	259, 469
Silva SA	427
Simon L	181
Soares ALP	56
Solé D	69
Sonja Badovinac	525
Sousa BS	455
Sousa NP	742
Souza AAL	547
Souza-Machado A	409, 604
Stirbulov R	48

T

Tamaz Maglakelidze	579
Tanni SR	190
Tanus-Santos JE	39
Tefê-Silva C	39
Teixeira KISS	155
Teixeira PJZ	259, 349
Teixeira SF	644
Tello-López B	251
Terra RM	513
Terse-Ramos R	604
Tetsuo Tsubone	102
Timenetski KT	469
Tiradentes TAA	390
Toro IFC	650
Torres PPTS	155
Torres-Duque CA	147
Trevisol DJ	259
Tucci MR	205, 595

U

Uzuelli JA	39
------------------	----

V

Valderramas S	427
Valentina Slivnjak	525
Valentini Junior DF	484
Vancini RL	455
Varon H	147
Viana CMS	402

Viana VP.....	164	Wehrmeister FC.....	287
Vianna EO	620	Wenxin He.....	32
Vichido-Luna MA.....	251	Westermann EJA.....	382
Vieira MA.....	365		
Villegas CJ.....	147		
Volpe MS.....	205, 595		

W

Wajner A.....	138
Waldemar FS	138
Wandalsen GF	69
Watanabe SC.....	753
Watte G	701
Wedzicha JA.....	257

Y

Yamamura LLL	409
Yoshihiro Ohkuni	108, 242

Z

Zambon L.....	387
Zanetti G	248, 323, 390, 396, 750
Zanovello MEP	387
Zillmer L	399
Zillmer LR.....	547

Relação de Revisores - 2013

Ada Clarice Gastaldi – Universidade de São Paulo – Ribeirão Preto – SP
Adalberto Rezende Santos – Fundação Oswaldo Cruz – Rio de Janeiro – RJ
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
Afrânio Lineu Kritski – Universidade Federal do Rio de Janeiro – Rio de Janeiro – RJ
Alberto Andrade Vergara – Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais – Belo Horizonte – MG
Alberto Cukier – Universidade de São Paulo – São Paulo – SP
Alcindo Cerci Neto – Universidade Estadual de Londrina – Londrina – PR
Alessandro Wasum Mariani – Universidade de São Paulo – São Paulo – SP
Alexandre Marini Ísola – Hospital do Servidor Público Estadual – São Paulo – SP
Alexandre Melo Kawassaki – Universidade de São Paulo – São Paulo – SP
Alfredo Nicodemos Cruz Santana – HRAN da Faculdade de Medicina da ESCS – Brasília – DF
Álvaro A. Cruz – Universidade Federal da Bahia – Salvador – BA
Ana Cristina Burigo Grumann – Hospital Nereu Ramos – Florianópolis – SC
Ana Luisa Godoy Fernandes – Universidade Federal de São Paulo – São Paulo – SP
Ana Paula Ochoa Santos – Universidade Salgado de Oliveira – Recife – PE
Ana Thereza Cavalcanti Rocha – Universidade Federal da Bahia – Salvador – BA
Andre Luis Pereira de Albuquerque – Universidade de São Paulo – São Paulo – SP
Anete Trajman – Universidade Gama Filho – Rio de Janeiro – RJ
Antônio Carlos Moreira Lemos – Universidade Federal da Bahia – Salvador – BA
Antonio Nelson Cincotto – Pontifícia Universidade Católica de São Paulo – Sorocaba – SP
Antonio Paulo Nassar Junior – A.C. Camargo Cancer Center – São Paulo – SP
Antonio Ruffino Netto – Universidade de São Paulo – Ribeirão Preto – SP
Aquiles Assunção Camelier – Universidade Federal da Bahia – Salvador – BA
Arthur Oswaldo de Abreu Vianna – Clínica São Vicente – Rio de Janeiro – RJ
Arthur Souza Junior – Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto – São Paulo – SP
Ascedio Jose Rodrigues – Universidade de São Paulo – São Paulo – SP
Audrey Borghi Silva – Universidade Federal de São Carlos – São Carlos – SP
Bruna Ziegler – Universidade Federal do Rio Grande do Sul – Porto Alegre – RS
Bruno da Costa Rocha – Universidade Federal da Bahia – Salvador – BA
Bruno do Valle Pinheiro – Universidade Federal de Juiz de Fora – Juiz de Fora – MG
Bruno Guedes Baldi – Universidade de São Paulo – São Paulo – SP
Bruno Hochegger – Universidade Federal do Rio Grande do Sul – Porto Alegre – RS
Caio Júlio Cesar dos Santos Fernandes – Universidade de São Paulo – São Paulo – SP
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 Eduardo Pompílio – Universidade de São Paulo – São Paulo – SP
Carlos Roberto Lebarbenchon Massignan – Universidade Estadual de Campinas – Campinas – SP
Carlos Toufen Junior – 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
Christiano Perin – Universidade Federal do Rio Grande do Sul – Porto Alegre – RS
Cláudia Henrique da Costa – Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – Rio de Janeiro – RJ
Clemax Couto Sant'Anna – Universidade Federal do Rio de Janeiro – Rio de Janeiro – RJ
Clovis Botelho – Universidade Federal de Mato Grosso – Cuiabá – MT
Daniel Waetge – Universidade Federal do Rio de Janeiro – Rio de Janeiro – RJ
Danilo Cortozi Berton – Santa Casa de Porto Alegre – Porto Alegre – RS
Dany Jasinowodolinski – Universidade de São Paulo – São Paulo – SP
Debora Souza Faffe – Universidade Federal do Rio de Janeiro – Rio de Janeiro – RJ
Denis Martinez – Universidade Federal do Rio Grande do Sul – Porto Alegre – RS
Denise Carnieli Cazati – Universidade de São Paulo – São Paulo – SP
Denise de Moraes Paisani – Universidade de São Paulo – São Paulo – SP
Denise Duprat Neves – Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – Rio de Janeiro – RJ
Eanes Delgado Barros Pereira – Universidade Federal do Ceará – Fortaleza – CE
Edgar E. Sarria – Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul – Porto Alegre – RS

Eduardo Algranti – Fundação Jorge Duprat Figueiredo de Segurança e Medicina do Trabalho – São Paulo – SP
Eduardo Leite Vieira Costa – Hospital Sírio-Libanês – São Paulo – SP
Eduardo Mello De Capitani – Universidade Estadual de Campinas – Campinas – SP
Élcio dos Santos Oliveira Vianna – Universidade de São Paulo – Ribeirão Preto – SP
Elena Prina – University of Milan, Milano, Italy
Eliana Dias Matos – Universidade Federal da Bahia – Salvador – BA
Elie Fiss – Faculdade de Medicina do ABC – Santo André – SP
Elnara Marcia Negri – Universidade de São Paulo – São Paulo – SP
Eloara Vieira Machado Ferreira – Universidade Federal de São Paulo – São Paulo – SP
Emanuel Sarinho – Universidade Federal de Pernambuco – Recife – PE
Emílio Pizzichini – Universidade Federal de Santa Catarina – Florianópolis – SC
Ericson Bagatin – Universidade Estadual de Campinas – Campinas – SP
Ester Nei Aparecida Martins Coletta – Universidade Federal de São Paulo – São Paulo – SP
Ethel Leonor Noia Maciel – Universidade Federal do Espírito Santo – Vitória – ES
Evaldo Marchi – Universidade de São Paulo – São Paulo – SP
Fábio Pereira Muchão – Universidade de São Paulo – São Paulo – SP
Fabiola Villac Adde – Universidade de São Paulo – São Paulo – SP
Fernanda Warken Rosa – Universidade Federal da Bahia – Salvador – BA
Fernando Antonio de Abreu e Silva – Universidade Federal do Rio Grande do Sul – Porto Alegre – RS
Fernando Kay – Universidade de São Paulo – São Paulo – SP
Fernando Luiz Cavalcanti Lundgren – Hospital Geral Otávio de Freitas – Recife – PE
Filomena Galas – Universidade de São Paulo – São Paulo – SP
Francisco Garcia Soriano – Universidade de São Paulo – São Paulo – SP
Frederico Leon Arrabal Fernandes – Universidade de São Paulo – São Paulo – SP
Gabriel Ferreira Rozin – Universidade de São Paulo – São Paulo – SP
Geraldo Lorenzi-Filho – Universidade de São Paulo – São Paulo – SP
Gilberto Bueno Fisher – Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – Porto Alegre – RS
Gladys Villas Boas do Prado – Universidade de São Paulo – São Paulo – SP
Guilhardo Fontes Ribeiro – Fundação Bahiana para Desenvolvimento das Ciências – Salvador – BA
Gustavo de Souza Portes Meirelles – Universidade Federal de São Paulo – São Paulo – SP
Gustavo Faibischew Prado – Universidade de São Paulo – São Paulo – SP
Gustavo Foronda – Hospital Israelita Albert Einstein – São Paulo – SP
Harki Tanaka – Universidade Federal do ABC – Santo André – SP
Hélio Minamoto – Universidade de São Paulo – São Paulo – SP
Hugo Hyung Bok Yoo – Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – Botucatu – SP
Iara Nely Fiks – Faculdade de Medicina do ABC – São Paulo – SP
Ilda de Godoy – Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – Botucatu – SP
Ilka Lopes Santoro – Universidade Federal de São Paulo – São Paulo – SP
Ilma Aparecida Paschoal – Universidade Estadual de Campinas – Campinas – SP
Irma de Godoy – Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – Botucatu – SP
Israel Silva Maia – Hospital Nereu Ramos – Florianópolis – SC
Ivan Felizardo Contrera Toro – Universidade Estadual de Campinas – Campinas – SP
Jamocyr Moura Marinho – Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública – Salvador – BA
Jaquelina Sonoe Ota Arakaki – Universidade Federal de São Paulo – São Paulo – SP
Jaqueline Scholz Issa – Universidade de São Paulo – São Paulo – SP
Jefferson Luiz Gross – Fundação Antônio Prudente – São Paulo – SP
João Marcos Salge – Universidade de São Paulo – São Paulo – SP
Jonatas Reichert – Universidade Federal do Paraná – Curitiba – PR
Jorge de Barros Afiume – Instituto Clemente Ferreira – São Paulo – SP
Jorge Elias Júnior – Universidade de São Paulo – São Paulo – SP
Jorge Luiz Pereira e Silva – Universidade Federal da Bahia – Salvador – BA
Jorge Montessi – Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora – SUPREMA – Juiz de Fora – MG
José Carlos Fernandes – Universidade de São Paulo – São Paulo – SP
José Dirceu Ribeiro – Universidade Estadual 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
Klaus Loureiro Irion – Liverpool Heart and Chest Hospital, Liverpool, Reino Unido.

Laércio Moreira Valença – Hospital das Forças Armadas – Brasília – DF
Leila Souza Fonseca – Universidade Federal do Rio de Janeiro – Rio de Janeiro – RJ
Leonardo Araújo Pinto – Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul – Porto Alegre – RS
Letícia Kawano Dourado – Universidade de São Paulo – São Paulo – SP
Lia Rita Azeredo Bittencourt – Universidade Federal de São Paulo – São Paulo – SP
Lídia Alice Gomes M. M. Torres – Universidade de São Paulo – Ribeirão Preto – SP
Lisete Ribeiro Teixeira – Universidade de São Paulo – São Paulo – SP
Luciana Chiavegato – Universidade Cidade de São Paulo – São Paulo – SP
Luis Fernando Ferraz da Silva – Universidade de São Paulo – São Paulo – SP
Luiz Alberto A Pereira – Universidade Católica Unisantos – Santos – SP
Luiz Carlos Corrêa da Silva – Santa Casa de Porto Alegre – Porto Alegre – RS
Luiz Carlos Severo – Universidade Federal do Rio Grande do Sul – Porto Alegre – RS
Luiz Eduardo Nery – Universidade Federal de São Paulo – São Paulo – SP
Luiz Marcelo Sá Malbouisson – Universidade de São Paulo – São Paulo – SP
Luiz Tadeu Moraes Figueiredo – Luiz Tadeu Moraes Figueiredo
Marcelo Alcântara Holanda – Universidade Federal do Ceará – Fortaleza – CE
Marcelo Fouad Rabahi – Universidade Federal de Goiás – Goiânia – GO
Marcelo Jorge Jacó Rocha – Universidade de São Paulo – São Paulo – SP
Marcelo Park – Universidade de São Paulo – São Paulo – SP
Marcia Jacomelli – Universidade de São Paulo – São Paulo – SP
Márcia Pizzichini – Universidade Federal de Santa Catarina – Florianópolis – SC
Marcos Abdo Arbex – Universidade de São Paulo – São Paulo – SP
Marcos Carvalho Borges – Universidade de São Paulo – Ribeirão Preto – SP
Marcos Naoyuki Samano – Universidade de São Paulo – São Paulo – SP
Marcos Ribeiro – University of Toronto, Toronto, ON, Canadá
Marcus Barreto Conde – Universidade Federal do Rio de Janeiro – Rio de Janeiro – RJ
Maria Alenita de Oliveira – Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo – São Paulo – SP
Maria Auxiliadora Carmo Moreira – Universidade Federal de Goiás – Goiânia – GO
Maria Christina Lombardi de Oliveira Machado – Universidade Federal de São Paulo – São Paulo – SP
Maria de Fátima B. Pombo March – Universidade Federal do Rio de Janeiro – Rio de Janeiro – RJ
Maria José Carvalho Carmona – Universidade de São Paulo – São Paulo – SP
Maria Lucia Rossetti – Fundação Estadual de Produção e Pesquisa Em Saúde – Porto Alegre – RS
Maria Vera Cruz de Oliveira – Hospital do Servidor Público Estadual – São Paulo – SP
Mariana Matera Veras – Universidade de São Paulo – São Paulo – SP
Mariangela Pimentel Pincelli – Universidade Federal de Santa Catarina – Florianópolis – SC
Marina Andrade Lima – Hospital Pró-Cardíaco, Rio de Janeiro (RJ) Brasil
Mário Terra Filho – Universidade de São Paulo – São Paulo – SP
Marisa Dolhnikoff – Universidade de São Paulo – São Paulo – SP
Marli Maria Knorst – Universidade Federal do Rio Grande do Sul – Porto Alegre – RS
Martha Maria Oliveira – Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – Rio de Janeiro – RJ
Mauro Roberto Tucci – Universidade de São Paulo – São Paulo – SP
Meyer Izbicki – Universidade Federal de São Paulo – São Paulo – SP
Miguel Abidon Aidê – Universidade Federal Fluminense – Niterói – RJ
Miguel Lia Tedde – Universidade de São Paulo – São Paulo – SP
Mônica Corso Pereira – Pontifícia Universidade Católica de Campinas – Campinas – SP
Murilo Carlos Amorim de Britto – Instituto Materno Infantil de Pernambuco – Recife – PE
Naomi Kondo Nakagawa – Universidade de São Paulo – São Paulo – SP
Neio Boechat – Universidade Federal do Rio de Janeiro – Rio de Janeiro – RJ
Olavo Henrique Munhoz Leite – Universidade de São Paulo – São Paulo – SP
Oliver Augusto Nascimento – Universidade Federal de São Paulo – São Paulo – SP
Olívia Meira Dias – Universidade de São Paulo – São Paulo – SP
Otávio Tavares Ranzani – Universidade de São Paulo – São Paulo – SP
Patricia Rieken Macedo Rocco – Universidade Federal do Rio de Janeiro – Rio de Janeiro – RJ
Paulo Augusto Moreira Camargos – Universidade Federal de São João del-Rei – São João del-Rei – MG
Paulo Cesar Kussek – Hospital Pequeno Príncipe – Curitiba – PR
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 Cauduro Marostica – Universidade Federal do Rio Grande do Sul – Porto Alegre – RS

Paulo Márcio Pitrez – Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul – Porto Alegre – RS
Paulo Roberto Barbosa Evora – Universidade de São Paulo – Ribeirão Preto – SP
Paulo Sergio Siebra Beraldo – Universidade de Brasília – Brasília – DF
Pedro Caruso – Universidade de São Paulo – São Paulo – SP
Pedro Rodrigues Genta – Universidade de São Paulo – São Paulo – SP
Rafael Stelmach – Universidade de São Paulo – São Paulo – SP
Ramon Costa – A.C. Camargo Cancer Center – São Paulo – SP
Ricardo Beyruti – Universidade de São Paulo – São Paulo – SP
Ricardo de Amorim Corrêa – Universidade Federal de Minas Gerais – Belo Horizonte – MG
Ricardo Gorayeb – Universidade de São Paulo – Ribeirão Preto – SP
Ricardo Henrique Sampaio Meirelles – Instituto Nacional de Câncer – Rio de Janeiro – RJ
Ricardo Marques Dias – Universidade Federal do Estado 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
Roberto Martinez – Universidade de São Paulo – Ribeirão Preto – SP
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
Rodrigo Abensur Athanzio – Universidade de São Paulo – São Paulo – SP
Rodrigo Afonso da Silva Sardenberg – Hospital Sírio-Libanês – São Paulo – SP
Rodrigo Caruso Chate – Universidade de São Paulo – São Paulo – SP
Rogério de Souza – Universidade de São Paulo – São Paulo – SP
Rogerio Rufino – Universidade do Estado do Rio de Janeiro – Rio de Janeiro – RJ
Rosane Goldwasser – Universidade Federal do Rio de Janeiro – Rio de Janeiro – RJ
Rui Haddad – Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro – Rio de Janeiro – RJ
Samia Zahi Rached – Universidade de São Paulo – São Paulo – SP
Saulo Maia Davila Melo – Hospital Governador Joao Alves Filho – Aracaju – SE
Sérvulo Azevedo Dias Júnior – Universidade de São Paulo – São Paulo – SP
Sidney Bombarda – Universidade de São Paulo – São Paulo – SP
Silvana Spíndola de Miranda – Universidade Federal de Minas Gerais – Belo Horizonte – MG
Silvia Carla Sousa Rodrigues – Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo – São Paulo – SP
Silvia de Magalhães Simões – Universidade Federal de Sergipe – Aracaju – SE
Silvia Maria de Toledo Piza Soares – Pontifícia Universidade Católica de Campinas – Campinas – SP
Simone Chaves Fagundes – Universidade Federal do Rio Grande do Sul – Porto Alegre – RS
Simone Dal Corso – Universidade Nove de Julho – São Paulo – SP
Sissy Fontes – Universidade Federal de São Paulo – Santos – SP
Sylvia Luisa Pincherle Cardoso Leão – Universidade Federal de São Paulo – São Paulo – SP
Teresa Yae Takagaki – Universidade de São Paulo – São Paulo – SP
Thais Helena Abrahão Thomaz Queluz – Universidade Estadual Paulista “Julio de Mesquita Filho” – Botucatu – SP
Thaís Sant’Anna – Universidade Estadual de Londrina – Londrina – PR
Ubiratan de Paula Santos – Universidade de São Paulo – São Paulo – SP
Vera Luiza Capelozzi – Universidade de São Paulo – São Paulo – SP
Victor Zuniga Dourado – Universidade Federal de São Paulo – Santos – SP
Vinícius Buaes Dal’Maso – Hospital São Vicente de Paulo – Passo Fundo – RS

Instruções aos Autores

O **Jornal Brasileiro de Pneumologia (J Bras Pneumol)** ISSN-1806-3713, publicado bimestralmente, é órgão oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia destinado à publicação de trabalhos científicos referentes à Pneumologia e áreas correlatas.

Todos os manuscritos, após análise inicial pelo Conselho Editorial, serão avaliados por revisores qualificados, sendo o anonimato garantido em todo o processo de julgamento. Os artigos podem ser submetidos em português, espanhol ou inglês. Na versão eletrônica do Jornal (www.jornaldepneumologia.com.br, ISSN-1806-3756) todos os artigos serão disponibilizados tanto em língua latina como em inglês. A impressão de figuras coloridas é opcional e os custos relativos a esse processo serão transferidos aos autores. Favor entrar em contato com a secretaria do Jornal para esclarecimentos adicionais.

O Jornal Brasileiro de Pneumologia apóia as políticas para registro de ensaios clínicos da Organização Mundial da Saúde (OMS) e do *International Committee of Medical Journal Editors* (ICMJE), reconhecendo a importância dessas iniciativas para o registro e divulgação internacional de informações sobre estudos clínicos em acesso aberto. Sendo assim, somente serão aceitos para publicação ensaios clínicos que tenham recebido um número de identificação em um dos Registros de Ensaios Clínicos validados pelos critérios estabelecidos pela OMS e ICMJE. O número de identificação deverá ser registrado ao final do resumo.

Apresentação e submissão dos manuscritos

Os manuscritos deverão ser obrigatoriamente encaminhados via eletrônica a partir da própria *home-page* do Jornal. As instruções estão disponíveis no endereço www.jornaldepneumologia.com.br/sgp. Pede-se aos autores que sigam rigorosamente as normas editoriais da revista, particularmente no tocante ao número máximo de palavras, tabelas e figuras permitidas, bem como às regras para confecção das referências bibliográficas. Com exceção de trabalhos de excepcional complexidade, a revista considera 6 o número máximo aceitável de autores. No caso de maior número de autores, enviar carta a Secretaria do Jornal descrevendo a participação de cada um no trabalho. Com exceção das unidades de medidas, siglas e abreviaturas devem ser evitadas ao máximo, devendo ser utilizadas apenas para termos consagrados. Estes termos estão definidos na Lista de Abreviaturas e Acrônimos aceitos sem definição, disponível no site da revista. Quanto a outras abreviaturas, sempre defini-las na primeira vez em que forem citadas, por exemplo: proteína C reativa (PCR). Com exceção das abreviaturas aceitas sem definição, elas não devem ser utilizadas nos títulos e evitadas no resumo dos manuscritos. Ao longo do texto evitar a menção ao nome de autores, dando-se sempre preferência às citações numéricas apenas. Quando os autores mencionarem qualquer substância ou equipamento incomum, deverão incluir o modelo/número do catálogo, o nome do fabricante, a cidade e o país, por exemplo: "... esteira ergométrica (modelo ESD-01; FUNBEC, São Paulo, Brasil) ...". No caso de produtos provenientes dos EUA e Canadá,

o nome do estado ou província também deverá ser citado; por exemplo: "... tTG de fígado de porco da Guiné (T5398; Sigma, St. Louis, MO, EUA) ...". A não observância das instruções redatoriais implicará na devolução do manuscrito pela Secretaria da revista para que os autores façam as correções pertinentes antes de submetê-lo aos revisores. Os conceitos contidos nos manuscritos são de responsabilidade exclusiva dos autores. Instruções especiais se aplicam para confecção de Suplementos Especiais e Diretrizes, e devem ser consultadas pelos autores antes da confecção desses documentos na *homepage* do jornal. A revista reserva o direito de efetuar nos artigos aceitos adaptações de estilo, gramaticais e outras.

A página de identificação do manuscrito deve conter o título do trabalho, em português e inglês, nome completo e titulação dos autores, instituições a que pertencem, endereço completo, inclusive telefone, fax e e-mail do autor principal, e nome do órgão financiador da pesquisa, se houver.

Resumo: Deve conter informações facilmente compreendidas, sem necessidade de recorrer-se ao texto, não excedendo 250 palavras. Deve ser feito na forma estruturada com: Objetivo, Métodos, Resultados e Conclusões. Quando tratar-se de artigos de Revisão e Relatos de Casos o Resumo não deve ser estruturado. Para Comunicações Breves não deve ser estruturado nem exceder 100 palavras.

Abstract: Uma versão em língua inglesa, correspondente ao conteúdo do Resumo deve ser fornecida.

Descritores e Keywords: Devem ser fornecidos de três a seis termos em português e inglês, que definam o assunto do trabalho. Devem ser baseados nos DeCS (Descritores em Ciências da Saúde), publicados pela Bireme e disponíveis no endereço eletrônico: <http://decs.bvs.br>, enquanto os *keywords* em inglês devem ser baseados nos MeSH (*Medical Subject Headings*) da *National Library of Medicine*, disponíveis no endereço eletrônico <http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>.

Artigos originais: O texto deve ter entre 2000 e 3000 palavras, excluindo referências e tabelas. Deve conter no máximo 5 tabelas e/ou figuras. O número de referências bibliográficas não deve exceder 30. A sua estrutura deve conter as seguintes partes: Introdução, Métodos, Resultados, Discussão, Agradecimentos e Referências. A seção Métodos deverá conter menção a aprovação do estudo pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos, ou pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Animais, ligados a Instituição onde o projeto foi desenvolvido. Ainda que a inclusão de subtítulos no manuscrito seja aceitável, o seu uso não deve ser excessivo e deve ficar limitado às sessões Métodos e Resultados somente.

Revisões e Atualizações: Serão realizadas a convite do Conselho Editorial que, excepcionalmente, também poderá aceitar trabalhos que considerar de interesse. O texto não deve ultrapassar 5000 palavras, excluindo referências e tabelas. O número total de ilustrações e tabelas não deve ser superior a 8. O número de referências bibliográficas deve se limitar a 60.

Ensaio pictórico: Serão igualmente realizados a convite, ou após consulta dos autores ao Conselho Editorial. O texto não deve ultrapassar 3000 palavras, excluídas referências e tabelas. O número total de ilustrações e tabelas não deve ser superior a 12 e as referências bibliográficas não devem exceder 30.

Relatos de Casos: O texto não deve ultrapassar 1500 palavras, excluídas as referências e figuras. Deve ser composto por Introdução, Relato do Caso, Discussão e Referências. Recomenda-se não citar as iniciais do paciente e datas, sendo mostrados apenas os exames laboratoriais relevantes para o diagnóstico e discussão. O número total de ilustrações e/ou tabelas não deve ser superior a 3 e o limite de referências bibliográficas é 20. Quando o número de casos exceder 3, o manuscrito será classificado como **Série de Casos**, e serão aplicadas as regras de um artigo original.

Comunicações Breves: O texto não deve ultrapassar 1500 palavras, excluindo as referências e tabelas. O número total de tabelas e/ou figuras não deve exceder 2 e o de referências bibliográficas 20. O texto deverá ser confeccionado de forma corrida.

Carta ao Editor: Serão consideradas para publicação contribuições originais, comentários e sugestões relacionadas à matéria anteriormente publicada, ou a algum tema médico relevante. Serão avaliados também o relato de casos incomuns. Deve ser redigida de forma sucinta, corrida e sem o item introdução. Não deve apresentar resumo/abstract e nem palavras-chave/keywords. Não deve ultrapassar 1000 palavras e ter no máximo duas figuras e/ou tabelas. Admitimos que as figuras sejam subdivididas em A, B, C e D, mas que se limitem apenas duas. As referências bibliográficas devem se limitar a dez.

Tabelas e Figuras: Tabelas e gráficos devem ser apresentados em preto e branco, com legendas e respectivas numerações impressas ao pé de cada ilustração. As tabelas e figuras devem ser enviadas no seu arquivo digital original, as tabelas preferencialmente em arquivos Microsoft Word e as figuras em arquivos Microsoft Excel, Tiff ou JPG.

Legendas: Legendas deverão acompanhar as respectivas figuras (gráficos, fotografias e ilustrações) e tabelas. Cada legenda deve ser numerada em algarismos arábicos, correspondendo a suas citações no texto. Além disso, todas as abreviaturas e siglas empregadas nas figuras e tabelas devem ser definidas por extenso abaixo das mesmas.

Referências: Devem ser indicadas apenas as referências utilizadas no texto, numeradas com algarismos arábicos e na ordem de entrada. A apresentação deve seguir o formato "*Vancouver Style*", atualizado em outubro de 2004, conforme os exemplos abaixo. Os títulos dos periódicos devem ser abreviados de acordo com a *List of Journal Indexed in Index Medicus*, da *National Library of Medicine* disponibilizada no endereço: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/journals/loftext.noprov.html> Para todas as referências, cite todos os autores até seis. Acima desse número, cite os seis primeiros autores seguidos da expressão et al.

Exemplos:

Artigos regulares

1. Neder JA, Nery LE, Castelo A, Andreoni S, Lerario MC, Sachs AC et al. Prediction of metabolic and 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, Hertzler 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. Aboud S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. *Am J Nurs* [serial on the Internet]. 2002 [cited 2002 Aug 12];102(6):[about 3 p.]. Available from: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm>

Homepages/endereços eletrônicos

7. Cancer-Pain.org [homepage on the Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc., c2000-01 [updated 2002 May 16; cited 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.cancer-pain.org/>

Outras situações

Situações não contempladas pelas Instruções aos Autores deverão seguir as recomendações contidas em *International Committee of Medical Journal Editors. Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals. Updated February 2006*. Disponível em <http://www.icmje.org/>.

Toda correspondência deve ser enviada para:

Prof. Dr. Carlos Roberto Ribeiro Carvalho
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)

Oximax

furoato de mometasona

A evolução no tratamento da asma¹⁻⁶

Nada melhor que
máxima flexibilidade.

flexibilidade

200 / 400 mcg

12 mcg

Mesmo dispositivo inalatório

O uso combinado com **Fluir** permite
e facilita o Step Up e o Step Down.^{7,8}

OXIMAX®: CONTRAINDICAÇÕES: contra-indicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida ao furoato de mometasona ou à lactose. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** A co-administração de OXIMAX com o cetozonazol, um potente inibidor da enzima CYP3A4, pode aumentar os níveis plasmáticos de furoato de mometasona durante administração concomitante.

OXIMAX® (furoato de mometasona). **INDICAÇÕES:** indicado para o controle e na profilaxia da asma de qualquer intensidade, inclusive no tratamento dos pacientes asmáticos dependentes de corticosteróides inalatórios ou sistêmicos, e de pacientes asmáticos não-dependentes de corticosteróides, porém inadequadamente controlados com outros esquemas de tratamento. **PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS:** Durante os estudos clínicos, ocorreu o desenvolvimento de infecções localizadas de boca e faringe com *Candida albicans*. Poderá haver o desencadeamento de um episódio de broncoespasmo com aumento imediato de sibilos após a dose. É necessário cuidado especial com pacientes em processo de transição de corticosteróides sistemicamente ativos para OXIMAX. OXIMAX não é um broncodilatador e não é indicado para o alívio rápido do broncoespasmo ou de outros episódios agudos de asma. Durante esses episódios, os pacientes poderão precisar de terapia com corticosteróides orais. OXIMAX não deve ser utilizado durante a gravidez, nem por mães que estejam amamentando, a menos que o benefício justifique o risco potencial à mãe, ao feto ou ao bebê. **REAÇÕES ADVERSAS:** As reações adversas mais comuns são cefaleia, rinite alérgica, faringite, infecção do trato respiratório superior, sinusite, candidíase oral, dismenoréia, dor muscular esquelética, dor lombar e dispepsia. **POSOLOGIA:** OXIMAX destina-se ao uso em adultos e em crianças a partir de 12 anos. A dose inicial recomendada na terapia com OXIMAX para a maioria dos pacientes, independentemente de terem sido anteriormente tratados apenas com broncodilatadores ou corticosteróides inalatórios, é de 400 µg uma vez por dia, aplicados com o dispositivo. Alguns pacientes podem ser mais adequadamente controlados com 400 µg administrados em duas doses diárias (200 µg duas vezes por dia). A redução da dose para 200 µg uma vez por dia pode ser uma alternativa para a manutenção eficiente em alguns pacientes. MS 1.7287.0488. **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.** Mais informações à disposição da classe médica no departamento científico da Mantecorp. Distribuição exclusiva à classe médica. (MB-OXIS). **Referências bibliográficas:** 1) Nayak AS, et al. Once-daily mometasona furoate dry powder inhaler in the treatment of patients with persistent asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2000;84(4):417-24. 2) D'Urzo A. Mometasone furoate dry-powder inhaler for the control of persistent asthma. *Expert Opin Pharmacother*. 2007;8(16):2871-84. 3) Sharpe M, Jarvis B. Inhaled mometasona furoate: a review of its use in adults and adolescents with persistent asthma. *Drugs*. 2001;61(9):1325-50. 4) Price D, et al. Improved adherence with once-daily versus twice-daily dosing of mometasona furoate administered via a dry powder inhaler: a randomized open-label study. *BMC Pulm Med*. 2010;10:1. 5) Navaratnam P, et al. The impact of adherence and disease control on resource use and charges in patients with mild asthma managed on inhaled corticosteroid agents. *Patient Prefer Adherence*. 2010;4:197-205. 6) Bula do produto: Oximax, 2012. 7) Global initiative for asthma. GINA. Global strategy for asthma management and prevention. Updated 2010. Available from: <http://www.ginasthma.com> 8) Bacharier LB, et al. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACtIAL consensus report. *Allergy*. 2008;63(1):5-34.

FLUIR® - fumatato de formoterol dihidratado. Indicações: profilaxia e no tratamento da broncoconstrição em pacientes com doença obstrutiva reversível das vias aéreas. **CONTRAINDICAÇÕES:** Hipersensibilidade a algum dos componentes da fórmula. **PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS:** Cuidado especial e supervisão, com ênfase particular nos limites da dose, serão necessários quando coexistirem as seguintes condições: doença cardíaca isquêmica, arritmias cardíacas, especialmente bloqueio atrioventricular de terceiro grau, descompensação cardíaca grave, estenose subvalvular aórtica idiopática, cardiomiopatia obstrutiva hipertrófica, tireotoxicose, prolongamento suspeito ou conhecido do intervalo QT (QTc > 0,44 seg). Recomenda-se controle adicional de glicose sanguínea em pacientes diabéticos. O uso de Fluir durante a gravidez deve ser evitado, salvo se não existir alternativa mais segura. As mães em tratamento com FLUIR não devem amamentar. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** Fármacos como quinidina, disipramida, procainamida, fenotiazínicos e antidepressivos tricíclicos podem ser associados com prolongamento do intervalo QT e com aumento do risco de arritmia ventricular. A administração concomitante de outros agentes simpatomiméticos pode potencializar os efeitos indesejáveis. FLUIR não deve ser administrado juntamente com bloqueadores beta-adrenérgicos (incluindo-se colírios). **REAÇÕES ADVERSAS:** tremores; palpitações; cefaleia; agravamento do broncoespasmo. Outros: Reações de hipersensibilidade, como hipotensão grave, urticária, angioedema, prurido e exantema. Edemas periféricos, irritação conjuntival e edema de pálpebra, alteração do paladar e náuseas. **POSOLOGIA:** Terapia de manutenção regular: Adultos – inalação de 1 a 2 cápsulas (12 a 24 mcg), duas vezes por dia. Crianças acima de 5 anos – inalação de uma cápsula (12 mcg), duas vezes por dia. MS 1.7287.0497. **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.** Julho/2011. (MB-FLUIO). **SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.** JUNHO/13

ATENDIMENTO AO CONSUMIDOR
080077-17017

**Mantecorp
Farmasa**
Respiratória



ÚNICO SPRAY formoterol/budesonida¹

- Controle **RÁPIDO** e **SUSTENTADO** da Asma.^{1,2}
- **ALCANÇE DAS PEQUENAS VIAS AÉREAS**, 50% a 70% de partículas finas.³
- **NÃO PRECISA** ser conservado em geladeira.



Referências bibliográficas: 1. Morice AH, Peterson S, Beckman O, Kukova Z. Efficacy and safety of a new pressurized metered-dose inhaler formulation of budesonide/formoterol in children with asthma: a superiority and therapeutic equivalence study. *Pulm Pharmacol Ther*. 2008;21(1):152-9. 2. Noonan M, Rosenwasser LJ, Martin P, O'Brien CD, O'Dowd L. Efficacy and safety of budesonide and formoterol in one pressurized metered-dose inhaler in adults and adolescents with moderate to severe asthma: a randomised clinical trial. *Drugs*. 2006;66(17):2235-54. 3. Chambers F, Ludzik A. *In vitro* drug delivery performance of a new budesonide/formoterol pressurized metered-dose inhaler. *Journal of aerosol medicine and pulmonary drug delivery*. 2009 Jun;22(2):113-20.

VANNAIR® 6/100 mcg/inalação e VANNAIR® 6/200 mcg/inalação (fumarato de formoterol di-hidratado/budesonida) VANNAIR® (fumarato de formoterol di-hidratado/budesonida) é composto por substâncias que possuem diferentes modos de ação e que apresentam efeitos aditivos em termos de redução da asma do que outros produtos isoladamente. A budesonida é um glicocorticosteroide que tem uma rápida (dentro de horas) e dose-dependente ação antiinflamatória nas vias aéreas e o formoterol é um agonista beta-2-adrenérgico seletivo de início de ação rápido (1-3 minutos) e de longa duração (pelo menos 12 horas). **Indicações:** VANNAIR está indicado no tratamento da asma nos casos em que o uso de uma associação (corticosteroide inalatório com um beta-2 agonista de ação prolongada) é apropriado.

Contra-indicações: **Hipersensibilidade a budesonida, ao formoterol ou a outros componentes da fórmula.** **Cuidados e Advertências:**

Advertências: É recomendado que a dose seja titulada quando o tratamento de longo prazo é descontinuado e este não deve ser interrompido abruptamente. Para minimizar o risco de candidíase orofaríngea, o paciente deve ser instruído a lavar a boca com água após administrar as inalações de VANNAIR. Uma deterioração súbita e progressiva do controle da asma é um risco potencial e o paciente deve procurar suporte médico. Pacientes que necessitaram de terapia corticosteroide de alta dose emergencial ou tratamento prolongado de altas doses recomendadas de corticosteróides inalatórios podem exibir sinais e sintomas de insuficiência adrenal quando expostos a situações de estresse grave. Administração de corticosteroide sistêmico adicional deve ser considerada durante situações de estresse ou cirurgia eletiva.

VANNAIR deve ser administrado com cautela em pacientes com graves alterações cardiovasculares (incluindo anomalias do ritmo cardíaco), *diabetes mellitus*, hipocalcemia não tratada ou tireotoxicose. Pacientes com prolongamento do intervalo QTc devem ser cuidadosamente observados (para maiores informações vide bula completa do produto). **Uso durante a gravidez e a lactação:** categoria C de risco de gravidez. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. A administração de **VANNAIR** em mulheres lactantes deve ser apenas considerada se os benefícios esperados para a mãe superarem qualquer possível risco para a criança (para maiores informações vide bula completa do produto).

Interações medicamentosas: o metabolismo da budesonida é mediado principalmente pela CYP3A4, uma subfamília do citocromo P450. Portanto, inibidores desta enzima, como o cetozonazol ou suco de *grapefruit* (pomelo), podem aumentar a exposição sistêmica à budesonida. A cimetidina apresenta um leve efeito inibidor sobre o metabolismo hepático da budesonida. Fármacos como a procainamida, fenotiazina, agentes antihistamínicos (terfenadina), inibidor da monoaminoxidase (MAO) e antidepressivos tricíclicos foram relacionados com um intervalo QTc prolongado e um aumento do risco de arritmia ventricular. **Os bloqueadores beta-adrenérgicos (incluindo os colírios oftálmicos) podem atenuar ou inibir o efeito do formoterol** (para maiores informações vide bula completa do produto).

Reações adversas: as reações adversas que foram associadas à budesonida ou ao formoterol são apresentadas a seguir. **Comum:** palpitações, candidíase na orofaringe, cefaléia, tremor, leve irritação na garganta, tosse, rouquidão.

Incomum: taquicardia, náusea, câibras musculares, tontura, agitação, ansiedade, nervosismo epurtações do sono. (para outras reações adversas, vide bula completa do produto). **Posologia:** a dose de **VANNAIR** deve ser individualizada conforme a gravidade da doença. Quando for obtido o controle da asma, a dose deve ser titulada para a menor dose que permita manter um controle eficaz dos sintomas. **VANNAIR® 6/100 mcg/inalação:** **Adultos (a partir de 18 anos de idade):** 2 inalações uma ou duas vezes ao dia. Em alguns casos, uma dose máxima de 4 inalações duas vezes ao dia pode ser requerida como dose temporária de manutenção durante a piora da asma. **Adolescentes (12-17 anos):** 2 inalações uma ou duas vezes ao dia. Durante a piora da asma a dose pode temporariamente ser aumentada para o máximo de 4 inalações duas vezes ao dia. **Crianças (6-11 anos):** 2 inalações duas vezes ao dia. Dose máxima diária: 4 inalações. **VANNAIR® 6/200 mcg/inalação:** **Adultos (a partir de 18 anos de idade):** 2 inalações uma ou duas vezes ao dia. Em alguns casos, uma dose máxima de 4 inalações duas vezes ao dia pode ser requerida como dose temporária de manutenção durante a piora da asma. **Adolescentes (12-17 anos):** 2 inalações uma ou duas vezes ao dia. Durante a piora da asma a dose pode temporariamente ser aumentada para o máximo de 4 inalações duas vezes ao dia. **Instruções de Uso:** vide bula completa do produto. **Superdose:** A superdosagem de formoterol irá provavelmente provocar efeitos típicos dos agonistas beta-2-adrenérgicos: tremor, cefaléia, palpitações e taquicardia. Poderá igualmente ocorrer hipotensão, acidose metabólica, hipocalcemia e hiperglicemia. Pode ser indicado um tratamento de suporte e sintomático. A administração de uma dose de 90 mcg durante três horas em pacientes com obstrução brônquica aguda e quando administrada três vezes ao dia como um total de 54 mcg/dia por 3 dias para a estabilidade asmática não suscitou quaisquer problemas de segurança. Não é esperado que uma superdosagem aguda da budesonida, mesmo em doses excessivas, constitua um problema clínico. Quando utilizado cronicamente em doses excessivas, podem ocorrer efeitos glicocorticosteroídes sistêmicos (para informações de superdosagem grave vide bula completa do produto).

Apresentações: **VANNAIR® 6/100 mcg/inalação:** Aerossol bucal 6/100 mcg/inalação em embalagem com 1 tubo contendo 120 doses. **USO ADULTO E PEDIÁTRICO. VANNAIR® 6/200 mcg/inalação:** Aerossol bucal 6/200 mcg/inalação em embalagem com 1 tubo contendo 120 doses. **USO ADULTO. USO POR INALAÇÃO ORAL. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.** Para maiores informações, consulte a bula completa do produto. (VAN005). AstraZeneca do Brasil Ltda., Rod. Raposo Tavares, Km 26,9 - Cotia - SP - CEP 06707-000 Tel.: 0800-0145578. www.astrazeneca.com.br

com.br Vannair®. MS – 1.1618.0234

com.br Vannair®. MS – 1.1618.0234

com.br Vannair®. MS – 1.1618.0234

com.br Vannair®. MS – 1.1618.0234

com.br Vannair®. MS – 1.1618.0234

com.br Vannair®. MS – 1.1618.0234

com.br Vannair®. MS – 1.1618.0234

com.br Vannair®. MS – 1.1618.0234

com.br Vannair®. MS – 1.1618.0234

com.br Vannair®. MS – 1.1618.0234

com.br Vannair®. MS – 1.1618.0234

Eventos 2014

NACIONAIS

Curso de Ventilação e Sono

Data: 27 a 29 de março de 2014 Local: Hotel Novotel, São Paulo/SP

Informações: Secretaria da SBPT

Portal: www.sbpt.org.br / Telefone: 0800616218

Curso de Atualização 2014

Data: 24 a 26 de abril de 2014 Local: Hotel Atlântico Búzios, Búzios/RJ.

Informações: Secretaria da SBPT

Portal: www.sbpt.org.br / Telefone: 0800616218

XXXVI Congresso Brasileiro de Pneumologia e Tisiologia

Data: 07 a 11 de outubro de 2014 Local:

Expogramado, Gramado/RS

Informações: Secretaria da SBPT

Portal: www.sbpt.org.br / Telefone: 0800616218

INTERNACIONAIS

CHEST World Congress

Data: 21 a 24 de março de 2014 Local: Madrid/Espanha

Informações: www.chestnet.org

ATS 2014

Data: 16 a 21/05/2014

Local: San Diego/CA

Informações: www.thoracic.org

ERS 2014

Data: 06 a 10 de setembro de 2014

Local: Munique/Alemanha

Informações: www.ersnet.org

Chest 2014

Data: 25 a 30 de outubro de 2014

Local: Austin/Texas

Informações: www.chestnet.org



TESTES DE FUNÇÃO PULMONAR? **Easy**

EasyOne



EasyOne PRO



SWISS
MADE

- **ESPIRÔMETRO DIGITAL**
- **ULTRASSÔNICO**
- **CALIBRAÇÃO ANUAL GRATUITA**
- **NÃO PRECISA DE SERINGA DE CALIBRAÇÃO**

Portátil, pesa 300 gramas, cabe no bolso, uso independente do computador. 400 exames com 2 pilhas alcalinas tamanho AA.

4 tipos de testes pulmonares: capacidade vital forçada (FVC), FVC com alça inspiratória (FVL), capacidade vital lenta (SVC) e ventilação voluntária máxima (MVV).

Programa EasyWare com atualização gratuita vitalícia.

Gera relatórios em qualquer impressora.

Memoriza mais de 500 exames no easyone e memória ilimitada no PC.

Exames em tempo real com visualização do sopro no pc.

- **SISTEMA PORTÁTIL DE ANÁLISES RESPIRATÓRIAS**
- **INCLUI ESPIROMETRIA E TESTES DE CAPACIDADE PULMONAR POR DIFUSÃO DE MONÓXIDO DE CARBONO (DLCO)**

Segue as diretrizes da ATS, simples, eficiente, rápido e confiável. Não necessita de gases de calibração.

Realiza um teste completo de DLCO em apenas 3 minutos.

Sem manutenção preventiva, limpeza de sensores, troca de gases, tempo aquecimento e problemas de qualidade.

Tela colorida sensível ao toque.

Manual de operação em português acessível pela tela do aparelho.

Preparado para possível módulo de expansão com a medição da capacidade residual funcional (FRC).



FLEXIMED
COMÉRCIO E SERVIÇOS DE PRODUTOS MÉDICOS HOSPITALARES LTDA

Rua Padre Chico, 85 - Cj84 - Perdizes - São Paulo/SP
Tel.: (11) 3864-6923 / 3864-2666 - Fax: (11) 3864-4875
www.fleximed.com.br - e-mail: vendas@fleximed.com.br

vacina pneumocócica 13-valente (conjugada). **Indicações:** A vacina pneumocócica 13-valente (conjugada) é indicada para a prevenção de doença invasiva, pneumonia e otite média causadas pelo *Streptococcus pneumoniae* dos sorotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F e 23F em lactentes e crianças e para adultos com 50 anos ou mais para a prevenção de doença pneumocócica (incluindo pneumonia e doença invasiva), pelos mesmos sorotipos. **Contraindicações:** A vacina pneumocócica 13-valente (conjugada) está contraindicada para pacientes hipersensíveis a qualquer dos componentes da vacina, incluindo o toxoide diftérico. **Advertências:** Doenças menores, como infecção respiratória leve, com ou sem febre de baixo grau, em geral não constituem contraindicações para a vacinação. A decisão de administrar ou adiar a vacinação devido a uma doença febril atual ou recente depende em grande parte da severidade dos sintomas e de sua etiologia. A administração da vacina pneumocócica 13-valente (conjugada) deve ser adiada em indivíduos sofrendo de doença febril aguda severa. Como ocorre com qualquer vacina, a vacina pneumocócica 13-valente (conjugada) pode não proteger todos os indivíduos que receberem a vacina contra a doença pneumocócica. **Precauções:** Como ocorre com todas as vacinas pediátricas injetáveis, o possível risco de apneia deve ser considerado ao administrar a série de imunização primária em lactentes prematuros. A necessidade de monitoramento por no mínimo 48 horas após a vacinação deve ser considerada para lactentes muito prematuros (nascidos ≤ 30 semanas de gestação) que permaneçam hospitalizados no momento da administração recomendada. Uma vez que o benefício da vacinação é elevado neste grupo de lactentes, a vacinação não deve ser suspensa ou adiada. **Gravidez:** Categoria de risco C: Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. Não se sabe se os antígenos da vacina ou os anticorpos são excretados no leite materno. A segurança e a eficácia da vacina pneumocócica 13-valente (conjugada) em crianças com menos de 6 semanas ou após 6 anos não foram estabelecidas. A vacina pneumocócica 13-valente (conjugada) mostrou-se segura e imunogênica na população geriátrica. **Reações adversas:** Lactentes e Crianças com 6 Semanas a 5 Anos de Idade: Reação muito comum: diminuição do apetite, irritabilidade, sonolência/aumento do sono, sono inquieto/diminuição do sono, febre, qualquer eritema, endurecimento/tumefação ou dor/sensibilidade no local da vacinação, eritema ou endurecimento/tumefação no local da vacinação 2,5 cm – 7,0 cm (após dose em crianças entre 1 e 2 anos e crianças mais velhas [2 a 5 anos de idade]). Reação comum: diarreia, vômitos, erupção cutânea, febre acima de 39°C, eritema ou endurecimento/tumefação no local da vacinação 2,5 cm – 7,0 cm (após série em lactentes), dor / sensibilidade no local da vacinação interferindo com o movimento. Adultos com 50 Anos de Idade ou Mais: Reação muito comum: diminuição do apetite, cefaleias, diarreia, erupção cutânea, dor generalizada nas articulações recente/agravada, dor muscular generalizada recente/agravada, calafrios, fadiga, eritema no local da vacinação, endurecimento/inchaço no local da vacinação, dor/sensibilidade no local da vacinação, limitação do movimento do braço. Reação comum: vômitos, febre. **Interações Medicamentosas:** A vacina pneumocócica 13-valente (conjugada) pode ser administrada com qualquer um dos seguintes antígenos de vacina, seja de modo monovalente ou em vacinas combinadas: difteria, tétano, pertussis acelular ou de célula inteira, *Haemophilus influenzae* tipo b, poliomielite inativada, hepatite B, meningococo do sorogrupo C, sarampo, caxumba, rubéola e varicela. Estudos clínicos demonstraram que as respostas imunológicas e os perfis de segurança das vacinas administradas não foram afetados. Em estudos clínicos, quando a vacina pneumocócica 13-valente (conjugada) foi administrada concomitantemente, porém em um local ou por via diferente, com vacina de hepatite A ou de rotavírus, não foi observada alteração nos perfis de segurança para estes lactentes. A vacina pneumocócica 13-valente (conjugada) pode ser administrada com a vacina inativada trivalente contra influenza (VIT). A resposta imune para vacina pneumocócica 13-valente (conjugada) quando administrada concomitantemente com a VIT foi menor comparada à sua administração isolada. O significado clínico disto é desconhecido. Não foram realizados estudos para avaliar a resposta imune da vacina pneumocócica 13-valente (conjugada) quando administrada concomitantemente a outras vacinas além da VIT. **Posologia:** A dose é 0,5 mL, administrada por via IM, com cuidado para evitar a aplicação em nervos e vasos sanguíneos ou suas proximidades. Para lactentes até 6 meses de idade, a série de imunização recomendada consiste em três doses de 0,5 mL cada, com aproximadamente 2 meses de intervalo, seguidas por uma quarta dose de 0,5 mL aos 12-15 meses de idade, no mínimo 2 meses após a terceira dose. A idade usual para a primeira dose corresponde a 2 meses de idade, mas esta pode ser administrada mais cedo com 6 semanas de idade. A imunização para lactentes acima de 6 meses e crianças não vacinadas previamente: lactentes entre 7 e 11 meses devem receber 2 doses com intervalo mínimo de 4 semanas e uma dose de reforço entre 12 e 15 meses no mínimo 2 meses após a dose anterior; crianças entre 12 e 23 meses devem receber duas doses com intervalo de 2 meses; e crianças de 24 meses a 6 anos incompletos devem receber uma dose. Para adultos com 50 anos de idade ou mais a recomendação é uma dose única de 0,5 mL. **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO. MS – 1.2110.0277.** Para informações completas, consulte a bula do produto (PRV13_12). Documentação científica e informações adicionais estão à disposição da classe médica mediante solicitação. Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda. Rua Alexandre Dumas, 1.860, São Paulo – SP – CEP 04719-904 Tel.: 08000-160625. www.wyeth.com.br.

CONTRAINDICAÇÕES: A VACINA PNEUMOCÓCICA 13-VALENTE (CONJUGADA) ESTÁ CONTRAINDICADA PARA PACIENTES HIPERSENSÍVEIS A QUALQUER DOS COMPONENTES DA VACINA, INCLUINDO O TOXOIDE DIFTÉRICO. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** LACTENTES E CRIANÇAS COM 6 SEMANAS A 5 ANOS DE IDADE: VACINA PNEUMOCÓCICA 13-VALENTE (CONJUGADA) PODE SER ADMINISTRADA COM QUALQUER UMA DAS SEGUINTE VACINAS: VACINAS CONTRA DIFTERIA, TÉTANO E PERTUSSIS (DTP) OU DIFTERIA, TÉTANO E PERTUSSIS ACELULAR (DTPA); HAEMOPHILUS INFLUENZAE TIPO B (HIB); VACINA CONTRA POLIOMIELITE INATIVADA; HEPATITE B; VACINA MENINGOCÓCICA C (CONJUGADA); SARAMPO, CAXUMBA E RUBÉOLA (MMR) E VARICELA. ADULTOS COM 50 ANOS DE IDADE OU MAIS: A VACINA PNEUMOCÓCICA 13-VALENTE (CONJUGADA) PODE SER ADMINISTRADA COM A VACINA INATIVADA TRIVALENTE CONTRA INFLUENZA (VIT).

Pfizer Cardiovascular - Respiratório

SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.

Anúncio destinado à classe médica.
Aprovado em Maio/2013.

Pfizer Vacinas **FalePfizer**
INFORMAÇÕES MÉDICAS
0800-7701575
www.pfizer.com.br

Laboratórios Pfizer Ltda.
Rua Alexandre Dumas, 1860 São Paulo - SP
CEP 04717-904 - CNPJ 46.070.888/0019-98
© Copyright Pfizer Ltda. 2013
Todos os direitos reservados. www.pfizer.com.br.

Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda
Rua Alexandre Dumas, 1860 - 3º andar
Chácara Santo Antonio - São Paulo - SP
CEP 04717-904

S@C **Wyeth**
08000-160625
sacwy@wyeth.com Wyeth uma empresa do grupo Pfizer

VOCÊ PODE OFERECER AOS SEUS PACIENTES UMA NOVA MANEIRA DE PREVENIR A DOENÇA PNEUMOCÓCICA^{1,2}

Internacionalmente
comercializada como

Prevenar 13[®]
vacina pneumocócica 13-valente (conjugada)



Aprovada - VACINA PNEUMOCÓCICA CONJUGADA 13-VALENTE:

A PRIMEIRA E ÚNICA VACINA PNEUMOCÓCICA
CONJUGADA INDICADA PARA ADULTOS COM^{1,2}



...PARA A PREVENÇÃO DE PNEUMONIA E DOENÇA PNEUMOCÓCICA INVASIVA

Referências bibliográficas: 1. Bula do produto 2. Centers for Disease Control and Prevention. Licensure of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine for Adults Aged 50 Years and Older. *MMWR* 2012;61(21):394-5

Pfizer Cardiovascular - Respiratório

SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.

Anúncio destinado à classe médica.
Aprovado em Maio/2013.

Pfizer Vacinas **FalePfizer**
INFORMAÇÕES MÉDICAS
0800-7701575
www.pfizer.com.br

Laboratórios Pfizer Ltda.
Rua Alexandre Dumas, 1860 São Paulo - SP
CEP 04717-904 - CNPJ 46.070.868/0019-98
© Copyright Pfizer Ltda. 2013
Todos os direitos reservados. www.pfizer.com.br

Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda
Rua Alexandre Dumas, 1860 - 3º andar
Chácara Santo Antonio - São Paulo - SP
CEP 04717-904

S@C **Wyeth**[®]
08000-160625
sacwy@wyeth.com
Wyeth uma empresa do grupo Pfizer