



Jornal Brasileiro de **Pneumologia**

PUBLICAÇÃO OFICIAL DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Volume 46, Número 3

maio | junho
2020

DESTAQUE

**Asma grave:
caracterização de
amostra brasileira**

**Valores de referência
de espirometria para
crianças brasileiras**

**Cuidados paliativos
em Pneumologia**



omnaris® ciclesonida

O único CTN* hipotônico.¹⁻⁵ Alívio rápido e sustentado.¹⁻⁵

1 hora de início de ação² | **1 dia inteiro** de controle de sintomas^{3,4} | **1 ano** de alívio sustentado⁵



**Indicado para
crianças acima de
6 anos e adultos**

**Recomenda-se
duas doses (jatos)
em cada narina
uma vez ao dia⁶**

Referências: *Corticosteroide tópico nasal - 1. Meltzer EO. Ann Allergy Asthma Immunol 2007; 98: 12-21. - 2. Patel P et al. ENT J. 2008; 87: 340-353. - 3. Meltzer EO et al. Ann Allergy Asthma Immunol 2007; 98: 175-181. - 4. Ratner PH et al. J Allergy Clin Immunol 2006; 118: 1142-1148. - 5. Chervinsky P et al. Ann Allergy Asthma Immunol 2007; 99: 69-76. - 6. Bula do Produto Omnaaris, Data de acesso das informações: 2019.

OMNARIS® (ciclesonida) 1.1618.0265 INDICAÇÕES: Omnaaris® é indicado para o tratamento de sintomas de rinite alérgica intermitente ou persistente, incluindo congestão nasal, coriza, prurido e espirros. CONTRAINDICAÇÕES: Omnaaris® é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade a qualquer dos seus componentes. Omnaaris® não deve ser usado no caso de haver uma infecção nasal não-tratada. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES: Raramente podem ocorrer reações imediatas de hipersensibilidade ou dermatite de contato após a administração de corticosteroides intranasais. Os pacientes com reação de hipersensibilidade conhecida a outros preparados de corticosteroides devem tomar cuidado quando usarem spray nasal de ciclesonida, pois pode ocorrer reação cruzada com outros corticosteroides. Pacientes em tratamento com medicamentos supressores do sistema imune são mais suscetíveis a infecções do que os indivíduos saudáveis. Varicela e sarampo, por exemplo, podem ter um curso mais grave ou até mesmo fatal em crianças ou adultos usuários de corticosteroides. Em crianças ou adultos que não tenham tido estas doenças ou não tenham sido adequadamente imunizadas, deve-se tomar cuidado particular para evitar sua exposição. Em caso de exposição a varicela ou a sarampo, o paciente deve procurar orientação médica adequada para tratamento profilático. Os corticosteroides intranasais devem ser administrados com cuidado principalmente a pacientes com infecções por tuberculose ativa ou inativa do trato respiratório, com infecções fúngicas ou bacterianas, locais ou sistêmicas, com infecções virais ou parasitárias sistêmicas ou com Herpes simplex ocular devido ao potencial de piora dessas infecções. Efeitos nasais locais: Ocorreram casos raros de perfuração do septo nasal em pacientes que administraram ciclesonida pela via intranasal. Por causa do efeito inibitório dos corticosteroides sobre a cicatrização de ferimentos, pacientes que tenham tido recentes úlceras no septo nasal ou sofrido cirurgia nasal ou trauma nasal não devem usar um corticosteroide nasal até que tenha ocorrido a cicatrização. Em estudos clínicos com Omnaaris®, foi raro o desenvolvimento de infecções localizadas por *Candida albicans* no nariz e na laringe. Quando tal infecção surge, ela pode exigir tratamento com terapia local apropriada e descontinuação de Omnaaris®. Portanto, pacientes em tratamento com Omnaaris® por vários meses ou por um período mais longo devem ser examinados periodicamente quanto à evidência de infecção por *Candida* ou outros sinais de efeitos adversos sobre a mucosa nasal. Efeitos sistêmicos: Doses de Omnaaris® maiores que as recomendadas devem ser evitadas. Quando usados em doses excessivas, efeitos corticoides sistêmicos podem ocorrer, como hipercorticismo e supressão adrenal, retardar de crescimento em crianças e adolescentes, diminuição na densidade mineral dos ossos, catarata e glaucoma. Se tais alterações ocorrerem, a dose de Omnaaris® deve ser descontinuada devagar, consistente com os procedimentos aceitos para a descontinuação de terapia corticoide oral. Gravidez é lactação: A experiência com corticosteroides orais desde a sua introdução demonstra que, pelo fato de haver um aumento natural na produção de corticosteroides durante a gestação, a maioria das mulheres precisará de uma dose exógena de corticosteroide menor. Muitas não precisarão de tratamento com corticosteroides durante a gestação. Categoria C de Risco na Gravidez – não existem estudos clínicos bem controlados em gestantes. Tal como acontece com outros corticosteroides, a ciclesonida deve ser administrada durante a gravidez somente se o benefício potencial para a mãe justificar o risco potencial para a mãe, o feto ou o bebê. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. Não se sabe se a ciclesonida é excretada no leite humano. Entretanto, outros corticosteroides são excretados no leite humano. Deve-se tomar cuidado se Omnaaris® for administrado a lactantes. Omnaaris® só deve ser administrado quando o benefício para a mãe que estiver amamentando for considerado maior que o risco potencial para a mãe e/ou criança. Efeitos não-teratogênicos: Pode ocorrer hipotirendalismo em bebês nascidos de mães que tenham recebido corticosteroides durante a gestação. Pacientes pediátricos: Estudos clínicos controlados demonstraram que os corticosteroides intranasais podem causar redução na velocidade de crescimento de pacientes pediátricos. Os potenciais efeitos sobre o crescimento do tratamento prolongado devem ser ponderados com os benefícios clínicos obtidos e a disponibilidade de tratamentos seguros e efetivos alternativos aos corticosteroides. Pacientes idosos: Os estudos clínicos de Omnaaris® não incluíam um número suficiente de indivíduos com 65 anos de idade ou mais para determinar se eles respondem de maneira diferente dos indivíduos mais jovens. Em geral, a seleção da dose para um paciente idoso deve ser cuidadosa, normalmente começando na extremidade inferior da faixa de dosagem, considerando a maior frequência de diminuição da função hepática, renal ou cardíaca e de doenças concomitantes ou aplicação de outras terapias. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: Em um estudo de interação medicamentosa, a coadministração de ciclesonida inalada por via oral e de cetozonazol oral, um potente inibidor do citocromo P450 3A4, aumentou a exposição (AUC) da des-ciclesonida em aproximadamente 3,6 vezes no equilíbrio dinâmico (steady state), enquanto os níveis de ciclesonida permaneceram inalterados. Portanto, cetozonazol deve ser administrado com cuidado com ciclesonida intranasal. Não se verificaram interações de Omnaaris® com a alimentação. POSOLOGIA: Para crianças acima de seis anos de idade e adultos recomendam-se duas doses (jatos) em cada narina uma vez ao dia (50 mcg por jato; total 200 mcg por dia). Não se devem aplicar mais de duas doses (jatos) em cada narina diariamente. Omnaaris® deve ser administrado exclusivamente pela via intranasal. A dose máxima diária recomendada é de 200 mcg por dia. A duração do tratamento dependerá da resposta ao uso da medicação e deve ser estabelecida pelo médico. REAÇÕES ADVERSAS: As reações adversas mais comuns que podem ocorrer durante o uso prolongado de Omnaaris® são dor de cabeça, sangramento no nariz e infecções das vias aéreas superiores. Reações comuns (> 1/100 e < 1/10): Respiratórias – sangramento do nariz (8,4%), irritação da mucosa do nariz (4,3%); Sistema nervoso – dor de cabeça (1,6%). Reações incomuns (> 1/1.000 e < 1/100): Gastrointestinais – boca seca (0,2%), dispepsia (0,2%); Infecções – candidíase (0,2%), rinite (0,2%); Respiratórias – ressecamento nasal (0,4%), dor na garganta (0,4%), secreção nasal (0,3%), irritação na garganta (0,2%); Outras – transtorno do paladar (0,2%), aumento do número de leucócitos (0,3%). Reações com frequência não conhecida (frequência não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis): Perfuração do septo nasal. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Contra-indicações: Omnaaris® é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade a qualquer dos seus componentes. Omnaaris® não deve ser usado no caso de haver uma infecção nasal não-tratada. **Interações medicamentosas:** Em um estudo de interação medicamentosa, a coadministração de ciclesonida inalada por via oral e de cetozonazol oral, um potente inibidor do citocromo P450 3A4, aumentou a exposição (AUC) da des-ciclesonida em aproximadamente 3,6 vezes no equilíbrio dinâmico (steady state), enquanto os níveis de ciclesonida permaneceram inalterados. Portanto, cetozonazol deve ser administrado com cuidado com ciclesonida intranasal.



Jornal Brasileiro de **Pneumologia**

Publicação Contínua e Bimestral, J Bras Pneumol. v. 46, n. 3, maio/junho 2020

EDITOR CHEFE

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

VICE-EDITOR

Rogério Souza - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP

EDITORES ASSOCIADOS

Alfredo Nicodemos da Cruz Santana - HRAN da Faculdade de Medicina da ESCS - Brasília - DF | **Área:** Doenças pulmonares intersticiais

Bruno do Valle Pinheiro - Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora - MG | **Área:** Terapia intensiva/Ventilação mecânica

Daniilo Cortozzi Berton - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre - RS | **Área:** Fisiologia respiratória

Denise Rossato Silva - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre - RS | **Área:** Tuberculose/Outras infecções respiratórias

Dirceu Solé - Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo - SP | **Área:** Pneumopatia

Edson Marchiori - Universidade Federal Fluminense, Niterói - RJ | **Área:** Imagem

Fabiano Di Marco - University of Milan - Italy | **Área:** Asma / DPOC

Fernanda Carvalho de Queiroz Mello - Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro - RJ | **Área:** Tuberculose/Outras infecções respiratórias

Suzana Erico Tanni - Universidade Estadual Paulista "Julio de Mesquita Filho", Botucatu - SP | **Área:** DPOC/Fisiologia respiratória

Giovanni Battista Migliori - Director WHO Collaborating Centre for TB and Lung Diseases, Fondazione S. Maugeri, Care and Research Institute, Tradate - Italy | **Área:** Tuberculose

Klaus Irion - School of Biological Sciences, The University of Manchester - United Kingdom | **Área:** Imagem

Marcelo Basso Gazzana - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre - RS | **Área:** Circulação pulmonar

Márcia Margaret Menezes Pizzichini - Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis - SC | **Área:** Asma

Otávio Tavares Ranzani - Barcelona Global Health Institute - ISGlobal, Barcelona - Espanha | **Área:** Epidemiologia/Tuberculose /Outras infecções respiratórias

Pedro Rodrigues Genta - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP | **Área:** Sono

Ricardo Mingarini Terra - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP | **Área:** Cirurgia torácica e broncoscopia

Simone Dal Corso - Universidade Nove de Julho, São Paulo - SP | **Área:** Fisioterapia respiratória/Exercício

Ubiratan de Paula Santos - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP | **Área:** Tabagismo/Doenças respiratórias ambientais e ocupacionais

Zafeiris Louvaris - University Hospitals Leuven, Leuven - Belgium | **Área:** Fisiologia respiratória

CONSELHO EDITORIAL

Alberto Cukier - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP

Álvaro A. Cruz - Universidade Federal da Bahia, Salvador - BA

Ana C. Krieger - Weill Cornell Medical College - New York - USA

Ana Luiza Godoy Fernandes - Universidade Federal de São Paulo, São Paulo - SP

Antonio Sequeira Luis - Universidade de Coimbra, Coimbra - Portugal

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

Brent Winston - University of Calgary, Calgary - Canada

Carlos Alberto de Assis Viegas - Universidade de Brasília, Brasília - DF

Carlos Alberto de Castro Pereira - Universidade Federal de São Paulo, São Paulo - SP

Carlos M. Luna - Hospital de Clínicas, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires - Argentina

Carmen Sílvia Valente Barbas - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP

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

Dany Jasnowodolinski - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP

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

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

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

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

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

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

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

Gustavo Javier Rodrigo - Hospital Central de las Fuerzas Armadas, Montevideo - Uruguay

Ilma Aparecida Paschoal - Universidade de Campinas, Campinas - SP

C. Isabela Silva Müller - Vancouver General Hospital, Vancouver, BC - Canadá

J. Randall Curtis - University of Washington, Seattle, Wa - USA

John J. Godleski - Harvard Medical School, Boston, MA - USA

José Alberto Neder - Queen's University - Ontario, Canada

José Antonio Baddini Martinez - Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto - SP

José Dirceu Ribeiro - Universidade de Campinas, Campinas - SP

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

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

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

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

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

Marc Miravittles - University Hospital Vall d'Hebron - Barcelona, Catalonia - Spain

Marisa Dolnikoff - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP

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

Mauro Musa Zamboni - Instituto Nacional do Câncer, Rio de Janeiro - RJ

Nestor Muller - Vancouver General Hospital, Vancouver, BC - Canadá

Noé Zamel - University of Toronto, Toronto, ON - Canadá

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

Paul Noble - Duke University, Durham, NC - USA

Paulo Francisco Guerreiro Cardoso - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP

Paulo Manuel Pêgo 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 Gosseink - University Hospitals Leuven - Bélgica

Robert Skomro - University of Saskatoon, Saskatoon - Canadá

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

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

Sonia Buist - Oregon Health & Science University, Portland, OR - USA

Talmadge King Jr. - University of California, San Francisco, CA - USA

Thais Helena Abrahão Thomaz Queluz - Universidade Estadual Paulista, Botucatu - SP

Vera Luiza Capelozzi - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP

Associação Brasileira
de Editores Científicos



Publicação Indexada em:
Latindex, LILACS, Scielo
Brazil, Scopus, Index
Copernicus, ISI Web of
Knowledge, MEDLINE e
PubMed Central (PMC)

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



ISI Web of KnowledgeSM

SCOPUS

SciELO
Brazil

INDEX COPERNICUS
INTERNATIONAL

latindex



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 2019-2020):

Presidente: Dr. José Miguel Chatkin - RS

Presidente Eleita (biênio 2021/2022): Dra. Irma de Godoy - SP

Secretário Geral: Dra. Raquel Melo Nunes de Carvalho - DF

Diretor de Defesa Profissional: Dr. Flávio Mendonça Andrade da Silva - MG

Diretor Financeiro: Dr. Luiz Paulo Pinheiro Loivos - RJ

Diretor de Assuntos Científicos: Dr. José Antônio Baddini Martinez - SP

Diretor de Ensino e Exercício Profissional: Dr. Alberto Cukier - SP

Diretora de Comunicação: Dra. Tatiana Galvão - BA

Presidente do Congresso SBPT 2020: Dr. Mário Terra Filho - SP

Editor-Chefe do Jornal Brasileiro de Pneumologia: Dr. Bruno Guedes Baldi - SP

CONSELHO FISCAL (Biênio 2019-2020)

Efetivos: Dr. Ronaldo Rangel Travassos Júnior, Dr. David Vogel Koza, Dr. Jamocy Moura Marinho

Membros Suplentes: Dr. Márcio Andrade Martins, Dr. Fernando Antônio Mendonça Guimarães, Dr. Thúlio Marques Cunha

COORDENADORES DOS DEPARTAMENTOS DA SBPT:

Departamento Cirurgia Torácica: Sérgio Tadeu Lima Fortunato Pereira

Departamento de Distúrbios Respiratórios do Sono: Sônia Maria G. P. Togeiro Moura

Departamento Endoscopia Respiratória: Guilherme Sôstenes Costa Montal

Departamento Função Pulmonar: Maria Raquel Soares

Departamento imagem: Bruno Hochhegger

Departamento Patologia pulmonar: Vera Luiza Capelozzi

Departamento Pneumopediatria: Diego Djones Brandenburg

COORDENADORES DAS COMISSÕES CIENTÍFICAS DA SBPT:

Comissão DPOC: Paulo José Zimmermann Teixeira

Comissão Asma Brônquica: Maria Alenita de Oliveira

Comissão Câncer de Pulmão: Gustavo Faibischew Prado

Comissão Circulação Pulmonar: Caio Júlio Cesar dos Santos Fernandes

Comissão de Doenças Respiratórias Ambientais e Ocupacionais: Carlos Nunes Tietboehl-Filho

Comissão de Epidemiologia e Pesquisa: Juliana Carvalho Ferreira

Comissão de Fisioterapia: Flávio Maciel Dias de Andrade

Comissão Doença Pulmonar Avançada: Licia Zanol Lorencini Stanza-ni

Comissão Doenças intersticiais: Ronaldo Adib Kairalla

Comissão Fibrose Cística: Rodrigo Abensur Athanazio

Comissão Infecções Respiratórias: Rosemeri Maurici da Silva

Comissão Pleura: Roberta Karla Barbosa de Sales

Comissão Tabagismo: Luiz Fernando Ferreira Pereira

Comissão Terapia Intensiva: Eduardo Leite Vieira Costa

Comissão Tuberculose: Denise Rossato Silva

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.

Analista Editorial: Luana Maria Bernardes Campos.

E-mail: jbp@jbp.org.br | jbp@sbpt.org.br

Tiragem: 4000 exemplares | **Tamanho:** 18 × 26,5 cm

Distribuição: Gratuita para sócios da SBPT e bibliotecas

Impresso em papel livre de ácidos

Expediente

APOIO:



Ministério da
Educação

Ministério da
Ciência, Tecnologia
e Inovação



EDITORIAL

COVID-19: o que aprendemos?

Yeh-Li Ho, Anna Miethke-Morais

Sim, asmáticos graves existem. A importância e as limitações dos dados de centros especializados

Vanessa Carvalho do Lago, Simone Alves do Vale, Irma de Godoy

Azitromicina em bronquiolite aguda

Dirceu Solé, Fausto Matsumoto, Gustavo Falbo Wandalsen

Uma nova equação de predição de espirometria em crianças brasileiras de 3 a 12 anos

Diego Djones Brandenburg, Marina Buarque de Almeida, Paulo José Cauduro Marostica

EDUCAÇÃO CONTINUADA: IMAGEM

Consolidações hipodensas

Edson Marchiori, Bruno Hochhegger, Gláucia Zanetti

EDUCAÇÃO CONTINUADA: METODOLOGIA CIENTÍFICA

Medidas de frequência: calculando prevalência e incidência na era do COVID-19

Marcia Margaret Menezes Pizzichini, Cecília Maria Patino, Juliana Carvalho Ferreira

EDUCAÇÃO CONTINUADA: FISIOLOGIA RESPIRATÓRIA

Obesidade: como os testes de função pulmonar podem nos trair

José Alberto Neder, Danilo Cortozi Berton, Denis E. O'Donnell

ARTIGO ORIGINAL

Características clínicas e fatores associados à asma grave em Salvador, Brasil

Alessandra Maia Alves, Luane Marques de Mello, Aline Silva Lima Matos, Álvaro Augusto Cruz

Avaliação do controle da asma entre diferentes medidas e avaliação da capacidade de exercício funcional em crianças e adolescentes com asma

Natasha Yumi Matsunaga, Caio de Oliveira, Livea Gianfrancesco, Marina Simões Oliveira, Maria Cristina Ribeiro dos Santos Simões, André Moreno Morcillo, José Dirceu Ribeiro, Maria Angela Gonçalves de Oliveira Ribeiro, Adyléia Aparecida Dalbo Contrera Toro

Variabilidade dos sintomas diários de pacientes com DPOC estável no Brasil: um estudo observacional de vida real

Alberto Cukier, Irma de Godoy, Claudia Henrique da Costa, Adalberto Sperb Rubin, Marcelo Gervilla Gregorio, Aldo Agra de Albuquerque Neto, Marina Andrade Lima, Monica Corso Pereira, Suzana Erico Tanni, Rodrigo Abensur Athanasio, Elizabeth Jauhar Cardoso Bessa, Fernando Cesar Wehrmeister, Cristina Bassi Lourenco, Ana Maria Baptista Menezes

Validação de constructo e reprodutibilidade do teste de degrau de seis minutos em indivíduos com apneia obstrutiva do sono tratados com pressão positiva contínua nas vias aéreas

Matheus Gustavo Silva Magalhães, Juliana Baptista Teixeira, Ana Maria Bezerra Santos, Danielle Cristina Silva Clímaco, Thayse Neves Santos Silva, Anna Myrna Jaguaribe de Lima

Valores de referência de espirometria para crianças brasileiras

Marcus Herbert Jones, Paula Cristina Vasconcellos Vidal, Fernanda Cordoba Lanza, Danielle Corrêa França de Melo Franco Silva, Paulo Márcio Pitrez, Ana Paula Bigliardi de Freitas Olmedo, Edjane Figueiredo Burity, Kennedy Long Schisler, Leonardo Araújo Pinto, Aline Dill Winck, Edna Lúcia Santos de Souza, Anick Augustin Oliveira, Maria Ângela Gonçalves de Oliveira Ribeiro, Lidia Alice Gomes Monteiro Marin Torres, Maria de Fátima Bazhuni Pombo March; Grupo de Trabalho em Função Pulmonar



Jornal Brasileiro de Pneumologia

Publicação Contínua e Bimestral, J Bras Pneumol. v. 46, n. 3, maio/junho 2020

A azitromicina administrada para bronquiolite aguda pode ter um efeito de proteção na sibilância recorrente

Fernanda Luisi, Clarissa Aires Roza, Victória d'Azevedo Silveira, Camila Correia Machado, Katiana Murieli da Rosa, Paulo Márcio Pitrez, Marcus Herbert Jones, Renato Tetelbom Stein, Lidiane Alves de Azeredo Leitão, Talitha Comaru, Magáli Mocellin, Leonardo Araújo Pinto

Há diferenças entre parâmetros de impulso oscilométricos de crianças e adolescentes com e sem sintomas de rinite?

Juliana Cardoso, Bianca Kons dos Santos, Luana Vincensi Dorigo, Renata Maba Gonçalves Wamosy, Bianca Dana Horongozo Itaborahy, Camila Isabel Santos Schivinski

Impacto de uma lista de verificação multiprofissional nos tempos de ventilação mecânica invasiva e de permanência em UTI

Ruy de Almeida Barcellos, José Miguel Chatkin

META-ANÁLISE

Comparação da qualidade de vida relacionada à saúde de crianças/adolescentes com asma e de seus cuidadores: uma revisão sistemática e meta-análise

Cristian Roncada, Tássia Machado Medeiros, Márcio Júnior Strassburger, Simone Zeni Strassburger, Paulo Márcio Pitrez

ARTIGO DE REVISÃO

Cuidados paliativos em pneumologia

Ellen Pierre de Oliveira, Pedro Medeiros Junior

CARTAS AO EDITOR

Hiperplasia angiolinfoide com eosinofilia no pulmão: um nome complexo mas inofensivo?

Cátia Alexandra Correia Pereira, Filipa Mendes Ferro, Ana Filipa dos Santos Matos, Mariana Denise Lourenço Graça Antunes, Pierpaolo Cusati

Tromboendarterectomia pulmonar em pacientes com hipertensão pulmonar tromboembólica crônica e hemoglobinopatias

Ana Cecília Cardoso de Sousa, Frederico Thadeu Assis Figueiredo Campos, Rodrigo de Castro Bernardes, Marcelo Braga Ivo, Ricardo de Amorim Corrêa

Omalizumabe: o que nos ensinam os pacientes com mais de dez anos de uso?

Faradiba Sarquis Serpa, Joseane Chiabai, Fernanda Lugão Campinhos, Augusto Sarquis Serpa, Firmino Braga Neto

Transplante cardiopulmonar: uma necessidade

Paulo Manuel Pêgo-Fernandes

IMAGENS EM PNEUMOLOGIA

Pseudocisto pulmonar traumático: causa incomum de nódulo pulmonar cavitado

Edson Marchiori, Bruno Hochegger, Gláucia Zanetti

Linfoma de tecido linfoide associado à mucosa de pulmão com calcificações internas na tomografia de emissão de pósitrons/TC

Rang Wang, Minggang Su

Pneumomediastino em um paciente com COVID-19

Bernardo Carvalho Muniz, Gláucia Zanetti, Edson Marchiori

Sumário



COVID-19: o que aprendemos?

Yeh-Li Ho¹ , Anna Miethke-Morais² 

Em dezembro de 2019, foram relatados os primeiros casos de uma pneumonia de etiologia desconhecida na cidade de Wuhan, Hubei, China. No dia 7 de janeiro de 2020, confirmou-se de que se tratava de um novo coronavírus, que mais tarde recebeu o nome de SARS-CoV-2, e a doença foi denominada COVID-19.⁽¹⁾ Passados quatro meses, a doença já foi detectada em mais de 185 países, acometendo quase três milhões de pessoas, com mais de 200 mil vidas perdidas.⁽²⁾

A escalada exponencial de casos levou governantes ao redor do mundo a adotar políticas restritivas de movimentação social com o objetivo de reduzir a taxa de transmissibilidade (R_0) da doença, isto é, o número de contágios secundários a partir de um indivíduo infectado. O valor R_0 de um agente infeccioso depende das características da doença — período de início de transmissão em relação ao início de sintomas, duração da transmissibilidade e formas de transmissão — e, em doenças de transmissão por via respiratória, da densidade populacional e do comportamento cultural. Usando modelos matemáticos, estudos observaram a redução da R_0 após o fechamento da cidade de Wuhan e a restrição da movimentação social.⁽³⁾

É importante ressaltar que o isolamento social visa a redução da transmissibilidade inter-humana com consequente achatamento da curva de casuística, porém, por si só, não impede a transmissão da doença em algum momento da vida enquanto houver a circulação do vírus na comunidade. Ainda assim, a medida de isolamento é importante para preparar os sistemas de saúde e permitir que esses prestem assistência suficiente e adequada aos enfermos. Modelos matemáticos desenhados para a Região Metropolitana de São Paulo usando um valor médio de R_0 e a proporção de indivíduos hospitalizados em UTIs disponíveis na literatura até então estimaram que, nos primeiros de 30 dias após a confirmação do primeiro caso, haveria uma demanda de aproximadamente 5.300 leitos de UTI, 130% acima da capacidade real da região (estudo submetido à publicação). Dados similares foram observados em outros países, reforçando a importância do isolamento social para a redução da letalidade da doença.^(4,5)

Visando ampliar a capacidade assistencial aos pacientes com COVID-19 no sistema público, diversas medidas foram tomadas pelos governantes de diferentes esferas, como aberturas de hospitais de campanha, ampliação da capacidade de leitos de UTI e parcerias com hospitais privados. Na cidade de São Paulo, por exemplo, o Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo — um hospital de alta complexidade e o

maior hospital público da América Latina — tornou-se um dos hospitais de referência para o atendimento de pacientes graves com COVID-19, destinando seu maior instituto, o Instituto Central, com capacidade de 900 leitos, ao atendimento exclusivo desses pacientes. A capacidade de leitos de UTI foi dobrada, passando a 200.

Essa alta demanda de leitos hospitalares decorre da diferença da COVID-19 de outras doenças respiratórias virais agudas. Enquanto a infecção por influenza A(H1N1)pdm09 possui curso evolutivo curto, com alguns pacientes necessitando de internação nos primeiros dias da doença e com tempo relativamente curto de hospitalização,^(6,7) pacientes infectados por SARS-CoV-2 apresentam deterioração clínica mais tardia e tempo de permanência hospitalar mais prolongado.^(8,9) Essas características provocam a necessidade de maior tempo de monitorização ambulatorial — especialmente entre os pacientes dos grupos de risco — e menor rotatividade de leitos hospitalares. Esses fatores podem contribuir para maior letalidade devido à falta de suporte hospitalar. Além disso, outros aspectos clínicos da COVID-19 também diferem dos de outras infecções respiratórias virais. Chamam a atenção a baixa frequência de sintomas respiratórios altos, o tempo prolongado de febre e mialgia, assim como a alta frequência de anosmia e/ou ageusia.^(10,11)

Apesar dessas diferenças clínicas, a confirmação etiológica de SARS-CoV-2 depende de técnicas de biologia molecular, com sensibilidade variável de acordo com o momento da coleta e o material biológico analisado.⁽¹²⁾ Um estudo de Wang et al. observou uma sensibilidade de apenas 32% em swab de orofaringe e de 63% em swab de nasofaringe, amostras geralmente obtidas para confirmação diagnóstica.⁽¹³⁾ Além disso, o desempenho dos testes sorológicos também varia de acordo com a gravidade da doença e o momento da coleta, tornando seu uso limitado no momento de internação hospitalar.⁽¹⁴⁾ Diante desse cenário e somando-se o risco de exposição dos profissionais de saúde, diversas recomendações surgiram rapidamente na literatura médica em relação ao auxílio no diagnóstico, terapias de suporte (especialmente no contexto de terapia intensiva) e terapias antivirais específicas.

Entre as ferramentas de auxílio no diagnóstico, o padrão de alteração pulmonar na TC de tórax, com achados de infiltrado difuso de padrão em vidro fosco, foi a primeira estratégia adotada. Entretanto, é importante lembrarmos que diversas outras condições podem levar a esse achado radiológico, incluindo outras infecções pulmonares virais, como influenza.⁽¹⁵⁾ Outra recomendação de diversas sociedades médicas refere-se às estratégias de suporte

1. Divisão de Moléstias Infecciosas e Parasitárias, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
2. Gestão Assistencial Corporativa, Diretoria Clínica, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

na insuficiência respiratória aguda. A recomendação de intubação orotraqueal precoce visando a redução do risco de exposição dos profissionais da saúde foi amplamente divulgada. Entretanto, vale lembrar que essa medida pode levar à intubação desnecessária em pacientes com outros diagnósticos etiológicos; além disso, os pacientes são expostos aos riscos e complicações de sedação e ventilação mecânica prolongadas. Simultaneamente, estudos mais recentes mostraram que o uso de suportes ventilatórios não invasivos, como cateter nasal de alto fluxo e ventilação mecânica não invasiva, promove menores distâncias de propagação de partículas virais que aquelas com o uso de cateter nasal de oxigênio comum.^(16,17)

Estratégias terapêuticas e antivirais também surgiram rapidamente na literatura, especialmente a transfusão de plasma de pacientes convalescidos, anticoagulação

profilática e/ou plena e uso de medicamentos antivirais. Porém, nenhuma estratégia, até o momento da escrita deste manuscrito, tem evidência científica suficiente para ser recomendada na prática diária. É nesse aspecto que nós, médicos, precisamos ter cuidado com as nossas decisões, lembrando sempre dos riscos de complicações aos quais podemos submeter os nossos pacientes. Ressalta-se que o uso *off-label* de uma estratégia terapêutica é resguardado às situações de risco iminente de vida, e o paciente e/ou seus familiares precisam estar cientes da ausência de comprovação de eficácia. Ao mesmo tempo, cabe aos pesquisadores manter os critérios de rigor científico na elaboração e execução das pesquisas, assim como na divulgação dos resultados de estudos relacionados à COVID-19, evitando erros de interpretação da comunidade médica e da sociedade leiga.^(18,19)

REFERÊNCIAS

1. Wang C, Horby PW, Hayden FG, Gao GF. A novel coronavirus outbreak of global health concern [published correction appears in Lancet. 2020 Jan 29]. Lancet. 2020;395(10223):470-473. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30185-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30185-9)
2. Johns Hopkins University. Center for Systems Science and Engineering (CSSE) [homepage on the Internet]. Baltimore MD: CSSE; c2020 [cited 2020 Apr 26]. COVID-19 Dashboard. Available from: <https://gisanddata.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6>
3. Zhu Y, Chen YQ. On a Statistical Transmission Model in Analysis of the Early Phase of COVID-19 Outbreak [published online ahead of print, 2020 Apr 2]. Stat Biosci. 2020;1-17. <https://doi.org/10.1007/s12561-020-09277-0>
4. Demographic science aids in understanding the spread and fatality rates of COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Apr 16]. Proc Natl Acad Sci U S A. 2020;202004911. <https://doi.org/10.1073/pnas.2004911117>
5. Tuite AR, Fisman DN, Greer AL. Mathematical modelling of COVID-19 transmission and mitigation strategies in the population of Ontario, Canada [published online ahead of print, 2020 Apr 8]. CMAJ. 2020;cmaj.200476. <https://doi.org/10.1503/cmaj.200476>
6. Jain S, Kamimoto L, Bramley AM, Schmitz AM, Benoit SR, Louie J, et al. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April-June 2009. N Engl J Med. 2009;361(20):1935-1944. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0906695>
7. Bassetti M, Parisini A, Calzi A, Bobbio Pallavicini FM, Cassola G, Artioli S, et al. Risk factors for severe complications of the novel influenza A (H1N1): analysis of patients hospitalized in Italy. Clin Microbiol Infect. 2011;17(2):247-250. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2010.03275.x>
8. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Engl J Med. 2020;382(18):1708-1720. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
9. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy [published online ahead of print, 2020 Apr 6]. JAMA. 2020;323(16):1574-1581. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.5394>
10. Fu L, Wang B, Yuan T, Chen X, Ao Y, Fitzpatrick T, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: A systematic review and meta-analysis [published online ahead of print, 2020 Apr 10]. J Infect. 2020;S0163-4453(20)30170-5. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.041>
11. Yan CH, Faraji F, Prajapati DP, Boone CE, DeConde AS. Association of chemosensory dysfunction and Covid-19 in patients presenting with influenza-like symptoms [published online ahead of print, 2020 Apr 12]. Int Forum Allergy Rhinol. 2020;10.1002/alf.22579. <https://doi.org/10.1002/alf.22579>
12. Tahamtan A, Ardebili A. Real-time RT-PCR in COVID-19 detection: issues affecting the results. Expert Rev Mol Diagn. 2020;20(5):453-454. <https://doi.org/10.1080/14737159.2020.1757437>
13. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens [published online ahead of print, 2020 Mar 11]. JAMA. 2020;e203786. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.3786>
14. Xiang F, Wang X, He X, Peng Z, Yang B, Zhang J, et al. Detection and Dynamic Characteristics in Patients with COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Apr 19]. Clin Infect Dis. 2020;ciaa461.
15. Coppola M, Porto A, De Santo D, De Fronzo S, Grassi R, Rotondo A. Influenza A virus: radiological and clinical findings of patients hospitalised for pandemic H1N1 influenza. Radiol Med. 2011;116(5):706-719. <https://doi.org/10.1007/s11547-011-0622-0>
16. Li J, Fink JB, Ehrmann S. High-flow nasal cannula for COVID-19 patients: low risk of bio-aerosol dispersion [published online ahead of print, 2020 Apr 16]. Eur Respir J. 2020;2000892. <https://doi.org/10.1183/13993003.00892-2020>
17. Ferioli M, Cisternino C, Leo V, Pisani L, Palange P, Nava S. Protecting healthcare workers from SARS-CoV-2 infection: practical indications. Eur Respir Rev. 2020;29(155):200068. <https://doi.org/10.1183/16000617.0068-2020>
18. Kalil AC. Treating COVID-19-Off-Label Drug Use, Compassionate Use, and Randomized Clinical Trials During Pandemics [published online ahead of print, 2020 Mar 24]. JAMA. 2020;10.1001/jama.2020.4742. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4742>
19. Habibi R, Burci GL, de Campos TC, Chirwa D, Cinà M, Dagron S, et al. Do not violate the International Health Regulations during the COVID-19 outbreak. Lancet. 2020;395(10225):664-666. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30373-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30373-1)



Sim, asmáticos graves existem. A importância e as limitações dos dados de centros especializados

Vanessa Carvalho do Lago¹, Simone Alves do Vale¹, Irma de Godoy¹

A asma é doença crônica que acomete cerca de 300 milhões de pessoas em todo o mundo, com prevalência entre 1% e 16%. No Brasil, a mortalidade por asma é elevada apesar da tendência de queda; no período entre 1980 e 2012 ela foi responsável por aproximadamente 2.339 óbitos anuais.⁽¹⁾ A falta de controle da asma afeta de forma imperativa a qualidade de vida dos pacientes e sobrecarrega os sistemas de saúde em todo o mundo.⁽²⁾ Portanto, linhas de cuidados organizadas e direcionadas aos pacientes com asma, principalmente nas formas graves da doença, são fundamentais.

Entre 3% e 10% dos adultos com asma têm a forma grave da doença, definida como aquela que necessita de tratamento com doses altas de corticosteroide inalatório associado a uma segunda medicação para prevenir seu descontrole ou que não é controlada apesar da terapia ideal de acordo com as diretrizes da *European Respiratory Society/American Thoracic Society*.⁽³⁾ No Brasil, o número de pacientes com asma grave e suas características não é conhecido.

Novas formas de tratamento, incluindo os medicamentos imunobiológicos, têm revolucionado os desfechos da asma grave em pacientes bem selecionados e com fenótipos definidos. Entretanto, o uso dessas terapias, ainda não disponíveis no sistema público de saúde brasileiro, requer uma organização do tratamento do asmático que permita a avaliação estruturada para o diagnóstico, a determinação da gravidade e do fenótipo da doença, a disponibilidade de equipe multidisciplinar e modelos de cuidado bem delineados.

Nesse sentido, em artigo publicado no presente número do *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, Alves et al.⁽⁴⁾ descrevem as características clínicas e os fatores associados a maior gravidade da asma em amostra de pacientes acompanhados no Programa para Controle da Asma na Bahia, na cidade de Salvador (BA). Nesse estudo transversal, os autores incluíram 473 adultos com asma que foram reavaliados sistematicamente entre 2013 e 2015. O estudo valeu-se de metodologia adequada, com a aplicação de questionários validados para a avaliação da adesão ao tratamento e da qualidade de vida. Na amostra referida, 88 pacientes (18%) preencheram os critérios de asma grave de acordo com as diretrizes da *European Respiratory Society/American Thoracic Society*.⁽³⁾ Os resultados identificaram predomínio no gênero feminino (87%), com sobrepeso/obesidade, sintomas de rinite crônica e doença do refluxo gastroesofágico. Merecem destaque a ausência de tabagistas ativos, a boa adesão ao tratamento (77%) e a correta técnica de uso dos dispositivos inalatórios. Maior número de eosinófilos foi

associado a chance 42% menor de asma grave. Não houve relatos de uso de corticosteroide oral no momento da avaliação, embora a maioria (71%) apresentasse controle da asma e qualidade de vida comprometidos.

O diagnóstico de asma grave pode ser desafiador; por exemplo, a distinção entre asma de difícil tratamento e asma não responsiva ao tratamento. Os achados do artigo de Alves et al.⁽⁴⁾ mostram ainda a importância do diagnóstico e tratamento dos fatores associados modificáveis, como obesidade e doença do refluxo gastroesofágico, que aumentam o fardo da doença e que foram comuns na população estudada. A disfunção de cordas vocais/distúrbio do padrão ventilatório (condição respiratória caracterizada por padrão anormal de respiração e dispnéia que podem ocorrer na ausência de doenças identificadas) e a apneia do sono são outros exemplos de elementos chave na asma grave que não foram abordados no estudo,⁽⁴⁾ mas que geralmente estão associados com o uso inadequado de medicamentos e devem constar do protocolo diagnóstico e da avaliação da asma grave.⁽⁵⁾

A avaliação do número de eosinófilos no sangue e da inflamação da via aérea (eosinófilos no escarro e medida do óxido nítrico no ar exalado), assim como da função de pequenas vias aéreas não estão disponíveis na maioria dos serviços brasileiros, e é necessário desenvolver recomendações sobre quais medidas são prioritárias e fundamentais para o manejo do paciente com asma grave. Os modelos de atendimento dos pacientes devem priorizar o desfecho do paciente, a garantia de equidade e cuidados adequados para pacientes em todas as regiões do país.

Nós recomendamos prudência na interpretação dos resultados do estudo de Alves et al.⁽⁴⁾ Trata-se de estudo em um único centro especializado e de referência para o tratamento de pacientes com asma de difícil tratamento. Portanto, não representa a maioria dos serviços onde asmáticos são atendidos. Embora os achados sejam, na sua maioria, concordantes com os descritos na literatura, alguns dados necessitam de reflexão. A proporção de asmáticos graves na amostra estudada, por exemplo, foi bem maior que a descrita no documento da *Global Initiative for Asthma* de 2019 para pacientes com boa adesão ao tratamento e boa técnica inalatória (3,7%).⁽⁶⁾

No manejo dos asmáticos, é fundamental que problemas quanto à adesão ao tratamento e à técnica de uso dos dispositivos sejam excluídos antes de se classificar o paciente como portador de asma grave.⁽⁶⁾ As altas taxas de adesão e a técnica adequada verificadas no estudo evidenciam o impacto positivo da ação de uma boa equipe multidisciplinar com educação continuada. Esses

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

resultados devem ser almeçados constantemente no tratamento dos asmáticos em todos os níveis de atenção à saúde.^(7,8) Dados coletados pelo estudo mostram queda dos níveis de adesão ao tratamento quando comparados os dados de autorrelato do paciente (77%) com os obtidos por meio de registros da farmácia (57%). Esse dado indica que, em alguns períodos, os pacientes precisam arcar com os custos do tratamento por falta da medicação na rede pública, dificultando a adesão ao tratamento, uma vez que os custos do manejo da asma grave podem comprometer até 24% da renda familiar em populações mais vulneráveis.⁽⁹⁾

Outro fator associado com a gravidade da asma é o tabagismo ativo, que também interfere negativamente no controle da doença e na eficácia da terapêutica proposta; assim, todos os pacientes com asma de

qualquer gravidade devem ser incluídos em programas de cessação tabágica.

Em resumo, os dados de centros especializados no tratamento da asma são fundamentais para a divulgação do conhecimento sobre as características dos asmáticos graves. Eles reforçam a necessidade de que, em serviços de atendimento ao asmático em todos os níveis de atenção, é preciso estar atento para a realização de avaliações básicas gerais, verificação da técnica de uso dos dispositivos e o grau de adesão ao tratamento, assim como devem ser afastadas exposições a alérgenos e tratadas as comorbidades. Pacientes com hipótese diagnóstica de asma grave devem ser encaminhados para centros que disponham dos instrumentos apropriados para o manejo da doença, que são os centros de referência.⁽¹⁰⁾

REFERÊNCIAS

1. Brito TS, Luiz RR, Silva JRLE, Campos HDS. Asthma mortality in Brazil, 1980-2012: a regional perspective. *J Bras Pneumol*. 2018;44(5):354-360. <https://doi.org/10.1590/s1806-37562017000000235>
2. Cardoso TA, Roncada C, Silva ERD, Pinto LA, Jones MH, Stein RT, et al. The impact of asthma in Brazil: a longitudinal analysis of data from a Brazilian national database system. *J Bras Pneumol*. 2017;43(3):163-168. <https://doi.org/10.1590/s1806-37562016000000352>
3. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma [published correction appears in *Eur Respir J*. 2014 Apr;43(4):1216. Dosage error in article text] [published correction appears in *Eur Respir J*. 2018 Jul 27;52(1):]. *Eur Respir J*. 2014;43(2):343-373.
4. Alves AM, Mello LM, Matos ASL, Cruz AA. Clinical features and associated factors with severe asthma in Salvador, Brazil. *J Bras Pneumol*. 2020;46(3):e20180341.
5. McDonald VM, Gibson PG. Treatable traits and their application in high-, middle- and low-income countries. *Respirology*. 2019;24(10):942-943. <https://doi.org/10.1111/resp.13626>
6. Global Initiative for Asthma [homepage on the Internet]. Bethesda: Global Initiative for Asthma; [cited 2020 Apr 1]. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2019 update). Available from: <http://www.ginasthma.org>
7. Marchioro J, Gazzotti MR, Nascimento OA, Montealegre F, Fish J, Jardim JR. Level of asthma control and its relationship with medication use in asthma patients in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2014;40(5):487-494. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132014000500004>
8. Israel E, Reddel HK. Severe and Difficult-to-Treat Asthma in Adults. *N Engl J Med*. 2017;377(10):965-976. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1608969>
9. Costa E, Caetano R, Werneck GL, Bregman M, Araújo DV, Rufino R. Estimated cost of asthma in outpatient treatment: a real-world study. *Rev Saude Publica*. 2018;52:27. <https://doi.org/10.11606/S1518-8787.2018052000153>
10. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT) [homepage on the Internet]. Brasília: SBPT; c2020 [cited 2020 Apr 1]. Centros de diagnóstico e tratamento de asma. [Adobe Acrobat document, 14p.]. Available from: <https://sbpt.org.br/portal/wp-content/uploads/2019/08/Centros-de-Referencia-em-Asma-Brasil.pdf>



Azitromicina em bronquiolite aguda

Dirceu Solé¹, Fausto Matsumoto¹, Gustavo Falbo Wandalsen¹

A bronquiolite aguda é uma das principais causas de hospitalização por problemas respiratórios em lactentes e crianças pequenas. Entre os possíveis agentes etiológicos predominam os virais e, entre esses, o vírus sincicial respiratório (VSR) e o rinovírus são os patógenos mais frequentes.⁽¹⁾

Em humanos e em modelos animais, a infecção pelo VSR é seguida pela produção de interleucinas, como IL-12 e IL-18, e quimiocinas, como IL-8, IL-10, CCL5, proteína inflamatória de macrófagos 1 α , CCL2 e eotaxina,⁽²⁾ potentes mediadores inflamatórios. Fatores do hospedeiro, assim como fatores genéticos (polimorfismos) e ambientais, podem ser críticos na determinação da gravidade da doença induzida pelo VSR mesmo quando estão relacionados a idade, infecção recente, poluição e exposição a alérgenos. Aliado a isso, estudos apontam um risco aumentado de desenvolvimento de asma na infância entre pacientes que apresentaram bronquiolite aguda por VSR ou rinovírus nos primeiros anos de vida.⁽³⁾

Embora a maioria dos casos de bronquiolite aguda seja de etiologia viral, o tratamento com antimicrobianos estaria indicado na suspeita de coinfeção por bactérias ou por seus efeitos anti-inflamatórios. Todavia, seu uso tem sido muito difundido, sobretudo em pacientes hospitalizados. No entanto, o uso de antibióticos no início da vida tem sido associado ao desenvolvimento de sibilância recorrente ou asma em fase posterior da vida.⁽⁴⁾ Um estudo realizado com a base de dados do Serviço Nacional de Saúde e Segurança de Taiwan (de 2005 a 2010) documentou a relação entre o risco de asma de início recente e o uso de antibióticos em pacientes hospitalizados por bronquiolite, especificamente a azitromicina (OR ajustada = 2,87; IC95%: 1,99-4,16).⁽⁵⁾

Os macrolídeos, principalmente a azitromicina, têm sido utilizados como terapia adjuvante no tratamento de algumas doenças pulmonares e da bronquiolite viral; além de sua ação bactericida, seu uso é justificado por suas ações anti-inflamatórias, antineutrofílicas e antivirais.⁽⁶⁾

Os resultados de estudos⁽⁷⁻⁹⁾ que avaliaram o efeito do tratamento com azitromicina em pacientes hospitalizados por bronquiolite viral aguda demonstraram resultados distintos, tendo como variáveis idade, dose, tempo de tratamento, agente etiológico, atopia, desfechos clínicos, entre outros. Isso em parte justifica a diferença dos resultados observados.

Uma revisão sistemática seguida por meta-análise⁽⁷⁾ avaliou os efeitos clínicos do tratamento com azitromicina em pacientes hospitalizados por bronquiolite. Foram revisados 14 estudos duplo-cegos controlados por placebo

dos quais participaram 667 crianças com tratamento ativo e 661 controles. A análise global dos dados revelou não haver mudança no tempo de permanência hospitalar ou do uso de oxigênio suplementar, apesar de haver redução do tempo para o alívio de sibilância e tosse. Houve também a redução da colonização por *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus* sp. e *Moraxella catarrhalis* na nasofaringe.⁽⁷⁾

Cada vez mais se tornam evidentes a importância e a participação do microbioma das vias aéreas na integridade e saúde das mesmas. Com o desenvolvimento desse microbioma já nos primeiros momentos da vida, ele é influenciado pelo tipo de parto (vaginal ou não), aleitamento materno, exposições ambientais e o ambiente em que a criança vive nos primeiros dias de vida.

Ao nascimento, a maioria das crianças é colonizada por *Staphylococcus* sp. ou *Corynebacterium* sp. antes da colonização mais estável com *Alloicoccus* sp. ou *Moraxella* sp. O desequilíbrio desse microbioma provavelmente guarda uma estreita relação com o desenvolvimento de doenças respiratórias, tais como asma e sibilância do lactente. Em pacientes com asma foi documentada a redução de espécies dos filos Bacteroidetes e Firmicutes e o predomínio de bactérias do filo Proteobacteria.⁽⁸⁾

Outra revisão sistemática seguida por meta-análise⁽⁹⁾ avaliou os efeitos dos macrolídeos sobre o microbioma das vias aéreas e a produção de citocinas em crianças com bronquiolite. Houve uma redução significativa do isolamento de *S. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e *M. catarrhalis* em nasofaringe, mas sem redução de *Staphylococcus aureus* após o tratamento com macrolídeos. Observou-se também uma redução significativa dos níveis séricos de IL-8, IL-4 e eotaxina nas três semanas após a administração de claritromicina.⁽⁹⁾ Macrolídeos podem reduzir níveis de IL-8 no plasma e na via aérea, mas falharam em demonstrar efeito antiviral em crianças com bronquiolite.⁽⁹⁾

No presente número do Jornal Brasileiro de Pneumologia, foi realizada uma análise secundária de um estudo duplo-cego randomizado controlado por placebo envolvendo lactentes (< 12 meses) hospitalizados por bronquiolite viral aguda (diagnóstico clínico) e tratados com azitromicina por via oral (10 mg/kg ao dia) ou placebo por sete dias.⁽¹⁰⁾ Participaram da primeira fase do estudo 184 pacientes admitidos em hospitais universitários e que constituíram os dois grupos de tratamento (azitromicina e placebo), sem haver interferência nos protocolos de tratamento para bronquiolite viral aguda nesses hospitais. As variáveis estudadas ao final da hospitalização foram duração da internação e necessidade de oxigênio suplementar.⁽¹¹⁾ Os

1. Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia, Departamento de Pediatria, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

dois grupos de tratamento foram similares segundo os parâmetros clínicos de admissão e aproximadamente 15% das crianças tinham história familiar de asma. Em 63% desses pacientes houve o isolamento de um vírus, sendo que em 94% desses houve isolamento do VSR. Não houve diferenças quanto às duas variáveis estudadas.⁽¹¹⁾

Para a nova avaliação, os pais ou responsáveis por essas crianças foram contatados, via telefônica, em três e seis meses após a alta, para responder um questionário padronizado para identificar a presença de sibilância recorrente e reinternações hospitalares.⁽¹⁰⁾ Participaram dessa avaliação os pais/responsáveis de 67% dos pacientes iniciais; dentre esses pacientes, 54,3% haviam tido bronquiolite pelo VSR. A taxa de sibilância recorrente três meses após a alta foi

significativamente menor (cerca de 50%) entre os tratados com azitromicina, fato que não se repetiu seis meses após a alta. Não houve diferenças com relação à taxa de reinternações.⁽¹⁰⁾

A possibilidade de redução da sibilância recorrente com o uso da azitromicina é animadora, mas diversos aspectos ainda devem ser mais bem esclarecidos antes da sua recomendação para o tratamento da bronquiolite. Conforme apontado pelos autores,⁽¹⁰⁾ o número de crianças acompanhadas foi relativamente pequeno, e outros estudos são necessários para confirmar esses achados. A identificação de marcadores clínicos de melhor resposta preventiva após o uso da azitromicina é desejável, visando reduzir possíveis eventos adversos e de resistência antimicrobiana associados ao uso indiscriminado da medicação.

REFERÊNCIAS

1. Paul SP, Mukherjee A, McAllister T, Harvey MJ, Clayton BA, Turner PC. Respiratory-synctial-virus- and rhinovirus-related bronchiolitis in children aged <2 years in an English district general hospital. *J Hosp Infect.* 2017;96(4):360-365. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2017.04.023>
2. Welliver RC, Garofalo RP, Ogra PL. Beta-chemokines, but neither T helper type 1 nor T helper type 2 cytokines, correlate with severity of illness during respiratory syncytial virus infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2002;21(5):457-461. <https://doi.org/10.1097/00006454-200205000-00033>
3. Sigurs N, Aljassim F, Kjellman B, Robinson PD, Sigurbergsson F, Bjarnason R, et al. Asthma and allergy patterns over 18 years after severe RSV bronchiolitis in the first year of life. *Thorax.* 2010;65(12):1045-1052. <https://doi.org/10.1136/thx.2009.121582>
4. Ahmadizar F, Vijverberg SJH, Arets HGM, de Boer A, Turner S, Devereux G, et al. Early life antibiotic use and the risk of asthma and asthma exacerbations in children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2017;28(5):430-437. <https://doi.org/10.1111/pai.12725>
5. Chen IL, Huang HC, Chang YH, Huang HY, Yeh WJ, Wu TY, et al. Effect of antibiotic use for acute bronchiolitis on new-onset asthma in children. *Sci Rep.* 2018;8(1):6090. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-24348-5>
6. Schögler A, Kopf BS, Edwards MR, Johnston SL, Casaulta C, Kieninger E, et al. Novel antiviral properties of azithromycin in cystic fibrosis airway epithelial cells. *Eur Respir J.* 2015;45(2):428-439. <https://doi.org/10.1183/09031936.00102014>
7. Che SY, He H, Deng Y, Liu EM. Clinical effect of azithromycin adjuvant therapy in children with bronchiolitis: a systematic review and meta analysis [Article in Chinese]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2019;21(8):812-819.
8. Lynch SV. The Lung Microbiome and Airway Disease. *Ann Am Thorac Soc.* 2016;13 Suppl 2(Suppl 5):S462-S465. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201605-356AW>
9. Zhang Y, Dai J, Jian H, Lin J. Effects of macrolides on airway microbiome and cytokine of children with bronchiolitis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Microbiol Immunol.* 2019;63(9):343-349. <https://doi.org/10.1111/1348-0421.12726>
10. Luisi F, Roza CA, Silveira VD, Machado CC, da Rosa KM, Pitrez PM, et al. Azithromycin administered for acute bronchiolitis may have a protective effect on subsequent wheezing. *J Bras Pneumol.* 2020;46(3):e20180376. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20180376>
11. Pinto LA, Pitrez PM, Luisi F, de Mello PP, Gerhardt M, Ferlini R, et al. Azithromycin therapy in hospitalized infants with acute bronchiolitis is not associated with better clinical outcomes: a randomized, double-blinded, and placebo-controlled clinical trial. *J Pediatr.* 2012;161(6):1104-1108. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.05.053>



Uma nova equação de predição de espirometria em crianças brasileiras de 3 a 12 anos

Diego DJones Brandenburg¹, Marina Buarque de Almeida^{2,3},
Paulo José Cauduro Marostica^{1,4}

É indiscutível a importância das medidas de espirometria, não apenas no acompanhamento individual e longitudinal de pacientes, mas também na avaliação populacional, com repercussões até mesmo em medidas de saúde pública e coletiva.⁽¹⁾ Acresce-se ainda que, com os enormes avanços da medicina e a interface das mais diversas subespecialidades pediátricas, os dados obtidos nos laboratórios de função pulmonar podem auxiliar no *standard of care* desses pacientes, onde, sem dúvida, a espirometria é o exame mais popular, de mais fácil acesso e exequibilidade a partir da fase pré-escolar. Para tanto, é importantíssimo termos os valores de referência da população sadia para permitir a distinção entre saúde e doença, mensurar o impacto das doenças na função pulmonar, diagnosticar corretamente as patologias e maximizar o cuidado com o paciente que tem uma doença pulmonar crônica, além de acompanhar o crescimento e o desenvolvimento pulmonar e das vias aéreas em crianças saudias ou naquelas com diferentes patologias.⁽²⁾

Um laboratório de função pulmonar deve seguir rígidos critérios de qualidade para garantir que os valores funcionais obtidos sejam precisos.⁽¹⁾ Para tanto, há uma ferramenta indispensável que assegura se os dados obtidos são normais ou não: os valores de referência utilizados. O conhecimento da distribuição da curva de normalidade é um conceito amplamente arraigado na rotina e na prática da pediatria e puericultura, e sabemos que a elaboração de modelos de referência ou parâmetros de normalidade exige um trabalho hercúleo, sendo necessária a coleta de dados de uma amostra representativa da população considerada e que garanta o menor risco possível de vies de seleção com a exclusão de indivíduos que possam não representar de fato a população saudável.

Com o aprimoramento da investigação funcional respiratória em pediatria ampliou-se a execução da espirometria para a faixa etária do pré-escolar, seguindo critérios internacionalmente estabelecidos.⁽³⁾ Com isso, passamos a necessitar também de equações de referência que incluíssem crianças brasileiras na faixa etária de 3 até 6 anos incompletos. Cabe destacar que a taxa de sucesso da espirometria em pré-escolares de 3-5 anos supera os 70-80% quando realizada por profissionais qualificados e com critérios de aceitabilidade adequados para essa população.⁽⁴⁾ Isso demonstra a exequibilidade do teste e reforça a importância de o realizarmos mais frequentemente, bem como é importante termos equações de predição específicas para essa faixa etária para

evitarmos vieses, tal como o da simples extrapolação de valores de referência de crianças maiores para essa faixa etária.

Após a publicação em 2012 da equação global multiétnica de Quanjer et al.⁽⁵⁾ para diferentes faixas etárias, esses valores de referência passaram a ser utilizados nas mais diversas pesquisas e estudos na faixa etária pediátrica, pois ela abrange indivíduos dos 3 aos 95 anos. Entretanto, a depender das características das populações pediátricas, esses valores mostraram-se adequados em algumas populações específicas,^(6,7) mas não tão assertivos em outras populações em outras regiões.^(8,9)

Sabemos que o ideal é que cada população tenha seu próprio estudo com padrões de normalidade locais, já que há grandes interferências de fatores para a obtenção de critérios de normalidade, como idade, sexo biológico, etnia e tamanho de tórax, que nem sempre são bem representados pela estatura quando essa é usada como forma de extrapolar o tamanho da caixa torácica, pois, a depender das diversas compleições corporais, a relação tórax/estatura pode variar muito.^(10,11)

As características inerentes à população brasileira no que concerne à enorme pluralidade e grande miscigenação das diversas etnias tornam o desafio de realizar uma equação de predição nacional ainda mais complexo. De acordo com dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística de 2016,⁽¹²⁾ cerca da metade da população brasileira é negra ou parda. No presente número do Jornal Brasileiro de Pneumologia, o estudo de Jones et al.⁽¹³⁾ permite levar em consideração as características étnicas da imensa maioria da população brasileira pediátrica entre 3 e 12 anos, uma vez que cobre os valores preditos para indivíduos de etnia branca, negra ou parda. A amostra ampla e representativa totalizou 1.990 sujeitos de diversas regiões brasileiras; entretanto, como houve predominância de sujeitos das regiões sul e sudeste, houve uma inclusão proporcional de um maior número de indivíduos brancos. Sabemos que os limites de normalidade da função pulmonar têm grande variabilidade entre os indivíduos, e as equações mais modernas permitem a obtenção de valores como o limite inferior da normalidade e a expressão dos resultados em escores Z, fornecendo dados mais robustos e facilitando o seguimento longitudinal do indivíduo durante seu diagnóstico, tratamento e monitoramento, assim como a avaliação de grandes grupos como em estudos populacionais. Além disso, o estudo de Jones et al.⁽¹³⁾ teve um controle de qualidade rigoroso tanto

1. Unidade de Pneumologia Infantil, Departamento de Pediatria, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.

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

3. Instituto da Criança, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

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

na obtenção dos dados como nas aferições realizadas e com o precisismo da revisão de todas as curvas espirométricas por dois pesquisadores antes de sua inclusão no banco de dados. Acresce-se a isso a exclusão dos dados espirométricos que tinham acima de quatro desvios-padrão. Por fim, o estudo mostra que os valores preditos atualmente utilizados para a população pediátrica brasileira⁽¹⁾ subestimam os valores de CVF e VEF₁, bem como equações globais,⁽⁵⁾

especialmente para a população negra. Isso destaca a importância de empregarmos esses novos valores preditos por Jones et al.⁽¹³⁾ doravante, mas sem nos esquecermos que essas equações devem ser revisitadas e atualizadas periodicamente. Recebemos com grande satisfação o trabalho de Jones et al.⁽¹³⁾ e acreditamos que brevemente essas equações de predição devam ser rotineiramente incorporadas nos laudos espirométricos de crianças brasileiras de 3 a 12 anos.

REFERÊNCIAS

1. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes para testes de função pulmonar. *J Pneumol*. 2002;28(Suppl 3):S1-S82.
2. Gray D, Zar HJ. Lung Function in Children from Sub-Saharan Africa and the Global Lung Initiative 2012 Reference Equations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(2):157-158. <https://doi.org/10.1164/rccm.201609-1800ED>
3. Beydon N, Davis SD, Lombardi E, Allen JL, Arets HG, Aurora P, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: pulmonary function testing in preschool children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175(12):1304-1345. <https://doi.org/10.1164/rccm.200605-642ST>
4. Veras TN, Pinto LA. Feasibility of spirometry in preschool children. *J Bras Pneumol*. 2011;37(1):69-74. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132011000100011>
5. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, Hall GL, Culver BH, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J*. 2012;40(6):1324-1343. <https://doi.org/10.1183/09031936.00080312>
6. Madanhire T, Ferrand RA, Attia EF, Sibanda EN, Rusakaniko S, Rehman AM. Validation of the global lung initiative 2012 multi-ethnic spirometric reference equations in healthy urban Zimbabwean 7-13-year-old school children: a cross-sectional observational study. *BMC Pulm Med*. 2020;20(1):56. <https://doi.org/10.1186/s12890-020-1091-4>
7. Busi LE, Sly PD. Validation of the GLI-2012 spirometry reference equations in Argentinian children. *Pediatr Pulmonol*. 2018;53(2):204-208. <https://doi.org/10.1002/ppul.23923>
8. Hüls A, Krämer U, Gappa M, Müller-Brandes C, Schikowski T, von Berg A, et al. Age Dependency of GLI Reference Values Compared with Paediatric Lung Function Data in Two German Studies (GINIplus and LUNOKID). *PLoS One*. 2016;11(7):e0159678. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0159678>
9. Arigliani M, Canciani MC, Mottini G, Altomare M, Magnolato A, Loa Clemente SV, et al. Evaluation of the Global Lung Initiative 2012 Reference Values for Spirometry in African Children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(2):229-236. <https://doi.org/10.1164/rccm.201604-0693OC>
10. Takase M, Sakata H, Shikada M, Tataru K, Fukushima T, Miyakawa T. Development of reference equations for spirometry in Japanese children aged 6-18 years. *Pediatr Pulmonol*. 2013;48(1):35-44. <https://doi.org/10.1002/ppul.22536>
11. Haynes JM, Kaminsky DA, Stanojevic S, Ruppel GL. Pulmonary Function Reference Equations: A Brief History to Explain All the Confusion [published online ahead of print, 2020 Mar 10]. *Respir Care*. 2020;respcare.07188. <https://doi.org/10.4187/respcare.07188>
12. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Coordenação de Trabalho e Rendimento [homepage on the Internet]. Rio de Janeiro: IBGE; [cited 2018 Sep 27]. Pesquisa nacional por amostra de domicílios 2016. Available from: <http://www.ibge.gov.br>
13. Jones MH, Vidal PCV, Lanza FC, Silva DCFMF, Pitrez PM, Olmedo APBF, et al. Reference values for spirometry in Brazilian children. *J Bras Pneumol*. 2020;46(3):e20190138. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20190138>



Consolidações hipodensas

Edson Marchiori¹, Bruno Hochhegger², Gláucia Zanetti¹

Paciente masculino, 72 anos, com doença de Alzheimer avançada, apresentando tosse crônica e dispneia. A TC de tórax evidenciou extensas consolidações nos lobos inferiores (Figura 1).

A consolidação pulmonar é um padrão de imagem comum, com diagnóstico diferencial amplo, uma vez que o preenchimento do espaço aéreo pode ocorrer por acúmulo de diferentes materiais, tais como exsudato, transudato, sangue, células neoplásicas ou materiais estranhos, como gordura, na pneumonia lipóidica, ou cálcio, na microlitíase alveolar pulmonar.

O diagnóstico diferencial, contudo, pode ser estreitado, levando-se em conta a densidade das consolidações, medida em unidades Hounsfield (UH). A maior parte das consolidações tem densidade de partes moles, semelhante à do coração ou fígado. Elas podem também ser hiper ou hipodensas, com densidade respectivamente maior ou menor que a dessas estruturas. Densidades baixas no interior de consolidações podem se dever a áreas de necrose ou de gordura.⁽¹⁾

Em áreas de necrose, embora as medidas de densidade sejam baixas, elas costumam ser positivas. Em áreas com gordura, as medidas de densidade são negativas, variando de -30 a -150 UH. Densidades negativas em lesões pulmonares podem ser vistas em nódulos, massas ou consolidações. Consolidações com densidade de gordura de permeio de regra representam pneumonia lipóidica.

A pneumonia lipóidica exógena é uma condição incomum, resultante da inalação ou aspiração de óleos, mais comumente óleo mineral. Em adultos, a causa mais comum é o uso de óleo mineral para o tratamento de constipação. Em idosos, essas pneumonias instalam-se geralmente de forma crônica e progressiva, com sintomas de tosse crônica e dispneia. O quadro clínico pode também mimetizar pneumonia bacteriana, com febre e tosse.⁽²⁻⁴⁾

O diagnóstico de pneumonia lipóidica exógena é baseado na história de exposição a óleo, em exames de imagem compatíveis e/ou na presença de macrófagos com vacúolos de gordura no escarro ou no lavado broncoalveolar. Embora a história de ingestão ou inalação de óleo seja um dado de extrema importância, raramente é fornecido espontaneamente pelo paciente, dificultando o diagnóstico. Muitas vezes esse dado só é obtido retrospectivamente, após anamnese dirigida. Em relação aos exames de imagem, o achado mais característico é a presença de consolidações pulmonares com atenuação de gordura, ou seja, valores de atenuação negativos. Densidades negativas, entre -30 UH e -150 UH, são altamente sugestivas de gordura intrapulmonar.⁽²⁻⁴⁾

Nosso paciente mostrava medidas de densidade negativas, variando de -13 a -86 UH, e havia relato do uso de óleo mineral para o tratamento de constipação crônica. O diagnóstico final foi de pneumonia lipóidica.

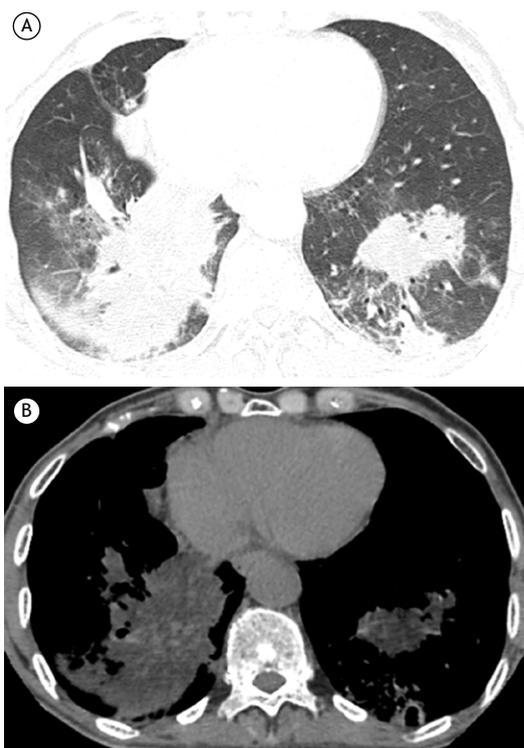


Figura 1. Cortes axiais de TC ao nível dos lobos inferiores, com janelas para pulmão (em A) e mediastino (em B), mostrando áreas de consolidação bilaterais. Observar que a densidade das consolidações é menor do que a densidade do coração, com medidas negativas variando de -13 a -86 UH.

REFERÊNCIAS

1. Marchiori E, Zanetti G, Hochhegger B. Dense consolidations. J Bras Pneumol. 2015;41(4):388. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132015000000076>
2. Marchiori E, Zanetti G, Mano CM, Irion KL, Dalro PA, Hochhegger B. Lipoid pneumonia in 53 patients after aspiration of mineral oil: comparison of high-resolution computed tomography findings in adults and children. J Comput Assist Tomogr. 2010;34(1):9-12. <https://doi.org/10.1097/RCT.0b013e3181a9ec9f>
3. Marchiori E, Zanetti G, Mano CM, Hochhegger B. Exogenous lipoid pneumonia. Clinical and radiological manifestations. Respir Med. 2011;105(5):659-666. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2010.12.001>
4. Marchiori E, Zanetti G, Escussato DL, Souza Jr AS, Araújo Neto C, Nobre LF, et al. Lipoid pneumonia in adults: findings on high-resolution computed tomography Radiol Bras. 2007;40(5):315-319. <https://doi.org/10.1590/S0100-39842007000500007>

1. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
2. Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.



Medidas de frequência: calculando prevalência e incidência na era do COVID-19

Marcia Margaret Menezes Pizzichini^{1,2}, Cecília Maria Patino^{1,3},
Juliana Carvalho Ferreira^{1,4}

CENÁRIO PRÁTICO

A doença coronavírus 2019 (COVID-19), causada pelo coronavírus denominado SARS-CoV-2, tornou-se uma pandemia apesar dos esforços globais para impedir sua propagação. O primeiro caso confirmado de COVID-19 no Brasil foi relatado em 26 de fevereiro de 2020. Até 11 de maio de 2020, um total de 168.331 brasileiros tinha diagnóstico confirmado de COVID-19, dos quais 89.429 (53,1%) ainda estavam infectados, 67.384 (40%) estavam curados e 11.519 (6,8%) foram a óbito. O número de novos casos em 11 de maio foi de 5.632, e a incidência relatada foi de 80,1/100.000 habitantes.⁽¹⁾

MEDIDAS DE MORBIDADE E MORTALIDADE DO COVID-19

Contar os números de casos leves a graves e assintomáticos de COVID-19 é essencial para descrever e interpretar as respostas epidêmicas locais. Nesse cenário, estimativas repetidas de prevalência e incidência informam as tendências de trajetória da doença e orientam o processo de tomada de decisões relacionadas às medidas de controle e de alocação de recursos.⁽²⁾

Prevalência é definida como a proporção de uma população que tem a doença em um determinado momento (Tabela 1). Estudos transversais são comumente utilizados para realizar estudos de prevalência porque examinam a doença em um determinado momento. A prevalência de casos confirmados de COVID-19 em 11 de maio foi de 0,08%, estimada como o número de casos de COVID-19 naquele dia dividido pela população em risco (população brasileira).⁽¹⁾ Como as medidas de prevalência incluem tanto os novos casos e os casos existentes, elas não fornecem uma imagem completa da história natural da doença. Além disso, o cálculo da prevalência da COVID-19 no Brasil em 11 de maio pode não ser preciso, pois os dados relatados pelo Ministério da Saúde do Brasil não incluem uma testagem ampla para SARS-CoV-2 em todo o espectro da gravidade da doença;

portanto, o número de casos relatados provavelmente representa aqueles mais graves (uma vez que a maioria dos testes foi realizada em indivíduos sintomáticos e não na população em geral) e, como consequência, subestimando a prevalência real da doença.

Incidência é uma medida da ocorrência de novos casos durante um período especificado em uma população em risco de ter a doença. Enquanto a prevalência se refere a casos novos e casos existentes da doença, a incidência enfoca apenas os casos novos (Tabela 1). Para estimar a incidência, todos os indivíduos no denominador (população em risco) devem ter o potencial de estar no numerador (aqueles que desenvolvem a doença). As estimativas de incidência requerem acompanhamento longitudinal (por exemplo, em horas, dias ou anos). O desenho do estudo de escolha é estudo de coorte envolvendo indivíduos em risco de desenvolver a doença, sem a doença na inclusão, e que são acompanhados ao longo do tempo e avaliados em relação ao desenvolvimento da doença. Finalmente, a incidência também depende da frequência da doença, da definição dos casos e da população em risco. No cenário brasileiro, a incidência de casos confirmados de COVID-19 em 11 de maio foi de 2,7/100.000 habitantes em risco (Tabela 1).

PONTOS-CHAVE PARA INTERPRETAR ESTIMATIVAS DE PREVALÊNCIA E INCIDÊNCIA

1. Definições precisas de casos e não casos são essenciais para definir prevalência e incidência.
2. As estimativas de prevalência e incidência podem ser enganosas se o número de casos for subestimado devido a barreiras no acesso a informações sobre o diagnóstico e as práticas de cuidados de saúde ou se apenas pacientes com doença grave forem submetidos a testes diagnósticos.
3. O momento das estimativas de prevalência e incidência deve ser levado em consideração ao interpretar essas medidas. Por exemplo, as estimativas podem ser mais baixas no início de um surto quando comparadas com a epidemia posteriormente.

Tabela 1. Incidência e prevalência do COVID-19 em 11 de maio de 2020 no Brasil.⁽¹⁾

Medidas	Definições	Como calcular	Equações	Resultados
Prevalência	Casos existentes da doença em um determinado momento dividido pela população em risco de ter a doença	Casos de COVID-19 em 11 de maio ÷ População em risco	$168.331 \div 210 \text{ mi}$	0,08%
Incidência	Novos casos da doença em uma população definida durante um período específico (um dia, por exemplo) dividido pela população em risco	Novos casos de COVID-19 em um dia ÷ População em risco em 11 de maio ^a	$5.632 \div 209.837.301$	2,7/100.000

mi: milhões (população brasileira). ^aPopulação brasileira menos o número total de casos confirmados em 11 de maio.

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde [homepage on the Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; c2020 [cited 2020 May 11]. COVID-19 Painel Coronavirus. Available from: <https://covid.saude.gov.br>
2. Lipsitch M, Hayden FG, Cowling BJ, Leung GM. How to maintain surveillance for novel influenza A H1N1 when there are too many cases to count. *Lancet*. 2009;374(9696):1209-1211. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61377-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61377-5)
1. Methods in Epidemiologic, Clinical, and Operations Research—MECOR-program, American Thoracic Society/Asociación Latinoamericana del Tórax, Montevideo, Uruguay.
2. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC – Florianópolis (SC) Brasil.
3. Department of Preventive Medicine, Keck School of Medicine, University of Southern California, Los Angeles, CA, USA.
4. Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.



Obesidade: como os testes de função pulmonar podem nos traír

José Alberto Neder¹ , Danilo Cortozi Berton² , Denis E. O'Donnell¹

CONTEXTO

A prevalência de obesidade tem aumentado exponencialmente em todo o mundo.⁽¹⁾ Por conseguinte, aumentou o número de indivíduos obesos submetidos a teste de função pulmonar (TFP) antes de cirurgia bariátrica, por exemplo, bem como em virtude de sibilância crônica, falta de ar crônica e múltiplas comorbidades que podem explicar a dispneia desproporcional.⁽²⁾ Tanto o pneumologista encarregado de interpretar os resultados de um TFP como o médico solicitante do teste devem estar

familiarizados com os efeitos peculiares da obesidade na função pulmonar.

VISÃO GERAL

Um homem de 72 anos, com carga tabágica = 32 anos-maço, estatura = 159 cm e índice de massa corporal (IMC) = 48,2 kg/m², foi encaminhado para um serviço terciário de saúde para que realizasse um TFP completo em virtude de piora da dispneia, não obstante a terapia máxima para suspeita de DPOC. A espirometria realizada

Quadro 1. Lista não exaustiva de desafios e armadilhas encontrados durante a interpretação de testes de função pulmonar em pacientes obesos. Nota-se que essas fontes de confusão aumentam à medida que aumenta o índice de massa corporal, mas também são afetadas negativamente pelo sexo masculino, estatura e obesidade abdominal para um determinado índice de massa corporal.

Direção da alteração	Mecanismo(s) putativo(s)	Erros de interpretação comuns e possíveis consequências
Espirometria		
↔ VEF ₁ /CVF na presença de doença das vias aéreas	↓ CVF em virtude do fechamento precoce das pequenas vias aéreas e/ou em virtude de ↓ CPT e/ou ↑ VR/CPT	Ausência de doença das vias aéreas. Se o paciente é fumante, falsa sensação de segurança; se tem asma, subtratamento
↓ VEF ₁ /CVF na ausência de doença das vias aéreas	Compressão das vias aéreas centrais na manobra forçada	Tratamento farmacológico excessivo (geralmente de asma) em um paciente que, fundamentalmente, deveria emagrecer
↓ FEF _{25-75%} em virtude de baixa CVF na ausência de doença das vias aéreas	Fluxos correspondentes aos volumes	Idem ao anterior
Pletismografia		
↓ CPT na ausência de restrição intraparenquimatosa	↑ retração elástica, inclusive da parede torácica; comum se IMC > 50 kg/m ² , muito comum se IMC > 60 kg/m ²	Alerta infundado para DPI ou outra causa de restrição; subestimação da hiperdistensão pulmonar causada por obstrução
↓ CRF na ausência de restrição intraparenquimatosa	Deslocamento caudal do ponto de equilíbrio da parede torácica-parênquima pulmonar mais efeito de carga de massa	Idem ao anterior
↔ CI na presença de limitação do fluxo expiratório	↓ CRF, porém ↔ CPT	Os efeitos do aprisionamento aéreo e da hiperinsuflação pulmonar nos volumes pulmonares operantes são contrabalançados.
Trocas gasosas		
↔ DLCO na presença de comprometimento das trocas gasosas	↑ fluxo sanguíneo em áreas de ventilação-perfusão preservada	Sem comprometimento das trocas gasosas
↔ K _{CO} na presença de comprometimento das trocas gasosas	K _{CO} ↑ exponencialmente à medida que V _A ↓	Idem ao anterior
↓ SpO ₂ no TC6	↑ perfusão de vias aéreas mal ventiladas (dependentes) com sangue venoso misto mal oxigenado	Superestimação do prejuízo causado pela doença respiratória subjacente

↔: preservado(a); ↑: alto(a)/elevado(a); ↓: baixo(a)/reduzido(a); FEF_{25-75%}: fluxo expiratório forçado a 25-75% da CVF; IMC: índice de massa corporal; DPI: doença pulmonar intersticial; CRF: capacidade residual funcional; CI: capacidade inspiratória; K_{CO}: coeficiente de transferência de monóxido de carbono; TC6: teste de caminhada de seis minutos; e V_A: volume alveolar.

1. Pulmonary Function Laboratory and Respiratory Investigation Unit, Division of Respirology and Sleep Medicine, Kingston Health Science Center & Queen's University, Kingston (ON) Canada.

2. Unidade de Fisiologia Pulmonar, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS) Brasil.

no consultório médico havia sido, segundo a guia de encaminhamento, “normal”. De fato, a espirometria, a pletismografia de corpo inteiro e a DLCO ficaram todas dentro da faixa de normalidade. No entanto, como o paciente apresentou dispneia e desconforto graves após os testes, foi encaminhado ao serviço de emergência pelo fisioterapeuta. Ao chegar ao serviço de emergência, o paciente teve uma parada respiratória. Após a intubação endotraqueal, a angiotomografia de tórax revelou tromboembolismo pulmonar maciço bilateral, enfisema grave e obstrução difusa das vias aéreas. Após um longo tempo de intubação na UTI, o paciente foi a óbito por pneumonia associada à ventilação mecânica. Como é possível que anormalidades tão dramáticas e potencialmente fatais não tenham sido detectadas pelos TFP?

A obesidade pode aumentar os fluxos expiratórios em virtude do aumento da retração elástica do pulmão/parede torácica. A CVF pode subestimar a CV lenta porque a CVF é precocemente “amputada” pelo fechamento precoce das pequenas vias aéreas na manobra forçada, ou seja, a relação VEF_1/CVF tende a aumentar.⁽³⁾ Embora a capacidade residual funcional diminua em comparação com a dos estágios iniciais da obesidade,⁽⁴⁾ as “extremidades” do volume, isto é, VR e CPT, são apenas levemente afetadas (a menos que a obesidade seja maciça). Logo, o volume de reserva expiratório diminui e a capacidade inspiratória aumenta com o IMC.⁽⁴⁾ Essas alterações estão na direção oposta daquelas causadas por obstrução com aprisionamento aéreo, levando à subestimação da doença das vias

aéreas ou a um resultado falso-negativo. A DLCO aumenta a um determinado volume alveolar (V_A) porque a perfusão pulmonar e o volume sanguíneo intratorácico aumentam; além disso, o V_A diminui mais que a DLCO à medida que o pulmão esvazia. Portanto, o coeficiente de transferência de monóxido de carbono ($K_{CO} = DLCO/V_A$) aumenta exponencialmente à medida que o V_A diminui.⁽⁵⁾ Consequentemente, os sinais de comprometimento da eficiência das trocas gasosas (DLCO e K_{CO} baixos) podem permanecer ocultos. A baixa estatura e a obesidade abdominal, como em nosso paciente, tendem a potencializar esses efeitos da obesidade. O Quadro 1 apresenta uma lista não exaustiva das armadilhas mais comumente encontradas durante a interpretação dos TFP em pacientes obesos.

MENSAGEM CLÍNICA

O IMC deve constar em todos os laudos de TFP: é a terceira variável a ser observada (após idade e sexo) antes de qualquer tentativa de interpretação dos testes. O caso aqui relatado ilustra que os TFP em pacientes obesos podem ser relativamente normais mesmo em casos de doenças potencialmente fatais das vias aéreas, parênquima pulmonar ou ambos. Deve-se ter muita cautela caso se saiba pouco sobre a probabilidade de anormalidade antes do teste (como é frequentemente o caso). O laudo final deve reconhecer esses “tons de cinza”, e não dar um “veredicto” rígido e dicotômico: reconhecer a incerteza vai sempre ao encontro dos melhores interesses do paciente.

REFERÊNCIAS

1. Finkelstein EA, Khavjou OA, Thompson H, Trogdon JG, Pan L, Sherryet B, et al. Obesity and severe obesity forecasts through 2030. *Am J Prev Med.* 2012;42(6):563–570. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2011.10.026>
2. O'Donnell DE, Milne KM, Vincent SG, Neder JA. Unraveling the Causes of Unexplained Dyspnea: The Value of Exercise Testing. *Clin Chest Med.* 2019;40(2):471–499. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2019.02.014>
3. Saint-Pierre M, Ladha J, Berton DC, Reimao G, Castelli G, Marillier M, et al. Is the Slow Vital Capacity Clinically Useful to Uncover Airflow Limitation in Subjects With Preserved FEV1/FVC Ratio? *Chest.* 2019;156(3):497–506. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.02.001>
4. O'Donnell DE, Deesomchok A, Lam YM, Guenette JA, Amornputtisathaporn N, Forkert L, et al. Effects of BMI on static lung volumes in patients with airway obstruction. *Chest.* 2011;140(2):461–468. <https://doi.org/10.1378/chest.10-2582>
5. Neder JA, Berton DC, Muller PT, O'Donnell DE. Incorporating Lung Diffusing Capacity for Carbon Monoxide in Clinical Decision Making in Chest Medicine. *Clin Chest Med.* 2019;40(2):285–305. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2019.02.005>



Características clínicas e fatores associados à asma grave em Salvador, Brasil

Alexssandra Maia Alves¹ , Luane Marques de Mello² ,
Aline Silva Lima Matos³ , Álvaro Augusto Cruz⁴ 

1. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia, Salvador (BA) Brasil.
2. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto (SP) Brasil.
3. Núcleo de Excelência em Asma, Programa para o Controle da Asma na Bahia, Universidade Federal da Bahia, Salvador (BA) Brasil.
4. Faculdade de Medicina, Universidade Federal da Bahia, Salvador (BA) Brasil.

Recebido: 06 novembro 2018.
Aprovado: 01 abril 2019.

Trabalho realizado no Núcleo de Excelência em Asma, Programa para o Controle da Asma na Bahia, Salvador (BA) Brasil.

RESUMO

Objetivo: Descrever características clínicas e identificar fatores associados a maior gravidade da asma, em uma amostra de pacientes acompanhados em um centro de referência em Salvador. **Métodos:** Estudo transversal de 473 adultos, acompanhados regularmente no Programa para Controle da Asma na Bahia (ProAR), reavaliados de forma sistemática entre 2013 e 2015. Os pacientes foram admitidos por preencher critérios anteriores de asma grave e reclassificados de acordo com a definição mais atual, proposta por um documento conjunto da European Respiratory Society/American Thoracic Society (ERS/ATS 2014). **Resultados:** Foram reclassificados como portadores de asma grave pelos critérios da ATS/ERS (AG-ERS/ATS) 88/473 (18%). Destes, 87% eram mulheres, 48% obesos, com mediana do índice de massa corporal (IMC) de 29 kg/m² (IQ 26-34), 99% tinham sintomas de rinite crônica e 83%, sintomas de doença do refluxo gastroesofágico (DRGE). Nenhum se declarou fumante atual. Os principais corticosteroides inalatórios utilizados foram beclometasona (88%) e budesonida (69%). A maioria relatou adequada adesão (77%) e a minoria das avaliações (0,6%) revelou erros graves na técnica inalatória. A mediana do volume expiratório forçado no primeiro segundo pós-broncodilatador (VEF_{1pós-BD}) foi 67% do predito (IQ 55-80). A mediana do número de eosinófilos no sangue periférico foi menor nos pacientes com AG-ERS/ATS [209 células/mm³ (IQ 116-321)] do que nos demais pacientes estudados [258 células/mm³ (IQ 154-403)]. Sintomas de doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) foram associados a mais gravidade [OR = 2,2; IC95% (1,2-4,2)]. **Conclusões:** Neste grupo de pacientes, sintomas de RGE foram associados a AG-ERS/ATS e contagem de eosinófilos > 260 células/mm³ esteve associada a 42% menos chance de AG-ERS/ATS.

Descritores: Asma; Doença do refluxo gastroesofágico; Eosinófilos; Biomarcadores.

INTRODUÇÃO

A maioria dos asmáticos consegue obter controle adequado dos sintomas com corticosteroide inalatório, porém aproximadamente 5% não obtêm êxito mesmo com tratamento adequado e boa adesão.⁽¹⁾ Além de alta morbidade, esse grupo é responsável pela maior parte dos gastos em saúde, que chegam a ser maiores do que os de outras doenças crônicas, como diabetes e nefropatias.⁽²⁾ No Brasil, calcula-se que o custo anual com asma grave ultrapasse mil dólares/paciente/ano.⁽³⁾

Apesar de alguns fenótipos reconhecidos, observa-se grande variabilidade na apresentação clínica e nos biomarcadores associados à gravidade da asma. O estudo SARP III de The National Institutes of Health (NIH)/National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) observou que, com o avanço da idade, pacientes com asma grave se tornaram mais obesos e menos sensíveis a alérgenos.⁽⁴⁾ O estudo europeu do U-BIOPRED verificou frequência

mais alta de pólipos nasais e refluxo gastroesofágico⁽⁵⁾ em pacientes com asma grave.

No Brasil, alguns estudos descreveram os perfis clínico e sociodemográfico de adultos e crianças asmáticas graves em diferentes regiões.⁽⁶⁻⁹⁾ Mais recentemente, Kuschnir et al.⁽¹⁰⁾ verificaram associação significativa entre gravidade da asma e síndrome metabólica, em um estudo sobre risco cardiovascular em adolescentes.

Diante da grande diversidade das manifestações clínicas da doença, do impacto negativo na qualidade de vida dos pacientes e dos elevados custos em saúde, ainda é necessário conhecer melhor os fatores relacionados à asma grave em regiões específicas.

Não tem havido uniformidade na definição de asma grave. Em uma reunião de especialistas promovida pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em 2009, foi proposta uma classificação que incluiu três categorias: asma grave não tratada, asma grave de difícil tratamento e asma

Endereço para correspondência:

Alexssandra Maia Alves. Programa para o Controle da Asma na Bahia, Rua Carlos Gomes, 270, Centro de Saúde Carlos Gomes, 7º andar, Dois de Julho, CEP 40060-330, Salvador, BA, Brasil.

Tel.: 55 71 3013-8462. E-mail: alexssandra.maia@yahoo.com

Apoio financeiro: Este estudo utilizou dados de uma linha de pesquisa maior intitulada "Fatores de risco, biomarcadores e endofenótipos de asma grave" que recebeu apoio financeiro do Programa de Apoio a Núcleos de Excelência (PRONEX) da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado da Bahia (FAPESB) e Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), no. 6353, Edital 020/2009 (Núcleo de Excelência em Asma da Universidade Federal). Este estudo recebeu apoio financeiro do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (Processo: 471057/2014-2) e de GlaxoSmithKline, Programa Trust in Science, *investigator initiated grant* (2012-2015).

grave resistente ao tratamento.⁽¹¹⁾ No Programa para o Controle da Asma na Bahia (ProAR), há uma coorte de pacientes com asma grave constituída a partir de 2003,⁽¹²⁾ utilizando os critérios de gravidade daquela época, que coincidem com a categoria de asma grave não tratada proposta pela OMS. Em um estudo iniciado em 2013, foi observado que a maior parte dos pacientes dessa coorte pode ser considerada pertencente à categoria asma grave de difícil tratamento.⁽¹³⁾

O objetivo deste estudo foi descrever características clínicas, laboratoriais e funcionais, avaliar o nível de controle e identificar fatores associados a maior gravidade da asma em um grupo de pacientes, usuários do Sistema Único de Saúde, acompanhados no ambulatório de referência do Programa para Controle da Asma na Bahia (ProAR), reclassificados de forma retrospectiva, de acordo com os critérios atuais da European Respiratory Society/American Thoracic Society (ERS/ATS) de 2014 (AG-ERS/ATS),⁽¹⁴⁾ que não eram conhecidos quando o estudo original foi iniciado.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo transversal, que foi conduzido mediante análise de dados secundários provenientes de um projeto maior intitulado "Fatores de risco, biomarcadores e endofenótipos da asma grave".

A população estudada foi constituída por pacientes adultos, acompanhados regularmente desde 2003 no ambulatório central de referência do ProAR – Universidade Federal da Bahia (UFBA), destinado a pacientes com asma grave em Salvador. Para serem admitidos nesse ambulatório, os pacientes deveriam preencher pelo menos um dos critérios de gravidade a seguir, baseados nas diretrizes do NIH-NHLBI Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma⁽¹⁵⁾ e da Global Initiative for Asthma (GINA):⁽¹⁶⁾ sintomas diários; limitação de atividades diárias (sintomas com esforços mínimos); sintomas noturnos mais de duas vezes por semana; uso de broncodilatadores mais de duas vezes ao dia; pico de fluxo expiratório (PEF)/VEF₁ < 60% do predito.

No início do estudo principal, cada paciente teve seu diagnóstico confirmado e validado por dois especialistas, mediante revisão dos prontuários, quando foi verificada a presença de sintomas típicos de asma e espirometria comprovando distúrbio ventilatório obstrutivo com reversibilidade significativa (aumento de 12% e 200 ml no VEF₁ pós-broncodilatador). Quando havia divergência na validação entre os especialistas, um terceiro era consultado.

Para a inclusão no referido estudo, foram utilizados os seguintes critérios: idade ≥ 18 anos, residência em Salvador ou Lauro de Freitas (BA), diagnóstico de asma validado e acompanhamento no programa havia pelo menos seis meses. Foram excluídos os portadores de condições que poderiam interferir na interpretação dos resultados, como doença pulmonar obstrutiva crônica, sequelas de tuberculose extensa, alterações estruturais dos pulmões e gravidez.

Após a seleção dos indivíduos elegíveis, eram feitos contato telefônico e convite para participar do estudo. Na data agendada, era lido o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) e os que concordavam e assinavam eram avaliados de forma sistemática em visitas presenciais, que foram realizadas entre janeiro de 2013 e julho de 2015. Uma equipe multidisciplinar devidamente treinada, composta de médicos, enfermeiros, farmacêuticos, fisioterapeutas, nutricionistas e psicólogos, realizou as avaliações e procedimentos da pesquisa.

A coleta de sangue e as medidas antropométricas foram realizadas com o paciente em jejum. Foram considerados obesos indivíduos com índice de massa corporal (IMC) ≥ 30 kg/m² (norma da OMS⁽¹⁷⁾).

O teste cutâneo de leitura imediata foi realizado conforme as diretrizes do GA2LEN/ARIA⁽¹⁸⁾ e avaliou a hipersensibilidade aos aeroalérgenos: *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, *Apergillus flavus*, *Apergillus niger*, *Aspergillus fumigatus*, *Alternaria alternata*, *Cladosporium herbarum*, epitélio de cão, epitélio de gato, *Blatella germanica*, *Periplaneta americana*, *Paspalum notatum* (Bahia grass), *Cynodon dactylon* (Bermuda grass) (GREER®) e *Blomia tropicalis* (FDA allergenics). Foram consideradas respostas positivas pápulas ≥ 3 mm que a pápula do controle negativo. As leituras dos testes foram interpretadas por um alergologista.

As espirometrias foram realizadas por uma técnica treinada ou fisioterapeuta certificada pela Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT), usando espirômetro Koko® (PDS Instrumentation Inc., Louisville, CO, EUA), seguindo o protocolo da American Thoracic Society de 1995.⁽¹⁹⁾ O software do espirômetro foi atualizado com valores brasileiros de normalidade.⁽²⁰⁾

As amostras de fezes foram avaliadas pelo método de sedimentação espontânea para verificar a presença de parasitas.

O hemograma foi obtido pelo método automatizado Cell-Dyn Ruby e a imunoglobulina E total, pelo método de quimioluminescência. Para avaliar a eosinofilia, considerou-se como ponto de corte a contagem de eosinófilos em sangue periférico de 260 células/mm³, com base no trabalho de Zhang et al.,⁽²¹⁾ que encontrou esse valor por meio de análise de curva ROC em uma população com características semelhantes à da população do presente estudo.

A técnica inalatória foi verificada sistematicamente com cada paciente, utilizando-se os seguintes dispositivos: inalador pressurizado com e sem espaçador, Aerolizer®, Turbuhaler® e Diskus®. Foram considerados erros graves a ausência de um dos seguintes passos: colocar entre os lábios, inspirar, prender a respiração (todos os dispositivos). Disparar (inalador pressurizado); abrir o compartimento e colocar a cápsula dentro, apertar os botões do inalador (Aerolizer®), girar o dispositivo (Turbuhaler®). Vale ressaltar que grande parte dos pacientes utilizava mais de um dispositivo, motivo

pelo qual o número de avaliações foi muito superior ao tamanho da amostra.

Considerou-se adesão adequada pela avaliação subjetiva/autorrelato quando o paciente referia o consumo de pelo menos 70% das doses na semana da avaliação. Para avaliação objetiva, utilizaram-se registros farmacêuticos de dispensação e a adesão foi considerada adequada, quando o medicamento foi retirado mensalmente pelo paciente nos últimos seis meses da avaliação.

Foram utilizados ainda os questionários ACQ-6 para avaliação de controle,⁽²²⁾ AQLQ de qualidade de vida⁽²³⁾ e QS-DRGE para avaliação de sintomas de doença do refluxo gastroesofágico.⁽²⁴⁾ Todos foram traduzidos para o português do Brasil e validados na nossa população. Ademais, utilizou-se a classificação da GINA para avaliar o controle dos sintomas.⁽²⁵⁾

A escolha dos critérios da ERS/ATS 2014⁽¹⁴⁾ para a reclassificação justifica-se por serem os critérios de definição de gravidade mais recentes e amplamente aceitos, os quais definem asma grave como a que necessita de tratamento conforme a etapa 4 ou 5 da GINA (alta dose de corticosteroide inalatório associado a beta-agonista de longa ação e/ou modificador de leucotrieno e/ou teofilina) no último ano ou corticosteroide sistêmico por $\geq 50\%$ do ano no último ano, para impedir que se torne não controlada ou que permaneça não controlada, apesar do tratamento.

A amostra final, portanto, foi constituída por pacientes que utilizavam doses altas de corticosteroides (iguais ou superiores a 1.600 μg de budesonida ou equivalente) associadas a outro controlador (broncodilatador de longa ação) e/ou corticosteroide sistêmico por tempo igual ou superior a 50% no último ano da avaliação.

Foi utilizado o *software* estatístico *Statistical Package for the Social Sciences* para Windows na versão 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA). As variáveis foram descritas utilizando a mediana e o intervalo interquartil. Os testes utilizados na análise estatística foram o Qui-quadrado e Exato de Fisher para as variáveis categóricas e Mann-Withney para as numéricas. Foi realizada regressão logística binária para análise multivariada a fim de identificar possíveis precursores para a classificação de gravidade.

Este estudo foi aprovado pela Comissão Nacional de Ética em Seres Humanos (Conep), parecer nº 450/10.

RESULTADOS

Características clínicas

Dados secundários de 473 pacientes acompanhados no ProAR foram reclassificados e analisados. Oitenta e oito foram considerados portadores de AG-ERS/ATS (Figura 1). A mediana da idade foi de 53 anos (IQ 45-62) e a da idade de início dos sintomas, 9 anos (IQ 1-25). A maioria da amostra (77 [87%]) foi composta de mulheres. Nenhum paciente se declarou fumante atual e 22 (25%) referiram história pregressa de

tabagismo. Quase metade dos estudados [43 (49%)] era obesa. A mediana do IMC foi 29 kg/m^2 (IQ 26-34). A maioria [73 (83%)] admitiu sintomas de DRGE, com mediana de escores QS DRGE de 9 (IQ 4-15). Quase a totalidade dos casos [87 (99%)] tinha sintomas de rinite. Verificou-se proporção significativamente maior de pacientes com obesidade, DRGE e rinite no grupo com AG-ERS/ATS em relação ao grupo sem AG-ERS/ATS (Tabela 1).

Características do tratamento

Os principais corticosteroides inalatórios utilizados como medicação de controle foram beclometasona (78 [88%]), budesonida (69 [78%]), fluticasona (17 [19%]), mometasona (1 [1%]) e broncodilatadores de longa ação: Formoterol (69 [78%]) e Salmeterol (17 [19%]). Muitos pacientes usaram uma combinação de corticosteroides inalados para permitir dose mais alta. A maioria dos pacientes apresentou adesão adequada segundo o autorrelato [68 (77%)], mas essa proporção foi menor quando avaliada por registros da farmácia [50 (57%)]. Foram realizadas 977 avaliações de técnica de uso de dispositivos inalatórios e em apenas 6 (0,6%) casos foram evidenciados erros graves com comprometimento da técnica inalatória.

Características funcionais

A mediana dos valores absolutos e percentuais do VEF_1 e a do $\text{FEF}_{25-75 \text{ pós-BD}}$ foram ligeiramente inferiores nos pacientes com AG-ERS/ATS [$\text{VEF}_{1 \text{ pós-BD}} = 1,7\text{L}$ (IQ: 1,3-2,0) e $\text{VEF}_{1 \text{ pós-BD}} = 67\%$ (IQ: 55-80); $\text{FEF}_{25-75} = 0,9 \text{ l/s}$ (IQ: 0,6-1,5) e $\text{FEF}_{25-75} = 37\%$ (IQ: 26-64)] em relação aos sem AG-ERS/ATS [$\text{VEF}_{1 \text{ pós-BD}} = 1,8 \text{ l}$ (1,4-2,3) e $\text{VEF}_{1 \text{ pós-BD}} = 69\%$ (IQ: 58-81) e $\text{FEF}_{25-75} = 1,1 \text{ l/s}$ (IQ: 0,7-1,8) e $\text{FEF}_{25-75} = 41\%$ (30-63) com diferença estatisticamente significativa apenas em relação ao valor absoluto de VEF_1 (Tabela 1).

Características laboratoriais

A contagem absoluta e relativa de eosinófilos no sangue periférico [209 células/ mm^3 (IQ: 16-321) e 3% [(IQ: 1-5), respectivamente] foi significativamente menor nos pacientes com AG-ERS/ATS, quando comparada a dos pacientes sem AG-ERS/ATS [258 células/ mm^3 (IQ: 154-403) e 4% (IQ: 3-7)]. O contrário ocorreu em relação aos valores de contagem absoluta e relativa de neutrófilos [3.988 células/ mm^3 (IQ: 2.958-5.191)] e [58% (IQ: 51-65), respectivamente], que foi significativamente maior nos pacientes com AG-ERS/ATS, em relação aos sem asma grave [3.481 células/ mm^3 (IQ: 2.409-4.548) e 55%(48-61)].

A mediana da concentração de IgE total foi de 276 IU/mL (IQ: 117-423) e 52 (69%) pacientes apresentaram teste cutâneo positivo para aeroalérgenos (Tabela 1), entre os pacientes com AG-ERS/ATS.

Realizaram exame parasitológico de fezes 446 pacientes. Apenas 10 (2%) apresentaram parasitas associados à eosinofilia (quatro com *strongiloidíase*, três com *ascariíase* e três com *esquistossomose*). Apenas dois pacientes com AG-ERS/ATS tiveram parasitológico de

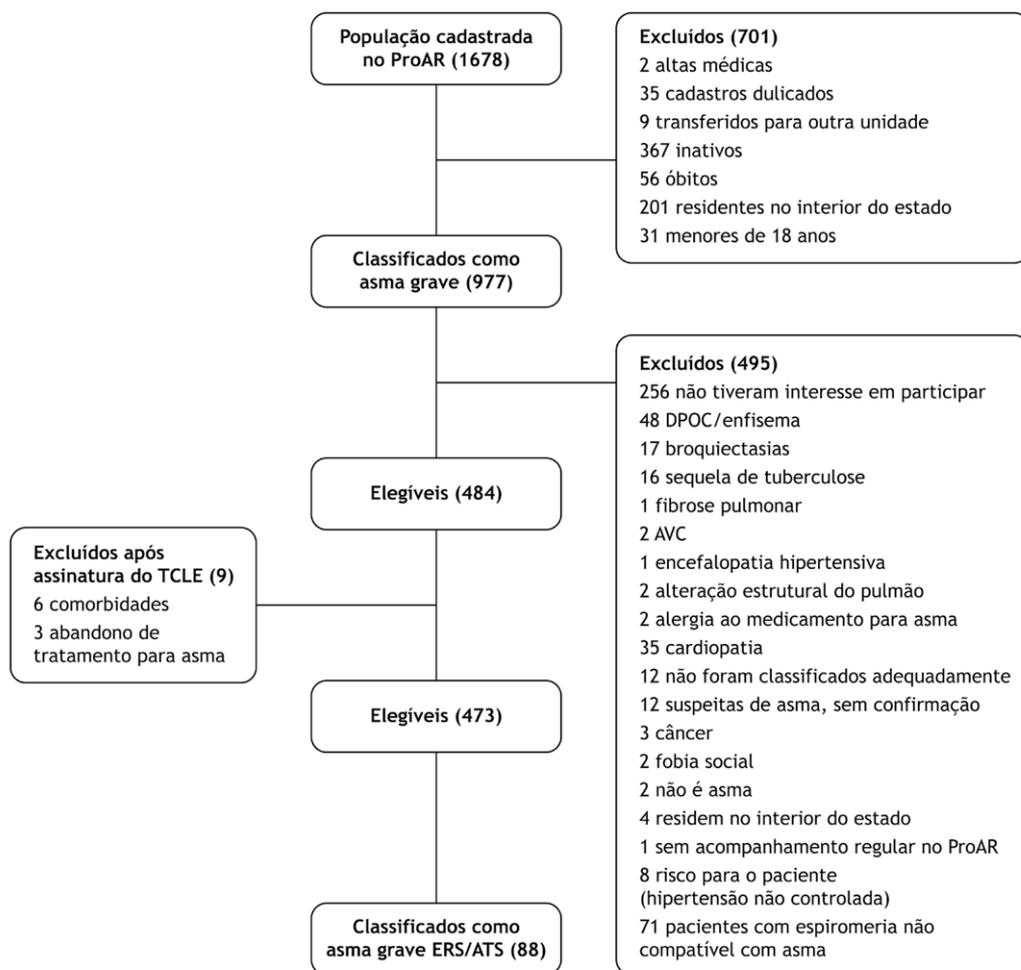


Figura 1. Inclusão e avaliação no estudo. Os critérios de elegibilidade mencionados foram em relação ao estudo principal. A reclassificação dos pacientes segundo os critérios da ERS/ATS de 2014 resultou na amostra final de 88 pacientes considerados portadores de asma grave (AG-ERS/ATS).

fezes positivo e apenas um destes teve contagem de eosinófilos no sangue periférico superior a 260 células/mm³. A baixa proporção de pacientes com parasitológico de fezes positivo nessa categoria descarta a influência de parasitose no resultado da contagem de eosinófilos.

Análise ajustada

A verificação de fatores associados à AG-ERS/ATS foi feita pela regressão logística multivariada. Foram incluídas no modelo as variáveis idade, idade de início dos sintomas, gênero, obesidade (IMC > 30 kg/m²), rinite, DRGE e contagem de eosinófilos > 260 células/mm³.

A análise mostrou que pacientes com sintomas de DRGE tiveram 2,28 vezes mais chances de ter AG-ERS/ATS do que os sem essas queixas. Pacientes com contagem de eosinófilos > 260 células/mm³ tiveram 42% menos chances de ter AG-ERS/ATS

em relação aos que tiveram valores de eosinófilos ≤ 260 células/mm³ (Tabela 2).

Exacerbações no último ano

Pacientes com AG-ERS/ATS tiveram morbidade significativamente maior [procuraram a emergência 1,5 vez mais (IC95%: 1,09-2,32) e usaram corticosteroide oral no último ano 3,8 vezes mais (IC95%: 2,40-6,16) quando comparados a pacientes sem AG-ERS/ATS] (Tabela 3).

Avaliação do controle

Nos pacientes com AG-ERS/ATS, a mediana do escore do ACQ-6 foi de 1,5 (IQ: 0,8-2,3) e a do AQLQ foi de 3,4 (IQ 2,5-4,7), mostrando mau controle e pior qualidade de vida, respectivamente, com diferença estatisticamente significativa quando comparados

Tabela 1. Características sociodemográficas, clínicas, funcionais e laboratoriais dos pacientes com asma grave pelos critérios da ERS/ATS 2014 (AG-ERS/ATS) em comparação com o grupo sem AG-ERS/ATS*.

Características	Com AG-ERS/ATS n = 88	Sem AG-ERS/ATS n = 385	valor p
Gênero feminino - n (%)	77(87)	303 (78)	0,61 ^Y
Idade/anos - Md (IQ)	53 (45-62)	51 (42-61)	0,21 ^T
Início dos sintomas de asma ≥ 18 anos - n (%)	39(44)	137 (35)	0,12 ^Y
Idade do início dos sintomas (anos) Md (IQ)	9 (1-25)	10 (2-25)	0,73 ^T
Tabagismo atual - n (%)	0	5 (1)	0,53 ^Ω
Obesidade (IMC ≥ 30 kg/m ²) - n (%)	43 (48)	140(36)	0,03 ^Y
IMC kg/m ² - Md (IQ)	29 (26-34)	28 (24-31)	0,01 ^T
Sintomas de DRGE - n (%)	73(83)	252 (65)	<0,01 ^Y
QS DRGE* em escores - Md (IQ)	9 (4-15)	7 (1-12)	0,01 ^T
Sintomas de rinite crônica - n (%)	87(99)	359 (93)	0,04 ^Y
Uso de beclometasona - n (%)	78(88)	111(28)	<0,01 ^Y
Uso de budesonida - n (%)	88(69)	299(77)	0,26 ^Y
Uso de fluticasona - n (%)	17(19)	67(17)	0,67 ^Y
Uso de formoterol - n (%)	69(78)	301(78)	0,14 ^Y
Uso de salmeterol - n (%)	17(19)	68(17)	0,71 ^Y
Adesão ao tratamento (registros da farmácia) - n (%)	50(57) [#]	178(46) ^{##}	0,07 ^Y
Adesão ao tratamento (autorrelato) - n (%)	68(77)	310(80) ^{###}	0,46 ^Y
VEF ₁ pós-BD < 60% - n (%)	41(46) [#]	163(42)	0,46 ^Y
VEF ₁ pós-BD L - Md (IQ)	1,7(1,3-2,0)	1,8(1,4-2,3)	0,32 ^T
VEF ₁ pós-BD % predito - Md (IQ)	67(55-80)	69 (58-81)	0,22 ^T
Neutrófilos % - Md (IQ)	58(51- 65)	55(48-61) [⊥]	<0,01 ^T
Neutrófilos células/mm ³ - Md (IQ)	3988(2958-5191)	3481(2409-4548) [⊥]	<0,01 ^T
Eosinófilos % - Md (IQ)	3 (1-5)	4(3-7) [⊥]	<0,01 ^T
Eosinófilos células/mm ³ - Md (IQ)	209(116-321)	258(154-403) [⊥]	0,01 ^T
Eosinófilos > 260 células/mm ³	32 (36) [⊥]	189(49) [⊥]	0,02 ^Y
IgE UI/ml - Md (IQ)	276 (117-423)	346 (149-517)	0,10 ^T
Teste cutâneo positivo - n (%)	52 (69) ^{⊥⊥}	224 (63) ^{⊥⊥⊥}	0,34 ^Y

*Valores expressos em n (%) para variáveis categóricas e mediana (Md)/intervalo interquartil (IQ) para variáveis contínuas; ^YQui-quadrado; ^ΩTeste Exato de Fisher; ^TTeste de Mann-Withney; *QS DRGE: Questionário de gravidade de sintomas de Doença do Refluxo Gastroesofágico; [#]n: 87 pacientes; ^{##}n: 380 pacientes; ^{###}n: 384 pacientes; [⊥]n: 381 pacientes; ^{⊥⊥}n: 75 pacientes; ^{⊥⊥⊥}n: 352 pacientes. n (%): número de casos em valores absolutos e percentual; p: probabilidade de significância.

Tabela 2. Modelo de análise de regressão logística multivariada para a avaliação de possíveis fatores associados à asma grave pelos critérios da ERS/ATS 2014 (AG-ERS/ATS).

Variável	Efeito bruto (OR; IC95%)	Efeito ajustado* (OR; IC95%)
Gênero feminino	1,89 (0,96-3,73)	1,41 (0,71-2,59)
Idade em anos		1,00 (0,98-1,02)
Início dos sintomas de asma ≥ 18 anos	1,44 (0,90-2,3)	1,50 (0,89-2,52)
Obesidade*	1,67 (1,05-2,67)	1,46 (0,89-2,39)
Sintomas de DRGE	2,57 (1,42-4,65)	2,28 (1,22-4,23)
Sintomas de rinite	6,30 (0,84-47,7)	4,55 (0,58-35,4)
Eosinófilos > 260 células/mm ³	0,58 (0,36-0,94)	0,58 (0,35-0,96)

*IMC ≥ 30 (OMS). ERS: European Respiratory Society; ATS: American Thoracic Society; AG: Asma Grave; OR: Odds Ratio; IC95%: Intervalo de Confiança de 95%; DRGE: Doença do Refluxo Gastroesofágico.

Tabela 3. Comparação entre a proporção de pacientes com exacerbações no último ano de acordo com a presença ou ausência de asma grave conforme a classificação da ATS/ERS 2014 (AG-ERS/ATS).⁽¹²⁾

Característica	AG-ERS/ATS		valor p	RP (IC95%)
	Sim n = 88	Não n = 385		
Visitas a serviço de emergência n (%)	35 (39)	104 (27)	<0,01 ^Y	1,59 (1,09-2,32)
Uso de corticoide oral n (%)	68 (77)	198 (51)	0,01 ^Y	3,85 (2,40-6,16)
História de internação n (%)	6 (6)	16 (4)	<0,28 ^Y	1,50 (0,74-3,05)

Valores expressos em n (%). n (%): número de casos em valores absolutos e percentual; p: probabilidade de significância; RP (IC95%): Razão de Prevalência com Intervalo de Confiança de 95%. ^YTeste do Qui-quadrado.

Tabela 4. Avaliação do controle dos sintomas de asma entre os pacientes com asma grave conforme a classificação da ERS/ATS 2014 (AG-ERS/ATS) e comparação com os pacientes sem AG-ERS/ATS.⁽¹²⁾

Características	AG-ERS/ATS	AG-ERS/ATS	p valor
	Sim n = 88	Não n = 385	
Escore de ACQ-6 - Md (IQ)	1,5 (0,8-2,3)	0,8 (0,3-1,6)	<0,01 ^T
Escore de AQLQ - Md (IQ)	3,4 (2,5-4,7)	4, 6 (3,5-5,6)	<0,01 ^T
Nível de controle da GINA - n (%)			<0,01 ^Y
Controlados	24 (29)	184 (47)	
Parcialmente controlados	35 (39)	136 (35)	
Não controlados	29(32)	65 (16)	

Valores expressos em Md (IQ); mediana e intervalo interquartilico. n (%). n (%): número de casos em valores absolutos e percentual; p: probabilidade de significância; ACQ-6: Asthma Control Questionnaire; AQLQ: Asthma Quality of Life Questionnaire; GINA: Global Initiative for Asthma; ERS: European Respiratory Society; ATS: American Thoracic Society; AG: Asma Grave. ^TTeste do Qui-quadrado; ^YTeste de Mann-Withney.

aos escores dos pacientes sem asma grave. Pela classificação categórica da GINA, 24 (27%) pacientes estavam controlados, 35 (39%) estavam parcialmente controlados e 29 (32%) estavam não controlados (Tabela 4).

DISCUSSÃO

Em nosso estudo a proporção de AG-ERS/ATS foi maior do que a apresentada na literatura em geral, em amostras de serviços especializados. Esse resultado se justifica por se tratar de pacientes acompanhados em ambulatório específico para asma grave. Para serem admitidos no programa no passado, deveriam, inicialmente, preencher os critérios de gravidade vigentes na época, a partir de 2003, e foram reclassificados segundo critérios mais atuais de gravidade, a partir de 2015.

Nenhum paciente se declarou fumante. O tabagismo é uma condição de exclusão para dispensação do formoterol + budesonida, de acordo com portaria do Ministério da Saúde. É possível que alguns pacientes tenham omitido essa informação durante a entrevista. Alguns trabalhos que utilizaram medidas indiretas de tabagismo, como cotinina urinária, evidenciaram omissão do hábito de fumar entre pacientes asmáticos. Em um estudo realizado com 1.341 indivíduos em Salvador (BA), incluindo a amostra avaliada no presente estudo, Pinheiro et al.⁽²⁶⁾ observaram níveis elevados de cotinina urinária entre alguns não fumantes autodeclarados e tabagistas progressos, especialmente em pacientes com asma grave. Stelmach et al.⁽²⁷⁾ verificaram 38% de omissão entre pacientes asmáticos e portadores de DPOC em um estudo conduzido em um ambulatório de referência em São Paulo.

Quanto ao tratamento, os pacientes recebem gratuitamente os medicamentos que constam da Rename e/ou da lista de componentes especializados da Secretaria de Saúde do Estado da Bahia, padronizadas pelo SUS. A discrepância entre a adesão declarada e obtida pela farmácia se explica, em parte, pelo desabastecimento das farmácias da rede pública ocorrido em alguns períodos ao longo do estudo principal,

fazendo que os pacientes precisassem adquiri-los com recursos próprios. Considerando o autorrelato, nossos índices são superiores aos descritos na literatura.⁽²⁸⁾ A proporção extremamente baixa de erros na técnica inalatória resulta da abordagem multiprofissional e da educação continuada aplicada aos pacientes acompanhados no ProAR.

Quanto às comorbidades, os pacientes com AG-ERS/ATS estudados apresentaram mais obesidade, sintomas de DRGE e rinite quando comparados àqueles sem asma grave (Tabela 1).

A proporção de pacientes obesos neste estudo foi elevada, sobretudo no grupo com asma grave. Estudos mostram prevalência maior de asma entre obesos,⁽²⁹⁾ que tendem a ter pior controle e mais comprometimento da função pulmonar.⁽³⁰⁾ Heaney et al.⁽³¹⁾ observaram a mediana de IMC semelhante à de nosso estudo em pacientes com asma refratária, em um estudo multicêntrico no Reino Unido. Vários mecanismos fisiopatológicos foram propostos para justificar essa associação,⁽³²⁾ mas a relação causal ainda não foi claramente estabelecida.

Sintomas de DRGE foram mais frequentes em pacientes com AG-ERS/ATS, assim como a mediana de escores do questionário QS-DRGE. Ademais, a associação entre asma grave e sintomas de DRGE foi encontrada tanto na análise bruta quanto na ajustada. A prevalência de DRGE na população em geral varia entre 8% e 33%⁽³³⁾ e nos asmáticos ultrapassa 50%.⁽³⁴⁾ A "teoria do refluxo e reflexo"⁽³⁵⁾ propõe que tanto o refluxo leva à asma quanto a asma leva ao refluxo. Embora o atual estudo tenha sido baseado em autorrelato, utilizou-se o questionário validado QS-DRGE,⁽²⁴⁾ o que elevou a confiabilidade dessa informação.

Nossos resultados corroboram também a hipótese da "doença da via aérea única"⁽³⁶⁾. O estudo multicêntrico norte-americano TENOR II identificou rinite alérgica como a comorbidade mais frequente entre pacientes com asma grave/difícil tratamento.⁽³⁷⁾

A relação inversa entre a contagem de eosinófilos > 260 células/mm³ e mais gravidade da asma pode ser explicada pelo perfil da nossa amostra. Por definição,

AG-ERS/ATS inclui a necessidade de altas doses de corticosteroides, que sabidamente induzem apoptose dos eosinófilos e inibem a apoptose dos neutrófilos.⁽³⁸⁾ Ortega et al.⁽³⁹⁾ observaram, em um estudo de vida real, decréscimo na contagem de eosinófilos no sangue após o uso de corticosteroide em pacientes com asma grave ou persistente. Além disso, nossa amostra é formada, em sua maioria, por mulheres e, em grande parte, obesas, fenótipo que pode estar associado ao perfil não TH2. Ademais, sabe-se que pacientes com asma eosinofílica tendem a responder melhor a corticosteroides, o que não os qualificaria, em geral, para os critérios de AG-ERS/ATS. É importante destacar o estudo de Lima-Matos et al.,⁽¹³⁾ que constatou associação entre número de eosinófilos no sangue ≥ 260 células/mm³, falta de controle e mais gravidade da asma. Os autores avaliaram uma população proveniente do mesmo centro de referência e incluíram a amostra de pacientes com asma grave utilizada em nosso estudo. Foram incluídos pacientes sem asma, com asma leve a moderada e asma

grave e, nesse último grupo, foram utilizados critérios prévios de gravidade que estão incluídos na proposta de uniformização apresentada à OMS.⁽¹¹⁾ A diferença entre os resultados dos dois estudos reflete o quanto a escolha do critério de gravidade pode influenciar na identificação de grupos com características clínicas distintas.

Pacientes com AG-ERS/ATS apresentaram também mais visitas a serviços de emergência, pior controle e qualidade de vida. Nossos resultados estão dentro do esperado e concordam com estudos similares.⁽⁴⁰⁾

Ao reavaliar 473 pacientes classificados como tendo asma grave, conforme critérios prévios, o presente estudo verificou que apenas 88 (18%) pacientes se enquadravam na categoria asma grave segundo a classificação ERS/ATS de 2014. Sintomas de refluxo gastroesofágico foram associados a AG-ERS/ATS e contagem de eosinófilos > 260 células/mm³, ao contrário, esteve inversamente associada a AG-ERS/ATS.

REFERÊNCIAS

- Hekking PW, Wener RR, Amelink M, Zwiderman AH, Bouvy ML, Bel EH. The prevalence of severe refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(4):896-902. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2014.08.042>. PMID:25441637.
- O'Neill S, Sweeney J, Patterson CC, Menzies-Gow A, Niven R, Mansur AH, et al. The coast of treating severe refractory asthma in the UK: an economic analysis from British Thoracic Society Difficult Asthma Registry. *Thorax*. 2015;70(4):376-8. <http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2013-204114>. PMID:24917087.
- Franco R, Santos AC, Nascimento HF, Souza-Machado C, Ponte E, Souza-Machado A, et al. Cost-effectiveness analysis of a state funded programme for control of severe asthma. *BMC Public Health*. 2007;7(1):82. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2458-7-82>. PMID:17509137.
- Teague WG, Phillips BR, Fahy JV, Wenzel SE, Fitzpatrick AM, Moore WC, et al. Baseline Features of the Severe Asthma Research Program (SARP III) Cohort: differences with Age. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(2):545-54. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaip.2017.05.032>. PMID:28866107.
- Shaw DE, Sousa AR, Fowler SJ, Fleming LJ, Roberts G, Corfield J, et al. Clinical and inflammatory characteristics of the European U-BIOPRED adult severe asthma cohort. *Eur Respir J*. 2015;46(5):1308-21. <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.00779-2015>. PMID:26357963.
- Pereira ED, Cavalcante AG, Pereira EN, Lucas P, Holanda MA. Controle da asma e qualidade de vida em pacientes com asma moderada ou grave. *J Bras Pneumol*. 2011;37(6):705-11. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132011000600002>. PMID:22241026.
- Athanazio R, Carvalho-Pinto R, Fernandes FL, Rached S, Rabe K, Cukier A, et al. Can severe asthmatic patients achieve asthma control? A systematic approach in patients with difficult to control asthma followed in a specialized clinic. *BMC Pulm Med*. 2016;16(1):153. <http://dx.doi.org/10.1186/s12890-016-0314-1>. PMID:27852260.
- Andrade WCC, Lasmar LMLBF, Ricci CAT, Camargos PAM, Cruz AA. Phenotypes of severe asthma among children and adolescents in Brazil: a prospective study. *BMC Pulm Med*. 2015;15(1):36. <http://dx.doi.org/10.1186/s12890-015-0029-8>. PMID:25912047.
- Rodrigues AM, Roncada C, Santos G, Heinzmann-Filho JP, Souza RG, Vargas MHM, et al. Clinical characteristics of children and adolescents with severe therapy-resistant asthma in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2015;41(4):343-50. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132015000004462>. PMID:26398754.
- Kuschnir FC, Felix MMR, Kuschnir MCC, Bloch KV, Azevedo E, Solé D. LedoAJ. Severe asthma is associated with metabolic syndrome in Brazilian adolescents. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(5):1947-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2018.01.026>. PMID:29427644.
- Bousquet J, Mantzouranis E, Cruz A, Ait-Khaled N, Baena-Cagnani CE, Bleecker ER, et al. Uniform definition of asthma severity, control, and exacerbations: document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(5):926-38. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2010.07.019>. PMID:20926125.
- Cruz AA, Souza-Machado A, Franco R, Souza-Machado C, Ponte EV, Santos PM, et al. The impact of a program for control of asthma in a low-income setting. *World Allergy Organ J*. 2010;3(4):167-74. <http://dx.doi.org/10.1097/WOX.0b013e3181dc3383>. PMID:23268428.
- Lima-Matos A, Ponte EV, Jesus JPV, Almeida PCA, Lima VB, Kwon N, et al. Eosinophilic asthma, according to a blood eosinophilic criterion, is associated with disease severity and lack of control among underprivileged urban Brazilians. *Respir Med*. 2018;145:95-100. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2018.10.025>. PMID:30509723.
- Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J*. 2014;43(2):343-73. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00202013>. PMID:24337046.
- NAEPP: National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3 (EPR-3): guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma-Summary Report 2007. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(5, Suppl.):S94-138. PMID:17983880. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2007.09.029>
- GINA: Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Fontana, WI; 2002.
- WHO: World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 2000;894:i-xii, 1-253. PMID:11234459.
- Bousquet J, Heinzlering L, Bachert C, Papadopoulos NG, Bousquet PJ, Burney PG, et al. Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens. *Allergy*. 2012;67(1):18-24. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.2011.02728.x>. PMID:22050279.
- ATS: American Thoracic Society. Standardization of Spirometry, 1994 Update. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152(3):1107-36. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.152.3.7663792>. PMID:7663792.
- 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.
- Zhang XY, Simpson JL, Powell H, Yang IA, Upham JW, Reynolds PN, et al. Full blood count parameters for the detection of asthma inflammatory phenotypes. *Clin Exp Allergy*. 2014;44(9):1137-45. <http://dx.doi.org/10.1111/cea.12345>. PMID:24849076.
- Leite M, Ponte EV, Petroni J, D'Oliveira Júnior A, Pizzichini E, Cruz AA. Avaliação do questionário de controle da asma validado para uso no Brasil. *J Bras Pneumol*. 2008;34(10):756-63. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132008001000002>. PMID:19009207.
- Silva LMC, Silva LCC. Validação do questionário de qualidade de vida em asma (Juniper) para o português brasileiro. *Rev Assoc Med Rio Grande do Sul*. 2007;51(1):31-7.
- Fornari F, Gruber AC, Lopes AB, Cecchetti D, Barros SG. Questionário de sintomas na doença do refluxo gastroesofágico. *Arq Gastroenterol*.

- 2004;41(4):263-7. <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-28032004000400012>. PMID:15806272.
25. GINA: Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. NHLB/Who Report. 2014;63(7):932-8.
 26. Pinheiro GP, Souza-Machado C, Fernandes AGO, Mota RCL, Lima LL, Vasconcellos DS, et al. Tabagismo entre asmáticos: avaliação por autorrelato e dosagem de cotinina urinária. *J Bras Pneumol*. 2018;44(6):477-85. <http://dx.doi.org/10.1590/s1806-37562017000000018>. PMID:30304204.
 27. Stelmach R, Fernandes FL, Carvalho-Pinto RM, Athanazio RA, Rached SZ, Prado GF, et al. Comparison between objective measures of smoking and self-reported smoking status in patients with asthma or COPD: are our patients telling us the truth? *J Bras Pneumol*. 2015;41(2):124-32. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132015000004526>. PMID:25972966.
 28. Barnes CB, Ulrik CS. Asthma and adherence to inhaled corticosteroids: current status and future perspectives. *Respir Care*. 2015;60(3):455-68. <http://dx.doi.org/10.4187/respcare.03200>. PMID:25118311.
 29. Akinbami LJ, Fryar CD. Current asthma prevalence by weight status among adults: United States, 2001-2014 [Internet]. [cited 2017 Mar 13]. Atlanta: CDC; 2016. Available from: <https://www.cdc.gov/nchs/products/databriefs/db239.htm>
 30. Jesus JPV, Lima-Matos AS, Almeida PCA, Lima VB, Mello LM, Souza-Machado A, et al. Obesidade e asma: caracterização clínica laboratorial de uma associação frequente. *J Bras Pneumol*. 2018;44(3):207-12. <http://dx.doi.org/10.1590/s1806-37562017000000034>. PMID:30043887.
 31. Heaney LG, Brightling CE, Menzies-Gow A, Stevenson M, Niven RM. Refractory asthma in the UK: cross-sectional findings from a UK multicentre registry. *Thorax*. 2010;65(9):787-94. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2010.137414>. PMID:20805172.
 32. Peters U, Dixon AE, Forno E. Obesity and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(4):1169-79. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2018.02.004>. PMID:29627041.
 33. El-Serag HB, Sweet S, Winchester CC, Dent J. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut*. 2014;63(6):871-80. <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2012-304269>. PMID:23853213.
 34. Havemann BD, Henderson CA, El-Serag HB. The association between gastro-oesophageal reflux disease and asthma: a systematic review. *Gut*. 2007;56(12):1654-64. <http://dx.doi.org/10.1136/gut.2007.122465>. PMID:17682001.
 35. Ates F, Vaezi MF. Insight into the relationship between gastroesophageal reflux disease and asthma. *Gastroenterol Hepatol*. 2014;10(11):729-36. PMID:28435409.
 36. Giavina-Bianchi P, Aun MV, Takejima P, Kalil J, Agondi RC. United airway disease: current perspectives. *J Asthma Allergy*. 2016;2016:93-100. <http://dx.doi.org/10.2147/JAA.S81541>. PMID:27257389.
 37. Chipps BE, Haselkorn T, Paknis B, Ortiz B, Bleecker ER, Kianifard F, et al. More than a decade follow-up in patients with severe or difficult-to-treat asthma: the epidemiology and natural history of asthma: outcomes and Treatment Regimens (TENOR) II. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(5):1590-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2017.07.014>. PMID:28797732.
 38. Dunican EM, Fahy JV. Asthma and corticosteroids: time for a more precise approach to treatment. *Eur Respir J*. 2017;49(6):1701167. <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.01167-2017>. PMID:28663322.
 39. Ortega H, Llanos JP, Lafeuille MH, Duh MS, Germain G, Lejeune D, et al. Effects of systemic corticosteroids on blood eosinophil counts in asthma: real-world data. *J Asthma*. 2018;16:1-8. <http://dx.doi.org/10.1080/02770903.2018.1502301>. PMID:30130418.
 40. Suruki RY, Daugherty JB, Boudiaf N, Albers FC. The frequency of asthma exacerbations and healthcare utilization in patients with asthma from the UK and USA. *BMC Pulm Med*. 2017;17(1):74. <http://dx.doi.org/10.1186/s12890-017-0409-3>. PMID:28449686.



Avaliação do controle da asma entre diferentes medidas e avaliação da capacidade de exercício funcional em crianças e adolescentes com asma

Natasha Yumi Matsunaga^{1,2}, Caio de Oliveira², Livia Gianfrancesco^{1,2},
Marina Simões Oliveira^{1,2}, Maria Cristina Ribeiro dos Santos Simões²,
André Moreno Morcillo³, José Dirceu Ribeiro^{2,3},
Maria Angela Gonçalves de Oliveira Ribeiro^{2,3},
Ayléia Aparecida Dalbo Contrera Toro^{2,3}

1. Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, Universidade Estadual de Campinas, Campinas (SP) Brasil.
2. Laboratório de Fisiologia Pulmonar, Universidade Estadual de Campinas, Campinas (SP) Brasil.
3. Departamento de Pediatria, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas (SP) Brasil.

Recebido: 10 abril 2019.

Aprovado: 13 junho 2019.

Trabalho realizado no Ambulatório de Pediatria, Setor de Pneumologia Pediátrica Hospital das Clínicas, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas e no Laboratório de Fisiologia Pulmonar, Centro de Investigação em Pediatria, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas (SP) Brasil.

RESUMO

Objetivo: Avaliar a concordância entre as medidas de controle da asma e a capacidade de exercício funcional em crianças e adolescentes com asma não controlada e controlada. **Métodos:** Selecionamos crianças e adolescentes com asma de 7 a 17 anos, que foram atendidos no Ambulatório de Pneumologia Pediátrica da Universidade Estadual de Campinas. Todos os pacientes tiveram nível de controle da asma avaliado pelo questionário da *Global Initiative for Asthma* (GINAq), Teste de Controle da Asma (TCA), espirometria e teste de caminhada de seis minutos (TC6M). Os pacientes foram classificados como asma não controlada ou controlada em cada teste e a concordância entre as medidas foi avaliada pelas estatísticas do Kappa. A curva ROC foi calculada para o TC6M. O índice espirométrico da espirometria foi composto por FEV1, FEV1/FVC e FEF25-75%. Os resultados da espirometria e do TC6M foram comparados entre o grupo de asma não controlada e controlada pela GINAq. **Resultados:** Dos 138 sujeitos incluídos, 78 (56,5%) eram do sexo masculino com idade média de 11,00 (7-17) anos. O GINAq detectou 68,8% dos pacientes com asma não controlada. Foi observada concordância moderada ($p < 0,001$; $k = 0,56$) e alta especificidade (100%) entre o GINAq e o TCA. No TC6M, o ponto de corte de 82,03% da distância prevista possibilitou a distinção de pacientes com asma controlada e não controlada. O índice espirométrico apresentou 73,4% de sensibilidade com o GINAq. Foram observados resultados piores no TC6M em pacientes com asma não controlada. **Conclusões:** Este estudo destaca a importância de avaliar mais de uma medida para diferenciar o nível de controle da asma. O GINAq identificou mais pacientes com asma não controlada e apresentou concordância moderada com o TCA. O índice espirométrico foi associado à asma não controlada de acordo com o GINAq. O TC6M foi uma boa medida para distinguir pacientes com asma controlada e não controlada.

Descritores: Asma; Controle de asma; Espirometria; Teste de caminhada; Crianças.

INTRODUÇÃO

O controle da asma é definido pela medida em que as manifestações da asma são reduzidas, diminuídas ou eliminadas com tratamento.⁽¹⁾ Este é determinado pela associação entre fatores genéticos individuais, expressão fenotípica, tratamento adequado, adesão, técnica de inalação, resposta à terapia, controle ambiental, exposição a elementos desencadeantes, fatores psicossociais e socioeconômicos.⁽¹⁻³⁾

A avaliação do controle da asma é importante para orientar o tratamento e para fornecer informações sobre a progressão da doença. Subestimá-la representa um

risco para o aumento da morbidade e mortalidade de pacientes asmáticos.^(1,4,5) O nível de controle da asma pode ser avaliado pelo histórico de controle dos sintomas, analisando os riscos futuros de resultado adverso, exame físico e medição da função pulmonar.^(1,5)

Estudos têm analisado o controle da asma por meio de avaliação clínica convencional por pediatra, questionários padronizados, função pulmonar e marcadores inflamatórios para estabelecer a medida mais adequada para a avaliação da asma, mas existem divergências entre esses resultados.⁽⁵⁻⁸⁾ Além disso, não há estudos sobre a avaliação do controle da asma utilizando testes

Endereço para correspondência:

Ayléia Aparecida Dalbo Contrera Toro. Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, Cidade Universitária Zeferino Vaz, CEP 13083-887, Campinas, SP, Brasil.

Tel.: 55 19 3521-8983/55 19 3521-8958. E-mail: dalbotoro@terra.com.br

Apoio financeiro: Processo nº 2016/22102-8, Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP).

cardiorrespiratórios, como o teste de caminhada de seis minutos (TC6M) na faixa etária pediátrica, e que avaliem diferenças no TC6M entre grupos de controle de asma.

O objetivo deste estudo foi avaliar a concordância entre as medidas de controle da asma, como o GINAq, o TCA, a espirometria e o TC6M. Além disso, visamos comparar a função pulmonar e a capacidade de exercício funcional entre pacientes controlados e não controlados classificados pelo GINAq.

MÉTODOS

Participantes e protocolo de estudo

Trata-se de um estudo clínico prospectivo, observacional, transversal e analítico realizado no Laboratório de Fisiologia Pulmonar do Centro de Pesquisa Pediátrica da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp).

Selecionamos crianças e adolescentes de 7 a 17 anos com diagnóstico de asma, que foram atendidos no Ambulatório de Pneumologia Pediátrica da Unicamp. Os critérios de exclusão foram: pacientes que apresentavam comorbidades cardíacas, outras doenças respiratórias, limitações cognitivas ou motoras que poderiam comprometer seu desempenho em qualquer um dos exames, assim como aqueles cuja asma tinha piorado no dia do teste ou os que não puderam realizar todos os testes no mesmo dia.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Escola de Ciências Médicas da Unicamp (Parecer nº 438.481/2013). Os pais ou responsáveis legais de todas as crianças e adolescentes deram consentimento por escrito.

Medidas de controle da asma

Neste estudo, o controle da asma foi avaliado por meio do questionário *Global Initiative for Asthma* (GINAq), o Teste de Controle de Asma (TCA), a espirometria e o teste de caminhada de seis minutos (TC6M).

Etapa 1: O GINAq é feito por especialistas de renome internacional para avaliar o controle da asma com base no histórico do controle de sintomas.⁽⁴⁾ Neste questionário, os asmáticos devem responder quatro perguntas sobre as últimas quatro semanas: a) presença de sintoma de asma diurna mais de duas vezes por semana; b) presença de alguma noite acordado devido à asma; c) necessidade de uso de medicação para alívio de sintomas de asma mais de duas vezes por semana; d) presença de qualquer limitação de atividade devido à asma.⁽⁴⁾ Neste estudo, os pacientes foram classificados com asma controlada se responderam "não" a todas as perguntas e asma não controlada quando responderam "sim" a pelo menos uma pergunta.⁽⁹⁾

Etapa 2: O TCA consiste em cinco questões relativas aos sintomas diurnos e noturnos, à presença de limitação de atividade, à necessidade de uso de medicação de alívio e autoavaliação do controle da asma nas últimas quatro semanas.^(10,11) A pontuação

final varia de 5 a 25 pontos. Pacientes com 20 pontos ou mais foram classificados com asma controlada e escores de até 19 pontos foram considerados como asma não controlada.⁽¹⁰⁾

Etapa 3: A espirometria foi realizada com o modelo espirômetro CPFS/D (Medical Graphics Corporation, St. Paul, MN, USA) de acordo com as recomendações da *European Respiratory Society* (ERS) e da *American Thoracic Society* (ATS).⁽¹¹⁾ Os parâmetros foram expressos como uma porcentagem dos valores de referência previstos e foram avaliados antes e depois de usar quatro jatos de 100 mcg cada um de salbutamol.⁽¹²⁾

Para a espirometria, os pacientes eram considerados como asma controlada se apresentassem: a) índice Tiffeneau (FEV1/FVC) >0,8 em adolescentes com 12 anos ou mais e >0,9 em crianças de 7 a 11 anos; b) volume expiratório forçado no primeiro segundo (FEV1) pré-broncodilatador ≥80% do previsto; c) aumento do FEV1 pós-broncodilatador <12% e 200 mL da linha de base em adolescentes com 12 anos ou mais e <12% em crianças de 7 a 11 anos; d) fluxo expiratório forçado entre 25% e 75% da Capacidade Vital Forçada (FEF25-75%) pré-broncodilatador >70% do previsto; e) um aumento sobre FEF25-75% pós-broncodilatador <30%;^(1,13,14) f) índice espirométrico normal, que é criado a partir dos parâmetros FEV1, FEV1/FVC e FEF25-75% com relação à interpretação de acordo com critérios mencionados anteriormente. No índice espirométrico, o paciente foi classificado com asma não controlada se apresentasse um parâmetro alterado na espirometria.

Se o paciente não atingia nenhum dos parâmetros de "a" a "f", ele era classificado com asma não controlada. A classificação em asma controlada e não controlada foi feita em cada um dos parâmetros de espirometria. Os parâmetros espirométricos também foram comparados entre os grupos de asma não controlada e controlada classificadas pelo GINAq.

Teste de Caminhada de Seis Minutos (TC6M)

O TC6M é um teste submáximo realizado de acordo com recomendações da *American Thoracic Society* (ATS).⁽¹⁵⁾ O paciente foi convidado a andar o mais longe possível em um piso plano, sem correr, durante 6 minutos.

Foram medidos parâmetros cardiorrespiratórios como frequência cardíaca, frequência respiratória, pressão arterial sistêmica, saturação de oxigênio e escala Borg para dispneia e fadiga geral na linha de base e imediatamente após o teste.⁽¹⁵⁾ Durante o teste, foram utilizadas frases padrão de encorajamento e foram avaliadas a frequência cardíaca, a saturação de oxigênio e a escala Borg para dispneia, assim como a fadiga geral aos 2, 4 e 6 minutos.⁽¹⁵⁾ O TC6M era imediatamente interrompido se o paciente apresentasse dor no peito, dispneia intolerável, câibras nas pernas, vertigem, sudorese ou aparência pálida ou cinzenta.⁽¹⁵⁾

Para analisar os parâmetros cardiorrespiratórios em TC6M, calculamos a variação entre os valores

pós-teste e pré-teste. A distância total caminhada e o percentual da distância prevista foram calculados em metros, utilizando fórmulas de referência para a população brasileira.^(16,17)

Os pacientes foram considerados com asma controlada quando: a) completaram e concluíram o teste independentemente da distância caminhada; b) apresentaram valores percentuais de distância prevista acima do ponto de corte estabelecido pela curva ROC. Caso contrário, o paciente foi classificado com asma não controlada. A classificação da asma controlada e não controlada foi feita em ambos os itens do TC6M.

As variáveis do TC6M também foram comparadas entre os grupos de asma não controlada e controlada classificadas pelo GINAq.

Análise estatística

Os dados foram processados com o *Statistical Package for Social Sciences* para Windows, versão 16.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA).

As variáveis categóricas foram apresentadas de forma descritiva e as diferenças foram analisadas por meio do teste Qui-quadrado.

Para calcular o ponto de corte no TC6M e classificar a asma em não controlada e controlada, usamos a classificação pelo GINAq e criamos a curva ROC no programa MedCalc, e o melhor valor foi definido pelo índice Youden.

O resultado de cada teste foi codificado como asma não controlada (1) ou controlada (2). A concordância entre as medidas foi avaliada pelas estatísticas de *cross-tabulation* e kappa (baixa concordância $\leq 0,4$; concordância moderada entre 0,4 e 0,75; concordância excelente $\geq 0,75$).⁽¹⁸⁾

O GINAq foi considerado o teste padrão-ouro e doença quando o paciente foi classificado como asma não controlada. Foram calculados a sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivos e negativos e precisão com as outras medidas com o programa Openepi versão 3 - Teste diagnóstico.

Para comparar as distribuições das variáveis quantitativas não paramétricas entre os dois grupos,

utilizou-se o teste Mann-Whitney. Em todos os casos, o nível de significância foi fixado em 5%.

RESULTADOS

Avaliamos todos os pacientes com asma que foram acompanhados em nosso Ambulatório durante o período de estudo. Dos 261 pacientes selecionados com base nos critérios de inclusão, 21 foram excluídos por presença de comorbidades cardíacas, 63 foram excluídos por apresentarem outras doenças respiratórias, 14 foram excluídos por limitações cognitivas, 3 foram excluídos por limitações motoras, 9 foram excluídos por imunodeficiência, 3 foram excluídos pela presença de histórico de anafilaxia e 10 não quiseram participar deste estudo.

Das 138 crianças e adolescentes incluídos, 78 (56,5%) eram do sexo masculino com idade média de 11 (7 a 17) anos. Por meio do GINAq, 43 (31,2%) crianças e adolescentes foram classificados com asma controlada e 95 (68,8%) com asma não controlada. A Tabela 1 apresenta a comparação das características gerais de pacientes asmáticos não controlados e controlados.

No TC6M, o melhor ponto de corte para a distinção de pacientes com asma controlada e não controlada, utilizando a distância prevista, foi de 82,03%, com 52% de sensibilidade e 72,1% de especificidade (Figura 1).

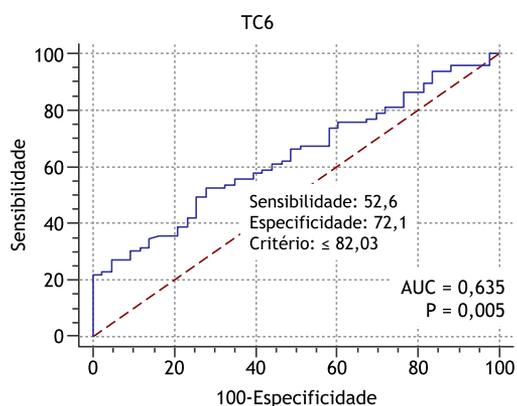


Figura 1. Curva Roc e ponto de corte de asma controlada e não controlada utilizando o percentual da distância prevista no TC6M.

Tabela 1. Características gerais de crianças e adolescentes asmáticos deste estudo.

Variável	Asma não controlada pelo GINAq	Asma controlada pelo GINAq	p
Características demográficas			
Gênero masculino	55 (70,5)	23 (29,5)	0,629*
Raça caucasiana	48 (75,0)	16 (25,0)	0,223*
Características antropométricas			
Idade (anos)	10 (7-17)	11 (7-17)	0,256**
Peso (kg)	38,3 (20,9-91,6)	40,65 (22,3-79,3)	0,168**
Altura (m)	1,42 (1,19-1,72)	1,44 (1,20-1,71)	0,346**
IMC	19,39 (13,6-35,96)	18,87 (15,04-33,64)	0,279**

GINAq: Global Initiative for Asthma questionnaire; kg: quilogramas; m: metros; IMC: índice de massa corporal; $p \leq 0,005$. Teste estatístico: *Teste Qui-quadrado; **Teste de Mann-Whitney.

O GINAq identificou mais pacientes com asma não controlada (68,8%). Em contrapartida, o TC6M, analisado quando os pacientes terminaram o teste, foi a medida que detectou o menor número de pacientes com asma não controlada, com 13% dos casos.

A Tabela 2 apresenta o número e percentual de casos com asma não controlada e controlada com base nos pontos de corte descritos na seção "Métodos", como o GINAq, o TCA, a espirometria e o TC6M.

Todos os testes foram comparados entre si e a Tabela 3 apresenta a proporção de concordância expressa pela estatística k. Observou-se uma concordância moderada entre o GINAq e o TCA ($p < 0,001$; $k = 0,56$),

Tabela 2. Número de casos com asma não controlada e controlada entre as diferentes medidas em crianças e adolescentes.

	Asma não controlada N (%)	Asma controlada N (%)
GINAq	95 (68,8)	43 (31,2)
TCA	64 (46,4)	74 (53,6)
FEV1/FVC	84 (60,9)	54 (39,1)
FEV1%	53 (38,4)	85 (61,6)
FEV1 BD	53 (38,4)	85 (61,6)
FEF25-75%	65 (47,1)	73 (52,9)
FEF25-75% BD	70 (50,7)	68 (49,3)
Índice espirométrico	94 (68,1)	44 (31,9)
TC6M concluído	18 (13,0)	120 (86,9)
Curva ROC %TC6M	61 (44,2)	77 (55,8)

N: Número de casos; %: percentual de casos; GINAq: *Global Initiative for Asthma questionnaire*; TCA: Teste de Controle de Asma; FEV1/FVC: Índice Tiffenau; FEV1%: Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo pré-broncodilatador; FEV1 BD: Aumento em FEV1 pós-broncodilatador; FEF25-75%: fluxo expiratório forçado entre 25% e 75% da capacidade vital forçada pré-broncodilatador; FEF25-75% BD: Aumento no FEF25-75% pósbroncodilatador; Índice espirométrico: composto por VEF1, VEF1/FVC e FEF25-75%; TC6M concluído: Teste de caminhada de seis minutos completo independentemente da distância caminhada; Curva ROC %TC6M: classificação com base nos valores da curva ROC do percentual da distância prevista percorrida no TC6M.

ambas medidas baseadas no histórico de sintomas, e houve baixa concordância entre o GINAq e as duas medidas do TC6M. O índice espirométrico não mostrou nenhuma concordância com outras medidas de controle da asma. A maioria dos parâmetros espirométricos apresentaram concordância moderada entre seus próprios parâmetros.

Considerando o GINAq como teste padrão-ouro, a sensibilidade, a especificidade, os valores preditivos positivos e negativos e a precisão foram calculados com TCA, parâmetros espirométricos e TC6M (Tabela 4).

Ao analisar GINAq e TCA, que apresentaram concordância moderada na estatística kappa, observamos 100% de especificidade e valor preditivo positivo. Todos os pacientes classificados como asma não controlada no TCA foram classificados como asma não controlada no GINAq.

O índice espirométrico apresentou maior sensibilidade (72,6%) com o GINAq. De todos os pacientes que apresentaram índice espirométrico alterado, 73,4% foram classificados com asma não controlada pelo GINAq. O TC6M completo apresentou 100% de especificidade com a GINAq. No TC6M, 18 pacientes não completaram o teste e todos esses casos foram classificados como asma não controlada pelo GINAq (Tabela 4).

Em relação ao controle da asma avaliado pelo GINAq e o TC6M, observamos um aumento estatisticamente significativo da dispneia avaliada pela escala Borg em pacientes com asma não controlada após o teste ($p = 0,001$). Além disso, pacientes com asma não controlada apresentaram menor distância caminhada ($p = 0,001$) e percentual da distância prevista ($p = 0,014$) quando comparado com crianças e adolescentes com asma controlada. Não foram observadas diferenças entre parâmetros espirométricos e grupos de controle da asma.

As medidas do TC6M e a variação de parâmetros cardiorrespiratórios entre parâmetros de linha de base e pós-teste e os parâmetros espirométricos são apresentados na Tabela 5.

Tabela 3. Proporção de concordância, expressa por estatística k, para as diferentes medidas de controle da asma em crianças e adolescentes.

	TCA	Índice espirométrico	TC6M completo	Curva ROC % TC6M
GINA	k= 0,563	k= 0,144	k= 0,127	k= 0,67
	p<0,001	p= 0,091	p= 0,002	p= 0,026
	TCA	k= 0,096	k= 0,234	k= 0,196
		p= 0,212	p<0,001	p= 0,021
		Índice espirométrico	k= 0,017	k= 0,015
			p= 0,689	p= 0,839
			TC6M completo	k= 0,318
				p<0,001

GINA: *Global Initiative for Asthma questionnaire*; TCA: Teste de Controle de Asma; Índice espirométrico: composto por VEF1, VEF1/FVC e FEF25-75%; TC6M completo: Teste de caminhada de seis minutos, completo independentemente da distância caminhada; Curva ROC % TC6M: classificação com base nos valores da curva ROC do percentual da distância prevista percorrida no TC6M.

Tabela 4. Sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivos e negativos e precisão entre questionário GINA (GINAq) e outras medidas de controle da asma.

	Sensibilidade	Especificidade	VP Positivos	VP Negativos	Precisão
TCA	67,4%	100%	100%	58,1%	77,5%
FEV1/FVC	66,3%	51,2%	75,0%	40,7%	61,6%
FEV1%	36,8%	58,1%	66,0%	29,4%	43,5%
FEV1 BD	38,9%	62,8%	69,8%	31,8%	46,4%
FEF25-75%	49,5%	58,1%	72,3%	34,2%	52,2%
FEF25-75% BD	51,6%	51,2%	70,0%	32,3%	51,4%
Índice espirométrico	72,6%	41,9%	73,4%	40,9%	63,0%
TC6M concluído	18,9%	100%	100%	35,8%	44,2%
Curva ROC% TC6M	50,5%	69,8%	78,7%	39,0%	56,5%

VP: Valores previstos; GINAq: *Global Initiative for Asthma questionnaire*; TCA: Teste de Controle de Asma; FEV1/FVC: Índice de Tiffenau; FEV1%: Volume expiratório forçado no primeiro segundo pré-broncodilatador; Aumento do FEV1 BD: Aumento em FEV1 pós-broncodilatador; FEF25-75%: Fluxo expiratório forçado entre 25% e 75% da capacidade vital forçada pré-broncodilatador; Aumento FEF25-75% BD: Aumento no FEF25-75% pós broncodilatador; Índice espirométrico: composto por VEF1, VEF1/FVC e FEF25-75%; TC6M concluído: Teste de caminhada de seis minutos completo, independentemente da distância caminhada; Curva ROC %TC6M: classificação com base nos valores da curva ROC do percentual da distância prevista percorrida no TC6M.

Tabela 5. Comparação dos resultados do TC6M e dos parâmetros espirométricos entre grupos de asma não controlada e controlada pelo questionário GINA.

Variável	Asma não controlada pelo GINAq	Asma controlada pelo GINAq	p
TC6M			
Distância total percorrida (m)	481,0 (40,0 - 625,8)	520,0 (362,7 - 700,0)	0,001
Distância prevista (%)	81,6 (7,0 - 106,1)	85,5 (65,5 - 107,2)	0,014
Δ Frequência cardíaca	45 (9 - 92)	36 (4 - 121)	0,517
Δ Frequência respiratória	5 (-8 - +19)	3 (-7 - +17)	0,099
Δ Saturação de oxigênio	-2 (-15 - +2)	-1 (-6 - +1)	0,216
Δ Pressão arterial sistólica	5 (-10 - +26)	5 (-5 - +30)	0,732
Δ Pressão arterial diastólica	5 (-10 - +30)	5 (-10 - +30)	0,857
Δ Borg para dispneia	1 (-0,5 - +10)	0 (0 - 6)	0,001
Δ Borg para cansaço geral	0,5 (-0,5 - +8)	0 (0 - 8)	0,070
Parâmetros de espirometria			
FEV1/FVC	81 (49 - 100)	82 (59 - 96)	0,256
FEV1%	84 (45 - 116)	83 (60 - 112)	0,966
FEV1 BD	7 (-11 - +51)	7 (-19 - +51)	0,439
FEF25-75%	70 (20 - 131)	71 (27 - 124)	0,490
FEF25-75% BD	30 (-39 - +109)	29 (-46 - +72)	0,290

GINAq: *Global Initiative for Asthma questionnaire*; TC6M: Teste de caminhada de seis minutos; m: metros; Δ: Variação (valor final - valor de linha de base); FEV1/FVC: Índice de Tiffenau; FEV1%: Volume expiratório forçado no primeiro segundo pré-broncodilatador; Aumento do FEV1 BD: Aumento em FEV1 pós-broncodilatador; FEF25-75%: Fluxo expiratório forçado entre 25% e 75% da capacidade vital forçada pré-broncodilatador; Aumento FEF25-75% BD: Aumento no FEF25-75% pós-broncodilatador.

DISCUSSÃO

Todas as diretrizes de asma sugerem que o controle da asma deve ser avaliado sempre que possível, para verificar e orientar o manejo da doença e o tratamento adequado.^(1,19) No entanto, existem muitas medidas disponíveis para avaliar o controle da asma e cada uma delas analisa diferentes aspectos em relação ao paciente asmático. No presente estudo, avaliamos o histórico de sintomas pelo GINAq e o TCA, a função pulmonar por espirometria e a capacidade de exercício funcional pelo TC6M.

Assim como em outros estudos, usamos o GINAq como teste padrão-ouro.⁽²⁰⁾ Neste estudo, o GINAq

conseguiu identificar mais pacientes com asma não controlada e apresentou concordância moderada e 100% de especificidade com o TCA. Embora o GINAq use uma escala categórica para classificação e o TCA utilize a múltipla escolha, ambos os questionários são baseados no histórico de sintomas.^(1,21)

Assim como em nosso estudo, Koolen et al.⁽²²⁾ mostraram que o c-TCA ou TCA apresentou uma boa concordância com o GINAq em crianças e adolescentes e o uso de 19 como ponto de corte para o TCA resulta em 66% de sensibilidade e 100% de especificidade. Waibel et al.⁽⁷⁾ também verificaram uma concordância moderada entre o GINAq e c-TCA e concluíram que

o c-TCA era útil para monitorar crianças com asma. Em adultos com asma, Vermeulen et al.,⁽⁸⁾ estudaram cinco medidas de avaliação do controle da asma e encontraram concordância moderada entre o GINAq e o TCA, com maior percentual de pacientes com asma não controlada classificada pelo GINAq.

Em contrapartida, outros autores encontraram uma discordância significativa entre c-TCA e o GINAq e entre o c-TCA e a avaliação do pediatra.^(23,24) Eles concluíram que o uso de apenas uma medida para determinar o nível de controle da asma não parece ser consistente e preciso e que a avaliação do controle da asma deve incluir a análise dos sintomas e da função pulmonar.^(23,24)

A diretriz GINA enfatiza a importância do desenvolvimento de outras medidas de controle da asma para ajudar na prática clínica, na distinção dos níveis de controle de sintomas e no fornecimento de mais informações sobre o progresso da doença.^(1,25)

A avaliação por espirometria deve ser incluída na avaliação de crianças com asma pelo menos uma vez por ano para obter uma melhor medida sobre a função pulmonar e o controle e progressão da asma.^(1,11,13,25) Muitos autores corroboraram nossos resultados e relacionaram uma discordância entre o nível de controle da asma avaliado pelos sintomas e parâmetros espirométricos analisados individualmente.^(5,25,26) No entanto, verificou-se que o índice espirométrico apresentou maior sensibilidade com o GINAq, portanto, a presença de pelo menos uma alteração na espirometria está associada à classificação como asma não controlada pelo GINAq.

Salviano et al., avaliaram crianças e adolescentes asmáticos brasileiros e encontraram associação entre FEV1 e o nível de controle da asma segundo o GINAq, reforçando a importância da espirometria no acompanhamento clínico desses pacientes.⁽²⁷⁾ Alguns autores destacaram que o FEV1 deve ser usado como fator de risco para o pior resultado da asma, e a não inclusão da espirometria como uma medida do índice de controle da asma pode subestimar o risco futuro de agravamento.^(28,29)

Então, alguns estudos demonstraram que apesar das crianças asmáticas serem classificadas como controladas pelo GINAq ou pelo c-TCA, sua função pulmonar pode não ser normal e correm o risco de ter a função pulmonar anormal persistente ou reversibilidade das vias aéreas.^(25,26)

Encontramos uma concordância moderada entre parâmetros espirométricos como FEV1 e FEF25-75%. Green et al. também encontraram concordância ao comparar parâmetros espirométricos. No entanto, encontraram uma baixa concordância entre FEV1 e FEF25-75%5. Alguns autores mostraram que os valores alterados FEF25-75% estão associados a pior controle de asma, aumento da gravidade, exacerbações, morbidade e uso de corticosteroides sistêmicos.^(15,30,31) Em contrapartida, outro estudo relatou que FEF25-75% não é um bom parâmetro a ser utilizado na avaliação da espirometria em crianças e adultos.⁽³²⁾

Embora não existam recomendações nas diretrizes atuais sobre a utilidade da FEF 25- 75% para diagnóstico e manejo da asma, sugerimos o uso desse parâmetro em associação com FEV1 e FEV1/FVC na avaliação de crianças e adolescentes com asma, uma vez que pode fornecer informações importantes sobre mudanças e a presença de hiperresponsividade nas pequenas vias aéreas.^(14,33,34)

Para classificar pacientes com asma controlada e não controlada de acordo com a distância prevista no TC6M, precisamos calcular o ponto de corte, já que não há estudos com essas informações sobre crianças e adolescentes asmáticos. O ponto de corte de 82,03% foi capaz de diferenciar pacientes com asma controlada e não controlada.

Apesar de ser um teste simples e altamente aplicável, há poucos estudos que utilizam o TC6M em crianças e adolescentes com asma e nenhum deles associa esse teste e o nível de controle da asma.^(15,35-37) Em nosso estudo, indivíduos com asma não controlada apresentaram maior presença de dispneia, menor distância total percorrida e percentual da distância prevista no TC6M. Andrade et al., avaliaram o desempenho físico e as respostas cardiorrespiratórias em crianças asmáticas utilizando o TC6M e concluíram que a distância percorrida é significativamente menor do que os valores previstos para crianças saudáveis, o que é diretamente influenciado pelo estilo de vida sedentário.⁽³⁵⁾ Basso et al. compararam o desempenho físico no TC6M entre adolescentes asmáticos e saudáveis e verificaram que os adolescentes asmáticos apresentaram correlações positivas entre a distância caminhada e a duração da atividade intensa.⁽³⁶⁾ O estudo de Gonzalez-Dias et al., comparou crianças com e sem asma e não encontraram diferença significativa na distância percorrida entre os dois grupos.⁽³⁷⁾

O TC6M é um teste submáximo utilizado para avaliar a presença de dispneia e dessaturação durante a atividade física, avaliar a capacidade aeróbica para a prática de exercícios, verificar a resposta aos programas terapêuticos ou de reabilitação e analisar a avaliação da doença.⁽¹⁵⁾ Além disso, uma revisão que estudou o TC6M como ferramenta de avaliação do comprometimento pulmonar concluiu que a aplicação deste teste foi recomendada como exame complementar na avaliação de pacientes com doenças pulmonares e cardiovasculares.⁽³⁸⁾ Por isso enfatizamos a importância deste estudo, uma vez que foi capaz de estabelecer um ponto de corte para distinguir asma controlada e não controlada em crianças e adolescentes, utilizando distância prevista no TC6M e demonstrar uma correlação entre o nível de controle da asma e a aplicação deste teste na prática clínica. Além disso, a maioria das atividades realizadas por crianças e adolescentes com asma na vida diária, são realizadas em níveis submáximos e o TC6M pode refletir o nível de exercício funcional necessário para essas atividades.⁽¹⁵⁾

O ideal para avaliar o controle da asma seria realizar uma avaliação completa do histórico dos sintomas, da função cardiopulmonar, da capacidade aeróbica e análise

de biomarcadores inflamatórios, mas infelizmente isso não acontece hoje em dia em todos os centros de saúde de gestão da asma.^(39,40) Em muitos casos, medidas como a espirometria ou o TC6M não estão disponíveis ou o centro de saúde não possui profissionais treinados para realizá-los. Nessa situação, o GINAq pode ser uma boa medida para usar, uma vez que é um questionário simples e padronizado, que não requer equipamentos especiais para ser aplicado.^(1,21) Além disso, nosso estudo demonstra que o GINAq foi capaz de distinguir mais pacientes com asma não controlada quando comparado a outras medidas.

Consideramos que uma medida que avalia os fenótipos da asma por marcadores inflamatórios contribuiria ainda mais para nossos achados, portanto sua ausência é uma limitação do nosso estudo.

Em conclusão, o GINAq foi a medida que identificou mais pacientes com asma descontrolada e apresentou concordância moderada com o TCA. Foi encontrada discordância entre o GINAq, a espirometria e o TC6M. Na avaliação da espirometria, o índice espirométrico não se mostrou de acordo com o GINAq e o TCA. No entanto, houve uma sensibilidade de 72,6% entre o

índice espirométrico e o GINAq. Em relação ao controle do TC6M e a asma, estabelecemos um ponto de corte para distinguir asma controlada e não controlada em crianças e adolescentes com base na distância prevista. Além disso, destacam-se a importância do TC6M na avaliação das atividades de vida diária, parâmetros cardiorrespiratórios e capacidade aeróbica nessa população.

Portanto, para evitar o uso indiscriminado de medicamentos e subestimar a gravidade da asma, enfatizamos que a avaliação do controle da asma deve ser feita com cautela, independentemente da medida utilizada, da avaliação médica, dos questionários, das medidas de função pulmonar, dos parâmetros cardiorrespiratórios ou dos biomarcadores.^(4,5) É importante afirmar que o uso de mais de uma medida para avaliar o controle da asma fornecerá à equipe de saúde uma melhor informação sobre o controle e a progressão da doença e, portanto, possibilitará um melhor manejo do tratamento.⁽²³⁾ É importante notar que antes de mudar a medicação, o médico deve avaliar o diagnóstico, a adesão ao tratamento e técnica adequada de inalação.⁽¹⁾

REFERÊNCIAS

- GINAQ: Global Initiative for Asthma. 2019 GINA report: global strategy for asthma management and prevention. Bethesda: Global Strategy for Asthma Management and Prevention; 2018.
- Taylor DR, Bateman ED, Boulet LP, Boushey HA, Busse WW, Casale TB, et al. A new perspective on concepts of asthma severity and control. *Eur Respir J*. 2008;32(3):545-54. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.001155307>. PMID:18757695.
- Yawn BP, Bertram S, Kurland M, Wollan P, Graham D, Littlefield D, et al. Protocol for the asthma tools study: a pragmatic practice-based research network trial. *Pragmat Obs Res*. 2013;31(4):7-18. <http://dx.doi.org/10.2147/POR.S43161>. PMID:27774020.
- Bush A, Fleming L, Saglani S. Severe asthma in children. *Respirology*. 2017;22(5):886-97. <http://dx.doi.org/10.1111/resp.13085>. PMID:28543931.
- Green RJ, Klein M, Becker P, Halkas A, Lewis H, Kitchin O, et al. Disagreement among common measures of asthma control in children. *Chest*. 2013;143(1):117-22. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.12-1070>. PMID:22878380.
- Lee CC, Holder-Niles FF, Haynes L, Chan Yuen J, Rea CJ, Conroy K, et al. Associations between parent-reported outcome measures of asthma control and psychosocial symptoms. *Clin Pediatr*. 2018. No prelo. PMID:30461298.
- Waibel V, Ulmer H, Horak E. Assessing asthma control: symptom scores, GINAq levels of asthma control, lung function, and exhaled nitric oxide. *Pediatr Pulmonol*. 2012;47(2):113-8. <http://dx.doi.org/10.1002/ppul.21529>. PMID:22241569.
- Vermeulen F, de Meulder I, Paesmans M, Muylle I, Bruyneel M, Ninane V. Asthma control measurement using five different questionnaires: a prospective study. *Respir Med*. 2013;107(9):1314-21. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2013.07.003>. PMID:23890766.
- Andrade WCC, Lasmar LMLBF, Ricci CAT, Camargos PAM, Cruz AA. Phenotypes of severe asthma among children and adolescents in Brazil: a prospective study. *BMC Pulm Med*. 2015;15(1):36. <http://dx.doi.org/10.1186/s12890-015-0029-8>. PMID:25912047.
- Roxo JPF, Ponte EV, Ramos DCB, Pimentel L, D'Oliveira A Jr, Cruz AA. Portuguese-language version of the Asthma Control Test: validation for use in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2010;36(2):159-66. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132010000200002>. PMID:20485935.
- Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. ATS/ERS Task Force: standardisation of lung function testing: standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005;26(2):319-38. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.05.00034805>. PMID:16055882.
- Polgar G, Promadhat V. Pulmonary function testing in children: techniques and standards. Philadelphia: WB Saunders Company; 1971.
- Pereira CAC. Guidelines for Pulmonary Function Test - Spirometry. *J Bras Pneumol*. 2002;28(3):1-82.
- Rao DR, Gaffin JM, Baxi SN, Sheehan WJ, Hoffman EB, Phipatanakul W. The utility of forced expiratory flow between 25% and 75% of vital capacity in predicting childhood asthma morbidity and severity. *J Asthma*. 2012;49(6):586-92. <http://dx.doi.org/10.3109/02770903.2012.690481>. PMID:22742446.
- American Thoracic Society. 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.
- Priesnitz CV, Rodrigues CH, Stumpf CS, Viapiana G, Cabral CP, Stein RT, et al. Reference values for the 6 minute walk test in healthy children age 6-12. *Pediatr Pulmonol*. 2009;44(12):1174-9. <http://dx.doi.org/10.1002/ppul.21062>. PMID:19911357.
- Iwama AM, Andrade GN, Shima P, Tanni SE, Godoy I, Dourado VZ. The six minute walk test and body weight walk distance product in healthy brazilian subjects. *Braz J Med Biol Res*. 2009;42(11):1080-5. <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-879X2009005000032>. PMID:19802464.
- Fleiss JL. Statistical methods for rates and proportions. 2nd ed. New York: John Wiley & Sons; 1981. p. 212-18.
- Becker AB, Abrams EM. Asthma guidelines: the Global Initiative for Asthma in relation to national guidelines. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2017;17(2):99-103. <http://dx.doi.org/10.1097/ACI.0000000000000346>. PMID:28118238.
- Leung TF, Ko FW, Sy HY, Wong E, Li CY, Yung E, et al. Identifying uncontrolled asthma in young children: clinical scores or objective variables? *J Asthma*. 2009;46(2):130-5. <http://dx.doi.org/10.1080/02770900802468533>. PMID:19253117.
- O'Byrne PM, Reddel HK, Eriksson G, Ostlund O, Peterson S, Sears MR, et al. Measuring asthma control: a comparison of three classification systems. *Eur Respir J*. 2010;36(2):269-76. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00124009>. PMID:20110397.
- Koolen BB, Pijnenburg MWH, Brackel HJL, Landstra AM, Van den Berg NJ, Merkus PJFM, et al. Comparing Global Initiative for Asthma (GINAQ) criteria with the Childhood Asthma Control Test (C-ACT) and Asthma Control Test (ACT). *Eur Respir J*. 2011;38(3):561-6. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00173710>. PMID:21406508.
- Erkoçoğlu M, Akan A, Civelek E, Kan R, Azkur D, Kocabaş CN. Consistency of GINAQ criteria and childhood asthma control test

- on the determination of asthma control. *Pediatr Allergy Immunol.* 2012;23(1):34-9. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-3038.2011.01232.x>. PMID:22136557.
24. Deschildre A, Pin I, El Abd K, Belmin-Larrar S, El Mourad S, Thumerelle C, et al. Asthma control assessment in a pediatric population: comparison between GINAQ/NAEPP guidelines, Childhood Asthma Control Test (C-ACT), and physician's rating. *Allergy.* 2014;69(6):784-90. <http://dx.doi.org/10.1111/all.12402>. PMID:24725204.
 25. Pijnenburg MW, Baraldi E, Brand PLP, Carlsen KH, Eber E, Frischer T, et al. Monitoring asthma in children. Task Force Report. ERS Statement. *ERJ Express.* 2015. *Eur Respir J.* 2015;45(4):906-25. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00088814>. PMID:25745042.
 26. Uppala R, Kaenpugdee P, Srisuththikamol S, Teeratakulpisarn J. Assessment of small airway function and reversibility in symptom-controlled asthma in pediatric patients. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2018. No prelo. PMID:29549701.
 27. Salviano LDDS, Taglia-Ferre KD, Lisboa S, Costa ACCD, Campos HDS, March MFP. Association between fraction of exhaled nitric oxide and spirometry data and clinical control of asthma in children and adolescents. *Rev Paul Pediatr.* 2018;36(1):8. PMID:29412429.
 28. Dostaler SM, Olajos-Clow JG, Sands TW, Liciskai CJ, Minard JP, Loughheed MD. Comparison of asthma control criteria: importance of spirometry. *J Asthma.* 2011;48(10):1069-75. <http://dx.doi.org/10.3109/02770903.2011.631243>. PMID:22091743.
 29. Schuler M, Faller H, Wittmann M, Schultz K. Asthma Control Test and Asthma Control Questionnaire: factorial validity, reliability and correspondence in assessing status and change in asthma control. *J Asthma.* 2016;53(4):438-45. <http://dx.doi.org/10.3109/02770903.2015.1101134>. PMID:26539757.
 30. Ciprandi G, Gallo F, Cirillo I. FEF25-75 and asthma in clinical practice. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2018;17(3):295-7. PMID:29908548.
 31. Siroux V, Boudier A, Dolgopoff M, Chanoine S, Bousquet J, Gormand F, et al. Forced midexpiratory flow between 25% and 75% of forced vital capacity is associated with long-term persistence of asthma and poor asthma outcomes. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137(6):1709-16. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2015.10.029>. PMID:26688518.
 32. Quanjer PH, Weiner DJ, Pretto JJ, Brazzale DJ, Boros PW. Measurement of FEF25-75% and FEF75% does not contribute to clinical decision making. *Eur Respir J.* 2014;43(4):1051-8. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00128113>. PMID:24072211.
 33. Kong JK, Lee SH, Jung JY, Eom SY, Hahn YS. Clinical implications of the FEF25-75 variability in childhood asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018;121(4):496-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.anaai.2018.05.034>. PMID:29894728.
 34. Piccioni P, Tassinari R, Carosso A, Carena C, Bugiani M, Bono R. Lung function changes from childhood to adolescence: a seven-year follow-up study. *BMC Pulm Med.* 2015;15(1):31. <http://dx.doi.org/10.1186/s12890-015-0028-9>. PMID:25885675.
 35. Andrade LB, Silva DA, Salgado TL, Figueroa JN, Lucena-Silva N, Britto MC. Comparison of six-minute walk test in children with moderate/severe asthma with reference values for healthy children. *J Pediatr.* 2014;90(3):250-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.08.006>. PMID:24184268.
 36. Basso RP, Jamami M, Pessoa BV, Labadessa IG, Regueiro EM, Di Lorenzo VA. Assessment of exercise capacity among asthmatic and healthy adolescents. *Rev Bras Fisioter.* 2010;14(3):252-8. <http://dx.doi.org/10.1590/S1413-35552010000300005>. PMID:20730371.
 37. González-Díaz SN, Partida-Ortega AB, Macías-Weinmann A, Arias-Cruz A, Galindo-Rodríguez G, Hernández-Robles M, et al. Evaluación de la capacidad funcional mediante prueba de marcha de 6 minutos en niños con asma. *Rev Alerg Mex.* 2017;64(4):415-29. <http://dx.doi.org/10.29262/ram.v64i4.224>. PMID:29249104.
 38. Morales-Blanhir JE, Vidal CDP, Romero MJR, Castro MMG, Villegas AL, 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.
 39. Chipps BE, Parikh NG, Maharaj SK. Severe asthma in children. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2017;17(4):21. <http://dx.doi.org/10.1007/s11882-017-0688-z>. PMID:28353215.
 40. Uwaezuoke SN, Ayuk AC, Eze JN. Severe bronchial asthma in children: a review of novel biomarkers used as predictors of the disease. *J Asthma Allergy.* 2018;11:11-8. <http://dx.doi.org/10.2147/JAA.S149577>. PMID:29398922.



Variabilidade dos sintomas diários de pacientes com DPOC estável no Brasil: um estudo observacional de vida real

Alberto Cukier¹ , Irma de Godoy² , Claudia Henrique da Costa³ , Adalberto Sperb Rubin⁴ , Marcelo Gervilla Gregorio⁵ , Aldo Agra de Albuquerque Neto⁶ , Marina Andrade Lima⁷ , Monica Corso Pereira⁸ , Suzana Erico Tanni² , Rodrigo Abensur Athanasio¹ , Elizabeth Jauhar Cardoso Bessa³ , Fernando Cesar Wehrmeister⁹ , Cristina Bassi Lourenco¹⁰ , Ana Maria Baptista Menezes⁹

1. Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração – InCor – Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
2. Disciplina de Pneumologia, Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista – UNESP – Botucatu (SP) Brasil.
3. Disciplina de Pneumologia, Universidade do Estado do Rio de Janeiro – UERJ – Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
4. Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.
5. Clínica Médica Netspiro, São Bernardo do Campo (SP) Brasil.
6. Departamento de Pneumologia, Centro de Reabilitação Pulmonar, Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP – São Paulo (SP) Brasil.
7. Hospital Dia do Pulmão, Blumenau (SC) Brasil.
8. Disciplina de Pneumologia, Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas (SP) Brasil.
9. Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas (RS) Brasil.
10. AstraZeneca do Brasil, São Paulo (SP) Brasil.

Recebido: 24 junho 2019.

Aprovado: 8 setembro 2019.

INTRODUÇÃO

Classicamente, o manejo das doenças obstrutivas sempre foi fundamentado em informações clínicas.^(1,2) No princípio do século 21, seguindo a proposta pela qual a espirometria era obrigatória para seu diagnóstico,⁽³⁾ as principais diretrizes internacionais adotaram uma classificação de gravidade da DPOC baseada no grau de redução do VEF₁.⁽³⁾ A intenção nunca foi diminuir a importância da informação clínica; porém, na prática, foi o que ocorreu. É interessante notar que o consenso

brasileiro não abriu mão de chamar a atenção para os sintomas como parte da atenção ao paciente.⁽⁴⁾

Nos últimos anos, tem-se enfatizado a importância de desfechos baseados no paciente em ensaios clínicos. Esta tendência se reflete na atual diretriz global, definindo a gravidade da DPOC com base em sintomas, função pulmonar e exacerbações.⁽⁵⁾ Em paralelo, o arsenal medicamentoso alcançou grande incremento pela inclusão de diversos fármacos veiculados por diferentes dispositivos inalatórios, com características farmacológicas e farmacodinâmicas próprias. Finalmente, o conceito de

RESUMO

Objetivo: Analisar os sintomas em diferentes momentos do dia em pacientes com DPOC.

Métodos: Estudo observacional multicêntrico de corte transversal em oito centros brasileiros. Foram avaliados os sintomas matinais, diurnos e noturnos em pacientes com DPOC estável. **Resultados:** Foram incluídos 593 pacientes em tratamento regular, sendo 309 (52,1%) do sexo masculino e 92 (15,5%) fumantes ativos. A média de idade foi de 67,7 anos, e a média de VEF₁ foi de 49,4% do valor previsto. Os pacientes com sintomas mais graves (n = 183; 30,8%), em comparação com aqueles com sintomas leves e moderados, apresentaram pior nível de atividade física (p = 0,002), maior limitação ao fluxo aéreo (p < 0,001), exacerbações ambulatoriais (p = 0,002) e hospitalares (p = 0,043) mais frequentemente e piores resultados em instrumentos específicos. Os sintomas matinais e noturnos mais frequentes foram dispneia (em 45,2% e 33,1%, respectivamente), tosse (em 37,5% e 33,3%, respectivamente) e chiado (em 24,4% e 27,0%, respectivamente). Houve forte correlação da intensidade dos sintomas diurnos com sintomas matinais (r = 0,65, p < 0,001), sintomas noturnos (r = 0,60, p < 0,001), bem como com o escore do *COPD Assessment Test* (r = 0,62; p < 0,001); porém, houve uma correlação fraca com VEF₁ (r = -0,205; p < 0,001). **Conclusões:** A dispneia foi mais frequente no período matinal do que no período noturno. Ter sintomas matinais e/ou noturnos foi associado à pior gravidade dos sintomas diurnos. A intensidade dos sintomas foi fortemente associada a pior qualidade de vida e frequência de exacerbações, mas fracamente associada à limitação ao fluxo aéreo.

Descritores: Doença pulmonar obstrutiva crônica; Sinais e sintomas respiratórios; Qualidade de vida; Progressão da doença; Brasil.

Endereço para correspondência:

Alberto Cukier. Avenida Enéas de Carvalho Aguiar, 44, CEP 05403-000, São Paulo, SP, Brasil.

Tel.: 55 11 2661-5695. E-mail: pnealberto@incor.usp.br

Apoio financeiro: Este estudo recebeu apoio financeiro da AstraZeneca do Brasil.

medicina personalizada propõe que se identifique o padrão de sintomas e as preferências terapêuticas de cada paciente.

Vários artigos foram publicados, avaliando o comportamento dos sintomas em pacientes com DPOC no decorrer das 24 h do dia, em diferentes populações.⁽⁶⁻¹⁷⁾ A maioria tem demonstrado que as queixas são mais frequentes no início da manhã. Outros estudos têm chamado a atenção para sintomas noturnos, como o de Miravittles et al. de 2018, realizado em sete países latino-americanos.⁽¹⁵⁾

Considerando que o comportamento dos pacientes varia na dependência de múltiplos fatores, tais como culturais, motivacionais e climáticos,⁽¹⁸⁻²⁰⁾ é relevante conhecer o perfil sintomático dos pacientes no Brasil. Nesse contexto, o presente projeto se propôs, utilizando a mesma metodologia aplicada no estudo de Miravittles et al.,⁽¹⁵⁾ a caracterizar e determinar a prevalência e a gravidade dos sintomas no início da manhã, durante o dia e durante a noite em pacientes com DPOC estável no Brasil, assim como avaliar a correlação de cada sintoma com a gravidade da doença.

MÉTODOS

O estudo denominado "A Study to Evaluate the Symptoms Over 24 Hours in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease - LASSYC Study (LASSYC-BR)", registrado no ClinicalTrials.gov (Identifier: NCT03381560), foi um trabalho observacional, multicêntrico, de coleta de dados transversal, sem intervenção, cujo objetivo foi caracterizar a prevalência e a gravidade dos sintomas desde o início das atividades regulares do dia até o momento de se deitar para dormir (sintomas diurnos), no início da manhã (sintomas matinais) e sintomas noturnos em pacientes com DPOC estável no Brasil. O estudo foi conduzido entre novembro de 2017 e junho de 2018, em oito centros de pesquisa, distribuídos nas regiões Sudeste e Sul e detalhados no Suplemento on-line (http://www.jornaldepneumologia.com.br/detalhe_anexo.asp?id=71; Figura S1), com a aprovação dos comitês de ética de cada local. Todos os pacientes forneceram consentimento informado por escrito.

Os pacientes estavam em acompanhamento ambulatorial e foram incluídos de forma consecutiva. Os critérios de inclusão e de exclusão estão detalhados no Suplemento on-line (Métodos S1).

Foram coletadas as seguintes informações de cada paciente, disponíveis nos prontuários médicos ou a partir de entrevistas na visita do estudo: dados demográficos, estilo de vida, história de tabagismo, comorbidades, nível de dispneia, gravidade da DPOC e história de exacerbações durante os 12 meses anteriores. Os pacientes forneceram dados sobre a sintomatologia relacionada à doença diurna, matinal e noturna, qualidade de vida relacionada à saúde e nível de atividade física.

O nível de dispneia foi mensurado pela escala de dispneia modificada do *Medical Research Council*

(mMRC).⁽²¹⁾ O nível de gravidade da DPOC foi quantificado pelo índice *Body mass index, airflow Obstruction, Dyspnea, and Exacerbations* (BODEx, índice de massa corpórea, obstrução ao fluxo aéreo, dispneia e exacerbações).⁽²²⁾ As comorbidades foram avaliadas pelo escore do *COPD-specific Comorbidity TEst* (COTE).⁽²³⁾ O *COPD Assessment Test* (CAT, Teste de Avaliação da DPOC) foi utilizado para definir o impacto da doença no estado de saúde.⁽²⁴⁾

Os sintomas diurnos foram avaliados pelo questionário *EXacerbations of COPD Tool* (EXACT)-*Respiratory Symptoms* (E-RS), desenvolvido para utilização em ensaios clínicos com o objetivo de avaliar a eficácia de intervenções terapêuticas em relação aos sintomas.^(25,26) O E-RS avalia os sintomas ocorridos no dia anterior ao da visita do estudo, desde o início das atividades regulares até o momento em que o paciente se deitou para dormir.⁽²⁵⁾ O E-RS fornece um escore total, variando entre 0 e 40, e três subescalas: RS-dispneia (escala 0-17), RS-tosse e expectoração (escala 0-11) e RS-sintomas no peito (escala 0-12); quanto maior o escore, maior a intensidade dos sintomas.

Os sintomas matinais (no dia da visita do estudo, desde o momento em que os pacientes se levantaram da cama para iniciar suas atividades de vida diária até estarem prontos para as atividades de rotina) foram analisados pelo Instrumento dos Sintomas da DPOC no Início da Manhã.⁽²⁷⁾

Os sintomas noturnos (entre o momento em que o participante da pesquisa se deitou na noite anterior até se levantar da cama para iniciar suas atividades no dia da visita do estudo) foram mensurados pelo Instrumento dos Sintomas Noturnos da DPOC (Suplemento on-line; Métodos S1).⁽²⁸⁾

A intensidade dos sintomas diurnos foi classificada em leve, moderada ou grave, de acordo com a distribuição dos escores do E-RS em tercís. O questionário não possui níveis de corte pré-determinados.

No estudo de Miravittles et al.,⁽¹⁵⁾ a presença de sintomas matinais foi considerada significativa em caso de dispneia moderada, intensa ou muito intensa, associada a qualquer outro sintoma moderado, intenso ou muito intenso (definição 1). Com o objetivo de avaliar a influência de diferentes critérios de definição na prevalência dos sintomas, adotamos também uma segunda definição: pelo menos dois dos sintomas avaliados classificados como ao menos moderados ou um sintoma percebido como ao menos intenso (definição 2). Da mesma forma, para a análise dos sintomas noturnos significativos foram consideradas duas definições: qualquer despertar noturno (definição do estudo de Miravittles et al.)⁽¹⁵⁾; ou se houvesse a presença de, pelo menos, dois dos sintomas avaliados como ao menos moderado ou um sintoma percebido como ao menos grave. O nível da atividade física foi avaliado pelo Questionário Internacional de Atividade Física.⁽²⁹⁾

Considerando o desfecho primário do estudo (frequência de sintomas matinais, diurnos e noturnos),

foi realizado o cálculo do tamanho amostral baseado na estimativa de prevalência do desfecho em cada período. Considerou-se uma prevalência de 30-40% do desfecho, com erro estimado de 5%, intervalo de confiança de 95% e adição de 5% para possíveis perdas. Assim, foi estimada uma amostra de 600 pacientes.

Análise estatística

Foram realizadas análises descritivas apresentando frequências absolutas utilizando-se o teste do qui-quadrado de heterogeneidade para a descrição dos sintomas matutinos, diurnos e noturnos. Foi utilizada a correlação de Pearson para se obter o coeficiente de correlação dos escores de sintomas com VEF₁. Todas as análises foram realizadas com o pacote estatístico Stata, versão 15.1 (StataCorp LP, College Station, TX, EUA).

RESULTADOS

Pacientes

Foram incluídos 593 pacientes, cujas características demográficas e clínicas estão apresentadas na Tabela 1. A média de idade foi de 67,7 ± 9,0 anos. A média de VEF₁ foi de 49,4% ± 17,5% do valor previsto. Na amostra, 92 pacientes (15,5%) eram fumantes ativos e 102 (17,2%) relataram ter diagnóstico concomitante de asma. Resultados completos dos questionários de sintomas estavam disponíveis em 565 pacientes.

Características dos pacientes de acordo com os sintomas diurnos

Houve um equilíbrio na distribuição dos pacientes em relação a sintomas diurnos leves, moderados e graves. Em comparação com os pacientes com sintomas leves e moderados, aqueles com sintomas respiratórios graves apresentavam mais frequentemente baixo nível de atividade física ($p = 0,002$), dispneia mais grave pela escala mMRC ($p < 0,001$), maior limitação ao fluxo aéreo ($p < 0,001$), piores escores no CAT e BODEx ($p < 0,001$ para ambos) e maior prevalência de exacerbações ambulatoriais e hospitalares no último ano ($p = 0,002$ e $p = 0,043$, respectivamente; Tabela 1).

Prevalência e intensidade de sintomas matinais e noturnos

Os sintomas mais frequentes foram dispneia, tosse e chiado (Figura 1). A prevalência dos sintomas matinais e noturnos foi semelhante, com exceção da dispneia. Na amostra geral, as proporções de sintomas matinais foram tosse, em 37,5%; chiado, em 24,4%; dispneia, em 45,2%; aperto no peito, em 15,7%; congestão no peito, em 20,6%; e dificuldade em expelir catarro, em 17,5%. Quanto aos sintomas noturnos, as proporções foram tosse, em 33,3%; chiado, em 27,0%; dispneia, em 33,1%; aperto no peito, em 18,3%; congestão no peito, em 19,5%; e dificuldade em expelir catarro, em 18,8%. Embora a maioria dos sintomas tenha sido relatada como leve ou moderada, aproximadamente 10% dos pacientes qualificaram a dispneia como

intensa ou muito intensa (matinal, em 10,1%; e noturna, em 8,5%).

Dos 593 pacientes da amostra, 120 (20%) relataram dispneia moderada, intensa ou muito intensa, associada a qualquer outro sintoma matinal moderado, intenso ou muito intenso (definição 1). Quanto aos sintomas noturnos, 107 (18%) pacientes relataram, ao menos, um despertar noturno por sintomas associados à DPOC.

Considerando-se a definição 2 (pelo menos, dois dos sintomas avaliados como ao menos moderados ou um sintoma percebido como ao menos intenso), 182 pacientes (31%) e 171 (29%) tinham sintomas matinais e noturnos significativos, respectivamente.

Características dos pacientes com sintomas matinais ou noturnos

Os pacientes que relataram dispneia moderada, intensa ou muito intensa, associada a qualquer outro sintoma matinal moderado, intenso ou muito intenso (definição 1), eram mais jovens, apresentavam escores maiores de COTE, mMRC, CAT e BODEx, e referiram um maior número de exacerbações ambulatoriais no último ano ($p < 0,001$ para todos).

Os pacientes que referiram despertar noturno devido à DPOC (definição 1) eram mais jovens, com escores maiores de mMRC e CAT ($p < 0,001$ para todos) e escore maior no BODEx ($p = 0,001$; Tabela 2).

Utilizando os critérios da definição 2, foi observado o seguinte comportamento (Suplemento on-line; Tabela S1): os pacientes com sintomas matinais eram mais jovens ($p < 0,001$), predominantemente do sexo masculino ($p = 0,022$), com maiores escores de COTE, mMRC, CAT e BODEx ($p < 0,001$ para todos), com pior função pulmonar determinada por VEF₁ ($p = 0,015$) e maior número de exacerbações ambulatoriais no último ano ($p < 0,001$).

Pacientes com sintomas noturnos eram mais jovens ($p = 0,039$), predominantemente do sexo feminino ($p = 0,044$), com maiores escores de COTE e mMRC ($p = 0,013$ e $p < 0,001$, respectivamente), piores escores de CAT e BODEx ($p < 0,001$ para ambos), e maior número de exacerbações ambulatoriais ($p < 0,001$) e hospitalares ($p = 0,021$) no último ano. A função pulmonar não diferiu entre os pacientes com ou sem sintomas noturnos.

Relação entre a intensidade dos sintomas diurnos e a presença de sintomas matinais e noturnos

Foi detectada uma forte relação entre a presença de sintomas matinais e noturnos e a intensidade dos sintomas diurnos, utilizando-se a definição 1. Em 76,1% dos pacientes sintomáticos matinais, houve relato de sintomas graves durante o dia contra apenas 21,4% dos que não tinham sintomas matinais. Similarmente, 64,7% dos pacientes sintomáticos noturnos relataram sintomas graves durante o dia, comparados com 25,3% dos que não tinham sintomas noturnos. Entre os que apresentavam sintomas matinais e noturnos, cerca de

Tabela 1. Características demográficas e clínicas dos pacientes com DPOC, de acordo com a intensidade dos sintomas diurnos.^{a,b}

Características	Todos pacientes (n = 593)	Sintomas leves (n = 216)	Sintomas moderados (n = 166)	Sintomas graves (n = 183)	p*			
					Geral	Leve vs. moderado	Leve vs. grave	Grave vs. moderado
Idade, anos	67,7 ± 9,0	69,1 ± 9,0	67,3 ± 9,1	66,2 ± 8,4	0,003	0,133	0,003	0,707
Sexo masculino	309 (52,1)	121 (56,2)	89 (53,6)	81 (44,3)	0,052	0,640	0,019	0,081
IMC, kg/m ²	26,4 ± 5,3	26,3 ± 4,8	26,3 ± 5,5	26,6 ± 5,7	0,781	1,000	1,000	1,000
Fumantes ativos	92 (15,5)	30 (13,9)	31 (18,7)	23 (12,6)	0,243	0,206	0,699	0,115
Carga tabágica, maços-ano	51,2 ± 32,9	50,9 ± 35,3	48,7 ± 28,8	53,8 ± 33,3	0,338	1,000	1,000	0,431
Níveis de atividade física					0,002	0,040	0,001	0,172
Baixo	233 (39,3)	66 (30,6)	62 (37,4)	86 (47,0)				
Moderado	131 (22,1)	44 (20,4)	44 (26,5)	38 (20,8)				
Alto	229 (38,6)	106 (49,1)	60 (36,1)	59 (32,2)				
Diagnóstico de asma	102 (17,2)	39 (18,1)	27 (16,3)	34 (18,6)	0,839	0,646	0,893	0,570
Índice COTE	1,3 ± 2,3	1,0 ± 1,9	1,3 ± 2,4	1,6 ± 2,5	0,052	0,694	0,045	0,777
Escala mMRC	2,1 ± 1,1	1,5 ± 0,9	2,2 ± 1,1	2,7 ± 0,9	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Espirometria								
CVF, % predito	70,9 ± 16,4	74,9 ± 16,1	70,0 ± 16,5	67,3 ± 16,3	< 0,001	0,012	< 0,001	0,363
VEF ₁ , % predito	49,4 ± 17,5	54,3 ± 16,7	48,0 ± 17,9	44,8 ± 17,2	< 0,001	0,001	< 0,001	0,264
VEF ₁ /CVF	50,9 ± 11,3	53,1 ± 10,7	49,9 ± 11,4	48,7 ± 11,6	< 0,001	0,016	< 0,001	0,937
Escore CAT	16,8 ± 8,5	10,8 ± 5,9	17,8 ± 7,3	22,7 ± 7,5	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Índice BODEx	2,9 ± 1,8	2,0 ± 1,4	3,1 ± 1,8	3,7 ± 1,7	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,001
Exacerbações								
Ambulatorial	0,9 ± 2,4	0,6 ± 1,1	0,8 ± 1,2	1,4 ± 3,9	0,002	1,000	0,002	0,044
Hospitalar	0,2 ± 0,5	0,1 ± 0,3	0,1 ± 0,4	0,2 ± 0,5	0,043	0,905	0,037	0,526
Escore E-RS								
Total	8,9 ± 7,3	1,5 ± 1,4	8,9 ± 2,4	17,7 ± 4,1	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Domínio de falta de ar	6,4 ± 6,0	0,6 ± 1,1	6,6 ± 3,9	13,3 ± 3,2	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Domínio tosse e escarro	1,6 ± 1,9	0,7 ± 1,0	1,6 ± 1,9	2,8 ± 2,1	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Domínio sintomas no peito	0,8 ± 1,2	0,2 ± 0,5	0,7 ± 0,9	1,6 ± 1,5	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Escore de gravidade dos sintomas matinais	3,0 ± 3,8	0,7 ± 1,4	3,0 ± 2,9	5,7 ± 4,7	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Escore de gravidade dos sintomas noturnos	2,9 ± 4,0	0,7 ± 1,6	2,6 ± 3,5	5,6 ± 4,7	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
≥ 1 despertar noturno devido a DPOC	107 (18,0)	12 (5,6)	24 (14,5)	66 (36,1)	< 0,001	0,003	< 0,001	< 0,001

IMC: índice de massa corpórea; COTE: (COPD-specific) **CO**morbidity **TE**st; mMRC: escala modificada *Medical Research Council*; CAT: *COPD Assessment Test*; BODEx: **B**ody mass index, **O**bstacle, **D**yspnea, and **E**xacerbations; e E-RS: **EX**acerbations of **COPD** **T**ool (EXACT)-*Respiratory Symptoms*. ^aValores expressos em n (%) ou média ± dp. ^bDados completos em 565 pacientes. Dados incompletos em 28 pacientes. *ANOVA para variáveis contínuas e teste do qui-quadrado para variáveis categóricas.

90% tiveram sintomas graves durante o dia, contra menos de 20% dos que não tinham sintomas matinais ou noturnos (Figura 2). O mesmo nível de relação foi detectado pelas análises utilizando a definição 2 (Suplemento on-line; Figura S2).

Correlações entre a intensidade dos sintomas diurnos e a presença de sintomas matinais e noturnos, bem como características da DPOC

A matriz de correlação entre algumas características da DPOC e o escore global do E-RS estão apresentados na Tabela 3. Todas as variáveis tiveram correlação próxima

ou maior do que 0,6 (moderada a alta) pelo escore global E-RS — CAT ($r = 0,62$; $p < 0,001$); escore de gravidade dos sintomas matinais ($r = 0,65$; $p < 0,001$); e escore de gravidade de sintomas noturnos ($r = 0,60$; $p < 0,001$) — com exceção da função pulmonar ($r = -0,21$; $p < 0,001$). Além disso, o escore CAT teve boa correlação com a gravidade dos sintomas matinais e noturnos. Uma correlação muito alta entre os escores de gravidade de sintomas matinais e noturnos ($r = 0,83$; $p < 0,001$) também foi observada.

Pacientes com diagnóstico concomitante de asma eram mais jovens e em sua maioria, mulheres e com

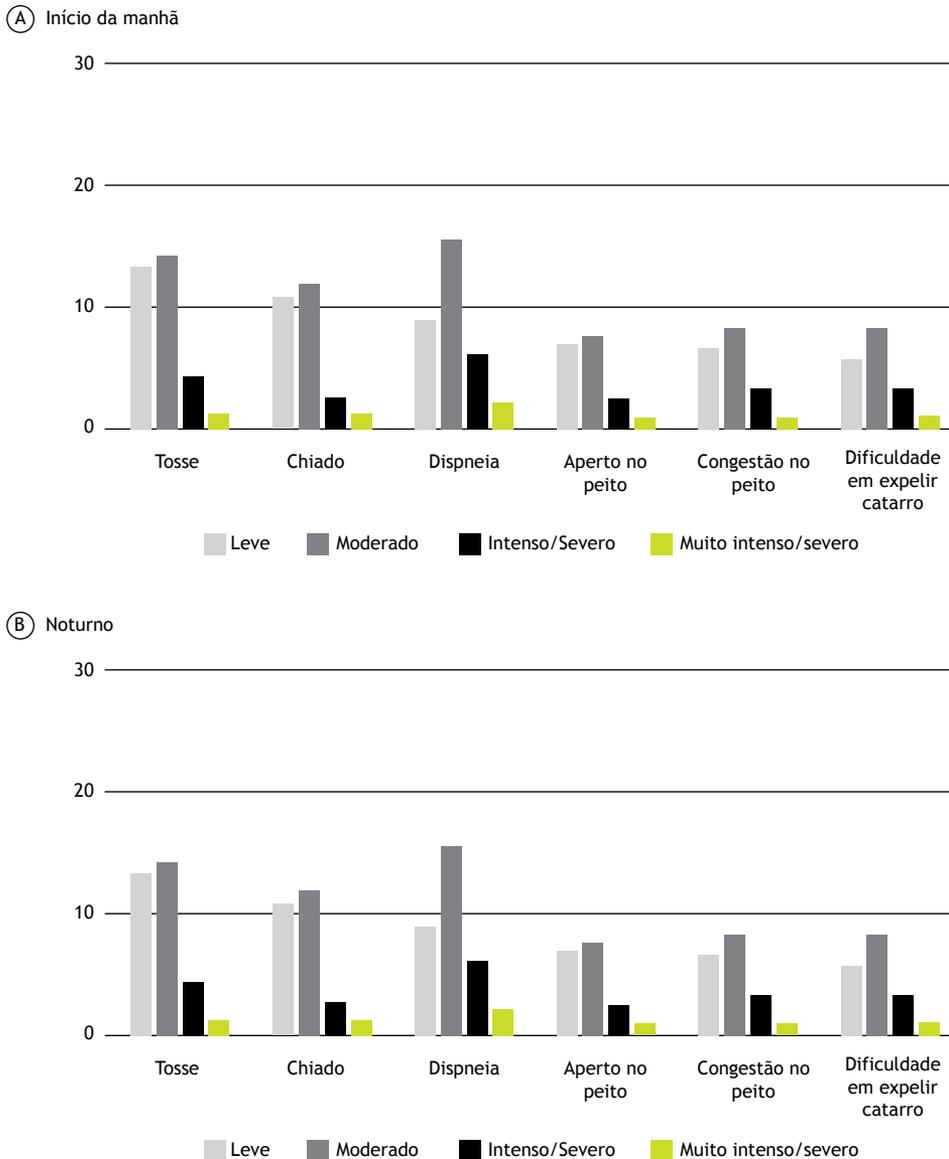


Figura 1. Prevalência e intensidade de sintomas matinais (em A) e noturnos (em B).

maior índice de massa corpórea. Com exceção dessas características e da CVF em % do previsto, não houve diferenças estatísticas em nenhum outro parâmetro.

DISCUSSÃO

Demonstramos que uma considerável parcela dos pacientes com DPOC estável mantém-se sintomática. A forte relação entre as queixas matinais e noturnas, assim como a intensidade dos sintomas durante o dia, sugerem que os sintomas atuam no comportamento clínico durante as 24 h do dia. Esses resultados indicam que uma anamnese dirigida que investigue essa variabilidade possa ajudar na definição de uma proposta terapêutica individualizada.

Trinta por cento dos pacientes com DPOC estável, em tratamento clínico regular, reportaram sintomas diurnos

graves. Uma considerável parcela relatou sintomas matinais ou despertar noturno em decorrência de queixas respiratórias. A dispneia foi a manifestação mais comum, sendo que a matinal foi 12% mais frequente que a noturna, e 10% dos pacientes qualificaram a dispneia como intensa ou muito intensa.

Nossos resultados foram semelhantes aos obtidos no estudo de Miravittles et al.,⁽¹⁵⁾ a despeito do predomínio de homens no estudo latino-americano (61% vs. 52%) e maior prevalência de asma em nossa população (17,2% vs. 4,5%). Recentemente, Soler-Cataluña et al.⁽¹⁴⁾ reportaram que os sintomas e seu impacto sobre a qualidade de vida foram menos acentuados em espanhóis que em pacientes de outros países europeus. A maior proporção de homens na coorte espanhola foi aventada como uma das possíveis explicações para a diferença, já foi sugerido que o impacto da

Tabela 2. Características demográficas e clínicas dos pacientes com DPOC, de acordo com a presença de sintomas matinais ou noturnos.^{a,b}

Características	Sintomas matinais			Sintomas noturnos		
	Não (n = 473)	Sim (n = 120)	p*	Não (n = 486)	Sim (n = 107)	p*
Idade, anos	68,3 ± 9,1	65,3 ± 8,3	< 0,001	68,3 ± 8,9	64,9 ± 9,0	< 0,001
Sexo masculino	255 (53,9)	54 (45,0)	0,081	258 (53,1)	51 (47,7)	0,309
IMC, kg/m ²	26,3 ± 5,1	26,7 ± 5,9	0,475	26,4 ± 5,1	26,4 ± 6,2	0,962
Fumantes ativos	73 (15,4)	19 (15,8)	0,914	74 (15,2)	18 (16,8)	0,680
Carga tabágica, maços-ano	50,3 ± 33,4	54,7 ± 30,4	0,187	51,0 ± 33,4	52,1 ± 30,3	0,761
Níveis de atividade física			0,633			0,314
Baixo	182 (38,5)	51 (42,5)		184 (37,9)	49 (45,8)	
Moderado	104 (22,0)	27 (22,5)		110 (22,6)	21 (19,6)	
Alto	187 (39,5)	42 (35,0)		192 (39,5)	37 (34,6)	
Diagnóstico de asma	78 (16,5)	24 (20,0)	0,363	86 (17,7)	16 (15,0)	0,496
Índice COTE	1,1 ± 2,1	1,9 ± 2,7	< 0,001	1,3 ± 2,2	1,4 ± 2,4	0,622
Escala mMRC	2,0 ± 1,1	2,6 ± 1,0	< 0,001	2,0 ± 1,1	2,4 ± 1,0	< 0,001
Espirometria						
CVF, % predito	71,4 ± 16,1	69,0 ± 17,5	0,163	71,5 ± 16,4	67,9 ± 15,8	0,041
VEF ₁ , % predito	50,0 ± 17,3	47,1 ± 18,3	0,109	49,8 ± 17,4	47,3 ± 17,7	0,176
VEF ₁ /CVF	51,1 ± 11,5	49,7 ± 10,5	0,213	50,8 ± 11,4	50,9 ± 11,2	0,937
Escore CAT	14,8 ± 7,4	24,5 ± 8,0	< 0,001	15,4 ± 7,9	23,4 ± 8,0	< 0,001
Índice BODEx	2,7 ± 1,7	3,5 ± 1,8	< 0,001	2,8 ± 1,8	3,4 ± 1,8	0,001
Exacerbações						
Ambulatorial	0,7 ± 1,2	1,7 ± 0,4	< 0,001	0,8 ± 2,5	1,3 ± 1,4	0,028
Hospitalar	0,1 ± 0,5	0,2 ± 0,5	0,129	0,1 ± 0,5	0,2 ± 0,6	0,248
Escore E-RS						
Total	6,8 ± 6,0	17,4 ± 6,1	< 0,001	7,6 ± 6,6	14,8 ± 7,5	< 0,001
Domínio de falta de ar	5,0 ± 5,5	12,0 ± 4,5	< 0,001	5,7 ± 5,8	9,9 ± 5,6	< 0,001
Domínio tosse e escarro	1,2 ± 1,6	3,2 ± 2,3	< 0,001	1,3 ± 1,7	3,0 ± 2,3	< 0,001
Domínio sintomas no peito	0,5 ± 0,8	2,0 ± 1,5	< 0,001	0,6 ± 0,9	1,8 ± 1,5	< 0,001
Escore de gravidade dos sintomas matinais	1,6 ± 2,0	8,7 ± 4,0	< 0,001	2,1 ± 2,8	7,0 ± 5,0	< 0,001
Escore de gravidade dos sintomas noturnos	1,6 ± 2,5	7,6 ± 5,0	< 0,001	1,9 ± 3,0	7,4 ± 4,6	< 0,001
Despertar noturno devido ao DPOC, ao menos um, %	51 (10,8)	56 (46,7)	< 0,001	-	-	-

IMC: índice de massa corpórea; COTE: (COPD-specific) COMorbidity TEST; mMRC: escala modificada *Medical Research Council*; CAT: *COPD Assessment Test*; BODEx: *Body mass index, airflow Obstruction, Dyspnea, and Exacerbations*; e E-RS: *EXAcacerbations of COPD Tool* (EXACT)-*Respiratory Symptoms*. ^aValores expressos em n (%) ou média ± dp. ^bDados completos em 565 pacientes. Dados incompletos em 28 pacientes. *ANOVA para variáveis contínuas e teste do qui-quadrado para variáveis categóricas.

DPOC seria maior em mulheres.⁽³⁰⁾ Quanto à asma, o comportamento sintomático em nossos pacientes não diferiu em relação aos 82,8% que não tinham um diagnóstico associado de asma e DPOC, sugerindo que a asma não interferiu no padrão de variabilidade das queixas respiratórias.

Diversos autores publicaram, nos últimos anos, estudos avaliando a variabilidade dos sintomas em pacientes com DPOC estável em diferentes regiões⁽⁶⁻¹⁷⁾; sintomas matinais foram relatados em 37-81% das amostras, ao passo que sintomas noturnos foram relatados em 25-68%. Várias são as explicações para essa disparidade, entre elas, a heterogeneidade no delineamento dos estudos,⁽³¹⁾ o método de avaliação dos sintomas e diferenças de comportamento entre pacientes de diferentes locais.^(18,19,32)

Ao adotarmos duas formas de gradação de sintomas, demonstramos a importância do método de avaliação

sobre sua prevalência. A dispnéia matinal foi relatada por 20% de nossos pacientes quando o critério foi o de dispnéia moderada, intensa ou muito intensa, associada a qualquer outro sintoma moderado, intenso ou muito intenso. Essa prevalência passou para 31% pela simples modificação dos critérios para, pelo menos, dois sintomas avaliados como ao menos moderados ou um sintoma percebido como ao menos intenso. Da mesma forma, a prevalência de sintomas noturnos variou entre 18% e 29% pela mudança desses critérios, respectivamente.

Uma forte associação entre a presença de sintomas matinais e noturnos e a intensidade dos sintomas durante as 24 h do dia foi detectada. Uma correlação muito alta entre os escores de gravidade de sintomas matinais e noturnos também foi observada. Por outro lado, a correlação entre sintomas e grau de limitação ao fluxo aéreo, embora estatisticamente significativa,

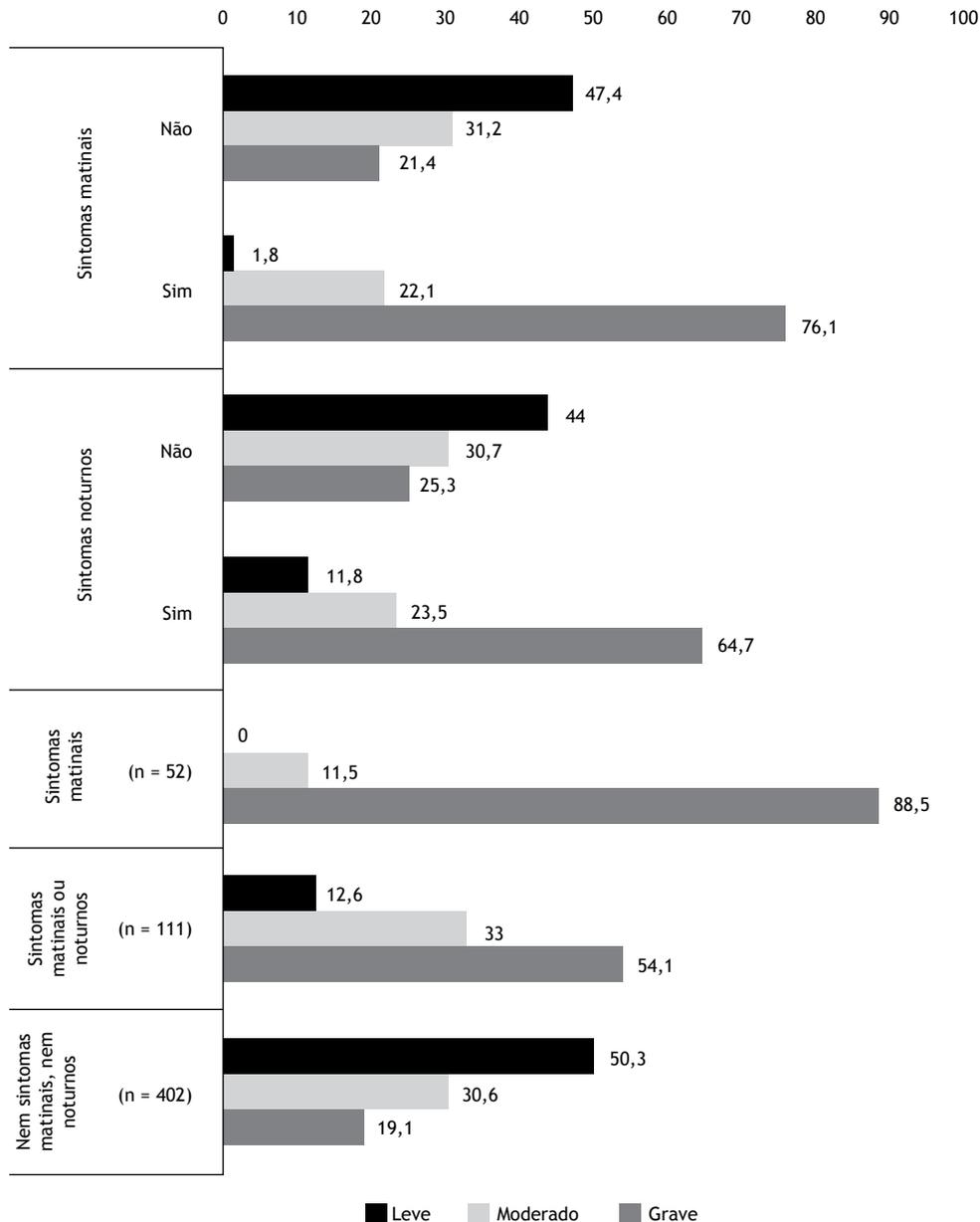


Figura 2. Relações entre intensidade dos sintomas diurnos e noturnos e prevalência de sintomas matinais e noturnos.

foi discreta. Esses dados estão em acordo com os de outras publicações,⁽⁶⁻¹⁷⁾ ressaltando a importância da avaliação da sintomatologia dos pacientes e a baixa relação entre o grau de alterações espirométricas e os sintomas.

Uma das forças de nosso estudo foi caracterizar o comportamento sintomático de pacientes com DPOC no Brasil, com um tamanho amostral adequado. Quanto aos aspectos metodológicos, ressaltamos que o presente estudo é um dos poucos da literatura internacional no qual foram utilizados questionários validados de avaliação da sintomatologia matinal e noturna.⁽³¹⁾

Devemos considerar algumas limitações. Da mesma forma que todos os outros estudos publicados sobre

a variabilidade de sintomas no decorrer do dia, ressaltamos que se trata de uma análise observacional transversal. Também, a exemplo dos outros estudos, avaliamos a variabilidade dos sintomas respiratórios apenas, sem investigar manifestações extrapulmonares. Outra limitação está relacionada à distribuição dos centros participantes da pesquisa, todos atendendo pacientes em nível secundário e terciário, e localizados nas regiões Sudeste e Sul do país, o que limita a generalização dos achados. Finalmente, durante a coleta dos dados, houve variações na disponibilidade de medicações na maioria dos centros. Embora os pacientes incluídos estivessem há dois meses sem mudanças nas prescrições de medicação, alguns não estavam usando seu esquema habitual de manutenção.

Tabela 3. Matriz de correlação entre o escore total do instrumento global **EXA**cerbations of **COPD Tool** (EXACT)-**R**espiratory **S**ymptoms, escore do **COPD Assessment Test**, VEF₁ em % do predito e escores de severidade de sintomas matinais e noturnos.

Parâmetros	E-RS total		CAT		VEF ₁ , % predito		Escore – sintomas matinais	
	r	p	r	p	r	p	r	p
CAT	0.6176	< 0.001						
VEF ₁ , % predito	-0.2095	< 0.001	-0.1923	< 0.001				
Escore sintomas matinais	0.6515	< 0.001	0.5857	< 0.001	-0.0428	0.310		
Escore sintomas noturnos	0.5982	< 0.001	0.5833	< 0.001	-0.0051	0.904	0.8334	< 0.001

E-RS: **EXA**cerbations of **COPD Tool** (EXACT)-**R**espiratory **S**ymptoms; e CAT: **COPD Assessment Test**.

De qualquer forma, essas limitações não influíram no principal resultado de nosso estudo, que corroborou a importância da avaliação da variabilidade da sintomatologia no decorrer do dia em nossa população.

Os mecanismos responsáveis por essa variabilidade sintomática não estão esclarecidos. O ritmo circadiano provavelmente tenha influência. Em indivíduos saudáveis é reconhecido que o VEF₁ sofre uma redução de aproximadamente 150 mL no decorrer da noite,⁽³³⁾ e uma redução semelhante foi relatada em pacientes com DPOC.⁽³⁴⁾ Especula-se que essas variações possam contribuir para a manifestação de sintomas noturnos e matinais.

Nossos dados têm implicações clínicas evidentes. Profissionais de saúde estão habituados a questionar pacientes com DPOC sobre sua sintomatologia. Entretanto, não é costumeiro serem indagados ou informar sobre o período do dia em que as queixas prevalecem, nem o impacto que essas têm sobre suas atividades e bem-estar. Uma parcela considerável dos pacientes permanece sintomática apesar de tratamento adequado, seguindo as diretrizes. É possível que, para alguns, uma personalização terapêutica reconhecendo particularidades dos momentos piores de sintomatologia nas 24 horas do dia resulte em uma melhora sintomática.

Quando atendemos nosso paciente, valemo-nos de um conjunto de informações; avaliamos e quantificamos seus sintomas, a frequência e a intensidade das

exacerbações, o comportamento da moléstia no decorrer do tempo e o impacto sobre suas atividades de vida diária.⁽³⁵⁾ Os dados apresentados no presente estudo, associados aos previamente publicados, sugerem que questionar a variabilidade dos sintomas no decorrer do dia e da noite deve ser parte integrante de uma anamnese adequada.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos a todos os pacientes e membros dos centros de estudos que participaram do LASSYC-BR o profissionalismo e a contribuição ao estudo.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Todos os autores contribuíram para a aquisição e interpretação dos dados. AMBM e FCW realizaram a análise estatística dos dados, enquanto todos os autores foram envolvidos na sua interpretação. AC redigiu o manuscrito. Todos os autores contribuíram criticamente na revisão do manuscrito e na aprovação da versão final antes da submissão ao JBP.

CONFLITOS DE INTERESSE

AMBM e FCW receberam apoio financeiro da AstraZeneca do Brasil para a realização da análise estatística. AC recebeu apoio financeiro da AstraZeneca do Brasil para a redação do manuscrito. CBL é funcionária da AstraZeneca do Brasil.

REFERÊNCIAS

1. Terminology, definitions, and classification of chronic pulmonary emphysema and related conditions: a report of the conclusions of a CIBA guest symposium. *Thorax*. 1959;14(4):286-99. <https://doi.org/10.1136/thx.14.4.286>
2. Johnson MA, Woodcock AA, Rehahn M, Geddes DM. Are "pink puffers" more breathless than "blue bloaters"? *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1983;286(6360):179-82. <https://doi.org/10.1136/bmj.286.6360.179>
3. Pauwels RA, Buist SA, Calverley PMA, Jenkins CR, Hurd SS; GOLD Scientific Committee. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(5):1256-76. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.163.5.2101039>
4. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. II Consenso Brasileiro sobre Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica - DPOC - 2004. *J Bras Pneumol*. 2004;30(Suppl 5):S1-S42.
5. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) [homepage on the Internet]. Bethesda: GOLD [cited 2019 Jan 10]. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of COPD - 2019 Report. [Adobe Acrobat document, 155p.]. Available from: <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/11/GOLD-2019-v1.7-FINAL-14Nov2018-WMS.pdf>
6. Espinosa de los Monteros MJ, Peña C, Soto Hurtado EJ, Jareño J, Miravittles M. Variability of respiratory symptoms in severe COPD. *Arch Bronconeumol*. 2012;48(11):3-7. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2011.07.004>
7. Kessler R, Partridge MR, Miravittles M, Cazzola M, Vogelmeier C, Leynaud D, et al. Symptom variability in patients with severe COPD: a pan-European cross-sectional study. *Eur Respir J*. 2011;37(2):264-72. <https://doi.org/10.1183/09031936.00051110>
8. Kim YJ, Lee BK, Jung CY, Jeon YJ, Hyun DS, Kim KC, et al. Patient's perception of symptoms related to morning activity in chronic obstructive pulmonary disease: The SYMBOL study. *Korean J Intern Med*. 2012;27(4):426-35. <https://doi.org/10.3904/kjim.2012.27.4.426>
9. Kuyucu T, Güçlü SZ, Saylan B, Demir C, Senol T, Güner S, et al. A cross-sectional observational study to investigate daily symptom variability, effects of symptom on morning activities and therapeutic

- expectations of patients and physicians in COPD-SUNRISE study. *Tuberk Toraks*. 2011;59(4):328-39. <https://doi.org/10.5578/tt.3268>
10. Miravittles M, Worth H, Soler Cataluña JJ, Price D, De Benedetto F, Roche N, et al. Observational study to characterise 24-hour COPD symptoms and their relationship with patient-reported outcomes: results from the ASSESS study. *Respir Res*. 2014;15:122. <https://doi.org/10.1186/s12931-014-0122-1>
 11. Partridge MR, Karlsson N, Small IR. Patient insight into the impact of chronic obstructive pulmonary disease in the morning: an internet survey. *Curr Med Res Opin*. 2009;25(8):2043-8. <https://doi.org/10.1185/03007990903103006>
 12. Price D, Small M, Milligan G, Higgins V, Gil EG, Estruch J. Impact of night-time symptoms in COPD: a real-world study in five European countries. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2013;8:595-603. <https://doi.org/10.2147/COPD.S48570>
 13. Roche N, Small M, Broomfield S, Higgins V, Pollard R. Real world COPD: association of morning symptoms with clinical and patient reported outcomes. *COPD*. 2013;10(6):679-86. <https://doi.org/10.3109/15412555.2013.844784>
 14. Soler-Cataluña JJ, Sauleda J, Valdés L, Marín P, Agüero R, Pérez M, et al. Prevalence and Perception of 24-Hour Symptom Patterns in Patients With Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Spain. *Arch Bronconeumol*. 2016;52(6):308-15. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2015.11.010>
 15. Miravittles M, Menezes AMB, López Varela MV, Casas A, Ugaldee L, Ramirez-Venegas A, et al. Prevalence and impact of respiratory symptoms in a population of patients with COPD in Latin America: The LASSYC observational study. *Respir Med*. 2018;134:62-69. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2017.11.018>
 16. Stephenson JJ, Cai Q, Mocarski M, Tan H, Doshi JA, Sullivan SD. Impact and factors associated with nighttime and early morning symptoms among patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10:577-86. <https://doi.org/10.2147/COPD.S76157>
 17. Tsiligianni I, Metting E, van der Molen T, Chavannes N, Kocks J. Morning and night symptoms in primary care COPD patients: a cross-sectional and longitudinal study. An UNLOCK study from the IPCRG. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2016;26:16040. <https://doi.org/10.1038/npjpcrm.2016.40>
 18. Pitta F, Breyer MK, Hernandez NA, Teixeira D, Sant'Anna TJ, Fontana AD, et al. Comparison of daily physical activity between COPD patients from Central Europe and South America. *Respir Med*. 2009;103(3):421-6. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2008.09.019>
 19. Furlanetto KC, Demeyer H, Sant'anna T, Hernandez NA, Camillo CA, Pons IS, et al. Physical Activity of Patients with COPD from Regions with Different Climatic Variations. *COPD*. 2017;14(3):276-283. <https://doi.org/10.1080/15412555.2017.1303039>
 20. Amorim PB, Stelmach R, Carvalho CR, Fernandes FL, Carvalho-Pinto RM, Cukier A. Barriers associated with reduced physical activity in COPD patients. *J Bras Pneumol*. 2014;40(5):504-12. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132014000500006>
 21. Bestall JC, Paul EA, Garrud 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. <https://doi.org/10.1136/thx.54.7.581>
 22. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Sánchez LS, Tordera MP, Sánchez PR. Severe exacerbations and BODE index: two independent risk factors for death in male COPD patients. *Respir Med*. 2009;103(5):692-9. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2008.12.005>
 23. Divo M, Cote C, de Torres JP, Casanova C, Marin JM, Pinto-Plata V, et al. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(2):155-61. <https://doi.org/10.1164/rccm.201201-00340C>
 24. Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen WH, Kline Leidy N. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J*. 2009;34(3):648-54. <https://doi.org/10.1183/09031936.00102509>
 25. Leidy NK, Sexton CC, Jones PW, Notte SM, Monz BU, Nelsen L, et al. Measuring respiratory symptoms in clinical trials of COPD: reliability and validity of a daily diary. *Thorax*. 2014;69(5):443-9. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2013-204428>
 26. Leidy NK, Murray LT, Monz BU, Nelsen L, Goldman N, Jones PW, et al. Measuring respiratory symptoms of COPD: performance of the EXACT-Respiratory Symptoms Tool (E-RS) in three clinical trials. *Respir Res*. 2014;15:124. <https://doi.org/10.1186/s12931-014-0124-z>
 27. Hareendran A, Make BJ, Zaiser E, Garcia Gil E. Evaluation of the psychometric properties of the Early Morning Symptoms of COPD Instrument (EMSCI). *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:1633-1645. <https://doi.org/10.2147/COPD.S152087>
 28. Mocarski M, Zaiser E, Trundell D, Make BJ, Hareendran A. Evaluation of the psychometric properties of the Nighttime Symptoms of COPD Instrument. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10:475-87. <https://doi.org/10.2147/COPD.S75776>
 29. Ainsworth BE, Bassett DR Jr, Strath SJ, Swartz AM, O'Brien WL, Thompson RW, et al. Comparison of three methods for measuring the time spent in physical activity. *Med Sci Sports Exerc*. 2000;32(9 Suppl):S457-64. <https://doi.org/10.1097/00005768-200009001-00004>
 30. Naberan K, Azpeitia A, Cantoni J, Miravittles M. Impairment of quality of life in women with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*. 2012;106(3):367-73. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2011.09.014>
 31. Wu M, Wang Z, Li M, Li K. Daily Symptom Variability in Patients With Stable COPD: A Narrative Review. *West J Nurs Res*. 2018;40(10):1543-1561. <https://doi.org/10.1177/0193945917705132>
 32. Menezes AMB, Perez-Padilla R, Jardim JR, Muiño A, Lopez MV, Valdivia G, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities: the PLATINO study: a prevalence study. *Lancet*. 2005;366(9500):1875-81. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67632-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67632-5)
 33. Borsboom GJ, van Pelt W, van Houwelingen HC, van Vianen BG, Schouten JP, Quanjer PH. Diurnal variation in lung function in subgroups from two Dutch populations: consequences for longitudinal analysis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159(4 Pt 1):1163-71. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.159.4.9703106>
 34. Calverley PM, Lee A, Towse L, van Noord J, Witek TJ, Kelsen S. Effect of tiotropium bromide on circadian variation in airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2003;58(10):855-60. <https://doi.org/10.1136/thorax.58.10.855>
 35. Ferreira CA, Cukier A. Evaluating COPD from the perspective of the patient. *J Bras Pneumol*. 2006;32(2):vii-viii. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132006000200001>



Validação de constructo e reprodutibilidade do teste de degrau de seis minutos em indivíduos com apneia obstrutiva do sono tratados com pressão positiva contínua nas vias aéreas

Matheus Gustavo Silva Magalhães¹ , Juliana Baptista Teixeira¹ ,
Ana Maria Bezerra Santos² , Danielle Cristina Silva Clímaco³ ,
Thayse Neves Santos Silva⁴ , Anna Myrna Jaguaribe de Lima⁵ 

1. Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia, Universidade Federal de Pernambuco – UFPE – Recife (PE) Brasil.
2. Graduação em Bacharelado em Ciências Biológicas, Universidade Federal Rural de Pernambuco – UFRPE – Recife (PE) Brasil.
3. Setor de Pneumologia, Hospital Otávio de Freitas, Recife (PE) Brasil.
4. Setor de Reabilitação, Hospital Otávio de Freitas, Recife (PE) Brasil.
5. Departamento de Morfologia e Fisiologia Animal, Universidade Federal Rural de Pernambuco – UFRPE – Recife (PE) Brasil.

Recebido: 27 dezembro 2018.
Aprovado: 8 maio 2019.

Trabalho realizado no Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia, Universidade Federal de Pernambuco – UFPE – Recife (PE) Brasil.

RESUMO

Objetivo: Avaliar a validade do constructo e a reprodutibilidade do teste de degrau de seis minutos (TD6) em indivíduos com apneia obstrutiva do sono (AOS) tratados com *continuous positive airway pressure* (CPAP, pressão positiva contínua nas vias aéreas).

Métodos: Foram avaliados 48 voluntários com diagnóstico de AOS e tratados com CPAP há, no mínimo, dois meses. Os voluntários foram submetidos ao teste de caminhada de seis minutos (TC6) e ao TD6, em ordem aleatória e em dias diferentes, com um intervalo de, no máximo, sete dias entre os dois testes. **Resultados:** Foi observada uma correlação positiva moderada entre a distância percorrida no TC6 e o número de subidas no TD6, ($r = 0,520$; $p < 0,001$). Não foram encontradas diferenças significativas no número de subidas entre os dois TD6 ($121,7 \pm 27,1$ vs. $123,6 \pm 26,7$ degraus). A reprodutibilidade para o desempenho no TD6 e para as variáveis cardiovasculares foi considerada excelente (coeficiente de correlação intraclasses $> 0,8$). Com relação às respostas cardiovasculares, quando comparado ao TC6, o TD6 apresentou maiores valores em relação a FC no sexto minuto, percentual do predito da FC máxima, fadiga de membros inferiores no sexto minuto e pressão arterial sistólica no sexto minuto e no primeiro minuto da fase de recuperação. **Conclusões:** O TD6 é válido, reprodutível e causa maior estresse cardiovascular quando comparado ao TC6. No entanto, o TD6 também se caracteriza como um teste submáximo para a avaliação da tolerância ao esforço em indivíduos com AOS tratados com CPAP.

Descritores: Apneia obstrutiva do sono; Reprodutibilidade dos testes; Teste de esforço; Tolerância ao exercício.

INTRODUÇÃO

A apneia obstrutiva do sono (AOS) é uma doença que se caracteriza pela obstrução do fluxo aéreo durante o sono em função de colapso das vias aéreas superiores. Como consequência, os episódios repetidos de hipóxia, hipercapnia e acidose, seguidos de reoxigenação, repercutem no complexo bioenergético celular dos músculos estriados.⁽¹⁾ Com isso, pode acontecer lesão estrutural de fibras musculares, associada a comorbidades como hipertensão arterial, arritmias cardíacas e insuficiência cardíaca, que podem afetar a capacidade funcional de exercício (CFE) dessa população.⁽²⁾

Com relação ao tratamento da AOS, a adoção de melhores hábitos de vida, redução ponderal, prática de exercícios físicos, opção do decúbito lateral para dormir, uso de dispositivos intraorais e correções ortodônticas ou cirúrgicas podem ser utilizados. No entanto, o padrão ouro adotado na terapêutica da AOS é a utilização de *continuous positive airway pressure* (CPAP, pressão positiva contínua nas vias aéreas), a qual mantém a

patência das vias aéreas superiores durante o sono, reduzindo a tendência ao colapso e aos sucessivos momentos de hipóxia/reoxigenação, colaborando para a melhora da qualidade do sono. Assim, são minimizadas as repercussões sistêmicas da doença e reduzidas as chances para a instalação de comorbidades associadas, atenuando as possíveis alterações sobre a CFE.^(3,4)

Para avaliação da CFE, o método mais fidedigno é o teste de esforço cardiopulmonar (TECP), o qual analisa o comportamento cardiovascular e respiratório mediante esforço máximo do indivíduo. Porém, além de não ser amplamente tolerado pelos pacientes, esse tem custo elevado e sua execução é complexa, dificultando sua utilização. Já os testes de campo se baseiam geralmente em uma avaliação submáxima, que repercute numa maior tolerabilidade, têm baixo custo, são de fácil aplicação e, no geral, adotam uma forma de esforço habitual como forma de avaliação.^(5,6)

Sobre a utilização dos testes de campo na AOS, inclusive após o tratamento com CPAP, vários estudos têm utilizado

Endereço para correspondência:

Anna Myrna Jaguaribe de Lima. Rua Dom Manoel de Medeiros, s/n, Dois Irmãos, CEP 52171-900, Recife, PE, Brasil.
Tel.: 55 81 3320-6391. E-mail: annamyrna@uol.com.br

Apoio financeiro: Este estudo recebeu apoio financeiro da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

o teste de caminhada de seis minutos (TC6).⁽⁷⁻¹¹⁾ No entanto, ainda não existem estudos que utilizem o teste de degrau de seis minutos (TD6) para a avaliação da tolerância ao exercício na AOS. Assim, o objetivo do presente estudo foi validar e avaliar a reprodutibilidade do TD6 em indivíduos com AOS tratados com CPAP.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo transversal, aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa em Seres Humanos da Universidade Federal de Pernambuco, na cidade do Recife (Parecer no. 2.081.503) e registrado na plataforma do ClinicalTrials.gov (identificador: NCT03334331).

Foram incluídos na pesquisa indivíduos na faixa etária entre 28 e 69 anos, com AOS nos graus moderado e grave, com índice de massa corpórea maior que 18 kg/m² e menor que 45 kg/m² e que realizassem tratamento com o uso de CPAP há pelo menos dois meses consecutivos.

Foram excluídas mulheres gestantes e indivíduos que apresentassem as seguintes comorbidades: hipertensão ou diabetes não controladas; alterações ortopédicas ou neurológicas; distúrbios respiratórios, como DPOC ou asma; ou qualquer doença cardiovascular ou respiratória que impedisse a realização dos testes.

Inicialmente, os voluntários eram esclarecidos sobre todos os procedimentos propostos e assinavam o termo de consentimento livre e esclarecido. Logo após, era realizada uma anamnese, na qual os participantes eram entrevistados com relação a suas informações pessoais e clínicas, além da realização de uma avaliação antropométrica.

Algumas informações relativas à usabilidade do equipamento de CPAP eram obtidas a partir da leitura de um cartão de memória inserido no aparelho. Os dados coletados foram os seguintes: proporção de uso acima de 4 h/noite, média de horas de uso, pressão titulada (cmH₂O) e média do índice de apneia-hipopneia (eventos/h). Em seguida, eram respondidos questionários relativos à sonolência diurna excessiva (Escala de Sonolência de Epworth),⁽¹²⁾ qualidade do sono (Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh)⁽¹³⁾ e nível de atividade física (Questionário Internacional de Atividade Física, forma curta).⁽¹⁴⁾

Os testes foram realizados em dois dias, com no mínimo dois e no máximo sete dias de intervalo entre eles, cuja sequência era determinada por randomização através do site www.randomization.com. Dessa maneira, no primeiro dia de avaliação, o indivíduo realizava o TC6 ou o TD6, segundo a randomização, duas vezes, com um intervalo mínimo de 30 min entre cada realização e, no segundo dia, o outro teste nas mesmas condições. Durante o intervalo entre a realização do primeiro e do segundo teste (reteste), era solicitado que o voluntário se mantivesse em repouso, sentado.

O TC6 foi realizado conforme as recomendações da *American Thoracic Society* (ATS),⁽¹⁵⁾ em um corredor plano com 30 m de comprimento e extremidades

demarcadas através de cones sinalizadores. Os voluntários foram orientados a caminhar a maior distância possível (realizando as voltas ao redor dos cones), sem correr e num ritmo que conseguissem manter durante os seis minutos preconizados pelo teste.^(15,16)

Com o objetivo de padronizar a forma de realização do teste para fins de reprodutibilidade, o TD6 seguiu as mesmas recomendações da ATS para o TC6,⁽¹⁵⁾ incluindo as frases de incentivo utilizadas a cada minuto. Para a realização do teste, foi utilizado um degrau confeccionado de madeira, cujas dimensões foram de 20 cm de altura, 80 cm de comprimento e 40 cm de largura, apresentando uma superfície antiderrapante. Os voluntários foram orientados a subir e descer, mantendo-se num ritmo que possibilitasse subir no degrau o maior número possível de vezes durante o tempo de seis minutos do teste. Os membros inferiores podiam ser intercalados para as subidas, sem fazer apoio dos membros superiores, que permaneciam estacionários ao longo do corpo.^(15,17)

Dois avaliadores acompanharam a realização dos testes: um monitorava as variáveis cardiorrespiratórias e o outro acompanhava o número de voltas ou degraus subidos pelo voluntário. As seguintes variáveis fisiológicas foram mensuradas no repouso, imediatamente após o término do teste e no primeiro minuto da fase de recuperação do teste: FC, pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD), SpO₂ e fadiga de membros inferiores (MMII). A FC e a SpO₂ também foram monitoradas minuto a minuto durante a execução dos testes.

Ambos os testes seriam interrompidos caso o voluntário atingisse a FC máxima estimada, a SpO₂ caísse para abaixo de 85%, fossem apresentados sinais de fadiga excessiva ou a pedido do próprio voluntário. Caso isso ocorresse, o voluntário seria orientado a parar e descansar em posição ortostática; porém, o cronômetro era mantido ligado, pois o voluntário poderia continuar o teste assim que possível (quando atingisse SpO₂ ≥ 88% e FC em 10 batimentos abaixo do valor da FC máxima) até o término do sexto minuto.⁽¹⁵⁾

O cálculo amostral foi realizado utilizando-se o pacote estatístico G*Power, versão 3.1.3 (G*Power Team; Heinrich-Hein-Universität Düsseldorf, Kiel, Alemanha) para correlações moderadas ($r = 0,5$) entre os valores de FC submáxima entre os testes. Dessa forma, foi considerado um erro tipo I de 5% e 95% de poder estatístico, com 0,5 de tamanho de efeito, resultando em um tamanho amostral de 45 indivíduos.

Os dados coletados foram tabulados inicialmente em uma planilha no Microsoft Excel 2016. Os procedimentos estatísticos foram realizados nos softwares GraphPad Prism, versão 4.0 (GraphPad Software Inc., San Diego, CA, EUA) e SigmaPlot, versão 12.0 (Systat Software, San Jose, CA, EUA), considerando como nível de significância estatística um valor de $p < 0,05$. Para a análise de distribuição dos dados foi realizado o teste de normalidade de Shapiro-Wilk. As variáveis contínuas

foram expressas em média e desvio-padrão, diferença de média e IC95%, ou mediana e intervalo interquartil. As variáveis categóricas foram expressas em valores absolutos e relativos.

Foi utilizado o teste t de Student ou o teste de Mann-Whitney para a comparação das médias entre os grupos de homens e mulheres e entre o TC6 e o TD6. Para a comparação das variáveis categóricas foi realizado o teste do qui-quadrado ou o teste exato de Fisher.

A validação de constructo foi investigada em termos de convergência. Esse tipo de validação é feito na ausência do método padrão ouro (no caso, TECP), sendo realizada através da correlação de Pearson entre o número de degraus subidos no TD6 (DTD6) — teste a ser validado — e a distância percorrida no TC6 (DTC6) — teste já validado para a medida da CFE, mas que não é o método padrão ouro.

Na análise da reprodutibilidade e confiabilidade teste-reteste do TD6 foi calculado o coeficiente de correlação intraclasse (CCI) e realizado o teste de correlação de Pearson. Todas as análises de concordância entre os testes realizados (TC6 vs. TD6) foram realizadas por disposição gráfica de Bland-Altman com IC95%.

RESULTADOS

A amostra do estudo foi composta por 48 voluntários. Suas características antropométricas e clínicas estão apresentadas na Tabela 1.

Com relação ao desempenho no TD6, 18 indivíduos (37,5%) apresentaram melhor desempenho no primeiro TD6 e 30 (62,5%) conseguiram subir um maior número de degraus no segundo TD6. Conforme a Tabela 2, não foram observadas diferenças significativas no entre o teste e o reteste em relação à DTC6, nem no DTD6, não sendo detectado um efeito de aprendizado. A Tabela 2 mostra também a diferença entre as médias do primeiro e no segundo DTD6, assim como a diferença entre as médias das DTC6.

Na validação do constructo em termos de convergência, foi verificada uma correlação positiva moderada entre a DTC6 e o DTD6 (Figura 1).

Sobre a reprodutibilidade com relação ao desempenho, o CCI apontou para uma reprodutibilidade excelente em relação às variáveis FC, PAS e PAD imediatamente após o teste e no primeiro minuto da fase de recuperação (CCI > 0,8). A fadiga de MMII verificada imediatamente após a realização do teste também apresentou reprodutibilidade excelente; entretanto, essa variável, quando avaliada no primeiro minuto da fase de recuperação, apresentou reprodutibilidade muito boa (0,6 < CCI < 0,8; Tabela 3).

Com relação às repercussões cardiovasculares no TC6 e no TD6, foram observados valores mais elevados da FC no sexto minuto e da porcentagem do valor predito da FC máxima no TD6 em comparação ao TC6. Com relação à PAS, essa variável era mais alta ao final do teste e no primeiro minuto da recuperação do TD6

em comparação ao TC6. A fadiga de MMII ao final do teste também foi maior no TD6 que no TC6. Não foram encontradas diferenças na PAD entre o TC6 e o TD6 (Tabela 4). A concordância entre o desempenho dos indivíduos no teste e no reteste do TD6 é mostrada na Figura 2.

DISCUSSÃO

Pelo nosso conhecimento, este é o primeiro estudo a validar e verificar a reprodutibilidade do TD6 em indivíduos com AOS tratados com CPAP. Foi possível verificar que o TD6 é um teste válido e reprodutível. Além disso, não houve efeito de aprendizado na população estudada, demonstrando que somente um TD6 é necessário para uma avaliação confiável e segura da tolerância ao exercício.

Tabela 1. Características gerais da amostra.^a

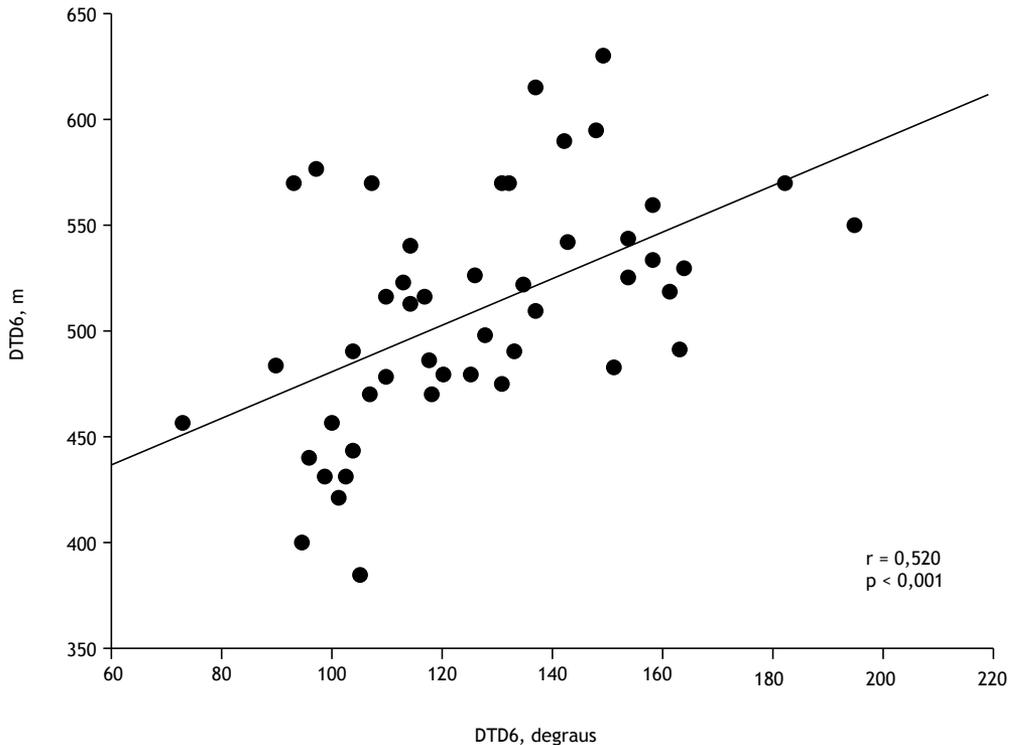
Características	Total (N = 48)
Idade, anos	54,5 (48,0-62,8)
Peso, kg	89,7 ± 16,8
Altura, m	1,6 ± 0,1
IMC, kg/m ²	33,2 ± 5,3
Circunferência abdominal, cm	108,9 ± 11,5
Circunferência do pescoço, cm	41,4 ± 4,2
Comorbidades, n (%)	
Hipertensão arterial	30 (62,5)
Diabetes mellitus	12 (25,0)
Medicamentos	
Anti-hipertensivos	28 (58,3)
Hipoglicemiantes	11 (22,9)
IPAQ	
Sedentários	30 (62,5)
Ativos	18 (37,5)
IAH, eventos/h	31,7 (25,0-46,3)
15 ≥ IAH < 30 eventos/h	23 (47,9)
IAH ≥ 30 eventos/h	24 (50)
ESS	8,0 (4,3-14,8)
Sem sonolência	29 (60,4)
Com sonolência	19 (39,6)
PSQI	4,0 (3,0-6,0)
Boa	25 (52,1)
Ruim	23 (47,9)
CPAP	
Uso > 4 h/noite, %	70,5 (51,8-87,1)
Média de horas de uso, h	5,4 (4,3-6,2)
Pressão, cmH ₂ O	10,8 (9,0-13,0)
Média de IAH, eventos/h	1,8 (1,1-2,8)
Dificuldade de adaptação	26 (54,2)

IMC: índice de massa corpórea; IPAQ: *International Physical Activity Questionnaire* (Questionário Internacional de Atividade Física); IAH: índice de apneia-hipopneia; ESS: *Epworth Sleepiness Scale* (escala de sonolência de Epworth); PSQI: *Pittsburgh Sleep Quality Index* (Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh); e CPAP: *continuous positive airway pressure* (CPAP, pressão positiva contínua nas vias aéreas). ^aDados expressos em n (%) para variáveis categóricas e em média ± dp ou mediana (intervalo interquartil) para variáveis contínuas.

Tabela 2. Desempenho no teste de caminhada de seis minutos (TC6) e no teste de degrau de seis minutos (TD6).^a

Variáveis	Teste 1	Teste 2	Melhor teste	ΔT (Teste 1 – Teste 2)	p*
DTC6, m	495,1 ± 57,0	497,4 ± 58,6	509,8 ± 55,4	2,4 ± 34,4	0,638
DTD6	121,7 ± 27,1	123,6 ± 26,7	126,0 ± 26,1	1,9 ± 8,3	0,115

DTC6: distância percorrida no TC6; e DTD6: número de degraus subidos no TD6. ^aDados expressos em média ± dp e em diferença de médias. *Teste t pareado: Teste 1 vs. Teste 2.

**Figura 1.** Correlação entre a distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos (DTC6) e o número de degraus subidos no teste de degrau de seis minutos (DTD6).**Tabela 3.** Reprodutibilidade do teste de degrau de seis minutos.

Variáveis	CCI (IC95%)	p
Desempenho	0,976 (0,957-0,986)	< 0,001
FC - 6º min	0,984 (0,971-0,991)	< 0,001
FC - recuperação	0,972 (0,950-0,984)	< 0,001
PAS - 6º min	0,906 (0,832-0,947)	< 0,001
PAS - recuperação	0,826 (0,690-0,902)	< 0,001
PAD - 6º min	0,796 (0,636-0,886)	< 0,001
PAD - recuperação	0,849 (0,730-0,915)	< 0,001
Fadiga de MMII - 6º min	0,927 (0,869-0,959)	< 0,001
Fadiga de MMII - recuperação	0,646 (0,369-0,802)	< 0,001

CCI: coeficiente de correlação intraclassa; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; e MMII: membros inferiores.

Sobre a validação de constructo em termos de convergência (TD6 em pacientes com AOS tratados com CPAP), foi encontrada uma correlação positiva moderada entre o DTD6 e a DTC6, sugerindo que o TD6 é válido para avaliação da CFE na população estudada. O TD6 já foi validado para indivíduos com DPOC.⁽¹⁸⁾ No presente estudo, o DTD6 foi correlacionado fortemente com a DTC6, sendo considerado como um bom instrumento

para a identificação de baixa capacidade física e prognóstico. O TD6 também foi validado em termos de convergência para indivíduos saudáveis por Arcuri et al.,⁽¹⁹⁾ apresentando forte correlação em relação ao desempenho no TC6. O TC6 é um teste difundido e estudado na literatura, com critérios de avaliação bem definidos quanto à CFE em outras populações, podendo

Tabela 4. Respostas cardiovasculares ao teste de caminhada de seis minutos (TC6) e no teste de degrau de seis minutos (TD6).^a

	TC6	TD6	Δ médias	p
FC, bpm				
Repouso	74,3 ± 11,9	76,0 ± 11,9	-1,7 (-6,5 a 3,1)	0,433 [#]
6º minuto	112,8 ± 15,5	124,8 ± 21,6	-12,0 (-19,6 a -4,3)	0,002*
Recuperação ^b	33,6 ± 7,6	37,2 ± 11,0	-3,6 (-7,4 a 0,2)	0,064 [#]
FCmáx, % predito	68,3 ± 8,9	74,2 ± 11,8	-5,9 (-10,2 a -1,7)	0,006*
PAS, mmHg				
Repouso	120,8 ± 9,9	121,3 ± 9,1	-0,4 (-4,3 a 3,4)	0,744 [#]
6º minuto	142,1 ± 16,9	151,9 ± 17,7	-9,8 (-16,8 a -2,8)	0,010 [#]
Recuperação 1º min	121,9 ± 10,5	127,9 ± 13,5	-5,2 (-10,1 a -0,3)	0,037*
PAD, mmHg				
Repouso	81,0 ± 5,9	81,0 ± 5,6	0,0 (-2,3 a 2,3)	1,000 [#]
6º minuto	84,0 ± 6,4	82,7 ± 7,6	1,3 (-1,6 a 4,1)	0,367 [#]
Recuperação 1º min	81,0 ± 6,9	80,2 ± 7,3	0,8 (-2,1 a 3,7)	0,551*
Fadiga de MMII, Escala de Borg				
Repouso	2,1 ± 1,9	1,7 ± 1,8	0,4 (-0,3 a 1,2)	0,366 [#]
6º minuto	4,1 ± 2,1	5,1 ± 1,9	-1,1 (-1,9 a -0,3)	0,017 [#]
Recuperação 1º min	2,5 ± 1,8	3,1 ± 1,9	-0,7 (-1,4 a 0,1)	0,084 [#]

PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; e MMII: membros inferiores. ^aDados expressos em média ± dp ou diferença de média (IC95%). ^bRecuperação = FCmáx = FC no 1º min de recuperação. *Teste t de Student: TC6 vs. TD6. [#]Teste de Mann-Whitney: TC6 vs. TD6.

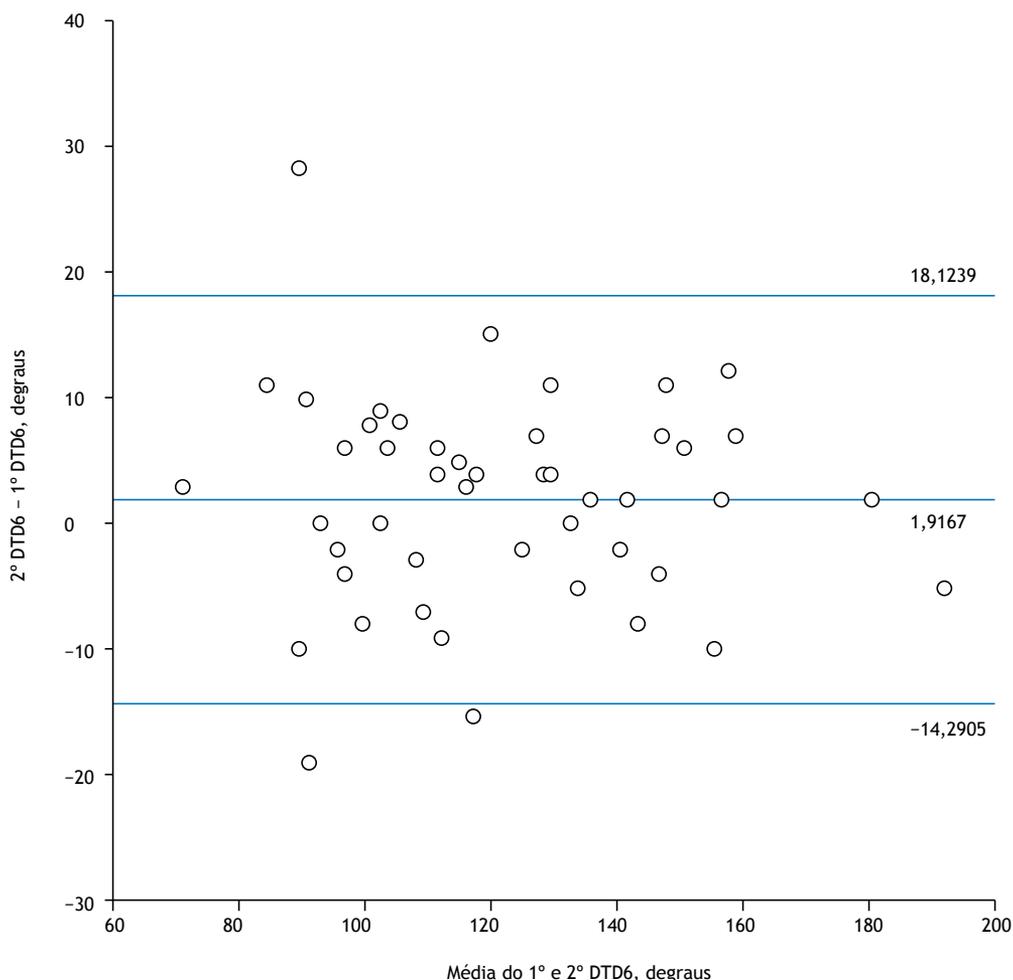


Figura 2. Disposição gráfica de Bland-Altman representando a concordância teste-reteste do teste de degrau de seis minutos (DTD6), medido por meio do número de degraus subidos no TD6 (DTD6). Erro médio de 1,91 degraus.

ser seguramente utilizado como fator de comparação e validação de outros instrumentos.^(20,21)

Com relação ao desempenho no teste e no reteste, não foram observadas diferenças na DTC6 ou no DTD6. Dessa forma, não houve efeito de aprendizado, situação na qual há a necessidade do indivíduo de se habituar ao esforço a ser realizado a partir de uma devida adaptação neuromuscular à tarefa exigida e diminuição de possíveis fatores psicológicos, como ansiedade.⁽²²⁾ Com isso, na população do presente estudo, sugerimos a necessidade de realização de um único TD6 para a avaliação da CFE. O esforço requerido para realização do TD6 compara-se ao de uma atividade comumente realizada no cotidiano, dispensando a realização de um reteste e economizando tempo no processo avaliativo da CFE.^(19,22,23) Corroborando os resultados do presente estudo, Arcuri et al.⁽¹⁹⁾ também não encontraram em seu estudo um efeito de aprendizado para o TD6 em indivíduos saudáveis. Pessoa et al.⁽¹⁸⁾ ao avaliarem pacientes com DPOC, obtiveram validade de critério concorrente e preditiva já no primeiro TD6, dispensando a realização de um segundo teste.

Quando comparado o comportamento das variáveis fisiológicas na realização do TD6 e do TC6, foi observado que o TD6 promoveu maior estresse cardiovascular. Resultados semelhantes foram verificados no estudo de da Costa et al.,⁽²⁴⁾ no qual foram avaliados indivíduos saudáveis e sedentários. No entanto, da Silva et al.,⁽²⁵⁾ ao compararem essas variáveis em indivíduos que sofreram acidente vascular cerebral e foram submetidos a TD6 e TC6, não encontraram diferenças entre os testes. O maior estresse cardiovascular proporcionado pelo TD6 pode ser atribuído à maior atividade muscular de MMII quando comparado à caminhada rápida do TC6. O movimento de subir e descer degraus é uma atividade vertical realizada contra a força gravitacional, que exige maior esforço e demanda metabólica e, conseqüentemente, maior atividade cardiovascular, porém mantendo-se no limite da avaliação submáxima.⁽²⁴⁾ Dessa forma, o TD6 pode ser considerado mais apropriado na avaliação da CFE, fornecendo dados mais precisos para a quantificação e prescrição de exercício em indivíduos com AOS tratados com CPAP.

A avaliação submáxima na AOS é encontrada na literatura principalmente com estudos através do TC6, ressaltando uma possível intolerância ao exercício com respostas cardiovasculares anormais nessa população,^(7,8) inclusive após o tratamento com CPAP, observando-se uma equivalência de resultados com o TECP, além de uma redução na DTC6 quando comparada à ideal.^(9,10) Outro teste de campo já utilizado para essa população foi o teste *shuttle*, que conseguiu

detectar mudanças na CFE após o tratamento com CPAP, além da redução de peso e da sonolência diurna excessiva.⁽²⁶⁾ Sobre a utilização do TD6 para avaliar a CFE em indivíduos com AOS tratados com CPAP, pelo que sabemos, não há estudos até o momento. Além das vantagens dos demais testes de campo, o TD6 não requer grandes espaços para sua execução e o degrau pode ser facilmente transportado para ser utilizado em um espaço mínimo. Dessa forma, é possível uma melhor monitorização do paciente, pois o deslocamento exigido não é amplo ou horizontal.^(17,27)

Sobre a reprodutibilidade teste-reteste, o TD6 apresentou excelente reprodutibilidade com relação ao desempenho e às variáveis cardiovasculares analisadas. Esses dados corroboram os estudos realizados por da Costa et al.⁽²³⁾ e Davi et al.⁽²⁸⁾ em pacientes com DPOC e adultos jovens saudáveis, respectivamente. Em ambos os estudos, foi encontrada uma excelente reprodutibilidade para o TD6 quanto ao desempenho. De forma semelhante, em seu estudo com indivíduos saudáveis, Arcuri et al.⁽¹⁹⁾ obtiveram excelente reprodutibilidade para as variáveis fisiológicas e para o desempenho no teste. Com isso, o TD6 pode ser considerado uma estratégia de avaliação que utiliza um protocolo simples e facilmente executável, características que colaboram positivamente em sua reprodutibilidade e concordância, além de menores índices de erro.^(19,23)

O presente estudo, apesar de trazer dados relevantes, apresenta algumas limitações. Não foram comparados os dados obtidos pelo TD6 com os de TECP, considerado como o padrão ouro na avaliação da CFE. O TC6 já é um instrumento consolidado para a comparação e validação de dados obtidos em outros testes de avaliação da tolerância ao esforço. Sugerimos a realização de outros estudos com amostras maiores para o desenvolvimento de equações de predição para CFE utilizando o TD6 em pacientes com AOS tratados com CPAP.

Conclui-se que o TD6 é um instrumento válido e reprodutível para avaliar a CFE em indivíduos com AOS tratados com CPAP. Além disso, o TD6 é capaz de promover maior estresse cardiovascular quando comparado ao TC6, apesar de também se caracterizar como um teste submáximo para a avaliação da tolerância ao esforço nessa população. Além de sua fácil aplicabilidade e monitorização, seu baixo custo e sua realização em pequenos ambientes, a execução de um único TD6 é confiável para a avaliação da tolerância ao esforço nessa população, uma vez que não houve um efeito de aprendizado. A convergência desses fatores leva a uma maior viabilidade para se utilizar o TD6 em larga escala na rotina clínica diária nos serviços de saúde públicos e privados.

REFERÊNCIAS

1. Beitler JR, Awad KM, Bakker JP, Edwards BA, DeYoung P, Djonlagic I, et al. Obstructive sleep apnea is associated with impaired exercise capacity: a cross-sectional study. *J Clin Sleep Med*. 2014;10(11):1199-1204. <https://doi.org/10.5664/jcsm.4200>
2. Maeder MT, Schoch OD, Rickli H. A clinical approach to obstructive sleep apnea as a risk factor for cardiovascular disease. *Vasc Health Risk Manag*. 2016;12:85-103. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S74703>
3. Rotenberg BW, Vicini C, Pang EB, Pang KP. Reconsidering first-line

- treatment for obstructive sleep apnea: a systematic review of the literature. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2016;45:23. <https://doi.org/10.1186/s40463-016-0136-4>
4. Litvin AY, Sukmarova ZN, Elfimova EM, Aksenova AV, Galitsin PV, Rogoza AN, et al. Effects of CPAP on “vascular” risk factors in patients with obstructive sleep apnea and arterial hypertension. *Vasc Health Risk Manag.* 2013;9:229-235. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S40231>
 5. Herdy AH, Ritt LE, Stein R, Araújo CG, Milani M, Meneghelo RS, et al. Cardiopulmonary Exercise Test: Background, Applicability and Interpretation. *Arq Bras Cardiol.* 2016;107(5):467-481. <https://doi.org/10.5935/abc.20160171>
 6. Gappmaier E. The Submaximal Clinical Exercise Tolerance Test (SXTT) to Establish Safe Exercise Prescription Parameters for Patients with Chronic Disease and Disability. *Cardiopulm Phys Ther J.* 2012;23(2):19-29. <https://doi.org/10.1097/01823246-201223020-00004>
 7. Plywaczewski R, Stokłosa A, Bielań P, Bednarek M, Czerniawska J, Jonczak L, et al. Six-minute walk test in obstructive sleep apnoea. *Pneumonol Alergol Pol.* 2008;76(2):75-82.
 8. Alameri H, Al-Kabab Y, BaHammam A. Submaximal exercise in patients with severe obstructive sleep apnea. *Sleep Breath.* 2010;14(2):145-151. <https://doi.org/10.1007/s11325-009-0300-4>
 9. Cholidou KG, Manali ED, Kapsimalis F, Kostakis ID, Vougas K, Simoes D, et al. Heart rate recovery post 6-minute walking test in obstructive sleep apnea: cycle ergometry versus 6-minute walking test in OSA patients. *Clin Res Cardiol.* 2014;103(10):805-815. <https://doi.org/10.1007/s00392-014-0721-3>
 10. Ben Saad H, Ben Hassen I, Ghannouchi I, Latiri I, Rouatbi S, Escourrou P, et al. 6-Min walk-test data in severe obstructive-sleep-apnea-hypopnea-syndrome (OSAHS) under continuous-positive-airway-pressure (CPAP) treatment. *Respir Med.* 2015;109(5):642-655. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2015.03.001>
 11. Nascimento AP, Passos VM, Pedrosa RP, Brasileiro-Santos MS, Barros IM, Costa LO, et al. Sleep quality and stress tolerance in patients with obstructive sleep apnea [Article in Portuguese]. *Rev Bras Med Esporte.* 2014;20(2):115-118. <https://doi.org/10.1590/1517-86922014200201357>
 12. Bertolazi AN, Fagundes SC, Hoff LS, Pedro VD, Menna Barreto SS, Johns MW. Portuguese-language version of the Epworth sleepiness scale: validation for use in Brazil. *J Bras Pneumol.* 2009;35(9):877-883. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132009000900009>
 13. Bertolazi AN, Fagundes SC, Hoff LS, Dartora EG, Miozzo IC, Barba ME, et al. Validation of the Brazilian Portuguese version of the Pittsburgh Sleep Quality Index. *Sleep Med.* 2011;12(1):70-75. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2010.04.020>
 14. Matsudo S, Araújo T, Matsudo V, Andrade D, Andrade E, Oliveira LC, et al. Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ): estudo de validade e reprodutibilidade no Brasil. *Rev Bras Atividade Física Saude.* 2001;6(2):5-18.
 15. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test [published correction appears in *Am J Respir Crit Care Med.* 2016 May 15;193(10):1185]. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(1):111-117. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.166.1.at1102>
 16. Soares MR, Pereira CA. Six-minute walk test: reference values for healthy adults in Brazil. *J Bras Pneumol.* 2011;37(5):576-583. <https://doi.org/10.12820/rbafs.v.6n2p5-18>
 17. Dal Corso S, Duarte SR, Neder JA, Malaguti C, Fuccio MB, de Castro Pereira CA, et al. A step test to assess exercise-related oxygen desaturation in interstitial lung disease. *Eur Respir J.* 2007;29(2):330-336. <https://doi.org/10.1183/09031936.00094006>
 18. Pessoa BV, Arcuri JF, Labadessa IG, Costa JN, Sentanin AC, Di Lorenzo VA. Validity of the six-minute step test of free cadence in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Braz J Phys Ther.* 2014;18(3):228-236. <https://doi.org/10.1590/bjpt-rbf.2014.0041>
 19. Arcuri JF, Borghi-Silva A, Labadessa IG, Sentanin AC, Candolo C, Pires Di Lorenzo VA. Validity and Reliability of the 6-Minute Step Test in Healthy Individuals: A Cross-sectional Study. *Clin J Sport Med.* 2016;26(1):69-75. <https://doi.org/10.1097/JSM.0000000000000190>
 20. Mänttääri A, Suni J, Sievänen H, Husu P, Vähä-Yypä H, Valkeinen H, et al. Six-minute walk test: a tool for predicting maximal aerobic power (VO2 max) in healthy adults. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2018;10.1111/cpf.12525. <https://doi.org/10.1111/cpf.12525>
 21. Morales-Blanhir JE, Palafox Vidal CD, Rosas Romero Mde J, García Castro MM, Londoño Villegas A, Zamboni M. Six-minute walk test: a valuable tool for assessing pulmonary impairment. *J Bras Pneumol.* 2011;37(1):110-117. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132011000100016>
 22. Rodrigues SL, Mendes HF, Viegas CA. Teste de caminhada de seis minutos: estudo do efeito do aprendizado em portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica. *J Bras Pneumol.* 2004;30(2):121-125. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132004000200008>
 23. da Costa JN, Arcuri JF, Gonçalves IL, Davi SF, Pessoa BV, Jamami M, et al. Reproducibility of cadence-free 6-minute step test in subjects with COPD. *Respir Care.* 2014;59(4):538-542. <https://doi.org/10.4187/respcare.02743>
 24. da Costa CH, da Silva KM, Maiworm A, Raphael Y, Parnayba J, Da Cal M, et al. Can we use the 6-minute step test instead of the 6-minute walking test? An observational study. *Physiotherapy.* 2017;103(1):48-52. <https://doi.org/10.1016/j.physio.2015.11.003>
 25. da Silva TD, Raimundo RD, Ferreira C, Torriani-Pasin C, Monteiro CB, Theodoro Júnior OA, et al. Comparison between the six-minute walk test and the six-minute step test in post stroke patients. *Int Arch Med.* 2013;6:31. <https://doi.org/10.1186/1755-7682-6-31>
 26. Billings CG, Aung T, Renshaw SA, Bianchi SM. Incremental shuttle walk test in the assessment of patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *J Sleep Res.* 2013;22(4):471-477. <https://doi.org/10.1111/jsr.12037>
 27. Andrade CH, Cianci RG, Malaguti C, Corso SD. The use of step tests for the assessment of exercise capacity in healthy subjects and in patients with chronic lung disease. *J Bras Pneumol.* 2012;38(1):116-124. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132012000100016>
 28. Davi SF, Arcuri JF, Labadessa IG, Pessoa BV, da Costa JN, Sentanin AC, et al. Reprodutibilidade do teste de caminhada e do degrau de 6 minutos em adultos jovens saudáveis. *Rev Bras Med Esporte.* 2014;20(3):214-8. <https://doi.org/10.1590/1517-86922014200301714>



Valores de referência de espirometria para crianças brasileiras

Marcus Herbert Jones¹ , Paula Cristina Vasconcellos Vidal¹ ,
Fernanda Cordoba Lanza² , Danielle Corrêa França de Melo Franco Silva² ,
Paulo Márcio Pitrez³ , Ana Paula Bigliardi de Freitas Olmedo⁴ ,
Edjane Figueiredo Burity⁵ , Kennedy Long Schisler⁶ ,
Leonardo Araújo Pinto¹ , Aline Dill Winck⁷ , Edna Lúcia Santos de Souza⁸ ,
Anick Augustin Oliveira⁹ , Maria Ângela Gonçalves de Oliveira Ribeiro¹⁰ ,
Lidia Alice Gomes Monteiro Marin Torres¹¹ ,
Maria de Fátima Bazhuni Pombo March¹² ;
Grupo de Trabalho em Função Pulmonar

1. Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul – PUCRS – Porto Alegre (RS) Brasil.
2. Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG – Belo Horizonte (MG) Brasil.
3. Hospital Moínhos de Vento, Porto Alegre (RS) Brasil.
4. Fundação Universidade Federal do Rio Grande – FURG – Rio Grande (RS) Brasil.
5. Universidade Federal de Pernambuco – UFPE – Recife (PE) Brasil.
6. Hospital Ministro Costa Cavalcanti, Foz do Iguaçu (PR) Brasil.
7. Universidade de Caxias do Sul – UCS – Caxias do Sul (RS) Brasil.
8. Universidade Federal da Bahia – UFBA – Salvador (BA) Brasil.
9. Hospital do Pulmão, Blumenau (SC) Brasil.
10. Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP – Campinas (SP) Brasil.
11. Universidade de São Paulo – USP – São Paulo (SP) Brasil.
12. Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ – Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

Recebido: 1 agosto 2019.

Aprovado: 13 outubro 2019.

RESUMO

Objetivo: Gerar valores de referência para espirometria em crianças brasileiras de 3-12 anos de idade e comparar os resultados obtidos com as equações em uso no Brasil.

Métodos: Foram incluídas crianças saudáveis de 3-12 anos recrutadas em 14 centros (dados primários) e resultados de espirometria de crianças com as mesmas características de seis bancos de dados (dados secundários). As equações quantílicas foram geradas após transformações logarítmicas dos dados espirométricos e antropométricos. A classificação por cor da pele foi autodeclarada. Os resultados obtidos foram comparados com os previstos nas equações em uso no Brasil para testar sua adequação. **Resultados:** Foram incluídos 1.990 indivíduos de 21 fontes de dados primários e secundários, sendo 1.059 (53%) do sexo feminino. Equações para VEF_1 , CVF, VEF_1/CVF , $FEF_{25-75\%}$ e $FEF_{25-75\%}/CVF$ foram geradas para crianças brancas e para crianças negras e pardas. Os logaritmos da estatura e da idade e a cor da pele foram os melhores preditores para VEF_1 e CVF. Os resultados obtidos foram significativamente maiores do que as estimativas geradas pelas equações em uso no Brasil, tanto para valores previstos quanto para o limite inferior da normalidade, particularmente em crianças negras e pardas. **Conclusões:** Novas equações espirométricas foram geradas para crianças brasileiras de 3-12 anos de cor branca, negra e parda. As equações atualmente em uso no Brasil parecem subestimar a função pulmonar de crianças brasileiras menores de 12 anos de idade e deveriam ser substituídas pelas equações propostas neste estudo.

Descritores: Espirometria; Valores de referência; Criança; Pré-Escolar; Testes de função respiratória.

INTRODUÇÃO

A espirometria é o exame complementar mais usado na avaliação funcional respiratória de crianças, e valores de referência são fundamentais para sua aplicação clínica. Esses valores de referência são gerados a partir de indivíduos saudáveis, idealmente oriundos da mesma etnia para as quais serão utilizados.⁽¹⁾

No Brasil, os valores de referência de espirometria para crianças foram gerados a partir de uma amostra da cidade de São Paulo entre 1989 e 1991 e publicados nas Diretrizes para Testes de Função Pulmonar da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT) em 2002.⁽²⁾ O estudo incluiu 602 crianças de 6 a 14 anos e também indivíduos de 14 a 24 anos de cor branca, parda e negra. Aquele estudo, entretanto, não propôs equações distintas para crianças negras e pardas e não ofereceu valores da relação VEF_1/CVF corrigidos para idade e estatura.⁽²⁾

Em 2009, foram publicadas equações espirométricas internacionais para crianças de cor branca que incluíram uma pequena proporção de crianças brasileiras na amostra.⁽³⁾ Em seguida, no ano de 2012, a Global Lung Function Initiative (GLI) publicou equações para uso em indivíduos de 3 a 95 anos de cor branca, negra, amarela e mista.⁽⁴⁾ Para essas equações, todavia, não foram utilizados dados de espirometria obtidos de crianças e adultos saudáveis na África e na América Latina e, portanto, não estão validadas para sua aplicação no Brasil. Mais recentemente, valores de referência para crianças brasileiras menores de 6 anos foram obtidos nas cidades do Recife (PE)⁽⁵⁾ e de Sete Lagoas (MG).⁽⁶⁾

Considerando essas limitações, o presente estudo teve como objetivo gerar valores de referência para espirometria em crianças brasileiras de 3 a 12 anos de idade, saudáveis do ponto de vista respiratório, a partir de uma amostra

Endereço para correspondência:

Marcus Herbert Jones. Hospital São Lucas, Avenida Ipiranga, 6690, CEP 90619-900, Porto Alegre, RS, Brasil.

Tel.: 55 51 99988-8524. E-mail: mhjones@pucrs.br

Apoio financeiro: Este estudo foi realizado com o apoio financeiro da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT), do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e de AstraZeneca.

ampla e representativa. Adicionalmente, objetivou-se comparar as equações obtidas com as equações de espirometria em uso no Brasil.^(2,4)

MÉTODOS

Delimitação, critérios de inclusão e critérios de exclusão

Estudo multicêntrico observacional e transversal, no qual foram admitidas crianças saudáveis de 3 a 12 anos de idade de cor branca, negra ou parda. A seleção das crianças foi realizada por meio de um questionário padronizado, elaborado pelos pesquisadores, que continha questões específicas sobre doenças respiratórias com base no questionário da American Thoracic Society/Division of Lung Diseases, denominado ATS-DLD-78-C.⁽⁷⁾ Esse instrumento é formalmente recomendado para uso em estudos epidemiológicos e foi adaptado e previamente validado para uso no Brasil.⁽⁷⁾

Os critérios de exclusão foram os seguintes: idade gestacional menor do que 37 semanas, baixo peso ao nascer (< 2.500 g), sinais e sintomas de doença respiratória crônica, sibilância recorrente (três ou mais episódios), doença cardíaca, escoliose, história de cirurgia torácica ou doença que impedisse a manobra expiratória forçada.

Formação do banco de dados de espirometria

Os dados foram obtidos de forma prospectiva multicêntrica em 16 cidades brasileiras (dados primários) e de bancos de dados de espirometria gerados em outros estudos realizados com crianças saudáveis da mesma faixa etária (dados secundários).

O banco de dados primário foi composto por dados obtidos prospectivamente seguindo estritamente o protocolo do estudo. Os participantes deste braço do estudo foram recrutados nas cidades de Belo Horizonte (MG), Blumenau (SC), Campinas (SP), Curitiba (PR), Foz do Iguaçu (PR), Niterói (RJ), Porto Alegre (RS), Recife (PE), Ribeirão Preto (SP), Rio de Janeiro (RJ), Salvador (BA), São Luiz Gonzaga (RS) e Sete Lagoas (MG).

O banco de dados secundário foi composto por dados espirométricos obtidos de crianças saudáveis com idades entre 3 e 12 anos de idade recrutadas em outros estudos desde que os critérios de inclusão e o controle de qualidade fossem semelhantes aos determinados no protocolo original. Esses dados foram obtidos nos centros urbanos de São Paulo (SP), Porto Alegre, Caxias do Sul e Rio Grande (RS). Os bancos de dados foram cedidos pelos pesquisadores colaboradores para sua inclusão na presente análise. Por fim, os bancos de dados primário e secundário foram combinados em um único banco de dados após a confirmação, por regressão linear múltipla, de que a origem dos dados não apresentava efeito significativo nas variáveis CVF, VE_{F1} , VE_{F1}/CVF e $FEF_{25-75\%}$.

Espirometria e antropometria

Foram coletados os dados referentes a sexo, data de e peso ao nascimento e declaração de raça ou cor. A definição da cor da pele ou raça (branca, parda ou negra) foi feita por autodeclaração.

O peso e a estatura foram verificados no dia do teste de função pulmonar. Para a avaliação antropométrica, foram utilizadas balanças digitais com precisão de 100 g e estadiômetros com precisão de 1 mm. As medidas de estatura foram feitas em triplicata, sendo registrada a moda das três medidas. As manobras expiratórias máximas foram obtidas com espirômetros Koko PFT Spirometer (nSpire Health Inc., Longmont, CO, EUA), de acordo com protocolos da American Thoracic Society e da European Respiratory Society.^(1,8) Os resultados da espirometria foram registrados em uma planilha eletrônica juntamente com os dados clínicos e antropométricos.

Controle de qualidade

As curvas fluxo-volume e os resultados foram examinados primeiramente pelos pesquisadores de cada centro no momento da coleta e rejeitados caso não atingissem os critérios de aceitação e reprodutibilidade descritos previamente.⁽¹⁾ As curvas espirométricas também foram revisadas por dois pesquisadores antes da inclusão no banco de dados consolidado. Por fim, dados espirométricos com valores extremos, definidos como diferenças entre o previsto pelas novas equações e o valor observado superiores a quatro desvios-padrão foram considerados extremos e excluídos pela alta possibilidade de representarem erros técnicos ou de digitação.

Análise estatística

Os dados demográficos, antropométricos e espirométricos foram transferidos para o ambiente de computação R, onde foram realizados os cálculos estatísticos.⁽⁹⁾

Transformações logarítmicas foram realizadas nas variáveis de função pulmonar, assim como nas de altura e idade para corrigir a não linearidade das relações e para estabilizar a variância.

As equações de referência para as variáveis CVF, VE_{F1} , relação VE_{F1}/CVF , $FEF_{25-75\%}$ e razão $FEF_{25-75\%}/CVF$ foram geradas por regressão quantílica, permitindo a estimativa do valor previsto (percentil 50) e do limite inferior da normalidade (percentil 5). Para o cálculo do escore z foram geradas equações por regressão linear múltipla. Os modelos foram gerados usando como variáveis independentes a estatura, a idade, o sexo e a cor. As comparações das variáveis de função pulmonar entre indivíduos com distintas classificações de cor de pele foram feitas por regressão linear múltipla, usando as variáveis de função pulmonar como variável dependente, ajustando para altura e idade e testando a significância estatística da variável cor da pele no modelo. O mesmo procedimento foi utilizado para comparar os bancos de dados primário e secundário.

Também comparamos os resultados obtidos com os valores previstos pelas equações das diretrizes da SBPT,⁽²⁾ que propõem a mesma equação para todas as crianças, independentemente da cor da pele. Na comparação com as equações de GLI,⁽⁴⁾ aplicamos as equações denominadas Caucasian para os de cor branca, black para os de cor negra e other/mixed para os de cor parda. A análise estatística dessas comparações entre os valores observados e os previstos foi realizada com o teste não paramétrico de Mann-Whitney para amostras emparelhadas. As análises estatísticas descritivas e os modelos de regressão linear foram realizados com a linguagem e o ambiente de computação estatístico R.⁽⁹⁾ Adicionalmente, foram usados os pacotes quantreg e ggplot2 para gerar os modelos de regressão quantílica e para os gráficos, respectivamente.

Ética

Os pais ou responsáveis legais autorizaram a realização da espirometria e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido ou o termo de assentimento. O presente estudo teve aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (Protocolo no. 09/04787) e subsequente aprovação dos comitês de ética em pesquisa de cada centro participante. Os colaboradores que compartilharam seus bancos de dados consentiram na sua utilização para a geração dos valores de referência.

RESULTADOS

Após a exclusão de sujeitos com dados incompletos, curvas espirométricas não reprodutíveis e valores

extremos, os centros colaboradores incluíram 936 sujeitos no banco de dados primário, enquanto 1.054 sujeitos foram incluídos como dados secundários cedidos por outros pesquisadores. O banco de dados final ficou constituído de 1.990 sujeitos, sendo 1.059 (53%) do sexo feminino e 931 (47%) do sexo masculino. As fontes de dados estão apresentadas na Tabela 1. As medianas (mínimo-máximo) de idade, estatura e peso foram, respectivamente, de 9,04 anos (3,0-12,9 anos), 134,5 cm (85-176 cm) e 30,5 kg (11-89 kg). Os histogramas de idade e altura estão apresentados no material suplementar (Figura S1). Entre os sujeitos incluídos nas análises, 1.353 (68%) declararam ser de cor branca, 184 (9%) ser de cor negra, 386 (19%) ser de cor parda, e 67 (3%) não informaram a cor da pele.

Comparação da função pulmonar entre os bancos de dados primário e secundário

Usando modelos de regressão linear múltipla ajustados para idade, sexo, cor e estatura, não foram detectadas diferenças significativas entre os dados primários e secundários para as variáveis CVF, VEF₁, VEF₁/CVF e FEF_{25-75%}.

Comparação da função pulmonar em crianças negras, brancas e pardas

Após ajuste para estatura e idade usando um modelo de regressão linear múltipla, as crianças brancas apresentaram valores significativamente maiores para CVF e VEF₁ do que as crianças negras e pardas. As crianças negras e pardas não apresentaram diferenças significativas entre si para CVF (p = 0,582), VEF₁ (p = 0,561), relação VEF₁/CVF (p = 0,900) e FEF_{25-75%}.

Tabela 1. Fontes de dados primários e secundários: local e número de indivíduos participantes (N = 1.990).

Fonte de dados	Município, estado	Indivíduos	
		n	%
Primários	Recife, PE	176	8.8
	Sete Lagoas, MG	164	8.2
	Porto Alegre, RS	156	7.8
	São Luis Gonzaga, RS	76	3.8
	Porto Alegre, RS	68	3.4
	Foz do Iguaçu, PR	48	2.4
	Salvador, BA	42	2.1
	Blumenau, SC	42	2.1
	Campinas, SP	34	1.7
	Ribeirão Preto, SP	32	1.6
	Rio de Janeiro, RJ	32	1.6
	Niterói, RJ	28	1.4
	Curitiba, PR	22	1.1
	Belo Horizonte, MG	16	0.8
Secundários	São Paulo, SP	266	13.4
	Porto Alegre, RS	242	12.2
	Porto Alegre, RS	220	11.1
	Rio Grande, RS	188	9.4
	Porto Alegre, RS	93	4.7
	Caxias do Sul, RS	45	2.3

PE: Pernambuco; MG: Minas Gerais; RS: Rio Grande do Sul; PR: Paraná; BA: Bahia; SC: Santa Catarina; SP: São Paulo; e RJ: Rio de Janeiro.

($p = 0,925$). Isso posto, as análises comparativas subsequentes e a geração das equações foram feitas para crianças brancas e para crianças negras e pardas reunidas em um único grupo.

As crianças negras e pardas apresentaram CVFs significativamente menores do que as crianças brancas, com médias (IC95%) de $-4,7\%$ ($-6,3\%$ a $-3,1\%$; $p < 0,001$) e $-3,2\%$ ($-4,8\%$ a $-1,6\%$; $p < 0,01$), respectivamente, para meninas e meninos. A mesma diferença foi observada para VEF_1 : $-4,3\%$ ($-5,8\%$ a $-2,8\%$; $p < 0,0010$) e $-2,2\%$ ($-3,8\%$ a $-0,7\%$; $p < 0,050$) para meninas e meninos, respectivamente. Para as variáveis $FEF_{25-75\%}$ e relação VEF_1/CVF , a cor da pele não atingiu significância estatística e, portanto, não foi usada como variável preditora para essas variáveis nas equações. Para a variável razão $FEF_{25-75\%}/CVF$, as crianças negras e pardas apresentavam valores mais altos do que crianças brancas ($p < 0,001$ para ambos os sexos).

Geração das equações de valores previstos

As equações para os valores previstos e para o limite inferior da normalidade foram geradas separadamente para indivíduos do sexo feminino e masculino e estão apresentadas na Tabela 2. As variáveis utilizadas para o cálculo do logaritmo de CVF e VEF_1 foram os logaritmos naturais de altura e de idade e a cor, sendo considerado o valor um (1) para crianças negras e pardas e zero (0) para crianças brancas. Para o cálculo do logaritmo do $FEF_{25-75\%}$ foram usados os logaritmos naturais de altura e idade. No cálculo do valor previsto da relação VEF_1/CVF utilizou-se apenas o logaritmo da altura já que idade e cor não foram significativos nos modelos. No modelo da variável razão $FEF_{25-75\%}/CVF$ foram significativos apenas o logaritmo da estatura e a cor. O coeficiente de correlação ajustado das equações oscilou entre 0,83 e 0,85 para CVF e VEF_1 em ambos os sexos. Como referência, são apresentadas as representações bidimensionais da relação de VEF_1 e de CVF com a estatura, estratificadas por sexo e cor da pele (Figura 1), assim como da relação de VEF_1/CVF e de $FEF_{25-75\%}$ com a estatura, estratificadas por sexo (Figura 2). As equações para o cálculo do escore Z estão apresentadas no suplemento online (Tabela S1).

Comparação dos resultados com as equações da SBPT e GLI

As comparações entre os valores observados no estudo com os valores previstos nas equações da SBPT⁽²⁾ e GLI⁽⁴⁾ estão apresentadas na Tabela 3. Os valores previstos pela SBPT⁽²⁾ subestimam significativamente a CVF e o VEF_1 em comparação com a presente amostra. A amplitude média dessa diferença alcança 12,5% e 10,2% na CVF em meninas e meninos brancos ($p < 0,001$ para ambos), equivalente a 230 mL e 205 mL respectivamente. Para VEF_1 a diferença foi de 9,7% (157 mL) e 5,6% (101 mL) nas crianças brancas do sexo feminino e masculino, respectivamente ($p < 0,001$ para ambos).

Em crianças negras e pardas as diferenças entre os valores previstos pela SBPT⁽²⁾ e os observados

Tabela 2. Equações de valores previstos para crianças de 3 a 12 anos de idade.^a

Sexo	Previsto (percentil 50)					Limite inferior da normalidade (percentil 5)				
	LN(CVF)	LN(VEF ₁)	VEF ₁ /CVF	LN(FEF _{25-75%})	FEF _{25-75%} /CVF	LN(CVF)	LN(VEF ₁)	VEF ₁ /CVF	LN(FEF _{25-75%})	FEF _{25-75%} /CVF
Feminino										
Intercepto	-10,741935	-9,967740	1,437685	-7,385469	5,041747	-10,325884	-8,934018	1,313149	-7,855190	3,919387
LN (Altura)	2,261976	2,088950	-0,106215	1,594033	-0,785773	2,098703	1,768038	-0,100805	1,673427	-0,642607
LN (Idade)	0,156836	0,150386		0,203576		0,230220	0,290733		0,056126	
Cor	-0,041015	-0,048582			0,046472	-0,073692	-0,054695			0,027623
Masculino										
Intercepto	-11,358191	-10,434226	1,760961	-6,957857	6,185501	-9,327490	-8,960184	1,942780	-5,356269	4,579022
LN (Altura)	2,419817	2,207609	-0,176748	1,527303	-1,044205	1,890179	1,820202	-0,231255	1,085145	-0,786610
LN (Idade)	0,115477	0,114001		0,138649		0,268924	0,208981		0,211021	
Cor	-0,028745	-0,031836			0,093297	-0,042377	-0,026383			0,036968

LN: logaritmo natural. ^aAltura em centímetros; idade em anos; cor: branca = 0, negra e parda = 1.

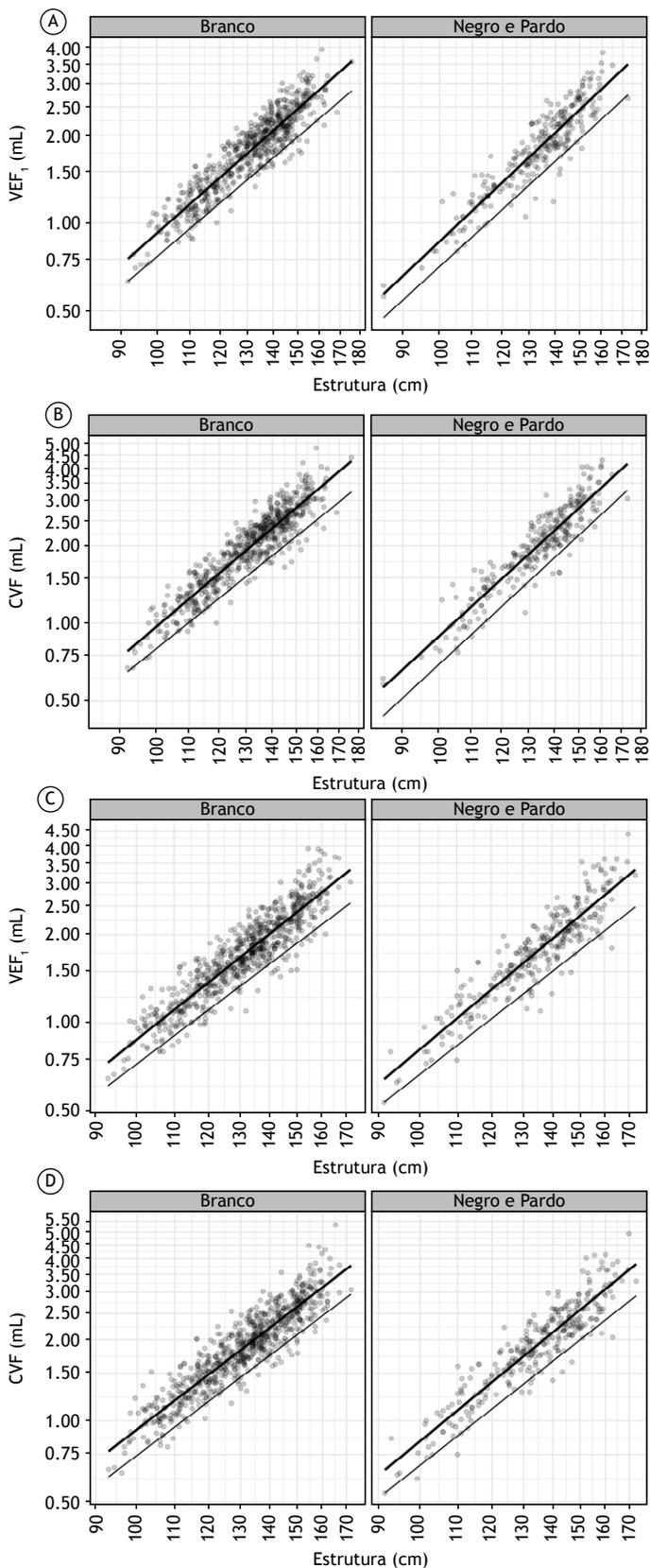


Figura 1. Variáveis de função pulmonar vs. estatura em crianças brancas e crianças negras e pardas do sexo masculino (A e B) e feminino (C e D), mostrando o percentil 50 (linha espessa) e o percentil 5 (linha fina) para VEF₁ (A e C) e CVF (B e D).

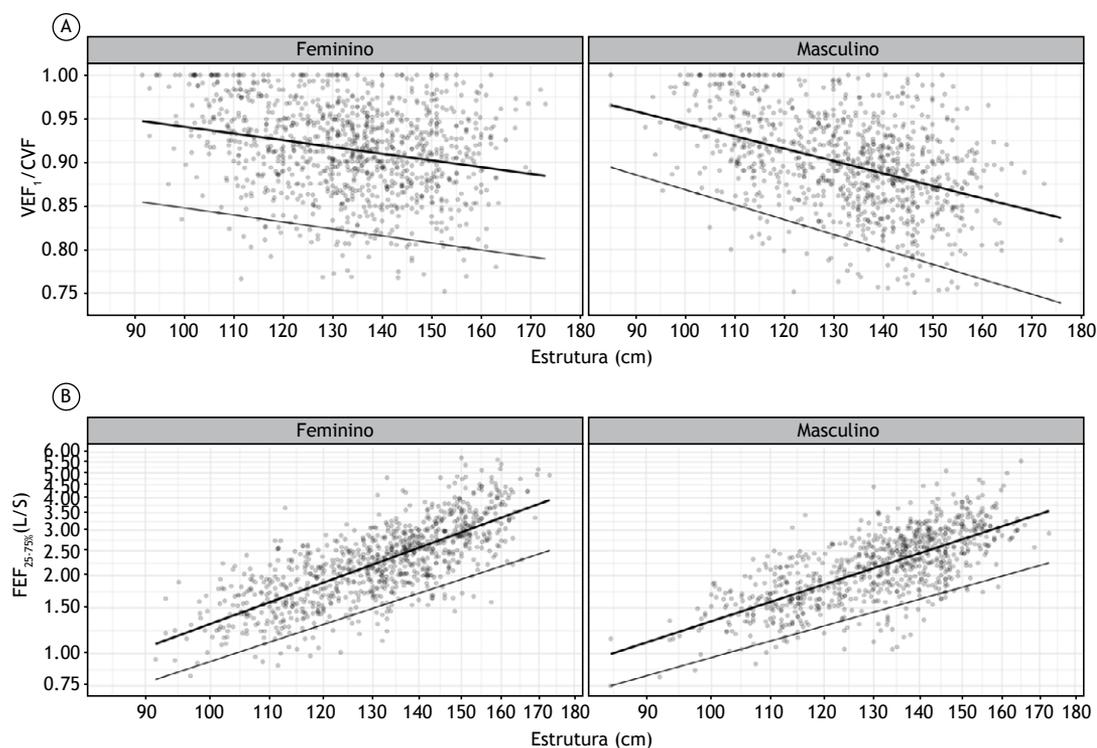


Figura 2. Relação VEF_1/CVF (A) e $FEF_{25-75\%}$ (B) vs. estatura em crianças brancas e crianças negras e pardas do sexo masculino e feminino, mostrando o percentil 50 (linha espessa) e percentil 5 (linha fina).

na presente amostra são menores, mas também expressivas. Os valores de CVF foram 134 mL e 181 mL maiores em nossa amostra do que o previsto pela equação da SBPT.⁽²⁾ Para meninas e meninos, respectivamente, as diferenças foram de 132 mL e 192 mL ($p < 0,001$ para todas as comparações). Em crianças negras as diferenças entre os valores observados e previstos pela SBPT⁽²⁾ para VEF_1 foram menores e não atingiram significância estatística. A relação VEF_1/CVF foi aproximadamente 0,04 pontos menor em meninos e 0,02-0,03 pontos menor em meninas em nossa amostra do que o previsto pela equação da SBPT⁽²⁾. Aplicando-se os limites inferiores de normalidade de 0,83 e 0,81 na relação VEF_1/CVF em meninos e meninas, conforme proposto pela SBPT,⁽²⁾ classificam-se como “anormal” 14,6% e 4,9% da amostra, respectivamente.

A equação internacional da GLI⁽⁴⁾ também subestima a função pulmonar das crianças brasileiras, sendo que as maiores diferenças ocorreram em crianças negras, nas quais o VEF_1 observado foi 17,3% (262 mL) e 14,9% (249 mL) maior do que o previsto para meninos e meninas, respectivamente ($p < 0,001$ para ambos). Crianças negras apresentaram um escore Z médio para VEF_1 de 1,32 em meninos e de 1,16 em meninas. Em meninos e meninas de cor parda o escore Z do VEF_1 também está significativamente elevado, com valores médios de 0,75 e 0,60, respectivamente. Em crianças brancas o escore Z médio para CVF foi de 0,10 em meninos e 0,16 em meninas. Em crianças

negras e pardas, respectivamente, esse foi de 1,13 e 0,99 em meninos e de 0,61 e 0,48 em meninas. A comparação entre a relação VEF_1/CVF observados em nossa amostra com os dos valores previstos pela GLI⁽⁴⁾ também mostra discrepâncias que variam de 0,011 (não significativa) a 0,017 ($p < 0,05$). Os escores Z médios da amostra foram de 0,32 e 0,33 em meninas e meninos brancos e de 0,22 e 0,25 em meninas e meninos negros e pardos.

A Tabela 4 apresenta a comparação entre os valores de limite inferior da normalidade propostos pelas equações quantílicas geradas no presente estudo e pela GLI.⁽⁴⁾ A diferença na CVF e no VEF_1 foi pequena em crianças brancas, mas se ampliou significativamente em crianças negras e pardas. O limite inferior da normalidade da relação VEF_1/CVF prevista pela GLI⁽⁴⁾ também foi significativamente menor do que o previsto pelas equações propostas no presente estudo e está apresentado no material suplementar (Figura S2).

DISCUSSÃO

No presente estudo foram unificados os dados de função pulmonar de 1.990 crianças de 21 diferentes bancos de dados provenientes de 16 centros urbanos brasileiros, o que permitiu gerar as equações de valores previstos e de limite inferior da normalidade. Pelo tamanho e diversidade geográfica, este é o maior e o mais representativo estudo sobre a função pulmonar de crianças no Brasil. Os dados coletados mostram que as crianças brasileiras apresentam valores de

Tabela 3. Diferenças absolutas e relativas entre os valores obtidos no presente estudo e os valores previstos nas equações^(2,4) em uso no Brasil.^a

	GLI (N = 1.990)			SBPT (N = 1.624)		
	Branca	Negra	Parda	Branca	Negra	Parda
Masculino						
VEF ₁ (mL)	55 (3,5%)*	262 (17,3%)*	159 (8,7%)*	101 (5,6%)*	43 (1,9%)	96 (4,8%)*
CVF (mL)	17 (1,3%)	257 (15,0%)*	147 (6,8%)*	205 (10,2%)*	132 (6,1%)*	192 (8,9%)*
VEF ₁ /CVF	0,017*	0,011	0,012*	-0,042*	-0,043*	-0,038*
FEF _{25-75%} (mL/s)	114 (6,0%)*	419 (22,4%)*	287 (12,7%)*	17 (1,3%)	68 (2,5%)	82 (3,8%)
Feminino						
VEF ₁ (mL)	67 (4,1%)*	249 (14,9%)*	124 (7,1%)*	156 (9,7%)*	59 (3,6%)	109 (5,8%)*
CVF (mL)	35 (2,2%)*	251 (13,3%)*	114 (5,8%)*	229 (12,5%)*	134 (6,9%)*	181 (9,1%)*
VEF ₁ /CVF	0,013*	0,008*	0,007*	-0,019*	-0,030*	-0,022*
FEF _{25-75%} (mL/s)	131 (5,7%)*	313 (14,4%)*	192 (9,2%)*	295 (13,8%)*	165 (7,3%)*	185 (8,5%)*

GLI: Global Lung Initiative; e SBPT: Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. *p < 0,05. Teste de Mann-Whitney para amostras emparelhadas.

Tabela 4. Diferenças entre os valores previstos pelas equações propostas e os valores previstos por Global Lung Initiative⁽⁴⁾ para o limite inferior da normalidade.

Limite inferior da normalidade	Feminino		Masculino	
	Branca	Parda e negra	Branca	Parda e negra
CVF	0.06%	3.00%	0.21%	6.98%*
VEF ₁	2.00%	7.20%*	3.34%	11.97%*
VEF ₁ /CVF	0.028*	0.012*	0.044*	0.027*
FEF _{25-75%}	9.84%*	22.34%*	10.20%*	21.51%*

*p < 0,05. Teste de Mann-Whitney para amostras não emparelhadas.

função pulmonar significativamente maiores do que os previstos pelas equações em uso no Brasil,^(2,4) destacando-se a importância clínica que o presente estudo potencialmente terá na avaliação funcional de crianças no país.

O incremento na função pulmonar de crianças observado na comparação com as equações da SBPT⁽²⁾ pode ter múltiplas causas. Primeiramente, as diferenças tecnológicas nos equipamentos utilizados e os critérios mais restritos de aceitabilidade, em especial, os critérios de rejeição por terminação precoce e volume retroextrapolado, podem ter contribuído para valores mais elevados de CVF e VEF₁ no presente estudo. Igualmente, a prevalência de sobrepeso e obesidade aumentou consideravelmente nos últimos 25 anos. Sobrepeso e obesidade em crianças e adolescentes estão associados a um aumento de até 7,5% em CVF e VEF₁ e podem também explicar parcialmente as diferenças observadas entre os estudos.⁽¹⁰⁾ Ademais, mudanças seculares na função pulmonar podem ter contribuído parcialmente para o aumento observado em CVF, VEF₁ e FEF_{25-75%}. Melhorias nas condições gerais de saúde e, em especial, no estado nutricional da população do presente estudo favorecem modificações nas proporções corporais e na estatura final, afetando os valores previstos de função pulmonar.⁽¹¹⁾

Em relação às disparidades de fluxos e volumes detectadas na comparação com as equações multiétnicas propostas pela GLI,⁽⁴⁾ devemos salientar que as diferenças nas crianças de cor branca, embora estatisticamente significativas, são pequenas. Entretanto, os valores previstos pela GLI⁽⁴⁾ em negros

e pardos, que constituem a maioria da população brasileira, se distanciam muito do que foi observado na população aqui estudada. Acreditamos que essa discrepância se deva à grande contribuição genética europeia observada nos indivíduos que se declaram negros e pardos no Brasil.^(12,13)

As equações quantílicas geradas a partir da presente amostra geraram valores significativamente maiores do que os previstos pela GLI⁽⁴⁾ para CVF e VEF₁, e isso é particularmente importante na delimitação do limite inferior da normalidade. Esses achados estão em consonância com estudos de validação das equações da GLI⁽⁴⁾ realizados no Brasil e em outros países, que também detectaram diferenças significativas entre os valores observados e previstos por essas equações em adultos e crianças.⁽¹⁴⁻¹⁹⁾ Tais resultados, em conjunto, sugerem que existem limitações na aplicação de equações internacionais e que valores de referência locais são mais adequados para a avaliação funcional pulmonar.

O presente estudo tem limitações que merecem ser discutidas. Em primeiro lugar, a amostra foi obtida por conveniência e constituída predominantemente por crianças de cor branca, residentes nas regiões Sul e Sudeste do Brasil. De acordo com dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística,⁽²⁰⁾ o Brasil possui 206,1 milhões de habitantes, dos quais 97,3 milhões (47,2%) se declaram de cor parda; 90,2 milhões (43,8%), de cor branca; e 16,8 milhões (8,2%), de cor negra. Portanto, uma amostra plenamente representativa da população brasileira deveria ter aproximadamente sua metade constituída de indivíduos

de cor negra e parda. A ausência de indivíduos das regiões Norte e Centro-Oeste necessita de correção em estudos subsequentes. Outra limitação é a falta de dados socioeconômicos, em particular, sobre educação e renda dos pais, assim como fatores ambientais, já que inquestionavelmente esses influenciam o desenvolvimento pulmonar e podem explicar parte das diferenças observadas na função pulmonar entre indivíduos brancos, negros e pardos da amostra.^(21,22) Também merece menção o emprego de regressão linear múltipla convencional, na qual se pressupõe que a variância está homoganeamente distribuída ao longo da amplitude da estatura e da idade. Esse problema foi atenuado pela transformação logarítmica dos dados e por ter sido avaliada uma faixa estreita de idade.

Em resumo, o presente estudo fornece equações de referência para CVF_1 , VEF_{1-} , VEF_{1-}/CVF_1 , $FEF_{25-75\%}$ e $FEF_{25-75\%}/CVF_1$ para crianças brasileiras brancas, pardas e negras de 3 a 12 anos de idade. Essas novas equações apresentam diferenças significativas em relação às equações em uso no Brasil,^(2,4) que tendem a subestimar os valores de

CVF_1 e VEF_{1-} . Os autores sugerem que essas equações devam ser revisadas periodicamente, com atualizações que incluam avanços na metodologia de avaliação pulmonar, ampliação da amostra, aprimoramento do modelo matemático e melhor caracterização da ancestralidade dos participantes e de suas condições socioeconômicas.

COLABORADORES

Grupo de Trabalho em Função Pulmonar: Terezinha Martire, Nelson Augusto Rosario Filho, Frederico Orlando Friedrich, Jaksoel Cunha Silva, Verônica Franco Parreira, Cristian Roncada, Ana Luiza Muccillo Baisch, Maria Cristina Flores Soares, Paula Cristina Andrade Almeida, João Paulo Heinzmann-Filho, Murilo Carlos Amorim de Britto, Helen Zatti, Regina Terse Trindade Ramos, José Dirceu Ribeiro, Ana Alice Amaral Ibiapina Parente, Irmgard de Assis (in memoriam), Taisa Frescura Paim, Renato Tetelbom Stein, Paulo Augusto Moreira Camargos, Roberto Rodrigues Junior, Jussara Fittermann e Carlos Alberto de Castro Pereira.

REFERÊNCIAS

1. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005;26(2):319-38. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00034805>
2. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes para Testes de Função Pulmonar. *J Bras Pneumol*. 2002;28(Suppl 3):S1-S82.
3. Stanojevic S, Wade A, Cole TJ, Lum S, Custovic A, Silverman M, et al. Spirometry centile charts for young Caucasian children: the Asthma UK Collaborative Initiative. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180(6):547-552. <https://doi.org/10.1164/rccm.200903-0323OC>
4. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, Hall GL, Culver BH, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J*. 2012;40(6):1324-1343. <https://doi.org/10.1183/09031936.00080312>
5. Burity EF, Pereira CA, Rizzo JA, Brito MC, Sarinho ES. Reference values for spirometry in preschool children. *J Pediatr (Rio J)*. 2013;89(4):374-380. <https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2013.01.002>
6. França DC, Camargos PA, Jones MH, Martins JA, Vieira BS, Colosimo EA, et al. Prediction equations for spirometry in four- to six-year-old children. *J Pediatr (Rio J)*. 2016;92(4):400-408. <https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2015.10.005>
7. Esteves AR, Solé D, Ferraz MB. Adaptation and validity of the ATS-DLD-78-C questionnaire for asthma diagnosis in children under 13 years of age. *Braz Ped News*. 1999;1:3-5.
8. Beydon N, Davis SD, Lombardi E, Allen JL, Arets HGM, Aurora P, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: pulmonary function testing in preschool children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175(12):1304-1345. <https://doi.org/10.1164/rccm.200605-642ST>
9. The R Foundation [homepage on the Internet]. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; [cited 2019 Apr 17] The R Project for Statistical Computing. Available from: <http://www.R-project.org/>
10. Jones MH, Roncada C, Fernandes MTC, Heinzmann-Filho JP, Sarria Icaza EE, Mattiello R, et al. Asthma and Obesity in Children Are Independently Associated with Airway Dysanapsis. *Front Pediatr*. 2017;5:270. <https://doi.org/10.3389/fped.2017.00270>
11. Quanjer PH, Kubota M, Kobayashi H, Omori H, Tatsumi K, Kanazawa M, et al. Secular changes in relative leg length confound height-based spirometric reference values. *Chest*. 2015;147(3):792-797. <https://doi.org/10.1378/chest.14-1365>
12. Durso DF, Bydlowski SP, Hutz MH, Suarez-Kurtz G, Magalhães TR, Pena SD. Association of genetic variants with self-assessed color categories in Brazilians. *PLoS One*. 2014;9(1):e83926. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0083926>
13. Moura RR, Coelho AV, Balbino Vde Q, Crovella S, Brandão LA. Meta-analysis of Brazilian genetic admixture and comparison with other Latin America countries. *Am J Hum Biol*. 2015;27(5):674-680. <https://doi.org/10.1002/ajhb.22714>
14. Backman H, Lindberg A, Sovijärvi A, Larsson K, Lundbäck B, Rönmark E. Evaluation of the global lung function initiative 2012 reference values for spirometry in a Swedish population sample. *BMC Pulm Med*. 2015;15:26. <https://doi.org/10.1186/s12890-015-0022-2>
15. Pereira CA, Duarte AA, Gimenez A, Soares MR. Comparison between reference values for FVC, FEV1, and FEV1/FVC ratio in White adults in Brazil and those suggested by the Global Lung Function Initiative 2012. *J Bras Pneumol*. 2014;40(4):397-402. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132014000400007>
16. Ben Saad H, El Attar MN, Hadj Mabrouk K, Ben Abdelaziz A, Abdelghani A, Bousarssar M, et al. The recent multi-ethnic global lung initiative 2012 (GLI2012) reference values don't reflect contemporary adult's North African spirometry. *Respir Med*. 2013;107(12):2000-2008. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2013.10.015>
17. Ratomaharo J, Linares Perdomo O, Collingridge DS, Andriamihaja R, Hegevald M, Jensen RL, et al. Spirometric reference values for Malagasy adults aged 18-73 years. *Eur Respir J*. 2015;45(4):1046-1054. <https://doi.org/10.1183/09031936.00114914>
18. Kainu A, Timonen KL, Toikka J, Qaiser B, Pitkaniemi J, Kotaniemi JT, et al. Reference values of spirometry for Finnish adults. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2016;36(5):346-358. <https://doi.org/10.1111/cpf.12237>
19. Fasola S, La Grutta S, Cibella F, Cilluffo G, Viegi G. Global Lung Function Initiative 2012 reference values for spirometry in South Italian children. *Respir Med*. 2017;131:11-17. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2017.07.061>
20. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Coordenação de Trabalho e Rendimento [homepage on the Internet]. Rio de Janeiro: IBGE; [cited 2018 Sep 27]. Pesquisa nacional por amostra de domicílios 2016. Available from: <http://www.ibge.gov.br>
21. Braun L, Wolfgang M, Dickersin K. Defining race/ethnicity and explaining difference in research studies on lung function. *Eur Respir J*. 2013;41(6):1362-1370. <https://doi.org/10.1183/09031936.00091612>
22. Martínez-Briseño D, Fernández-Plata R, Gochicoa-Rangel L, Torres-Bouscoulet L, Rojas-Martínez R, Mendoza-Alvarado L, et al. Socioeconomic Status and Longitudinal Lung Function of Healthy Mexican Children. *PLoS One*. 2015;10(9):e0136935. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0136935>



A azitromicina administrada para bronquiolite aguda pode ter um efeito de proteção na sibilância recorrente

Fernanda Luisi¹ , Clarissa Aires Roza² , Victória d'Azevedo Silveira¹ ,
Camila Correia Machado¹ , Katiana Murieli da Rosa¹ ,
Paulo Márcio Pitrez¹ , Marcus Herbert Jones¹ , Renato Tetelbom Stein¹ ,
Lidiane Alves de Azeredo Leitão¹ , Talitha Comaru¹ , Magáli Mocellin¹ ,
Leonardo Araújo Pinto¹ 

1. Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS) Brasil.
2. Universidade de Santa Cruz do Sul, Santa Cruz do Sul (RS) Brasil.

Recebido: 06 dezembro 2018.

Aprovado: 13 abril 2019.

Trabalho realizado na Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS) Brasil.

RESUMO

Objetivo: Uma proporção significativa de lactentes desenvolve sibilância recorrente após um evento de bronquiolite aguda (BA). Estudos recentes demonstraram proteção para sibilância recorrente e menor morbidade respiratória em lactentes tratados com azitromicina durante uma crise de sibilância. O objetivo do presente estudo foi testar a hipótese de que a administração de azitromicina durante um evento BA reduz sibilos e reinternações hospitalares subsequentes. **Métodos:** Trata-se de uma análise secundária de um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, incluindo dados não publicados de sibilância e hospitalizações durante os seis meses iniciais após a internação por bronquiolite aguda. O estudo foi realizado em um hospital universitário terciário. Os bebês (<12 meses de idade) hospitalizados com BA foram randomizados para receber azitromicina ou placebo, administrados por via oral, por sete dias. As famílias foram contatadas por telefone aos três e seis meses após o evento agudo inicial, e responderam a um questionário padronizado para identificar sibilos recorrentes e reinternações hospitalares. **Resultados:** Cento e quatro pacientes foram incluídos (grupo Azitromicina, n=50; grupo Placebo, n=54). Considerando o total de pacientes contatados com sucesso três meses após a hospitalização (n=70), a taxa de recorrência de sibilância no grupo da azitromicina foi significativamente menor do que no grupo placebo (RR=0,48; CI=0,24-0,98; p=0,038). **Conclusões:** A azitromicina reduziu significativamente o risco de sibilância subsequente entre zero e três meses após a admissão hospitalar por bronquiolite aguda.

Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos: RBR-257ZBC

Descritores: Bronquiolite; Macrólídeos; Sibilância recorrente; Hospitalização.

INTRODUÇÃO

A bronquiolite viral aguda (BA) é a doença mais comum do trato respiratório inferior (ITRI) entre os bebês. Um estudo anterior mostrou que a BA está significativamente associada ao desenvolvimento subsequente de sibilância e asma recorrentes na infância.⁽¹⁾ Os macrólídeos têm um efeito antibacteriano bem estabelecido,⁽²⁾ cobrindo vários agentes, incluindo *Mycoplasma pneumoniae* e *Bordetella pertussis*. Na última década, também foram descritas propriedades imunomoduladoras e antivirais de macrólídeos.⁽³⁻⁵⁾

Estudos mostraram que alguns macrólídeos tiveram um efeito benéfico no tratamento de doenças pulmonares associadas a sintomas recorrentes ou crônicos, como fibrose cística (FC) e bronquiectasias não-FC.⁽⁴⁻⁶⁾ Os macrólídeos parecem inibir a produção de interleucina (IL) -8, reduzindo a inflamação neutrofílica geral.⁽⁷⁾ A sibilância recorrente em bebês jovens é caracterizada por uma resposta neutrofílica das vias aéreas.^(8,9) Apenas

alguns estudos usaram a lógica imunomodulatória para testar a eficácia dos macrólídeos na sibilância recorrente. Os estudos mais bem projetados mostraram resultados negativos para bronquiolite aguda.^(10,11) Em vez disso, estudos anteriores recentes demonstraram uma proteção prolongada para sibilos recorrentes subsequentes e menor morbidade respiratória em bebês tratados com azitromicina durante uma bronquiolite aguda por Vírus Sincicial Respiratório (VSR), através da inibição da via inflamatória da IL-8.^(12,13) No presente estudo, testamos a hipótese de que a administração de azitromicina durante a hospitalização por BA reduz o risco de episódios sibilantes subsequentes e readmissão hospitalar, independentemente da etiologia viral.

MÉTODOS

Este foi um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo. Os bebês com diagnóstico clínico de BA foram recrutados no departamento de emergência pediátrica

Endereço para correspondência:

Leonardo Araújo Pinto. Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Av. Ipiranga, 6690, Núcleo de Pediatria, 5º andar, CEP 90610-000, Porto Alegre, RS, Brasil.

Tel.: 55 51 3320-3000 (Ramal 2737). E-mail: leonardo.pinto@puccrs.br

Apoio financeiro: Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul.

Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos: RBR-257ZBC.

ou enfermarias de dois grandes hospitais terciários, durante dois anos. Os dados clínicos foram registrados e as amostras nasofaríngeas para identificação viral foram coletadas no momento da inscrição. Dos 184 pacientes do estudo inicial nos dois centros,⁽¹⁰⁾ 104 eram exclusivamente de um centro, seguidos por telefone para uma análise secundária. Após a internação, tentamos entrar em contato com todas as 104 famílias por telefone durante o período entre a alta e até seis meses após a alta. Um diagnóstico de BA foi confirmado se as crianças fossem: (1) <12 meses e admitidas com sintomas virais prodrômicos em um primeiro episódio de sibilância ou crepitação com taquipnéia, e (2) recrutadas dentro de 48 horas após a hospitalização, com um máximo de 72 horas de história de sinais clínicos do trato respiratório inferior (chiado e/ou dificuldade respiratória).

Os principais critérios de exclusão foram: (1) quaisquer restrições ao uso de macrólidos orais; (2) prescrição de terapia com macrólidos pelo médico assistente devido a características clínicas e radiológicas compatíveis com o diagnóstico de *Chlamydia sp.* ou infecção respiratória por *Bordetella pertussis*; (3) um diagnóstico prévio de qualquer distúrbio cardiopulmonar crônico, imunodeficiência congênita/adquirida ou doença neuromuscular, e (4) histórico de prematuridade ou outras complicações neonatais.

Os bebês foram randomizados (randomização simples/irrestrita) para receber uma dose oral diária de azitromicina (10 mg/kg/dia) ou um volume equivalente de placebo por sete dias. O mecanismo utilizado para implementar a sequência de alocação aleatória foi uma lista gerada usando os números 1 e 2 selecionados aleatoriamente a partir de um envelope opaco selado, previamente à inscrição dos pacientes pelo primeiro autor. O grupo azitromicina foi representado como 1 e o grupo controle como 2. A fórmula do placebo foi produzida com sabor e cheiro semelhantes à azitromicina. Frasco de medicamento idêntico (identificado apenas como 1 ou 2) foi utilizado. Os pacientes foram inscritos pelo primeiro autor ou colaboradores e designados para intervenções de acordo com a lista de randomização. Os participantes, prestadores de cuidados e autores que avaliaram os resultados foram cegados para os grupos de intervenção. A medicação foi administrada dentro de 72 horas após os sintomas clínicos iniciais e um membro da equipe de estudo cego supervisionou as intervenções.

Todos os bebês foram tratados de acordo com os protocolos rotineiramente utilizados pela equipe de pediatria do hospital. Os bebês inscritos no estudo poderiam receber terapias adicionais (exceto macrólidos) prescritas pelos pediatras assistentes. A avaliação dos dados clínicos incluiu tempo de permanência no hospital, duração do oxigênio suplementar necessário e identificação de vírus respiratórios, descritos em publicação anterior.⁽¹⁰⁾ Além disso, dados secundários do estudo inicial – mas apenas um centro – foram registrados em um protocolo de acompanhamento durante seis meses após o episódio de BA, a fim

de identificar sibilos recorrentes e reinternações hospitalares. Para definição de sibilância recorrente subsequente, as famílias foram contatadas com sucesso por telefone aos três e seis meses após o evento agudo inicial e responderam a um questionário padronizado. A pergunta utilizada foi: "Seu filho chiou novamente após a alta hospitalar?"

Análise estatística e ética

Os resultados foram comparados entre os grupos pelo teste do qui-quadrado, Mann-Whitney (este último, quando as variáveis falharam na normalidade usando Kolmogorov Smirnov). Além disso, foi calculado o risco relativo (RR) com IC95% (intervalo de confiança). Para detectar uma redução no chiado subsequente em aproximadamente 50% (0,50 vs 0,22), com base em dados de um estudo anterior,⁽¹²⁾ permitindo um nível de significância de 5% nos dois lados e um poder de 80%, uma amostra de 45 pacientes por grupo seria necessária.⁽¹⁴⁾ O protocolo foi aprovado pelos comitês de ética em pesquisa em seres humanos. Os pais ou responsáveis de todos os bebês incluídos no estudo assinaram um termo de consentimento informado. O estudo foi registrado no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (Nº RBR-257ZBC), que é um projeto conjunto do Ministério da Saúde do Brasil e da Organização Pan-Americana da Saúde,⁽¹⁵⁾ e reconhecido pelo conjunto de dados de registro de teste da Organização Mundial da Saúde.

RESULTADOS

Cento e quatro crianças preencheram todos os critérios de elegibilidade (um centro: N=104) e foram incluídas no estudo que avaliou a eficácia da azitromicina na bronquiolite aguda, conforme publicado anteriormente.⁽¹⁰⁾ Do total de pacientes contatados com sucesso no seguimento três meses após a hospitalização (n=70/104), 52,85% (37 de 70) estavam no grupo da azitromicina. Aos seis meses de seguimento, conseguimos entrar em contato com 63 sujeitos (Figura 1). As características basais dos pacientes são mostradas na Tabela 1.

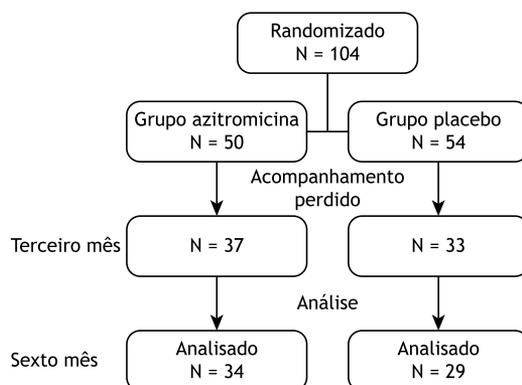


Figura 1. Fluxograma com os dados de randomização e seguimento do estudo. N: tamanho amostral.

Tabela 1. Características demográficas e clínicas dos pacientes analisados para acompanhamento (n=70).

	Grupo Azitromicina n = 37	Grupo Placebo n = 33	P
Idade na matrícula, meses, média (DP)	3.26 (2.49)	3.14 (2.29)	0.843
Peso na matrícula, kg, média (DP)	5.72 (1.76)	5.85 (1.50)	0.749
Sexo, meninos, n (%)	22 (59.5)	21 (63.6)	0.720
Uso de agonista β_2 , n (%)	9 (24.3)	11 (33.3)	0.405
Hipoxemia na admissão, n (%)	37 (100)	33 (100)	1.000
Positivo para qualquer vírus	20 (54.1)	22 (66.7)	0.288
Positivo para VSR, n (%)	17 (45.9)	21 (63.6)	0.182
Duração da internação, dias, média (DP)	5.32 (2.63)	5.85 (3.30)	0.464

DP: Desvio Padrão; VSR: vírus sincicial respiratório; n: tamanho amostral; p: resultado do teste de significância estatística.

Tabela 2. Risco de sibilância recorrente e readmissão hospitalar após bronquiolite aguda.

	Grupo Azitromicina - Grupo Placebo (%)	RR (IC)	Valor P
3º mês (chiado)	19.1-39.5	0.48 (0.24-0.98)	0.038
3º mês (readmissão)	8.5-10.5	0.80 (0.21-3.02)	0.752
6º mês (chiado no peito)	25.6-27.3	0.93 (0.44-1.99)	0.868
6º mês (readmissão)	9.3-3.0	3.07 (0.36-26.2)	1.274

RR: Risco Relativo; IC: Intervalo de Confiança; p: resultado do teste de significância estatística.

Amostras positivas para o VSR foram encontradas em 65 dos 104 (62%) dos pacientes randomizados. Outros vírus identificados foram Parainfluenza (N=10), Influenza (N=15) e Adenovírus (N=3). Nos pacientes incluídos na análise de acompanhamento secundário, o VSR foi identificado em 38/70 (54,3%) dos pacientes. Todas as amostras estudadas foram avaliadas por imunofluorescência direta, o que não permite a detecção de rinovírus ou metapneumovírus.

O risco recorrente de chiado no peito foi significativamente reduzido em três meses após o episódio BA (RR=0,48, IC=0,24 - 0,98, p=0,038). A readmissão hospitalar não foi significativamente diferente entre os grupos.

De acordo com nossos resultados no terceiro mês de acompanhamento, a taxa de recorrência de sibilos no grupo da azitromicina foi de 19,1%, enquanto no grupo do placebo foi de 39,5%, mostrando uma diferença significativa (p=0,038). Analisando os dados no sexto mês de seguimento, não houve diferença significativa entre os dois grupos (p=0,868). No grupo que usou azitromicina, 25,6% apresentaram recorrência de episódios de sibilância, enquanto que, no grupo placebo, o índice foi de 27,3% (Tabela 2).

DISCUSSÃO

Uma proporção relevante (30-40%) dos lactentes hospitalizados por bronquiolite aguda no primeiro ano de vida apresenta episódios sibilantes recorrentes após a primeira internação hospitalar.⁽¹⁶⁾ No presente estudo, o tratamento com azitromicina no momento da internação por bronquiolite aguda mostrou proteção relevante para a recorrência de sibilância três meses após a hospitalização por BA [RR=0,48 (IC=0,24-0,98)]. O mesmo efeito não foi observado seis meses após a alta hospitalar.

Dados de estudos anteriores^(12,13,17,18) corroboram a hipótese de que sibilos recorrentes, ou mesmo asma infantil, poderiam ser evitados por intervenções para prevenir bronquiolite viral aguda. Esse conceito é apoiado por estudos que demonstram reduções na sibilância recorrente em bebês prematuros que receberam Palivizumabe.^(19,20) Embora o palivizumabe possa ser uma intervenção eficaz para a prevenção da bronquiolite grave por VSR e a sibilância subsequente, seu uso tem algumas limitações. O palivizumabe é recomendado para um grupo de alto risco de prematuros, especialmente porque é bastante caro e requer injeções intramusculares mensais durante a temporada do vírus.⁽¹⁹⁾ Portanto, é necessário identificar outras intervenções que poderiam ser usadas em crianças com bronquiolite para evitar o evento comum e caro da sibilância pós-bronquiolite. Os medicamentos convencionais para controle da asma têm demonstrado eficácia limitada na prevenção de sibilância recorrente pós-VSR.⁽²⁰⁻²³⁾ Dado que os neutrófilos são células inflamatórias predominantes nas vias aéreas de BA,^(8,9) um medicamento com propriedades antineutrófilicas teria, teoricamente, o mecanismo justificativa para servir como uma potencial intervenção para a prevenção de sibilância recorrente pós-VSR.

Até onde sabemos, existem poucos estudos prévios usando macrólidos como tratamento para prevenção de sibilos pós-bronquiolite.^(10,13,24) O tratamento com claritromicina em crianças hospitalizadas por bronquiolite por VSR foi inicialmente relatado como associado a menor duração da permanência e menos readmissões por sibilos durante o período de acompanhamento. As comunicações subsequentes refutaram a eficácia dos macrólidos no momento da bronquiolite aguda, mas não investigaram seu impacto na sibilância recorrente.⁽¹⁰⁾ Um recente ensaio clínico testando

crianças em idade pré-escolar mostrou que o uso precoce de azitromicina por cinco dias, quando as crianças apresentavam sinais e sintomas de menor doença do trato respiratório, reduziu o risco de um ITRI progredir para doença grave.⁽¹³⁾

Uma meta-análise recente sugerida de que a terapia com macrólidos pode ser segura e eficaz para alcançar os melhores resultados em doenças reativas das vias aéreas na infância. O tratamento com azitromicina pode diminuir a necessidade de β 2-agonistas de ação curta em crianças pré-escolares com sibilância recorrente.⁽²⁵⁾

As propriedades farmacocinéticas únicas da azitromicina podem explicar o efeito diferencial observado no risco de sibilância pós-bronquiolite. Em geral, a azitromicina se acumula no tecido pulmonar, resultando em macrófagos alveolares e concentrações de líquido de lavagem broncoalveolar maiores que nas concentrações séricas.^(3,26,27) Além disso, a propriedade de acumulação intracelular da azitromicina resulta em uma meia-vida longa nas vias aéreas, porque persiste em quantidades mensuráveis em macrófagos das vias aéreas humanas por três semanas após a última dose de um curso de oito dias.⁽²⁶⁾ No entanto, as doses e a duração corretas dos macrólidos necessários para fornecer efeitos anti-inflamatórios em longo prazo ainda não são claras.

A codetecção de vírus e bactérias das vias aéreas superiores em crianças foi associada a um risco aumentado de exacerbações da asma.⁽²⁸⁾ Portanto, os efeitos benéficos da azitromicina detectados em nosso estudo poderiam, em vez de ser puramente antineutrofílicos, também ser mediados por propriedades antimicrobianas. Curiosamente, os resultados de estudos experimentais utilizando células respiratórias humanas mostraram que o tratamento com azitromicina inibiu a replicação de rinovírus^(12,29) e que a claritromicina reduziu os títulos de VSR e influenza.⁽²⁴⁾

No presente estudo, incluímos bebês saudáveis admitidos pela BA, que é a primeira causa de hospitalização em bebês. No entanto, os resultados após

seis meses de seguimento limitam nossas conclusões a uma eficácia em longo prazo. Ensaios futuros com tratamento e acompanhamento mais longos devem ser projetados para determinar os efeitos em longo prazo dos macrólidos na sibilância e na asma. Nossa pergunta de pesquisa foi investigada entre um grupo de pacientes com a doença mais grave, pois todos os bebês precisavam de hospitalização e essas crianças geralmente apresentam a maior morbidade em termos de sibilos e asma subsequentes. Níveis altos de resposta dos participantes durante o acompanhamento reforçam ainda mais nossas descobertas. Finalmente, avaliamos os efeitos potenciais da azitromicina para um desfecho clínico importante e altamente prevalente (chiado recorrente).

O tamanho da amostra relativamente pequeno durante o acompanhamento pode ser considerado uma limitação aos nossos achados. Embora a tendência geral para melhores resultados clínicos seja encorajadora, não podemos concluir firmemente que a intervenção com azitromicina durante a BA reduz definitivamente a ocorrência de sibilância recorrente. Outra publicação recente mostra resultados semelhantes ao nosso estudo. Nesse ensaio clínico, 40 bebês com o primeiro episódio de sibilância por VSR receberam azitromicina ou placebo por 14 dias, com a azitromicina reduzindo os níveis de IL-8 na lavagem nasal e reduzindo significativamente o tempo para o terceiro episódio de sibilância.⁽¹²⁾

Em resumo, os resultados de nosso estudo mostraram que o tratamento com azitromicina durante a hospitalização por BA resultou em redução de episódios recorrentes de sibilância, mas esse efeito não é sustentado seis meses após a hospitalização por BA. Considerando o importante impacto clínico de nossos achados e o risco de aumento do uso extensivo de macrolídeos nesse grupo de pacientes, mais estudos devem tentar definir melhor quais bebês podem responder melhor aos macrolídeos e se a gravidade também é um fator associado à eficácia do tratamento.

REFERÊNCIAS

- Zorc JJ, Hall CB. Bronchiolitis: recent evidence on diagnosis and management. *Pediatrics* 2010;125(2):342-9. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2009-2092>. PMID:20100768.
- Lakoš AK, Pangercic A, Gasparic M, Kukuruzovic MM, Kovacic D, Barsic B. Safety and effectiveness of azithromycin in the treatment of respiratory infections in children. *Curr Med Res Opin*. 2012;28(1):155-62. <http://dx.doi.org/10.1185/03007995.2011.639355>. PMID:22070514.
- Kanoh S, Rubin BK. Mechanisms of action and clinical application of macrolides as immunomodulatory medications. *Clin Microbiol Rev*. 2010;23(3):590-615. <http://dx.doi.org/10.1128/CMR.00078-09>. PMID:20610825.
- Friedlander AL, Albert RK. Chronic macrolide therapy in inflammatory airways diseases. *Chest*. 2010;138(5):1202-12. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.10-0196>. PMID:21051396.
- Pinto LA, Camozzato C, Avozani M, Machado DC, Jones MH, Stein RT, et al. Effect of clarithromycin on the cell profile of bronchoalveolar lavage fluid in mice with neutrophil-predominant lung disease. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo*. 2004;59(3):99-103. <http://dx.doi.org/10.1590/S0041-87812004000300002>. PMID:15286828.
- Johnston SL. Macrolide antibiotics and asthma treatment. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117(6):1233-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2006.03.035>. PMID:16750980.
- Desaki M, Takizawa H, Ohtoshi T, Kasama T, Kobayashi K, Sunazuka T, et al. Erythromycin suppresses nuclear factor-kappaB and activator protein-1 activation in human bronchial epithelial cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2000;267(1):124-8. <http://dx.doi.org/10.1006/bbrc.1999.1917>. PMID:10623585.
- Everard ML, Swarbrick A, Wraitham M, McIntyre J, Dunkley C, James PD, et al. Analysis of cells obtained by bronchial lavage of infants with respiratory syncytial virus infection. *Arch Dis Child*. 1994;71(5):428-32. <http://dx.doi.org/10.1136/adc.71.5.428>. PMID:7826113.
- Pitrez PM, Pinto LA, Machado DC, Tsukazan MT, Jones MH, Stein RT. Upper airway cellular pattern in infants with acute bronchiolitis: neutrophils or eosinophils? *J Pediatr*. 2003;79(5):443-8. <http://dx.doi.org/10.2223/JPED.1078>. PMID:14557845.
- Pinto LA, Pitrez PM, Luisi F, de Mello PP, Gerhardt M, Ferlini R, et al. Azithromycin therapy in hospitalized infants with acute bronchiolitis is not associated with better clinical outcomes: a randomized, double-

- blinded, and placebo-controlled clinical trial. *J Pediatr.* 2012;161(6):1104-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.05.053>. PMID:22748516.
11. McCallum GB, Morris PS, Grimwood K, MacLennan C, White AV, Chatfield MD, et al. Three-weekly doses of azithromycin for indigenous infants hospitalized with bronchiolitis: a multicentre, randomized, placebo-controlled trial. *Front Pediatr.* 2015;3:32. <http://dx.doi.org/10.3389/fped.2015.00032>. PMID:25954737.
 12. Beigelman A, Isaacson-Schmid M, Sajol G, Baty J, Rodriguez OM, Leege E, et al. Randomized trial to evaluate azithromycin's effects on serum and upper airway IL-8 levels and recurrent wheezing in infants with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(5):1171-8.e1. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2014.10.001>. PMID:25458910.
 13. Bacharier LB, Guilbert TW, Mauger DT, Boehmer S, Beigelman A, Fitzpatrick AM, et al. Early administration of azithromycin and prevention of severe lower respiratory tract illnesses in preschool children with a history of such illnesses a randomized clinical trial. *JAMA.* 2015;314(19):2034-44. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2015.13896>. PMID:26575060.
 14. UBC: University of British Columbia [homepage on the Internet]. Vancouver: University of British Columbia; 2019 [cited 2019 Jan 1]. Available from: <https://www.stat.ubc.ca/~rollin/stats/ssize/>
 15. ReBEC: Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos [homepage on the Internet]. local: editora; 2019 [cited 2019 Jan 1]. Available from: <http://www.ensaioclinicos.gov.br/>
 16. Hall CB, Weinberg GA, Iwane MK, Blumkin AK, Edwards KM, Staat MA, et al. The burden of respiratory syncytial virus infection in young children. *N Engl J Med.* 2009;360(6):588-98. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0804877>. PMID:19196675.
 17. Stokholm J, Chawes BL, Vissing NH, Bjarnadóttir E, Pedersen TM, Vinding RK, et al. Azithromycin for episodes with asthma-like symptoms in young children aged 1-3 years: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2016;4(1):19-26. [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(15\)00500-7](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00500-7). PMID:26704020.
 18. Mandhane PJ, Paredes Zambrano de Silbernagel P, Aung YN, Williamson J, Lee BE, Spier S, et al. Treatment of preschool children presenting to the emergency department with wheeze with azithromycin: a placebo-controlled randomized trial. *PLoS One.* 2017;12(8):e0182411. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0182411>. PMID:28771627.
 19. Yoshihara S, Kusuda S, Mochizuki H, Okada K, Nishima S, Simões EA. Effect of palivizumab prophylaxis on subsequent recurrent wheezing in preterm infants. *Pediatrics* 2013;132(5):811-8. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2013-0982>. PMID:24127479.
 20. Simões EA, Groothuis JR, Carbonell-Estrany X, Rieger CH, Mitchell I, Fredrick LM, et al. Palivizumab prophylaxis, respiratory syncytial virus, and subsequent recurrent wheezing. *J Pediatr.* 2007;151(1):34-42. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2007.02.032>. PMID:17586188.
 21. Fox GF, Everard ML, Marsh MJ, Milner AD. Randomised controlled trial of budesonide for the prevention of post-bronchiolitis wheezing. *Arch Dis Child.* 1999;80(4):343-7. <http://dx.doi.org/10.1136/adc.80.4.343>. PMID:10086941.
 22. Clavenna A, Sequi M, Cartabia M, Fortinguerra F, Borghi M, Bonati M. Effectiveness of nebulized beclomethasone in preventing viral wheezing: an RCT. *Pediatrics* 2014;133(3):e505-12. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2013-2404>. PMID:24534400.
 23. Brodlić M, Gupta A, Rodriguez-Martinez CE, Castro-Rodriguez JA, Ducharme FM, McKean MC. Leukotriene receptor antagonists as maintenance and intermittent therapy for episodic viral wheeze in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(10):CD008202. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD008202.pub2>. PMID:26482324.
 24. Tahan F, Ozcan A, Koc N. Clarithromycin in the treatment of RSV bronchiolitis: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Eur Respir J.* 2007;29(1):91-7. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00029206>. PMID:17050564.
 25. Lei W-T, Lin HH, Tsai M-C, Hung H-H, Cheng Y-J, Liu S-J, et al. The effects of macrolides in children with reactive airway disease: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *Drug Des Devel Ther.* 2018;12:3825-45. <http://dx.doi.org/10.2147/DDDT.S183527>. PMID:30510399.
 26. Matzneller P, Krasniqi S, Kinzig M, Sörgel F, Hüttner S, Lackner E, et al. Blood, Tissue, and Intracellular Concentrations of Azithromycin during and after End of Therapy. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57(4):1736-42. <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.02011-12>. PMID:23357769.
 27. Beigelman A, Mikols CL, Gunsten SP, Cannon CL, Brody SL, Walter MJ. Azithromycin attenuates airway inflammation in a mouse model of viral bronchiolitis. *Respir Res.* 2010;11(1):90. <http://dx.doi.org/10.1186/1465-9921-11-90>. PMID:20591166.
 28. Kloepper KM, Lee WM, Pappas TE, Kang TG, Vrtis RF, Evans MD, et al. Detection of Pathogenic Bacteria During Rhinovirus Infection is Associated with Increased Respiratory Symptoms and asthma Exacerbations. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(5):1301-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2014.02.030>. PMID:24698319.
 29. Gielen V, Johnston LS, Edwards MR. Azithromycin induces anti-viral responses in bronchial epithelial cells. *Eur Respir J.* 2010;36(3):646-54. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00095809>. PMID:20150207.



Há diferenças entre parâmetros de impulso oscilométricos de crianças e adolescentes com e sem sintomas de rinite?

Juliana Cardoso¹, Bianca Kons dos Santos¹, Luana Vincensi Dorigo¹, Renata Maba Gonçalves Wamosy¹, Bianca Dana Horongozo Itaborahy¹, Camila Isabel Santos Schivinski¹

1. Departamento de Fisioterapia, Universidade do Estado de Santa Catarina – UDESC – Florianópolis (SC) Brasil.

Submetido: 24 janeiro 2019.
Aprovado: 20 julho 2019.

Trabalho realizado na Universidade do Estado de Santa Catarina – UDESC – Florianópolis (SC) Brasil.

RESUMO

Objetivo: Comparar parâmetros de impulso oscilométricos em crianças e adolescentes saudáveis com e sem sintomas de rinite. **Métodos:** Estudo transversal analítico com indivíduos saudáveis com idade de 7-14 anos. A hígidez foi determinada por meio de questionários, e foram realizadas medições antropométricas, oscilometria de impulso e espirometria. **Resultados:** A amostra total foi composta por 62 escolares (média de idade = 9,58 ± 2,08 anos e média de índice de massa corpórea (IMC) = 17,96 ± 3,10 kg/m²). A amostra total foi dividida em grupos com (n = 29) e sem sintomas de rinite (n = 33), que apresentaram resultados normais nos parâmetros oscilométricos e antropométricos, sem diferenças entre os grupos. As variáveis idade, estatura e massa corporal, respectivamente, correlacionaram-se, em sua grande maioria, negativa e moderadamente com os parâmetros resistência total das vias aéreas (r = -0,529; r = -0,548; e r = -0,433), resistência central das vias aéreas (r = -0,441; r = -0,468; e r = -0,439), impedância respiratória (r = -0,549; r = -0,567; e r = -0,455), reatância a 5 Hz (r = 0,506; r = -0,525; e r = -0,414), área de reatância (r = -0,459; r = -0,471; e r = -0,358) e frequência de ressonância (r = -0,353; r = -0,371; e r = -0,293). O IMC não se correlacionou significativamente com os parâmetros avaliados. O mesmo comportamento foi observado analisando-se os grupos isoladamente. **Conclusões:** Em nossa amostra, escolares que apresentam sintomas de rinite não apresentaram alterações nos parâmetros de impulso oscilométricos quando comparados àqueles sem esses sintomas.

Descritores: Oscilometria; Antropometria; Rinite; Criança; Adolescente.

INTRODUÇÃO

A busca por instrumentos, métodos e técnicas específicas e eficazes para a avaliação da função pulmonar e da mecânica respiratória de crianças e adolescentes acometidos por doenças respiratórias,⁽¹⁻³⁾ bem como de indivíduos saudáveis, tem sido frequente. Complementar à espirometria, o *impulse oscillometry system* (IOS, sistema de oscilometria de impulso) vem sendo aplicado no âmbito da pesquisa e na prática clínica por ser uma técnica simples e de rápida execução, a qual requer pouca colaboração do paciente e possibilita a investigação do comprometimento de áreas pulmonares específicas.⁽⁴⁾

A indicação de IOS no acompanhamento clínico de algumas doenças^(1-3,5) tem sido crescente, mas ainda são poucos os estudos em populações saudáveis, o que dificulta comparações e o estabelecimento de parâmetros de normalidade.⁽⁴⁾ Essa investigação em condições de saúde normal viabiliza o entendimento das mudanças decorrentes da presença de doença respiratória, bem como de sua evolução.

Estudos vêm mostrando a relação da antropometria com os parâmetros espirométricos e de IOS^(6,7) verificando-se

que, com o aumento da idade e estatura de indivíduos saudáveis, ocorre uma tendência à redução da resistência de vias aéreas (VA) devido ao aumento do tamanho do tórax e também das VA. Em obesos, identifica-se um aumento dos valores dos parâmetros de IOS, representativos de obstrução das VA,^(1,5) assim como em crianças com fibrose cística⁽²⁾ e asma.⁽³⁾

Em situações comuns e, muitas vezes, associadas a quadros respiratórios, como a presença de sintomas de rinite, ainda são escassas as investigações. Trata-se de uma condição comumente relacionada à asma, fundamentada pela teoria da VA única, a qual afirma a existência de semelhanças nos processos inflamatórios nas mucosas nasal e brônquica.^(8,9)

A rinite é induzida pela exposição de alérgenos e mediada por IgE, sendo caracterizada clinicamente por apresentar sintomas crônicos e recorrentes, com inflamação das membranas mucosas nasais, congestão e obstrução nasal, coriza hialina, prurido, espirros, diminuição da função olfativa e respiração oral.⁽¹⁰⁾ Sabe-se que a manifestação da rinite depende da interação entre genética e meio ambiente. Desse modo, o diagnóstico é feito por meio de anamnese, exame físico e exames complementares. Dados

Endereço para correspondência:

Camila Isabel Santos Schivinski. Rua Pascoal Simone, 358, Coqueiros, CEP 88080-350, Florianópolis, SC, Brasil.
Tel.: 55 48 99123-2420. E-mail: cacaiss@yahoo.com.br

Apoio financeiro: Este estudo recebeu apoio financeiro da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Santa Catarina (FAPESC no. 522/2017 termo de outorga 2017TR645).

epidemiológicos sobre rinite no Brasil não são comuns, mas acredita-se que ela acometa aproximadamente 25-35% dos indivíduos, principalmente crianças e adolescentes.⁽⁹⁾ Embora seja considerada uma condição de menor gravidade, comparada a outros acometimentos respiratórios, ela pode trazer repercussões pulmonares negativas, como aumento da resistência e diminuição da complacência pulmonar, o que afeta a expansão torácica e leva a ventilação alveolar inadequada.⁽¹¹⁾ Dessa forma, investigar sua repercussão na mecânica respiratória torna-se relevante. No entanto, até o momento, a maioria das pesquisas não controla a presença de sintomas de rinite.

O presente estudo teve como objetivo comparar parâmetros de IOS em escolares hígidos, com ou sem sintomas de rinite e, secundariamente, investigar a relação da idade e de variáveis antropométricas com parâmetros de IOS nessa população.

MÉTODOS

Estudo transversal de caráter analítico no qual participaram crianças e adolescentes saudáveis com idades entre 7 e 14 anos, provenientes de escolas da Grande Florianópolis (SC). Foram incluídos escolares sem doença respiratória crônica ou aguda no momento da coleta de dados, com higidez evidenciada por meio de questionários respondidos pelos pais/responsáveis. As crianças e adolescentes que apresentaram incapacidade para realização de alguma etapa da avaliação e cujos valores espirométricos se apresentassem abaixo de 80% do valor previsto de VEF_1 ,⁽¹²⁾ bem como relação VEF_1/CVF menor que 70% do previsto, foram excluídas.⁽¹³⁾ O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa da Universidade do Estado de Santa Catarina (CAAE no. 52891215.7.0000.0118), e os pais ou representantes legais dos participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

Para o controle da higidez aplicaram-se dois questionários: um recordatório sobre saúde formulado pelos pesquisadores, que controlou aspectos como presença de doenças associadas, tabagismo passivo, histórico de prematuridade, nível de atividade física e fatores socioeconômicos e ambientais; e o questionário *International Study of Asthma and Allergies in Childhood*, módulos 1 e 2.⁽¹⁴⁾ O módulo 1 foi utilizado para o controle da presença de asma (critério de exclusão) e o módulo 2 foi utilizado para a classificação da amostra em dois grupos: participantes com sintomas de rinite (GCR) e sem sintomas de rinite (GSR).

As medidas de massa corporal (em kg), estatura corporal (em cm) e índice de massa corpórea (IMC), calculado com o auxílio da calculadora on-line do Ministério da Saúde do Brasil,⁽¹⁵⁾ foram registradas. Na sequência, os participantes foram submetidos a IOS, segundo as normas da *American Thoracic Society*,⁽¹⁶⁾ com o equipamento MasterScreen IOS (Jaeger, Würzburg, Alemanha), devidamente calibrado antes das avaliações. O participante foi instruído a permanecer sentado, mantendo os lábios em volta do bocal com

uso de clipe nasal enquanto suas bochechas eram pressionadas pelo examinador. Os participantes foram instruídos a não obstruir o bocal com a língua, não deglutir, tossir ou vocalizar durante a manobra. Foram aceitas manobras com duração de, no mínimo, 20 s, sendo que ao menos três deveriam ser aceitáveis e reprodutíveis entre si.⁽⁵⁾ Valores de coerência mínimos aceitáveis foram de 0,8 a 10 Hz.⁽¹⁷⁾ Após um período de repouso de cerca de 20 s, realizou-se a espirometria, seguindo as normas da *American Thoracic Society*.⁽¹⁸⁾

Os parâmetros de IOS analisados foram os seguintes: impedância respiratória (Z); resistência respiratória (R), medida a 5 Hz (R5), representando a resistência total das VA, ou a 20 Hz (R20) representando a resistência central das VA; reatância (X), medida a 5 Hz (X5), que caracteriza a obstrução e restrição das VA; e o ponto gráfico de frequência de ressonância (Fres), local onde a reatância capacitiva (relacionada a elasticidade toracopulmonar e variação de volume) e a reatância inercial (reflexão do movimento da coluna de ar na VA) se igualam⁽¹⁹⁾ e que, juntamente com R, é um parâmetro de maior especificidade e sensibilidade para a detecção de obstrução da VA.⁽²⁰⁾ A área de reatância (AX), relacionada com a complacência pulmonar e com o grau de obstrução de VA periféricas,⁽⁵⁾ também foi analisada. Registraram-se então os valores absolutos e preditos de R5, R20, X5, Fres e AX, segundo de Assumpção et al.⁽²¹⁾ Na espirometria consideraram-se os parâmetros de CVF, VEF_1 e PFE.^(12,13)

A análise estatística e descritiva foi realizada por meio do software IBM SPSS Statistics, versão 20.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, EUA), adotando-se um nível de significância de 5% para todos os testes. Inicialmente, empregou-se estatística descritiva e de frequências, e os dados foram expressos em médias e desvios-padrão. A distribuição dos dados foi verificada por meio do teste Shapiro-Wilk, e foram realizados os testes de Pearson ou de Spearman para a análise das correlações entre as variáveis estudadas, classificando-se o primeiro de acordo com Dancey e Reidy,⁽²²⁾ segundo os quais uma correlação de 0,10 a 0,30 é baixa, de 0,40 a 0,60 é moderada e de 0,70 a 1,0 é considerada forte. Aplicaram-se o teste t de Student para amostras independentes e o teste U de Mann Whitney para a comparação entre os grupos. Para o cálculo da amostra foram analisados os dados obtidos em um estudo piloto, o qual incluiu 12 crianças, 6 em cada grupo. Elencou-se o parâmetro R5 para a análise, com uma diferença a ser detectada de 0,11 kPa entre os grupos e desvio-padrão de 0,12 kPa. Para um poder de teste de 80% e nível de significância de 5% em um teste bicaudal,⁽²³⁾ o cálculo apontou uma amostra de 21 escolares, em cada grupo, como suficientes para a pesquisa. Considerando-se uma possível perda amostral, estimou-se um total de 29 crianças em cada grupo para a composição final.

RESULTADOS

Foram avaliados 69 participantes; porém, 7 foram excluídos por não atingirem os critérios de aceitabilidade

e reprodutibilidade na espirometria. Dessa forma, participaram do presente estudo um total de 62 crianças e adolescentes saudáveis, sendo 33 meninas (53%), com média de idade de $9,58 \pm 2,08$ anos e média de IMC de $17,96 \pm 3,10$ kg/m². Da amostra geral, 33 crianças e adolescentes (20 meninas) compuseram o GSR, enquanto 29 crianças e adolescentes (16 meninos) compuseram o GCR. Os dados de caracterização e de controle da higidez da amostra estão expostos nas Tabelas 1 e 2, sendo que os grupos não diferiram quanto às variáveis antropométricas e espirométricas analisadas.

Dentre a amostra total de crianças e adolescentes avaliada, houve correlações negativas ($p < 0,05$) entre idade e os parâmetros de IOS Z5 ($r = -0,549$), R5 ($r = -0,529$), R20 ($r = -0,441$), AX ($r = -0,459$) e Fres ($r = -0,353$), enquanto a correlação foi positiva entre idade e X5 ($r = 0,506$). As variáveis estatura e massa corporal, respectivamente, apresentaram correlações negativas significativas com Z5 ($r = -0,567$ e $-0,455$), R5 ($r = -0,548$ e $-0,433$), R20 ($r = -0,468$ e $-0,439$), X5 ($r = -0,525$ e $-0,414$), AX ($r = -0,471$ e $-0,358$) e Fres ($r = -0,371$ e $-0,293$). O IMC não se correlacionou significativamente com nenhum dos parâmetros.

O GCR, de forma similar à amostra total, apresentou correlações significativas entre variáveis antropométricas/demográficas e parâmetros de IOS. A variável idade apresentou correlações negativas com Z5, R5, R20, Fres ($r = -0,425$) e AX ($r = -0,522$), havendo correlação positiva com X5 (Figura 1). A estatura corporal apresentou correlações negativas com Z5, R5, R20, Fres ($r = -0,479$) e AX ($r = -0,501$), apresentando correlação positiva com X5 (Figura 2). A massa corporal correlacionou-se positivamente com X5 ($r = 0,415$) e negativamente com Z5 ($r = -0,425$), R5 ($r = -0,414$) e R20 ($r = -0,513$). O IMC apresentou correlações positivas com Fres ($r = 0,497$) e AX ($r = 0,394$).

Da mesma maneira, o GSR também apresentou resultados similares, com correlações significativas entre as variáveis. A variável idade apresentou correlações negativas com Z5, R5, R20 e AX ($r = -0,407$) e correlação positiva com X5 (Figura 1). A estatura corporal correlacionou-se negativamente com Z5, R5, R20, Fres ($r = -0,356$) e AX ($r = -0,414$) e positivamente com X5 (Figura 2). A massa corporal apresentou correlação positiva com X5 ($r = 0,450$) e negativa com Z5 ($r = -0,469$), R5 ($r = -0,517$), R20 ($r = -0,374$), Fres ($r = -0,413$) e AX ($r = -0,445$).

Tabela 1. Caracterização antropométrica e demográfica da amostra total e dos grupos avaliados.^a

Variáveis	Amostra total	GSR (n = 33)	GCR (n = 29)	p*
Idade, anos	9,58 (9,05-10,1)	9,61 (8,85-10,3)	9,55 (8,77-10,3)	0,989
Massa corporal, kg	36,9 (34,4-39,5)	38,1 (34,6-41,7)	35,6 (31,7-39,4)	0,321
Estatura corporal, cm	140,7 (137,7-143,7)	142,5 (138,4-146,6)	138,7 (134,3-143,1)	0,207
IMC, kg/m ²	17,9 (17,1-18,7)	17,9 (16,8-19,0)	17,9 (16,7-19,1)	0,982

GSR: grupo sem sintomas de rinite; GCR: grupo com sintomas de rinite; e IMC: índice de massa corpórea. ^aValores expressos em média (IC95%). *Comparação dos grupos com o teste t de Student para amostras independentes.

Tabela 2. Caracterização quanto a parâmetros espirométricos e de impulso oscilométricos da amostra total e dos grupos avaliados.^a

Parâmetros ^b	Amostra total	GSR (n = 33)	GCR (n = 29)	p*
%CVF	98,2 (95,1-101,2)	99,9 (95,3-104,5)	96,2 (92,3-100,2)	0,232
%VEF ₁	101,6 (100,0-103,2)	101,3 (99,1-103,5)	102,0 (99,6-104,3)	0,623
%PFE	82,8 (78,3-87,3)	83,1 (76,7-89,5)	82,5 (75,8-89,2)	0,989
%FEF _{25-75%}	88,7 (83,5-93,9)	86,6 (79,9-93,3)	91,2 (82,7-99,7)	0,388
R5 (kPa/L/s)	0,64 (0,60-0,68)	0,68 (0,57-0,68)	0,66 (0,59-0,72)	0,521
%R5	107,4 (102,1-112,7)	107,0 (100,3-113,7)	107,9 (99,1-116,6)	0,864
R20 (kPa/L/s)	0,50 (0,47-0,52)	0,50 (0,46-0,53)	0,50 (0,46-0,54)	0,981
%R20	101,1 (96,2-106,1)	104,0 (96,8-111,2)	97,8 (90,9-104,7)	0,213
Z5 (kPa/L/s)	0,67 (0,62-0,71)	0,65 (0,59-0,70)	0,69 (0,62-0,75)	0,370
%Z5	156,7 (146,9-166,5)	157,4 (143,2-171,7)	155,9 (141,7-170,1)	0,876
X5 (kPa/L/s)	-0,17 (-0,19 a -0,16)	-0,17 (-0,19 a -0,14)	-0,18 (-0,21 a -0,15)	0,511
%X5	124,7 (113,9-135,6)	123,2 (108,3-138,1)	126,5 (109,8-143,2)	0,767
Fres (Hz)	18,8 (17,4-20,1)	18,1 (16,3-20,0)	19,4 (17,4-21,5)	0,339
%Fres	113,6 (106,3-121,0)	111,9 (101,3-122,4)	115,6 (104,9-126,4)	0,610
AX (kPa/L)	1,39 (1,13-1,66)	1,26 (0,90-1,62)	1,55 (1,15-1,95)	0,233
%AX	133,8 (107,9-159,7)	120,7 (86,2-155,2)	148,63(107,9-189,2)	0,290

GSR: grupo sem sintomas de rinite; GCR: grupo com sintomas de rinite; R5: resistência total das vias aéreas; R20: resistência central das vias aéreas; Z5: impedância respiratória; X5: reatância a 5 Hz; Fres: frequência de ressonância; e AX: área de reatância. ^aValores expressos em média (IC95%). ^b%variável: em percentual do valor predito. *Comparação dos grupos com o teste t de Student para amostras independentes.

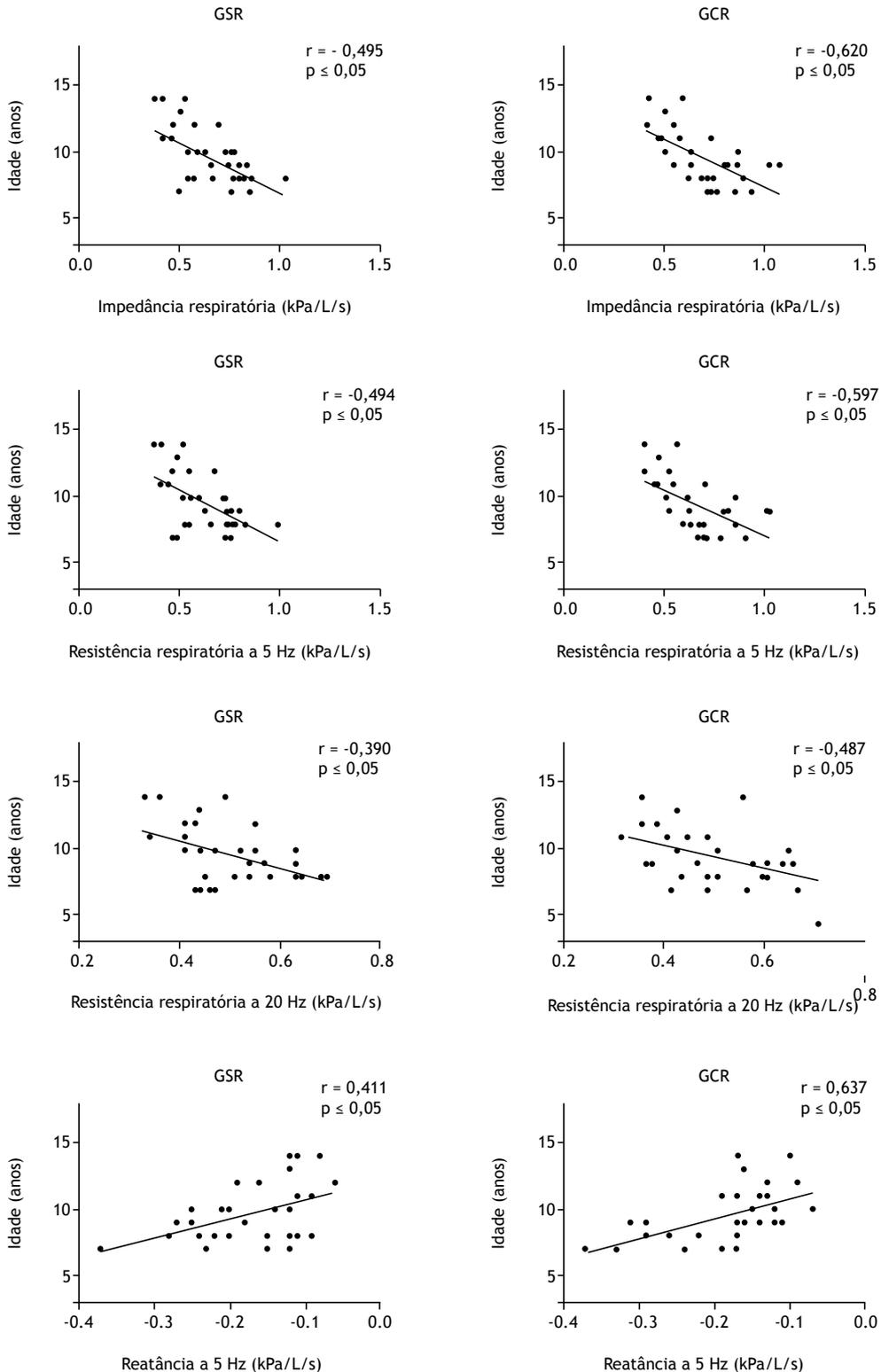


Figura 1. Gráficos de correlação entre parâmetros de impulso oscilométricos e a variável idade nos grupos com e sem rinite. GSR: grupo sem sintomas de rinite; e GCR: grupo com sintomas de rinite.

Quando comparados GCR e GSR, não houve diferenças significativas em nenhum dos parâmetros de IOS avaliados, como descrito na Tabela 2.

DISCUSSÃO

A investigação quanto ao comportamento de parâmetros de IOS em escolares, considerando a

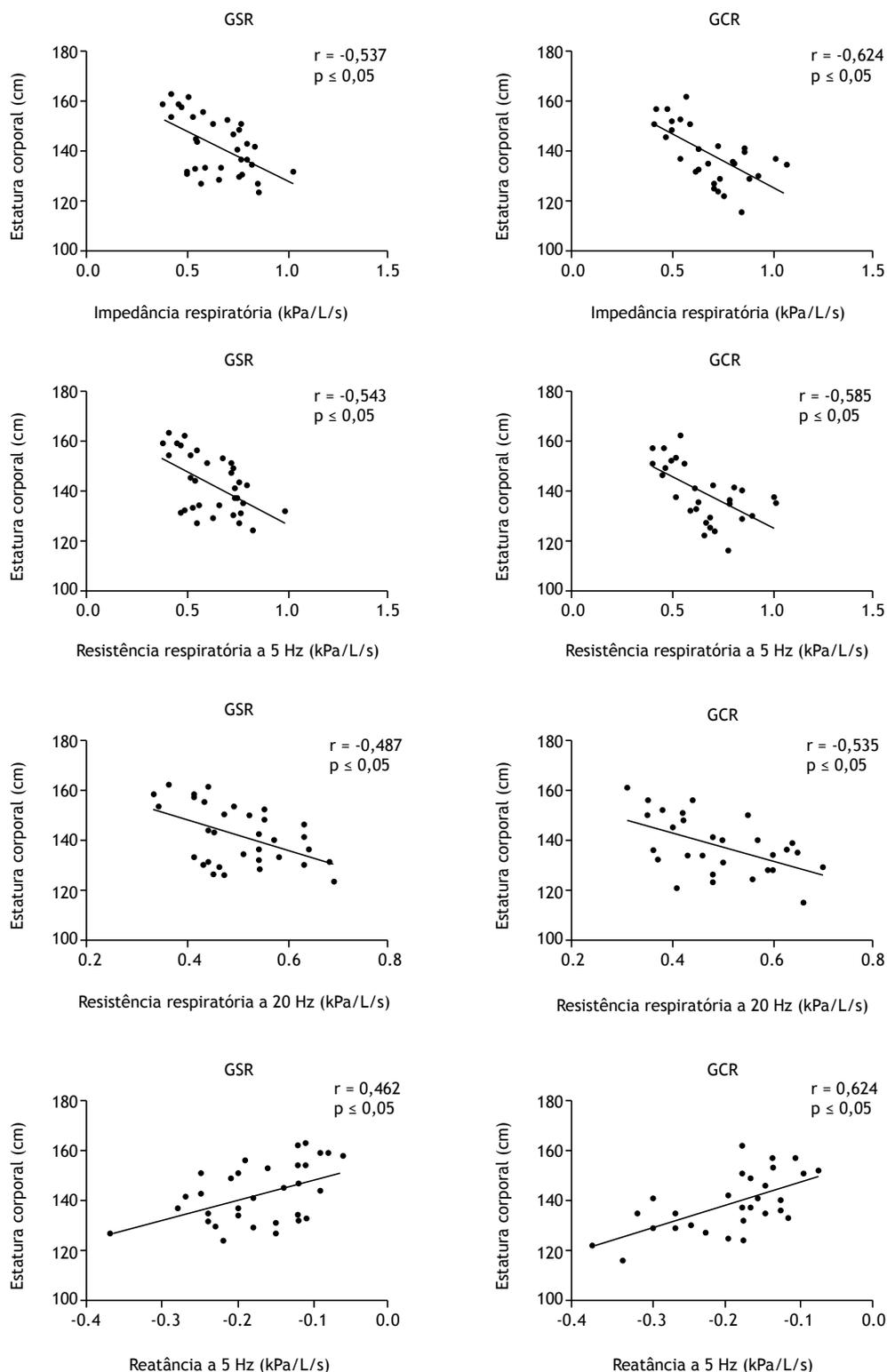


Figura 2. Gráficos de correlação entre parâmetros de impulso oscilométricos e a variável estatura corporal nos grupos com e sem rinite. GSR: grupo sem sintomas de rinite; e GCR: grupo com sintomas de rinite.

presença de sintomas de rinite, tem sido pouco conduzida. A maioria dos estudos com IOS apresentam sua relação com variáveis antropométricas em estudos

sobre valores de referência,⁽⁹⁾ bem como em doenças respiratórias específicas, como asma e fibrose cística,⁽²⁴⁾ e na hiper-responsividade.⁽²⁵⁾

A hipótese do presente estudo era de que houvesse diferenças entre os grupos (GSR e GCR), considerando-se a teoria da VA única.^(8,9) No entanto, esse fato não foi identificado. Sintomas de rinite podem levar a inflamação e edema da mucosa de VA superior, os quais geram um fluxo turbulento para VA e, conseqüentemente, aumento de sua resistência.^(10,11) Além disso, a presença de sintomas dessa natureza favorece um padrão respiratório mais oral e, conseqüentemente, uma entrada de ar frio, seco e não filtrado, que predispõe também a repercussões negativas na VA,⁽²⁶⁾ dentre elas, a hiper-responsividade.⁽²⁵⁾

Segundo Galant et al.,⁽²⁷⁾ o IOS, que é um instrumento que avalia o calibre da VA, e a espirometria, que reflete características do fluxo aéreo, poderiam detectar possíveis alterações decorrentes da presença dos sintomas de rinite. O fato de essas alterações não terem sido evidenciadas pode ser atribuído ao caráter transitório desses sintomas e, com isso, não ter havido repercussões na VA inferior. Além disso, tanto o IOS quanto a espirometria são exames conduzidos por meio de bocal, isolando as narinas, sendo que são elas as regiões primárias com comprometimento inflamatório nessas condições. O estudo de Arshi et al.⁽²⁵⁾ também utilizou IOS e espirometria para comparar as respostas das VA em pacientes semelhantes, com sintomas de rinite, porém em uma amostra de crianças e adultos (12-44 anos), antes e depois da execução de um teste de exercício em esteira. Os autores não verificaram relação entre esses instrumentos de avaliação do sistema respiratório e não consideraram o teste de exercício apropriado para determinar a presença de hiper-responsividade das VA naqueles indivíduos sintomáticos.

É essencial relatar que a amostra total do presente estudo foi homogênea, sendo composta por crianças e adolescentes provenientes da mesma escola, com nível socioeconômico semelhante, sem histórico de tabagismo passivo ou prematuridade, fisicamente ativas, sem atletas cadastrados em federações esportivas e não obesos. O que diferenciou os participantes, e o conseqüente agrupamento, foi a presença ou não de sintomas de rinite, o que se hipotetiza ser determinante para possíveis diferenças nos parâmetros de IOS, o que não aconteceu. Na mesma linha, um estudo realizado por Costa⁽¹¹⁾ também não identificou diferenças ao comparar parâmetros de IOS entre um grupo com rinite alérgica e um grupo controle. Logo, esses resultados são de grande relevância para a prática clínica, tendo em vista que há muitas crianças incluídas em investigações sobre doenças de VA inferior e que manifestam, rotineiramente, sintomas indicativos de rinite, os quais parecem não comprometer os resultados dos exames de avaliação do sistema respiratório.

Na corrente investigação, os valores normais de Fres e R5 na amostra geral, compatíveis com integridade de VA inferior, e também na análise do GCR e do GSR separadamente, parecem refutar a ideia da VA única,^(8,9) a qual suscitou essa pesquisa. Especificamente em relação a esses parâmetros, o Fres tende a ser mais

alto em crianças, diminuir com a idade e estar elevado em estados restritivos e obstrutivos. Por sua vez, a resistência das VA diminui com a idade e, em pacientes com doença das pequenas VA, mudanças na resistência em baixas frequências (R5) tornam-se aparentes,⁽²⁸⁾ as quais não foram identificadas aqui. Essa temática já vem sendo investigada, e Song et al.⁽²⁹⁾ realizaram um estudo compreendendo 226 crianças com rinite alérgica e não alérgica e avaliaram a relação da anatomia da cavidade nasal com o aumento de resistência de VA inferior, mensurada por meio de IOS. De forma semelhante ao presente estudo, os indivíduos foram selecionados por meio do questionário *International Study of Asthma and Allergies in Childhood*. Os autores concluíram que as crianças com menor tamanho de cavidade nasal apresentaram valores maiores nos parâmetros de resistência em VA inferior.

Kim et al.⁽³⁰⁾ avaliaram 340 crianças, dentre elas crianças saudáveis, crianças com asma e crianças com rinite alérgica. Os autores concluíram, apoiados na teoria da VA única, que as crianças com rinite apresentam maior inflamação e leve obstrução reversível das VA, detectável por IOS, quando comparadas às saudáveis. Esses achados diferem dos encontrados no corrente estudo, no qual não houve diferenças significativas nos parâmetros de IOS entre escolares sintomáticos e aqueles sem sintomas de rinite, tampouco nas variáveis antropométricas. Uma possível limitação do presente estudo se deve a falta de um diagnóstico clínico para rinite, por meio de avaliação otorrinolaringológica e exames objetivos, semelhante ao observado em estudos aqui mencionados,^(25,29,30) caracterizando-se um possível viés de seleção.

Quando analisados os grupos separadamente, a presença de sintomas de rinite esteve associada a coeficientes de correlações maiores dos parâmetros Z5, R5, R20 e X5 com idade e altura, diferentemente do ocorrido com a amostra total. Outra correlação de maior magnitude se deu entre altura e os parâmetros Fres e AX, sendo que o GSR nem apresentou uma relação entre idade e Fres. Assim como a amostra geral, o GCR também mostrou correlações significativas das variáveis massa corporal e IMC com os parâmetros Z5, R5, R20, X5, AX e Fres. No estudo de Assumpção et al.,⁽³¹⁾ ao compararem crianças obesas e saudáveis e identificarem que os parâmetros Z5, R5, Fres e AX estavam maiores diante de maiores massas corporais, os autores discutiram sobre uma maior atenção dessa condição antropométrica para o entendimento de sua influência na mecânica do sistema respiratório. Isso porque um aumento das estruturas teciduais, como tecido adiposo, leva a redução dos volumes pulmonares, com conseqüente diminuição do calibre das pequenas VA, impactando diretamente em aumento de resistência do sistema respiratório.^(11,32)

Na corrente investigação, apesar de haver correlações de haver maior magnitude no grupo sintomático dos parâmetros de IOS com variáveis antropométricas, o GSR e o grupo geral não apresentaram diferenças estatísticas significativas nos parâmetros de IOS

quando comparados entre si. Esses achados suscitam a necessidade de outras pesquisas que investiguem a repercussão de sintomas de rinite em parâmetros de mecânica respiratória, bem como nas condições antropométricas de escolares. Secundariamente, o

presente estudo identificou correlações da maioria dos parâmetros de IOS com as variáveis antropométricas e demográficas analisadas nessa amostra de escolares, mas a presença de sintomas de rinite ainda merece investigações nessa população.

REFERÊNCIAS

- De Assumpção MS. Avaliação da função pulmonar em crianças e adolescentes pelo sistema de oscilometria de impulso em três situações distintas: obesidade, exposição ao tabagismo passivo e teste de caminhada de seis minutos [thesis]. Campinas: Universidade Estadual de Campinas; 2017.
- Sakarya A, Uyan ZS, Baydemir C, Anik Y, Erdem E, Gokdemir Y, et al. Evaluation of children with cystic fibrosis by impulse oscillometry when stable and at exacerbation. *Pediatr Pulmonol*. 2016;51(11):1151-1158. <https://doi.org/10.1002/ppul.23449>
- Sharshar RS, Mohamed AS. The utility of impulse oscillometry in asthma: A comparison of spirometry versus impulse oscillometry system. *Egypt J Chest Dis Tuberc* 2017;66(2):207-9. <https://doi.org/10.1016/j.ejcdt.2017.03.002>
- Gonçalves RM, Ferreira LG, Assumpção MS, Schivinski CIS. Impact of sports activities on respiratory function and mechanics in children. *Fisioter Mov*. 2017;30(3):485-92.. <https://doi.org/10.1590/1980-5918.030.003.a006>
- De Assumpção MS, Gonçalves RM, Ferreira LG, Schivinski CIS. Sistema de oscilometria de impulso em pediatria: Revisão de literatura. *Medicina (Ribeirão Preto)*. 2014; 47(2): 131-142. <https://doi.org/10.11606/issn.2176-7262.v47i2p131-142>
- Tenorio LHS, Santos AC, Oliveira AS, Lima AMJ, Brasileiro-Santos MS. Obesidade e testes de função pulmonar em crianças e adolescentes: uma revisão sistemática. *Rev Paul Pediatr*. 2012;30(3):423-430. <https://doi.org/10.1590/S0103-05822012000300018>
- De Assumpcao MS, da Silva Goncalves E, Oliveira MS, Ribeiro JD, Toro AADC, Barros-Filho AA, et al. Impulse Oscillometry System and Anthropometric Variables of Preschoolers, Children and Adolescents Systematic Review. *Curr Pediatr Rev*. 2017;13(2):126-135. <https://doi.org/10.2174/1573396313666170622075940>
- Sakano E, Sarinho ESC, Cruz AA, Pastorino AC, Tamashiro E, Kushnir F, et al. IV Brazilian Consensus on Rhinitis - an update on allergic rhinitis. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2017;S1808-8694(17)30187-8.
- Mion O, Di Francesco RC, Amato FS, Sakai AP. Rinite Alérgica. *Rev Bras Med (Rio J)*. 2014;17:84-94.
- Saranz RJ, Lozano A, Valero A, Lozano NA, Martijena MDPB, Agresta F et al. Impact of rhinitis on lung function in children and adolescents without asthma. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2016;44(6):556-562. <https://doi.org/10.1016/j.aller.2016.04.006>
- Costa RCS. Avaliação da função pulmonar em crianças portadoras de rinite alérgica por meio do sistema de oscilometria de impulso [dissertation]. Recife: Universidade Federal de Pernambuco; 2015.
- Polgar G, Weng TR. The functional development of the respiratory system from the period of gestation to adulthood. *Am Rev Respir Dis*. 1979;120(3):625-695.
- 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.
- Macaira EF, Algranti E, Stelmach R, Ribeiro M, Nunes MP, Mendonça EC, et al. Determining the score and cut-off point that would identify asthmatic adults in epidemiological studies using the asthma module of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood questionnaire. *J Bras Pneumol* 2005;31(6):477-485. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132005000600004>
- Brasil. Ministério da Saúde. Biblioteca Virtual em Saúde [homepage on the Internet]. Brasília: o Ministério; c2012 [cited 2019 Jan 1]. Rede Telessaúde Brasil-Calculadoras. Available from: <http://www.telessaudebrasil.org.br/apps/calculadoras>
- Rodrigues JC, Jocelina M, Cardieri A, Bussamra MH, Nakaie CM, Almeida MB, et al. Provas de função pulmonar em crianças e adolescentes. *J Pneumol*. 2002;28(Suppl 3):S207-S221.
- Komarow HD, Myles IA, Uzzaman A, Metcalfe DD. Impulse oscillometry in the evaluation of diseases of the airways in children. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2011;106(3):191-199. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2010.11.011>
- Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005;26(2):319-338. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00034805>
- Goldman MD. Clinical application of forced oscillation. *Pulm Pharmacol Ther*. 2001;14(5):341-350. <https://doi.org/10.1006/pupt.2001.0310>
- Janssens JP, Nguyen MC, Herrmann FR, Michel JP. Diagnostic value of respiratory impedance measurements in elderly subjects. *Respir Med*. 2001;95(5):415-422. <https://doi.org/10.1053/rmed.2001.1062>
- de Assumpção MS, Gonçalves RM, Martins R, Bobbio TG, Schivinski CI. Reference Equations for Impulse Oscillometry System Parameters in Healthy Brazilian Children and Adolescents. *Respir Care*. 2016;61(8):1090-1099. <https://doi.org/10.4187/respcare.04226>
- Dancey CP, Reidy J. Estatística sem matemática para psicologia: usando SPSS para Windows. 3rd ed. Porto Alegre: Artmed; 2006.
- Armitage P, Berry G. Statistical methods in medical research. 2nd ed. Oxford: Blackwell; 1987.
- Ducharme FM, Jroundi I, Jean G, Lavoie Boutin G, Lawson C, Vinet B. Interdevice agreement in respiratory resistance values by oscillometry in asthmatic children. *ERJ Open Res*. 2019;5(1):00138-2018. <https://doi.org/10.1183/23120541.00138-2018>
- Arshi S, Nabavi M, Babaie D, Bahrami A, Ghalehbaghi B. Exercise induced changes in spirometry and impulse oscillometry measurements in persistent allergic rhinitis. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2012;11(3):259-266.
- Turkalj M, Živković J, Lipej M, Lokas SB, Erceg D, Anžić SA, et al. The effect of mouth breathing on exercise induced fall in lung function in children with allergic asthma and rhinitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2016;86:53-56. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2016.04.020>
- Galant SP, Komarow HD, Shin HW, Siddiqui S, Lipworth BJ. The case for impulse oscillometry in the management of asthma in children and adults. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017;118(6):664-671. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2017.04.009>
- Bickel S, Popler J, Lesnick B, Eid N. Impulse oscillometry: interpretation and practical applications. *Chest*. 2014;146(3):841-847. <https://doi.org/10.1378/chest.13-1875>
- Song JY, Ha EK, Sheen YH, Kim MA, Lee SW, Yoon JW et al. The association of nasal patency with small airway resistance in children with allergic and nonallergic rhinitis. *Clin Respir J*. 2018;12(7):2264-2270. <https://doi.org/10.1111/crj.12902>
- Kim YH, Park HB, Kim MJ, Kim HS, Lee HS, Han YK, et al. Fractional exhaled nitric oxide and impulse oscillometry in children with allergic rhinitis. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2014;6(1):27-32. <https://doi.org/10.4168/air.2014.6.1.27>
- Assumpção MS, Ribeiro JD, Wamosy RMG, Figueiredo FCXS, Parazzi PLF, Schivinski CIS. Impulse oscillometry and obesity in children. *J Pediatr (Rio J)*. 2018;94(4):419-424. <https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2017.06.007>
- Albuquerque CG, Andrade FM, Rocha MA, Oliveira AF, Ladosky W, Victor EG, et al. Determining respiratory system resistance and reactance by impulse oscillometry in obese individuals. *J Bras Pneumol*. 2015;41(5):422-426. <https://doi.org/10.1590/S1806-3713201500004517>



Impacto de uma lista de verificação multiprofissional nos tempos de ventilação mecânica invasiva e de permanência em UTI

Ruy de Almeida Barcellos¹ , José Miguel Chatkin¹ 

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

Recebido: 17 agosto 2018.
Aprovado: 30 setembro 2019.

Trabalho realizado no Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS) Brasil.

RESUMO

Objetivo: Avaliar o impacto da implantação de uma lista de verificação durante a visita multiprofissional diária nos tempos de ventilação mecânica invasiva (VMI) e de permanência em UTI. **Métodos:** Ensaio clínico não randomizado com controles históricos de 466 pacientes em relação ao tempo de VMI e tempo de internação na UTI em três UTIs de um hospital em Caxias do Sul (RS). Foram avaliados 235 e 231 pacientes nas fases de pré-intervenção e pós-intervenção, respectivamente. As variáveis estudadas foram idade, sexo, causa da internação, diagnóstico na admissão, comorbidades, *Simplified Acute Physiology Score 3*, *Sequential Organ Failure Assessment*, dias de permanência na UTI, dias de VMI, reintubação, reinternação, mortalidade hospitalar e mortalidade na UTI. **Resultados:** Após a implantação da lista de verificação, houve reduções significativas nas medianas (intervalos interquartis) do tempo de permanência na UTI — de 8 (4-17) dias para 5 (3-11) dias; $p \leq 0,001$ — e no tempo de VMI — de 5 (1-12) dias para 2 (< 1-7) dias; $p \leq 0,001$. **Conclusões:** A aplicação da lista de verificação diária multiprofissional esteve associada à redução de dias de uso de VMI e de permanência na UTI nos pacientes aqui estudados.

Descritores: Lista de checagem; Respiração artificial; Tempo de internação; Unidades de terapia intensiva.

INTRODUÇÃO

Considerados como indicadores assistenciais, o número de dias de utilização de ventilação mecânica invasiva (VMI) e de internação na UTI podem evidenciar, mesmo que parcialmente, a qualidade dos cuidados prestados. Estudos relatam que 5-20% dos pacientes de UTI utilizam VM, sendo que 25% desses a necessitam por mais que 7 dias.⁽¹⁻⁴⁾

O maior número de dias em VMI está associado a maior mortalidade, maior permanência na UTI e no hospital, além de substancial aumento dos custos com a assistência. Dessa forma, é essencial a utilização de estratégias de VM protetoras para que a descontinuação do suporte ventilatório ocorra o mais precocemente possível, assim que o paciente apresente sinais de recuperação e de estabilidade.⁽⁵⁻⁹⁾

O tempo de internação na UTI de doentes críticos em geral costuma variar de 2 a 13 dias de acordo com o perfil do paciente e a gravidade de cada caso.⁽¹⁰⁾ Essa ampla variação pode ser explicada pela proporção de pacientes em pós-operatório internados por um período mais curto. Para pacientes adultos que utilizam VMI, esse tempo geralmente varia de 7,2 a 13,7 dias de internação.⁽⁴⁾

Um estudo multicêntrico brasileiro de Azevedo et al.⁽¹¹⁾ mostrou que a média de dias de permanência na UTI de indivíduos que utilizaram VMI foi de 10 dias, com alta mortalidade hospitalar (42%). Nassar Junior et al.⁽³⁾ apresentaram resultados semelhantes, relatando mortalidade hospitalar de 43,3% em pacientes em VMI.

Nos cenários da terapia intensiva, a complexidade, a comunicação por vezes ineficaz e o trabalho em constantes situações de pressão favorecem que os cumprimentos de alguns cuidados possam ser negligenciados no decorrer dos atendimentos, o que possibilita que desfechos sejam menos favoráveis em virtude de continuadas falhas diárias.⁽¹²⁻¹⁴⁾

Diversos estudos avaliaram a realização de visitas multiprofissionais e a utilização de listas de verificações, destacando que sua aplicação tem impacto na melhora dos resultados clínicos, com a diminuição dos dias de permanência na UTI e de dias de VMI.⁽¹²⁾ Também ocorrem melhorias nos processos de trabalho da equipe multiprofissional, pois favorecem a detecção de erros, melhoram o atendimento aos pacientes, verificam o cumprimento das normas de segurança e reforçam os cuidados centrados no paciente.⁽¹³⁻¹⁶⁾ No entanto, embora os estudos supracitados tenham avaliado populações e desfechos diferentes, destaca-se a importância da atuação da equipe multiprofissional e do uso de listas de verificação como uma estratégia positiva, que favorece muito os pacientes. Por outro lado, um estudo realizado no Brasil⁽¹⁶⁾ demonstrou que a aplicação de listas de verificação não apresentou impactos na redução da mortalidade de doentes críticos gerais, nem nos dias de VMI ou na permanência na UTI.

Dessa forma, considerando resultados contraditórios encontrados na literatura médica, o presente estudo buscou avaliar os desfechos tempo de VMI e tempo

Endereço para correspondência:

Ruy de Almeida Barcellos. Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Avenida Ipiranga, 6681, Partenon, CEP 90619-900, Porto Alegre, RS, Brasil.
Tel.: 55 51 3320-3500. E-mail: rbarcellos@hcpa.edu.br

Apoio financeiro: Nenhum.

de internação na UTI, tendo como hipótese que o emprego de uma lista de verificação diária reduziria os desfechos supracitados.

MÉTODOS

Este é um ensaio clínico não randomizado com controles históricos, pelo qual foram estudados 466 pacientes de três UTIs em um hospital na cidade de Caxias do Sul (RS), entre fevereiro de 2015 e julho de 2016.

Os critérios de inclusão foram pacientes internados em UTIs com idade ≥ 18 anos, de ambos os sexos, em utilização de VMI e tempo de internação na UTI ≥ 48 h. Foram excluídos pacientes cujos prontuários se encontravam incompletos, com ausência de registro do diagnóstico inicial e/ou desfecho primário e pacientes internados em cuidados paliativos exclusivos ou em morte encefálica.

A intervenção deu-se a partir de necessidade levantada pela equipe multiprofissional das UTIs participantes, o que levou à elaboração da lista de

verificação (Quadro 1). A lista foi estruturada e destinada à realidade local, sendo composta de cinco itens principais (analgesia e sedação, VMI, profilaxias, dispositivos invasivos e estado nutricional) referentes a segurança, manejo clínico e ainda definição de metas a ser alcançadas no tratamento do paciente nas próximas 24 h.

Foi realizado um estudo piloto com 90 pacientes por 30 dias, durante o mês de julho de 2015, com vistas a avaliar a aplicabilidade da lista à beira do leito. Os parâmetros utilizados foram adaptação da equipe à ferramenta, tempo de sua aplicação, clareza dos tópicos questionados e posterior revisão dos itens para adequação à realidade local. Após esse período, a lista, por ter sido considerada adequada, foi aprovada pela equipe multiprofissional, e o uso diário da ferramenta foi iniciado.

Nos primeiros 6 meses de aplicação da lista de verificação (de agosto de 2015 a janeiro de 2016) não houve coleta de dados no intuito de permitir que a aplicação da lista se tornasse rotina nas UTIs e não viesse a comprometer os desfechos.

Quadro 1. Lista de verificação utilizada no estudo.

CHECKLIST ROUND MULTIPROFISSIONAL		
Analgesia e sedação adequada?		
() Sim	() Não	() Não se aplica
Redução/pausa?		
() Sim	() Não	() Não se aplica
Ventilação protetora/adequada?		
() Sim	() Não	() Não se aplica
TRE?		
() Sim	() Não	() Não se aplica
Mobilização?		
() Sim	() Não	() Não se aplica
Profilaxias (TVP, lesão por pressão, úlcera gástrica, PAVM) adequadas?		
() Sim	() Não	() Não se aplica
Retirada de invasivos?		
() Sim, Qual(is)? _____	() Não	() Não se aplica
Suspensão de antibióticos?		
() Sim, Qual(is)? _____	() Não	() Não se aplica
Aporte calórico adequado?		
() Sim	() Não	() Não se aplica
Progredir dieta?		
() Sim, Quanto? _____	() Não	() Não se aplica
METAS DO DIA		

TRE: teste de respiração espontânea; TVP: trombose venosa profunda; e PAVM: pneumonia associada à ventilação mecânica.		

A coleta de dados para o presente estudo foi realizada em duas fases, ambas utilizando prontuários eletrônicos. Para os pacientes internados previamente à intervenção, a coleta ocorreu retrospectivamente entre os meses de fevereiro e junho de 2015. As coletas de dados do grupo da fase pós-intervenção aconteceram entre os meses de fevereiro e julho de 2016.

A aplicação da lista de verificação ocorreu diariamente durante a realização da visita multiprofissional no início da manhã, sendo a equipe composta por médico intensivista, enfermeiro, fisioterapeuta, farmacêutico e nutricionista, além de estudantes e profissionais em treinamento nas UTIs. A visita tinha duração variável, em média de 10 min por paciente, e realizada à beira do leito com o uso de um computador portátil. A leitura dos itens era feita pelo médico, enquanto os demais participantes respondiam e propunham intervenções.

Os investigadores não estavam diretamente ligados ao cuidado dos pacientes. As equipes assistenciais foram compostas pelos mesmos profissionais nas duas fases do estudo. Os profissionais atuantes na assistência aos pacientes não tinham conhecimento do andamento do estudo; apenas utilizaram a lista como um novo instrumento introduzido na prática diária na UTI, para que, dessa forma, se minimizasse o possível viés de informação.

O tamanho da amostra foi calculado no programa WINPEPI, versão 11.43 (<http://www.brixtonhealth.com/pepi4windows.html>), baseado em um estudo piloto com 40 pacientes, 20 em cada período. Considerando-se um nível de significância de 5%, poder de 90% e tamanho de efeito mínimo para os dois desfechos (tempo de VMI e dias de permanência na UTI) de 0,31 desvios-padrão, que foi obtido através da menor diferença entre as médias dos grupos do estudo piloto sobre o desvio-padrão, obteve-se um total mínimo de 438 pacientes.

Quanto ao tempo de VMI, foi obtido no estudo piloto a média de 7 dias pré-intervenção e de 3,9 dias pós-intervenção, assumindo-se que a lista de verificação reduziria, em média, 3,1 dias (desvio-padrão = 10 dias). Em relação à permanência na UTI, a média foi de 16 dias pré-intervenção e de 7 dias pós-intervenção, assumindo-se que a lista de verificação reduziria, em média, 9 dias (desvio-padrão = 17 dias).

Para a análise descritiva, os dados categóricos foram apresentados em frequências absolutas e relativas. A descrição das variáveis contínuas foi apresentada através de médias e desvios-padrão ou medianas e intervalos interquartis, conforme a simetria das variáveis.

Para a comparação/associação entre os grupos foram aplicados os seguintes testes: teste t de Student para variáveis contínuas de distribuição normal; teste do qui-quadrado de Pearson ou teste exato de Fisher para variáveis categóricas nominais; e teste de Mann-Whitney para variáveis contínuas de distribuição não normal.

No intuito de avaliar os fatores independentemente associados com os dias de permanência na UTI e de VMI, utilizou-se ainda a regressão linear múltipla

(método *backward*). Entraram no modelo multivariado todas as variáveis que apresentaram um valor de $p < 0,20$ na análise univariada, mas permaneceram no modelo final apenas aquelas com $p < 0,10$. Para realizar a análise paramétrica, os desfechos sofreram transformação logarítmica. Todas as diferenças foram consideradas significativas com $p < 0,05$.

O projeto de pesquisa foi aprovado pela Comissão Científica e Comitê de Ética em Pesquisa da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (Parecer no. 1.355.805), em Porto Alegre (RS). Por se tratar de uma pesquisa utilizando dados secundários, a Comissão dispensou o uso de termo de consentimento livre e esclarecido.

RESULTADOS

Nos períodos da pesquisa, 489 pacientes utilizaram VMI nas UTIs, mas foram incluídos no estudo 466 sujeitos que atenderam aos critérios de inclusão, sendo 235 pacientes no grupo pré-intervenção e 231 pacientes no grupo pós-intervenção. Ocorreram 23 exclusões: 12 por morte encefálica, 8 por cuidados paliativos exclusivos e 3 por ausência de diagnóstico inicial ou desfechos registrados (Figura 1).

As características gerais dos pacientes são mostradas na Tabela 1. Em ambos os grupos predominaram pacientes do sexo masculino. Não houve diferença significativa entre os grupos quanto à gravidade da doença, segundo o *Simplified Acute Physiology Score 3* (SAPS 3). Os pacientes do grupo pós-intervenção eram significativamente mais idosos que os do grupo pré-intervenção.

A internação clínica por doenças neurológicas foi predominante em ambos os grupos que, no entanto, apresentou uma redução significativa no grupo pós-intervenção. As comorbidades mais prevalentes em ambos os grupos foram hipertensão e tabagismo.

A distribuição dos desfechos está apresentada na Tabela 2. Após a implantação da lista de verificação, houve reduções significativas do tempo de permanência na UTI e no tempo de VMI.

Os fatores independentemente associados com o tempo de permanência na UTI e dias em VMI estão apresentados na Tabela 3. Após ajuste pela regressão linear, permaneceu significativamente associada com a redução da permanência em UTI apenas a realização da intervenção. Em relação ao aumento do tempo de permanência em UTI associaram-se significativamente a idade, internação por trauma, diagnóstico de doença respiratória na admissão, SAPS 3 e reintubação em 48 h.

Em relação aos tempo de VMI, a realização da intervenção e diagnóstico de doença nefrológica/ urológica se associaram a um menor período de VMI ($p \leq 0,001$). Em relação a um maior tempo de VMI, foram associadas as variáveis internação por trauma ($p \leq 0,001$), diagnóstico de doença respiratória na admissão ($p = 0,014$), escore do *Sequential Organ*

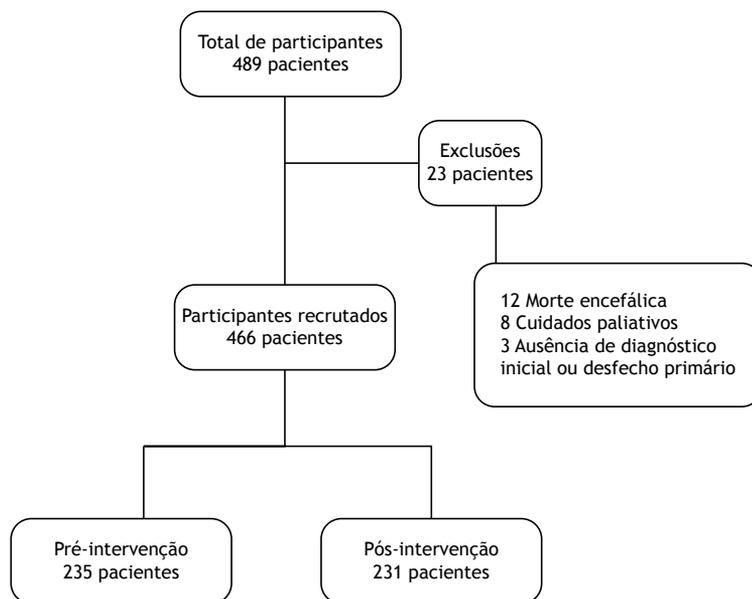


Figura 1. Fluxograma de recrutamento dos participantes.

Failure Assessment na internação ($p \leq 0,001$) e reintubação em 48 h ($p \leq 0,002$).

DISCUSSÃO

No presente estudo foi possível evidenciar que a aplicação de uma lista de verificação multiprofissional esteve associada à redução do número de dias de uso de VMI e de permanência na UTI nos pacientes aqui estudados.

Publicações acerca do uso de listas de verificação apresentam resultados contraditórios, mas reforçam que sua utilização favorece a melhoria na adesão aos processos de cuidados, comunicação e alguns desfechos clínicos.⁽¹⁶⁻²²⁾

Um estudo prospectivo multicêntrico brasileiro⁽¹⁶⁾ que avaliou o impacto da utilização de listas de verificação na mortalidade destacou que os tempos de VMI e de permanência na UTI apresentaram reduções não significativas entre os grupos de intervenção e controle. Quando comparado aos nossos resultados, observam-se algumas semelhanças nas populações, como média de idade, predominância do sexo masculino e gravidade dos pacientes conforme SAPS 3, ou seja, em populações similares, as conclusões foram diferentes.⁽¹⁶⁾ No entanto, deve-se considerar que os objetivos, os desenhos dos estudos, os perfis das instituições participantes, o cegamento da equipe assistencial para os desfechos, a estruturação da lista de verificação direcionada à realidade local, a duração da intervenção e a inclusão exclusivamente de pacientes em VMI no presente estudo podem ter sido fatores que contribuíram para as diferenças entre os resultados dos dois estudos.⁽¹⁶⁾ As conclusões devem ser analisadas com cautela, por se tratarem de estudos com importantes diferenças metodológicas.⁽²²⁾

Apesar das diferenças, ambos os estudos reforçam a importância da equipe multiprofissional e da utilização de uma lista de verificação diária.

Outras diferenças fundamentais entre os estudos também podem explicar resultados discordantes. Levantamentos que incluam predominantemente pacientes em cuidados pós-operatórios, os quais, na maioria das vezes, necessitam de um tempo menor de VMI e são extubados ao término do procedimento ou logo após a chegada a UTI,⁽⁸⁾ podem ter sido influenciados por essa causa de internação, fazendo com que o efeito da intervenção não tenha sido significativo, diferentemente dos resultados aqui apresentados.

Houve uma predominância do sexo masculino, e os perfis de morbidades mais prevalentes, bem como as características gerais dos dois grupos são similares aos de estudos anteriormente realizados no Brasil que descreveram o perfil dos pacientes críticos em UTIs.^(23,24)

Em relação ao número de dias em VMI e de permanência na UTI, foram detectadas medianas menores quando comparadas às do estudo de Azevedo et al.⁽¹¹⁾ Isso é de certa forma esperado, considerando-se as diferenças dos perfis e das gravidades das populações, assim como pela inclusão de pacientes exclusivamente em VMI no presente estudo.

A participação da equipe multiprofissional na elaboração e aplicação da lista de verificação pode possibilitar melhores efeitos nos resultados desse tipo de intervenção, diferentemente do que pode ocorrer quando se insere uma nova ferramenta de trabalho em uma rotina já estruturada, conforme proposto em um estudo realizado anteriormente.⁽¹⁶⁾ O papel específico da equipe multiprofissional no rendimento da lista de verificação precisa ser avaliado em um estudo específico com esse objetivo.

Tabela 1. Caracterização geral da amostra (N = 466).^a

Variáveis	Grupos		p
	Pré-intervenção (n = 235)	Pós-intervenção (n = 231)	
Idade, anos	50,6 ± 19,5	55,6 ± 18,4	0,004
Faixa etária, anos			0,011
< 30	44 (18,7)*	25 (10,8)	
30-49	62 (26,4)	56 (24,2)	
50-59	49 (20,9)	40 (17,3)	
≥ 60	80 (34,0)	110 (47,6)*	
Sexo			0,139
Feminino	83 (35,3)	98 (42,4)	
Masculino	152 (64,7)	133 (57,6)	
Causa da internação			0,202
Clínica	112 (47,6)	117 (50,6)	
Cirúrgica	69 (29,4)	76 (32,9)	
Trauma	54 (23,0)	38 (16,5)	
Diagnóstico na admissão			0,001
Neurológico	101 (43,0)*	92 (39,8)	
Cardiovascular	39 (16,6)	27 (11,7)	
Instabilidade hemodinâmica	26 (11,1)	36 (15,6)	
Respiratório	23 (9,8)	16 (6,9)	
Causas externas	17 (7,2)*	7 (3,0)	
Gástrico/abdominal	8 (3,4)	32 (13,9)*	
Oncológico	8 (3,3)	5 (2,2)	
Nefrológico/urológico	7 (3,0)	12 (5,2)	
Outros	6 (2,6)	4 (1,7)	
Comorbidades			
Hipertensão	87 (37,0)	95 (41,1)	0,416
Tabagismo	59 (25,1)	63 (27,3)	0,670
Etilismo	44 (18,7)	36 (15,6)	0,438
Diabetes	35 (14,9)	42 (18,2)	0,406
Cardiopatía	21 (8,9)	31 (13,4)	0,165
DPOC/asma	18 (7,7)	15 (6,5)	0,757
Neurológicas	18 (7,7)	5 (2,2)	0,012
Drogadição	12 (5,1)	5 (2,2)	0,148
Dislipidemias	6 (2,6)	8 (3,5)	0,761
Câncer	3 (1,3)	2 (0,9)	1,000
Renais	7 (3,0)	1 (0,4)	0,068
SAPS 3	50,8 ± 15,7	52,8 ± 15,1	0,163
SOFA na internação	6 [3-9]	4 [1-7]	0,036
SOFA em 48 h	4 [1-8]	4 [1-7]	0,494

SAPS 3: *Simplified Acute Physiology Score 3*; e SOFA: *Sequential Organ Failure Assessment*. ^aValores expressos em n (%), média ± dp ou mediana [intervalo interquartil]. *Associação estatisticamente significativa pelo teste dos resíduos ajustados a 5% de significância.

No presente estudo foi instituído o intervalo de 6 meses de uso da lista de verificação antes de se iniciar a coleta de dados no intuito de que a equipe se familiarizasse diante da nova proposta de trabalho. A implementação ideal de uma nova ferramenta de trabalho exige estratégias para superar as barreiras organizacionais e comportamentais à mudança e, portanto, precisam de tempo para ser implementadas e para evidenciar seu impacto em resultados clínicos, como já registrados em estudos anteriores.^(12,25,26)

A implantação de estratégias locais de gestão da qualidade que envolva a equipe multiprofissional

costuma apresentar importantes benefícios, uma vez que envolve profissionais que conhecem as fragilidades e as oportunidades de melhoria do próprio serviço; dessa forma, os profissionais dedicam-se mais em busca das melhorias.^(27,28) Provavelmente, a gestão conjunta de diferentes profissionais parece ser de suma importância para que os processos organizacionais e os protocolos atinjam seus objetivos.^(29,30)

Um estudo na Suécia,⁽³¹⁾ realizado em um único centro ao longo de 6 anos, incluiu 5.950 pacientes para avaliar a implantação de estratégias de melhoria da qualidade da atenção em UTI. Dentre elas, a visita

Tabela 2. Distribuição dos desfechos nos grupos.^a

Variáveis	Grupos		p
	Pré-intervenção (n = 235)	Pós-intervenção (n = 231)	
Permanência hospitalar, dias			
Pré-UTI	2 [$< 1-6$]	1 [$< 1-6$]	0,371
Em UTI	8 [4-17]	5 [3-11]	$< 0,001$
Pós-UTI	5 [$< 1-12$]	2 [$< 1-7$]	0,095
Ventilação mecânica invasiva, dias	5 [1-12]	2 [$< 1-7$]	$< 0,001$
Reintubação em 48 h	11 (4,7)	6 (2,6)	0,341
Reinternação em 48 h	4 (1,7)	3 (1,3)	1,000
Óbito na UTI	57 (24,3)	59 (25,5)	0,831
Óbito hospitalar	73 (31,1)	76 (32,9)	0,745

^aValores expressos em n (%) ou mediana [intervalo interquartil].

Tabela 3. Regressão linear múltipla (método *backward*) para fatores associados com tempo de permanência na UTI e tempo de ventilação mecânica invasiva.

Variáveis	B	p
Tempo de permanência na UTI*		
Pós-intervenção	-0,182	$< 0,001$
Idade	0,114	0,023
Causa de internação por trauma	0,187	$< 0,001$
Diagnóstico de doença respiratória na admissão	0,099	0,023
SAPS 3	0,164	$< 0,001$
Reintubação em 48 h	0,176	$< 0,001$
Tempo de ventilação mecânica**		
Pós-intervenção	-0,111	0,002
Causa de internação por trauma	0,164	$< 0,001$
Diagnóstico de doença respiratória na admissão	0,094	0,014
Diagnóstico de doença nefrológica/urológica na admissão	-0,144	$< 0,001$
SOFA na internação	0,561	$< 0,001$
Reintubação em 48 h	0,110	0,002

SAPS 3: *Simplified Acute Physiology Score 3*; e SOFA: *Sequential Organ Failure Assessment*. *Variáveis no modelo multivariado: pré-intervenção, pós-intervenção, idade, causa de internação, diagnósticos na admissão (causas externas, neurológico, cardiológico, respiratório, oncológico, nefrológico/urológico, instabilidade hemodinâmica e doenças metabólicas), infecções (comunitárias e nosocomiais), focos infecciosos (sistema nervoso, pulmonar, urinário, corrente sanguínea), SAPS 3, sepse, choque séptico, SOFA e reintubação. **Variáveis no modelo multivariado: pós-intervenção, tempo da avaliação, idade, causas de internação, diagnósticos na admissão (causas externas, neurológico, cardiológico, pulmonar, oncológico, nefrológico/urológico, instabilidade hemodinâmica e doenças metabólicas), SAPS 3, SOFA e reintubação em 48 h.

multiprofissional destacou-se na organização da equipe multiprofissional, contribuindo para a melhoria do desempenho clínico. Houve reduções de 24% na mortalidade de longo prazo, de 43% nos dias de internação e de 52% nos dias de VMI.

O presente estudo contribui no levantamento de hipóteses representativas acerca do impacto da aplicação de uma lista de verificação nos tempos de VMI e de permanência na UTI direcionada a uma determinada realidade local. Levanta também a hipótese de que o trabalho e o envolvimento multiprofissional na estruturação da ferramenta de trabalho possam ter levado a melhores resultados, mas precisa ser objeto de um estudo específico.

A coleta de informações, que foi realizada em prontuário eletrônico nas duas fases do estudo por não participantes das atividades assistenciais, e o cegamento dos profissionais atuantes na aplicação da

lista quanto ao andamento do estudo minimizaram os vieses de informação.

O presente estudo reforça resultados de pesquisas já desenvolvidas⁽¹⁶⁻²²⁾ e serve de estímulo ao desenvolvimento de novos estudos em outros centros com possíveis diferentes realidades, bem como de pesquisas para a validação dessa lista de verificação.

São limitações do estudo a utilização de dados históricos, a falta de validação prévia da lista de verificação, a falta de randomização e a dificuldade de validação externa (o estudo foi realizado em apenas uma instituição, em uma cidade com características que não podem ser extrapoladas a outras realidades nacionais). No entanto, o estudo apresenta significativa validade interna, uma vez que as UTIs participantes são referência para 48 municípios no estado do Rio Grande do Sul.

Em suma, a aplicação de uma lista de verificação diária se associou à redução do tempo de utilização de VMI e de permanência na UTI na população estudada.

As hipóteses levantadas no presente estudo devem ser confirmadas em futuros estudos multicêntricos, randomizados e controlados.

REFERÊNCIAS

- Combes A, Costa MA, Trouillet JL, Baudot J, Mokhtari M, Gibert C, et al. Morbidity, mortality, and quality-of-life outcomes of patients requiring >14 days of mechanical ventilation. *Crit Care Med*. 2003;31(5):1373-1381. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000065188.87029.C3>
- Esteban A, Anzueto A, Frutos F, Alía I, Brochard L, Stewart TE, et al. Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: a 28-day international study. *JAMA*. 2002;287(3):345-355. <https://doi.org/10.1001/jama.287.3.345>
- Nassar Junior AP, Park M. Daily sedative interruption versus intermittent sedation in mechanically ventilated critically ill patients: a randomized trial. *Ann Intensive Care*. 2014;4:14. <https://doi.org/10.1186/2110-5820-4-14>
- Mehta S, Burry L, Cook D, Fergusson D, Steinberg M, Granton J, Herridge M, et al. Daily sedation interruption in mechanically ventilated critically ill patients cared for with a sedation protocol: a randomized controlled trial [published correction appears in *JAMA*. 2013 Jan 16;309(3):237]. *JAMA*. 2012;308(19):1985-1992. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.13872>
- Hooper MH, Girard TD. Sedation and weaning from mechanical ventilation: linking spontaneous awakening trials and spontaneous breathing trials to improve patient outcomes. *Crit Care Clin*. 2009;25(3):515-viii. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2009.04.002>
- Nery P, Pastore L, Carvalho CR, Schettino G. Shortening ventilatory support with a protocol based on daily extubation screening and noninvasive ventilation in selected patients. *Clinics (Sao Paulo)*. 2011;66(5):759-766. <https://doi.org/10.1590/S1807-59322011000500009>
- Amato MB, Meade MO, Slutsky AS, Brochard L, Costa EL, Schoenfeld DA, et al. Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2015;372(8):747-755. <https://doi.org/10.1056/NEJMsa1410639>
- Mechanical Ventilation Committee of the Brazilian Intensive Care Medicine Association; Commission of Intensive Therapy of the Brazilian Thoracic Society. Brazilian recommendations of mechanical ventilation 2013. Part I. *J Bras Pneumol*. 2014;40(4):327-363. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132014000400002>
- Brazilian recommendations of mechanical ventilation 2013. Part 2. *J Bras Pneumol*. 2014;40(5):458-486. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132014000500003>
- Elliott D. Measuring the health outcomes of general ICU patients: a systematic review of methods and findings. *Aust Crit Care*. 1999;12(4):132-140. [https://doi.org/10.1016/S1036-7314\(99\)70598-9](https://doi.org/10.1016/S1036-7314(99)70598-9)
- Azevedo LC, Park M, Salluh JI, Rea-Neto A, Souza-Dantas VC, Varaschin P, et al. Clinical outcomes of patients requiring ventilatory support in Brazilian intensive care units: a multicenter, prospective, cohort study. *Crit Care*. 2013;17(2):R63. <https://doi.org/10.1186/cc12594>
- Weiss CH, Moazed F, McEvoy CA, Singer BD, Szeleifer I, Amaral LA, et al. Prompting physicians to address a daily checklist and process of care and clinical outcomes: a single-site study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(6):680-686. <https://doi.org/10.1164/rccm.201101-0037OC>
- Lane D, Ferri M, Lemaire J, McLaughlin K, Stelfox HT. A systematic review of evidence-informed practices for patient care rounds in the ICU*. *Crit Care Med*. 2013;41(8):2015-2029. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31828a435f>
- Khorfan F. Daily goals checklist—a goal-directed method to eliminate nosocomial infection in the intensive care unit. *J Healthc Qual*. 2008;30(6):13-17. <https://doi.org/10.1111/j.1945-1474.2008.tb01165.x>
- Conroy KM, Elliott D, Burrell AR. Validating a process-of-care checklist for intensive care units. *Anaesth Intensive Care*. 2013;41(3):342-348. <https://doi.org/10.1177/0310057X1304100311>
- Writing Group for the CHECKLIST-ICU Investigators and the Brazilian Research in Intensive Care Network (BRICNet), Cavalcanti AB, Bozza FA, Machado FR, Salluh JI, Campagnucci VP, et al. Effect of a Quality Improvement Intervention With Daily Round Checklists, Goal Setting, and Clinician Prompting on Mortality of Critically Ill Patients: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;315(14):1480-1490. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.3463>
- Silva CS, Timenetsky KT, Taniguchi C, Calegario S, Azevedo CS, Stus R, et al. Low mechanical ventilation times and reintubation rates associated with a specific weaning protocol in an intensive care unit setting: a retrospective study. *Clinics (Sao Paulo)*. 2012;67(9):995-1000. [https://doi.org/10.6061/clinics/2012\(09\)02](https://doi.org/10.6061/clinics/2012(09)02)
- Roquilly A, Cinotti R, Jaber S, Vourc'h M, Pengam F, Mahe PJ, et al. Implementation of an evidence-based extubation readiness bundle in 499 brain-injured patients. A before-after evaluation of a quality improvement project. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(8):958-966. <https://doi.org/10.1164/rccm.201301-0116OC>
- Rose L, Blackwood B, Egerod I, Haugdahl HS, Hofhuis J, Isfort M, et al. Decisional responsibility for mechanical ventilation and weaning: an international survey. *Crit Care*. 2011;15(6):R295. <https://doi.org/10.1186/cc10588>
- Yoo EJ, Edwards JD, Dean ML, Dudley RA. Multidisciplinary Critical Care and Intensivist Staffing: Results of a Statewide Survey and Association With Mortality. *J Intensive Care Med*. 2016;31(5):325-332. <https://doi.org/10.1177/0885066614534605>
- Eulmesekian P, Pérez A, Díaz S, Ferrero M. Implementation of a checklist to increase adherence to evidence-based practices in a single pediatric intensive care unit. *Arch Argent Pediatr*. 2017;115(5):446-452. <https://doi.org/10.5546/aap.2017.eng.446>
- Nunez RM, Perdomo HA, Chavez IC. Quality Improvement Intervention and Mortality of Critically Ill Patients. *JAMA*. 2016;316(8):879. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.9269>
- Fialkow L, Farenzena M, Wawrzniak IC, Brauner JS, Vieira SR, Vígo A, et al. Mechanical ventilation in patients in the intensive care unit of a general university hospital in southern Brazil: an epidemiological study. *Clinics (Sao Paulo)*. 2016;71(3):144-151. [https://doi.org/10.6061/clinics/2016\(03\)05](https://doi.org/10.6061/clinics/2016(03)05)
- Loss SH, de Oliveira RP, Maccari JG, Savi A, Boniatti MM, Hetzel MP, et al. The reality of patients requiring prolonged mechanical ventilation: a multicenter study. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2015;27(1):26-35. <https://doi.org/10.5935/0103-507X.20150006>
- Walsh TS, Dodds S, McArdle F. Evaluation of simple criteria to predict successful weaning from mechanical ventilation in intensive care patients. *Br J Anaesth*. 2004;92(6):793-799. <https://doi.org/10.1093/bja/ae1139>
- Russ S, Rout S, Sevdalis N, Moorthy K, Darzi A, Vincent C. Do safety checklists improve teamwork and communication in the operating room? A systematic review. *Ann Surg*. 2013;258(6):856-871. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000000206>
- Yoo EJ, Edwards JD, Dean ML, Dudley RA. Multidisciplinary Critical Care and Intensivist Staffing: Results of a Statewide Survey and Association With Mortality. *J Intensive Care Med*. 2016;31(5):325-332. <https://doi.org/10.1177/0885066614534605>
- Brilli RJ, Spevetz A, Branson RD, Campbell GM, Cohen H, Dasta JF, et al. Critical care delivery in the intensive care unit: defining clinical roles and the best practice model. *Crit Care Med*. 2001;29(10):2007-2019. <https://doi.org/10.1097/00003246-200110000-00026>
- Nassar AP Jr, Zampieri FG, Salluh JI, Bozza FA, Machado FR, Guimarães HP, et al. Organizational factors associated with target sedation on the first 48h of mechanical ventilation: an analysis of checklist-ICU database. *Crit Care*. 2019;23(1):34. <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2323-y>
- Soares M, Bozza FA, Angus DC, Japiassú AM, Viana WN, Costa R, et al. Organizational characteristics, outcomes, and resource use in 78 Brazilian intensive care units: the ORCHESTRA study. *Intensive Care Med*. 2015;41(12):2149-2160. <https://doi.org/10.1007/s00134-015-4076-7>
- Ersson A, Beckman A, Jarl J, Borell J. Effects of a multifaceted intervention QI program to improve ICU performance. *BMC Health Serv Res*. 2018;18(1):838. <https://doi.org/10.1186/s12913-018-3648-y>



Comparação da qualidade de vida relacionada à saúde de crianças/adolescentes com asma e de seus cuidadores: uma revisão sistemática e meta-análise

Cristian Roncada¹ , Tássia Machado Medeiros^{2,3} ,
Márcio Júnior Strassburger⁴ , Simone Zeni Strassburger⁴ ,
Paulo Márcio Pitrez²

1. Centro Universitário da Serra Gaúcha – FSG – Porto Alegre (RS) Brasil.
2. Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul – PUCRS – Porto Alegre (RS) Brasil.
3. Serviço de Radiologia, Hospital Unimed Noroeste Ijuí, Ijuí (RS) Brasil.
4. Departamento de Ciências da Vida, Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul – UNIJUI – Ijuí (RS) Brasil.

Recebido: 19 março 2019.

Aprovado: 18 julho 2019.

Trabalho realizado na Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul – UNIJUI – Ijuí (RS) Brasil.

RESUMO

Objetivo: Avaliar e comparar os níveis de qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) de crianças/adolescentes com asma e de seus cuidadores. **Métodos:** Revisão sistemática e meta-análise baseada nos critérios de *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*, com estratégia de busca em cinco bases de dados em saúde (MEDLINE/PubMed, EMBASE, ScienceDirect, SciELO e LILACS). Foram incluídos estudos que avaliaram a QVRS de crianças/adolescentes com asma e de seus cuidadores por meio dos escores totais e dos domínios limitação de atividades, sintomas (somente crianças/adolescentes) e função emocional do *Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire* e do *Pediatric Asthma Caregiver's Quality of Life Questionnaire*, respectivamente. **Resultados:** Do total de 291 artigos identificados, 133 foram avaliados e 33 foram incluídos na meta-análise, totalizando 4.101 sujeitos. A análise estratificada por tipo de delineamento não mostrou diferenças entre a QVRS de cuidadores e de crianças/adolescentes no domínio limitação de atividades e no escore total. Contudo, houve diferenças das médias no domínio função emocional em estudos longitudinais e ensaios clínicos randomizados — estudos transversais: $\Delta = -0,20$ ($-0,03$ a $0,43$); estudos longitudinais: $\Delta = 0,82$ ($0,21$ - $1,44$); e ensaios clínicos randomizados: $\Delta = 0,52$ ($0,29$ - $0,79$) — sendo que os cuidadores apresentaram menores escores que as crianças/adolescentes com asma. **Conclusões:** Os escores da QVRS entre cuidadores e crianças/adolescentes com asma demonstraram ser semelhantes quanto aos escores totais, mas divergiram na percepção das limitações emocionais, visto que os cuidadores apresentaram escores significativamente menores que as crianças/adolescentes nesse domínio.

Descritores: Asma; Qualidade de vida; Inquéritos e questionários.

INTRODUÇÃO

A asma é uma doença inflamatória crônica que acomete indivíduos de todas as idades, principalmente crianças. É considerada um problema mundial de saúde, acometendo 300 milhões de pessoas no mundo,⁽¹⁾ e estima-se haver aproximadamente 20 milhões de asmáticos no Brasil. Na faixa etária pediátrica a prevalência de asma é de 20%.^(2,3)

As repercussões da asma não são somente para o paciente, mas também para os pais e familiares. Ao longo do tempo, pode trazer implicações e problemas complexos que irão interferir negativamente na qualidade de vida (QV) de crianças, adolescentes, seus pais e familiares.⁽⁴⁾

O *World Health Organization Quality of Life Group* definiu QV como “a percepção que o indivíduo tem de si mesmo, da sua posição na vida, no contexto de cultura e sistema de valores nos quais ele vive e em relação às suas metas, expectativas e padrões sociais”.⁽⁵⁾ Assim, para compreender o completo estado de saúde da criança, é necessário, além da avaliação dos índices clínicos convencionais, verificar a QV relacionada à saúde (QVRS).⁽⁶⁾

A experiência dos pais e familiares tem um papel importante na QV de crianças e adolescentes asmáticos. A forma como o tratamento é recebido e conduzido é determinante para o controle adequado da doença.^(7,8) No processo de cuidar da saúde da criança ou adolescente asmático, os pais e familiares devem ter uma percepção correta do processo de adoecimento.⁽⁹⁾

As doenças crônicas das crianças e adolescentes afetam negativamente a função familiar e a QVRS. Envolve os pais e familiares com preocupações e responsabilidades quanto a necessidades de saúde da criança e do adolescente, serviços educacionais e médicos, custos da doença, perda de oportunidades sociais e ausências no trabalho, além de problemas físicos e emocionais.⁽¹⁰⁾

Nesse contexto, o presente estudo objetivou realizar uma meta-análise sobre os níveis de QVRS de crianças e adolescentes com asma e seus cuidadores.

MÉTODOS

O estudo caracteriza-se por uma meta-análise, baseado nos critérios do *Preferred Reporting Items for Systematic*

Endereço para correspondência:

Márcio Júnior Strassburger. Rua do Comércio, 3000, Bairro Universitário, CEP 98700-000, Ijuí, RS, Brasil.
Tel.: 55 55 3332-0461. E-mail: marcio.s@unijui.edu.br
Apoio financeiro: Nenhum.

Reviews and Meta-Analyses,⁽¹¹⁾ sendo aplicada uma estratégia de pesquisa em cinco bases de dados em saúde para identificar os principais estudos que avaliaram os escores totais de controle da doença, bem como os de QVRS de pais e familiares de crianças com diagnóstico de asma.

Para fins de avaliação da QVRS das crianças/adolescentes com asma e seus cuidadores, foram incluídos estudos que avaliaram a QVRS dos asmáticos por meio dos escores totais do *Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire* (PAQLQ)⁽¹²⁾ e de seus domínios limitação de atividades, sintomas e função emocional, assim como aqueles que avaliaram a QVRS dos pais e familiares (cuidadores) por meio dos escores totais do *Pediatric Asthma Caregiver's Quality of Life Questionnaire* (PACQLQ) e de seus domínios limitação de atividades e função emocional.⁽¹³⁾ Como desfecho primário foi comparada a diferença entre os escores totais do PAQLQ e do PACQLQ, bem como a dos domínios limitação de atividades e função emocional.

Estratégia de busca

Como estratégia de busca foi adotada a lógica baseada em descritores específicos em inglês vinculados a operadores booleanos (*AND* e *OR*), com o auxílio de parênteses para delimitar intercalações dentro da mesma lógica e com o uso de aspas para a identificação de palavras compostas, aplicados da seguinte forma: (*Asthma AND (PAQLQ OR "Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire") AND (PACQLQ OR "Pediatric Asthma Caregiver's Quality of Life Questionnaire")*). As buscas foram aplicadas nas bases de dados PubMed (MEDLINE); EMBASE e ScienceDirect (Elsevier); e SciELO e LILACS (BIREME). As buscas foram realizadas em outubro de 2018, sem restrição de data limite das publicações.

Para evitar a inclusão excessiva de artigos, foram delimitadas as buscas nos seguintes campos: título (*title*), descritores (*keywords*) e resumo (*abstract*). Dessa forma, os descritores obrigatoriamente deveriam constar em pelos menos um dos três campos de busca, como, por exemplo, a busca efetuada na base de dados PubMed: (*Asthma[Title/Abstract] OR Asthma[MeshTerms] AND (PAQLQ[Title/Abstract] OR PAQLQ[MeshTerms] OR "Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire"[Title/Abstract] OR "Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire"[MeshTerms]) AND (PACQLQ[Title/Abstract] OR PACQLQ[MeshTerms] OR "Pediatric Asthma Caregiver's Quality of Life Questionnaire"[Title/Abstract] OR "Pediatric Asthma Caregiver's Quality of Life Questionnaire"[MeshTerms])*). Além desses, não foram adicionados filtros para limitações, como, por exemplo, idioma do artigo ou público-alvo. Mediante a seleção dos potenciais artigos elegíveis para a revisão sistemática nas bases de dados em saúde, os arquivos foram exportados nos formatos (extensões) *.txt (MEDLINE), *.bib (BibTeX) ou *.ris (RIS), contendo as seguintes informações: autores, título do artigo, descritores, periódico, ano, tipo de artigo e resumo.

Recrutamento, viés de seleção, critérios de inclusão e características dos estudos

Para fins de recrutamento dos artigos potencialmente elegíveis para a revisão sistemática, após a exportação dos estudos selecionados nas bases de dados, utilizou-se o software específico para revisão sistemática StArt (*State of the Art through Systematic Review*), desenvolvido pelo Laboratório de Pesquisa em Engenharia de Software da Universidade Federal de São Carlos (São Carlos, SP, Brasil),⁽¹⁴⁾ que serviu como base na identificação dos artigos previamente selecionados para a elaboração do fluxograma do estudo, contemplando quatro fases: a) Identificação: recrutamento dos estudos; b) Seleção: duplicidade e exclusão a partir da leitura dos títulos e resumos; c) Elegibilidade: exclusão a partir da leitura integral dos estudos; e d) Inclusão: inclusão dos estudos elegíveis, conforme critérios de inclusão pré-estabelecidos. Cada fase foi realizada separadamente por dois pesquisadores e analisada por um terceiro revisor, seguindo três critérios de inclusão ou exclusão dos artigos: artigos selecionados igualmente pelos dois pesquisadores foram incluídos; artigos não selecionados foram excluídos; artigos incluídos por apenas um pesquisador foram analisados pelo revisor que, no caso de enquadramento, foram incluídos. Para fins de inclusão de estudos por outros métodos (literatura cinzenta), foi adotado o critério de avaliação/inclusão a partir da leitura das referências (citações) dos estudos incluídos na fase de elegibilidade (leitura integral dos artigos).

Para sua inclusão na revisão sistemática, os artigos deveriam tratar-se de estudos transversais ou estudos em fases iniciais de estudos longitudinais, de caso-controle ou ensaios clínicos randomizados que abordassem como dados primários ou secundários os escores tanto dos domínios quanto dos escores totais do PAQLQ (crianças/adolescentes com asma) e do PACQLQ (cuidadores).^(12,13) Estudos que, porventura, utilizaram outros instrumentos para avaliar a QVRS tanto de pais quanto de crianças/adolescentes foram excluídos.

Extração e apresentação dos dados

Para a extração dos dados para a identificação dos estudos elegíveis à revisão sistemática foram utilizadas tabelas pré-formatadas para registrar o autor principal, ano de publicação, local do estudo, delineamento, faixa etária dos asmáticos e sujeitos avaliados. Além disso, como critério de elegibilidade para a extração dos dados, foram considerados aqueles para a classificação da amostra: idade das crianças/adolescentes, sexo, etnia, gravidade e controle da asma, diagnóstico de rinite e/ou atopia, função pulmonar e fração de óxido nítrico exalado. Já para análise comparativa foram extraídos os domínios e o escore total do PAQLQ e do PACQLQ.^(12,13)

A apresentação dos dados foi estruturada para demonstrar os valores quanto ao desenho de seleção dos estudos, características gerais dos estudos elegíveis (por autor e ano de publicação), características quanto

ao perfil dos grupos estudados e quanto à comparação das médias ponderadas para os domínios limitação de atividades e função emocional, bem como para o escore total dos questionários de QVRS.

Análise estatística

Para a realização da meta-análise, após a elegibilidade dos artigos e a identificação das variáveis de desfecho, utilizou-se o software *Review Manager*, versão 5.3 (RevMan 5; Cochrane Collaboration, Oxford, Reino Unido),⁽¹⁵⁾ sendo aplicada a estatística randômica, com variância inversa da taxa de diferença média (bivariada), com IC95%, heterogeneidade (I^2) e tamanho de efeito global e total (Z). O valor de significância foi de $p < 0,05$ tanto para a avaliação da pontuação média entre os escores totais, quanto à dos domínios da QVRS (intra e intergrupos) por tipo de delineamento: estudos transversais, longitudinais (de coorte) e ensaios clínicos randomizados.

Registro da revisão sistemática

Para fins de registro da revisão sistemática, o estudo foi previamente cadastrado no *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO; Registro CRD42017081293).

RESULTADOS

Inicialmente foram identificados 129 artigos por meio das bases de dados em saúde — PubMed (n = 22);

EMBASE (n = 55); ScienceDirect (n = 43); SciELO (n = 4); e LILACS (n = 5) — e 5 por meio de registros adicionados a partir da literatura cinzenta, totalizando 134 artigos. As exclusões ocorreram por duplicidade nas bases de dados (n = 9), falta de ajuste na leitura dos títulos e resumos (n = 78) e falta de enquadramento após a leitura integral do estudo (n = 13), restando 33 estudos elegíveis à meta-análise,⁽¹⁶⁻⁴⁸⁾ conforme o fluxograma na Figura 1.

Dos 33 artigos selecionados,⁽¹⁶⁻⁴⁸⁾ 28 (85%) foram publicados na última década, avaliando crianças e adolescentes (2-18 anos). Quanto ao delineamento dos estudos, 15 (45,4%) eram ensaios clínicos randomizados, 11 (33%) eram estudos transversais e 7 (21,2%) eram estudos longitudinais (de coorte). Quanto ao local de realização dos estudos, 17 (48%), 12 (36%), 4 (12%) e 1 (3%) eram provenientes dos continentes europeu, americano, asiático e africano, respectivamente (Tabela 1).

Na Tabela 2 são apresentados os valores ponderados dos 33 estudos selecionados para a revisão sistemática, totalizando uma amostra com 4.101 avaliações para o escore total, tanto de cuidadores (PACQLQ)⁽¹³⁾ quanto de crianças/adolescentes com asma (PAQLQ).⁽¹²⁾

A Figura 2 apresenta a comparação dos níveis de QVRS entre cuidadores e crianças/adolescentes com asma para o domínio limitação de atividades, subdividido por tipo de delineamento. Foram avaliados 1.295 sujeitos (cuidadores/crianças) em 8 estudos transversais,

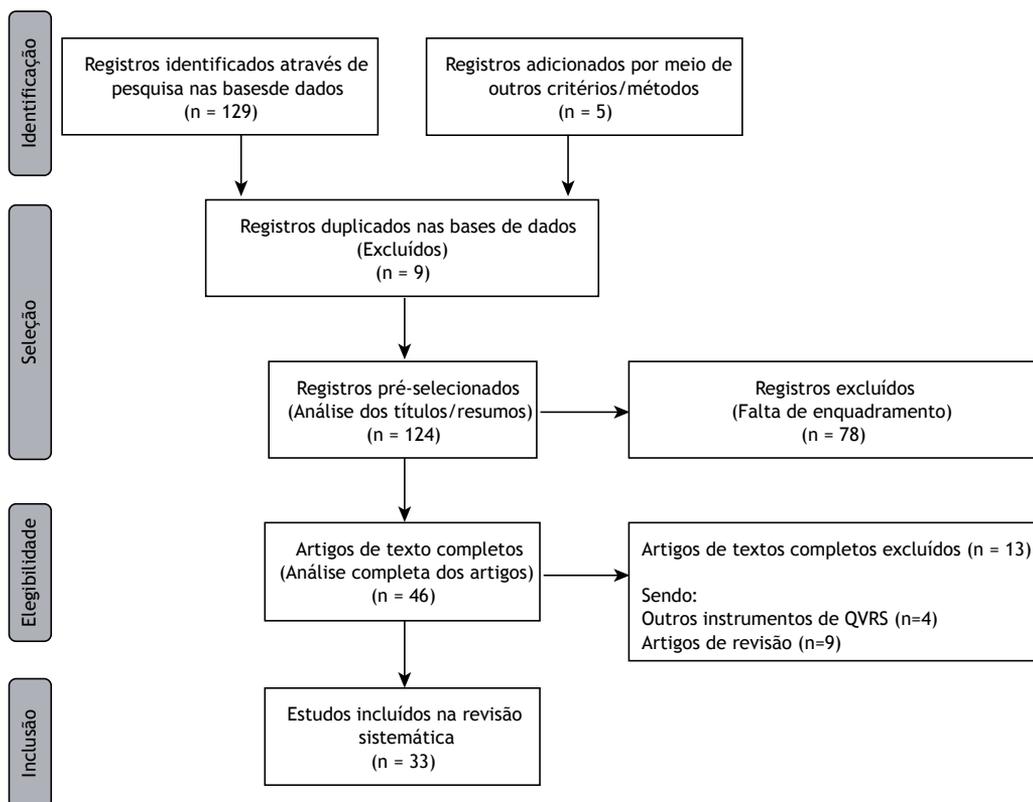


Figura 1. Fluxograma de elegibilidade dos estudos, segundo critérios de *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*. QVRS: qualidade de vida relacionada à saúde.

Tabela 1. Identificação geral dos estudos selecionados (N = 33) e suas características, incluindo o número de sujeitos avaliados (N = 4.101).

Autores	Ano	País	Delineamento de estudo	Faixa etária do grupo com asma, anos	Sujeitos avaliados, n
Ahmed et al. ⁽¹⁶⁾	2016	Nigéria	Longitudinal	07 a 16	43
Almomani et al. ⁽¹⁷⁾	2017	Jordânia	ECR	07 a 18	206
Ammari et al. ⁽¹⁸⁾	2017	Reino Unido	ECR	07 a 17	76
Berger et al. ⁽¹⁹⁾	2010	EUA	ECR	06 a 11	186
Burks et al. ⁽²⁰⁾	2013	EUA	Transversal	05 a 17	79
Bushnell et al. ⁽²¹⁾	2003	EUA	Transversal	07 a 17	104
Cano-Garcinuño et al. ⁽²²⁾	2007	Espanha	ECR	09 a 13	245
Ducret et al. ⁽²³⁾	2013	Suíça	Longitudinal	04 a 12	54
Erickson et al. ⁽²⁴⁾	2002	EUA	Transversal	09 a 17	99
Fleming et al. ⁽²⁵⁾	2015	Reino Unido	Longitudinal	06 a 17	271
Halterman et al. ⁽²⁶⁾	2011	EUA	Longitudinal	12 a 15	30
Juniper et al. ⁽²⁷⁾	2010	Canadá	Transversal	06 a 16	35
Kamps et al. ⁽²⁸⁾	2003	Países Baixos	ECR	02 a 16	74
Lang et al. ⁽²⁹⁾	2015	EUA	Longitudinal	10 a 17	56
Lenney et al. ⁽³⁰⁾	2013	Reino Unido	ECR	06 a 14	63
Liu et al. ⁽³¹⁾	2016	China	ECR	09 a 13	72
Meza et al. ⁽³²⁾	2012	Colômbia	Longitudinal	02 a 15	168
Minard et al. ⁽³³⁾	2011	Canadá	Transversal	07 a 17	63
Minard et al. ⁽³⁴⁾	2016	Canadá	Transversal	07 a 17	126
Moreira et al. ⁽³⁵⁾	2008	Portugal	ECR	08 a 17	34
Murray et al. ⁽³⁶⁾	2017	Reino Unido	ECR	03 a 17	284
Mussaffi et al. ⁽³⁷⁾	2007	Israel	ECR	07 a 17	115
Nair et al. ⁽³⁸⁾	2014	Índia	Longitudinal	07 a 17	69
Ovšonková et al. ⁽³⁹⁾	2012	Eslováquia	Transversal	07 a 17	72
Strunk et al. ⁽⁴⁰⁾	2008	EUA	ECR	06 a 17	55
Szabó et al. ⁽⁴¹⁾	2010	Hungria	Transversal	07 a 17	102
Tibosch et al. ⁽⁴²⁾	2010	Países Baixos	Transversal	06 a 16	339
van Bragt et al. ⁽⁴³⁾	2015	Países Baixos	ECR	06 a 11	29
van Gent et al. ⁽⁴⁴⁾	2007	Países Baixos	Transversal	07 a 10	413
Voorend-van Bergen et al. ⁽⁴⁵⁾	2014	Países Baixos	ECR	04 a 18	197
Voorend-van Bergen et al. ⁽⁴⁶⁾	2015	Países Baixos	ECR	04 a 18	270
Williams et al. ⁽⁴⁷⁾	2003	Reino Unido	Transversal	07 a 17	42
Yun et al. ⁽⁴⁸⁾	2012	EUA	ECR	07 a 17	30

ECR: ensaio clínico randomizado.

apresentando uma heterogeneidade elevada ($I^2 = 97\%$) e tamanho de efeito total sem diferença estatística entre a pontuação média dos grupos ($Z = 1,06$; $p = 0,290$). Os 6 estudos longitudinais avaliaram 661 sujeitos, com heterogeneidade de $I^2 = 98\%$ e $Z = 0,07$ ($p = 0,940$). Os 8 ensaios clínicos randomizados avaliaram 840 sujeitos e apresentaram heterogeneidade de $I^2 = 98\%$ e $Z = 0,96$ ($p = 0,340$).

Esses resultados acabaram refletindo na média total ponderada, na qual a diferença total intergrupos demonstrou não haver distinção no domínio limitação de atividades entre 2.796 avaliações, com heterogeneidade intragrupo elevada ($I^2 = 98\%$; $p < 0,001$); homogeneidade intergrupo elevada, sem significância ($I^2 = 0\%$; $p = 0,789$); e tamanho de efeito global total baixo ($Z = 1,81$; $p = 0,070$).

A Figura 3 apresenta a comparação dos níveis de QVRS entre cuidadores e crianças/adolescentes com

asma para o domínio função emocional, subdividido por tipo de delineamento. Em 8 estudos transversais foram avaliados 1.295 sujeitos no total, sendo a heterogeneidade elevada ($I^2 = 82\%$; $p < 0,001$) e o tamanho de efeito global baixo ($Z = 1,73$; $p = 0,080$). Nos 5 estudos longitudinais, que avaliaram 390 sujeitos, a heterogeneidade também foi elevada ($I^2 = 93\%$; $p < 0,001$), porém com diferença significativa entre as médias ponderadas ($\Delta = 0,82$; IC95%: 0,213-1,44) para o grupo de crianças/adolescentes em relação ao de cuidadores, com um tamanho de efeito global elevado ($Z = 2,61$; $p = 0,009$). No entanto, os 7 ensaios clínicos randomizados, que avaliaram 806 sujeitos, apresentaram heterogeneidade semelhante à dos demais delineamentos ($I^2 = 82\%$; $p < 0,001$), com diferença estatística entre as médias ponderadas ($\Delta = 0,63$; IC95%: 0,36-0,90) para o grupo de crianças/adolescentes em relação ao de cuidadores, o que refletiu no tamanho de efeito global ($Z = 4,49$; $p < 0,001$).

Tabela 2. Classificação ponderada dos 33 artigos selecionados para o estudo.^a

Características	Resultados
Amostra total ^b	4.101 (100,0)
Crianças/adolescentes com asma	
Sexo masculino (n = 4.101)	2.495 (60,8)
Idade, anos (n = 3.660)	10,3 ± 4,0
Etnia caucasiana (n = 1.018)	699 (68,7)
Asma leve/moderada (n = 1.149)	896 (78,0)
Tratamento medicamentoso (n = 2.549)	
IP	1.240 (48,7)
SABA	814 (31,9)
LABA	495 (19,4)
Asma controlada (n = 1.063)	576 (54,2)
ACQ (n = 585)	1,0 ± 0,8
C-ACT (n = 553)	21,4 ± 2,6
ACT (n = 1.000)	20,2 ± 2,8
Rinite (n = 422)	157 (37,2)
Atopia (n = 441)	307 (69,5)
Função pulmonar	
VEF ₁ , % predito (n = 2.303)	92,0 ± 14,6
CVF, % predito (n = 1.427)	97,3 ± 13,8
Relação VEF ₁ /CVF (n = 495)	0,8 ± 0,1
FeNO (n = 858)	31,4 ± 16,9
PAQLQ (crianças/adolescentes)	
Limitação de atividades (n = 2.796)	5,1 ± 1,1
Sintomas (n = 2.618)	5,2 ± 1,1
Função emocional (n = 2.796)	5,6 ± 1,0
Score total (n = 4.101)	5,5 ± 1,0
PACQLQ (cuidadores)	
Limitação de atividades (n = 2.491)	5,3 ± 1,2
Função emocional (n = 2.607)	5,1 ± 1,1
Score total (n = 4.101)	5,4 ± 1,0

IP: inalador pressurizado; SABA: *short-acting β₂ agonist* (β₂-agonista de curta duração); LABA: *long-acting β₂ agonist* (β₂-agonista de longa duração); ACQ: *Asthma Control Questionnaire*; C-ACT: *Childhood Asthma Control Test*; ACT: *Asthma Control Test*; FeNO: *fractional exhaled nitric oxide* (fração de óxido nítrico exalado); PAQLQ: *Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire*; e PACQLQ: *Pediatric Asthma Caregiver's Quality of Life Questionnaire*. ^aValores expressos em n (%) ou média ± dp. ^bAmostra composta pelo número de avaliações (crianças/adolescentes + pais/cuidadores).

A média total ponderada entre as diferenças no domínio função emocional demonstrou haver redução nos escores para o grupo de cuidadores em relação ao de crianças/adolescentes com asma. Foram avaliados 2.491 sujeitos, com heterogeneidade de I² = 93% (p < 0,001), mas com um tamanho de efeito global total moderado (Z = 4,52; p < 0,001), apresentando uma diferença estatisticamente significativa (Δ = 0,52; IC95%: 0,29-0,75) entre os dois grupos. Houve ainda heterogeneidade intergrupo moderada entre os subgrupos de delineamento, com I² = 73,4% (p < 0,05), sendo que os estudos longitudinais apresentaram a maior média (Δ = 0,82; IC95%: 0,21-1,44), enquanto os transversais apresentaram a menor média (Δ = -0,20; IC95%: -0,03 a 0,43).

Por fim, na comparação da média ponderada dos escores totais da QVRS entre cuidadores e crianças/adolescentes com asma (Figura 4), envolvendo 4.101 sujeitos, os valores demonstram heterogeneidade intragrupo elevada quanto ao delineamento e tamanho de efeito total insignificante, refletindo na heterogeneidade total intergrupos (I² = 96%; Δ = 0,03 [IC95%: -0,10 a -0,17]) e com tamanho de efeito global total de Z = 0,49 (p = 0,620).

DISCUSSÃO

A asma é uma doença crônica não transmissível, com elevado impacto de carga global, sendo responsável por elevadas taxas de absenteísmo escolar/ocupacional, visitas a emergências e hospitalizações, principalmente pela falta de diagnóstico médico adequado ou pela negligência do poder público quanto ao manejo da doença.⁽¹⁾

A avaliação da QVRS de asmáticos e seus familiares vem ganhando destaque nas últimas duas décadas como parte integrante do manejo, tratamento e controle da doença. Para que haja efetividade no manejo da doença, além da adesão ao tratamento medicamentoso e o controle da sintomatologia da doença, a autopercepção dos escores de bem-estar físico, emocional e social acarretam grande impacto na vida, não somente dos acometidos pela doença, como também de seus familiares.⁽⁴⁹⁾

A presente meta-análise teve como desenho de estudo a avaliação da QVRS por meio de instrumentos específicos, validados e com ampla aplicabilidade no meio científico em asma pediátrica, comparando domínios relacionados a limitações de atividade física e fatores emocionais, bem como os escores totais desses instrumentos, estratificando-os por tipo de delineamento. Os estudos longitudinais, bem como os ensaios clínicos randomizados, demonstraram que cuidadores apresentam menores escores relacionados a limitações emocionais que as crianças/adolescentes com asma, sendo que a maior diferença encontrada ocorreu entre as médias dos estudos longitudinais. Mesmo que não tenha sido demonstrada uma diferença significativa nos estudos transversais, a análise global manteve a magnitude dos resultados. Tais resultados corroboram a lógica de que os pais/cuidadores podem apresentar-se emocionalmente mais afetados do que as crianças pelo envolvimento com a carga de obrigações e de atenção aos filhos. Tal percepção pode variar conforme a idade da criança, sendo que pais/cuidadores de crianças mais jovens tendem a apresentar maiores efeitos em relação a esse domínio.^(41,50,51) Em relação às limitações de atividades, não foram demonstradas diferenças significativas entre os escores de cuidadores e suas respectivas crianças/adolescentes. Estudos prévios^(47,51) demonstram que os cuidadores tendem a subestimar as limitações de atividades dos asmáticos, influenciando na avaliação desse domínio. Também em relação aos escores totais, não foram evidenciadas diferenças entre os grupos.

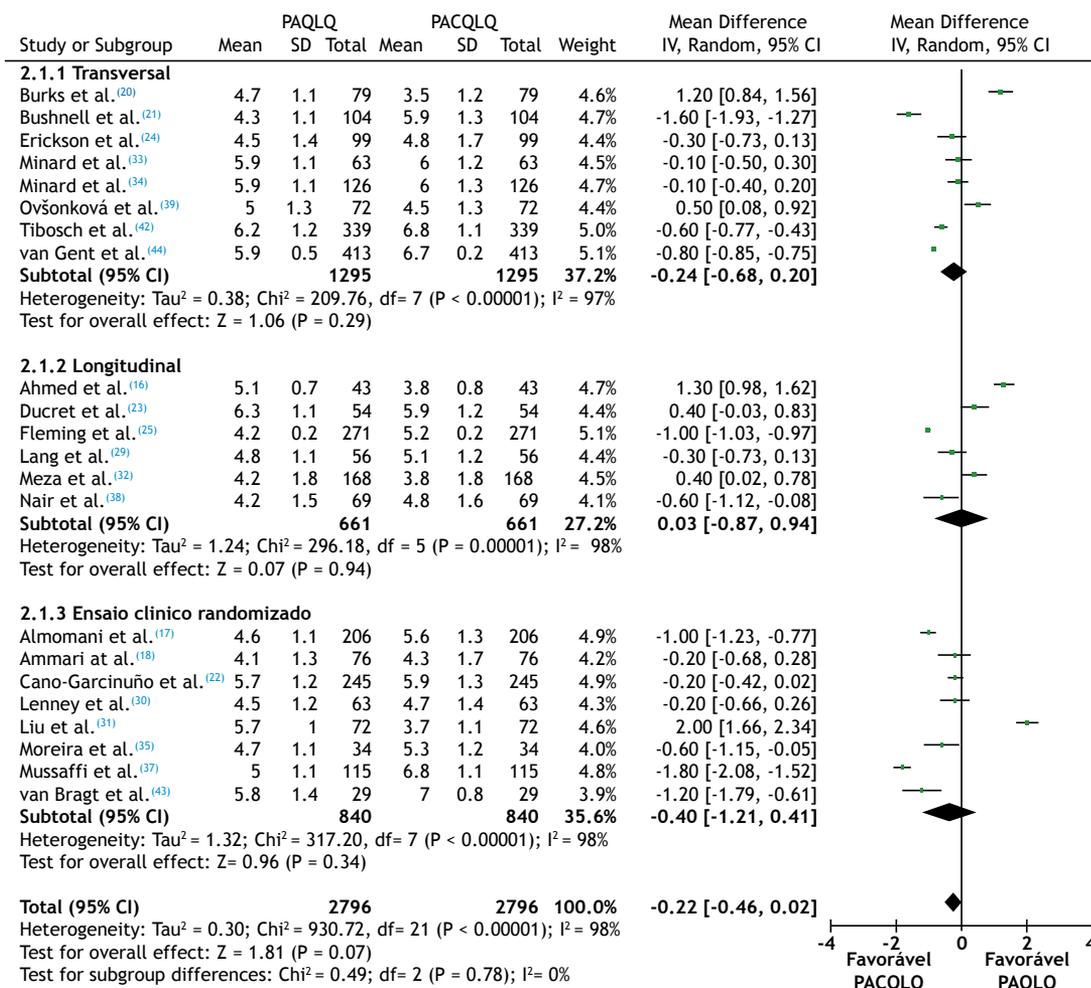


Figura 2. Comparação entre as médias do escore do domínio limitação de atividades entre *Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire* (PAQLQ) e *Pediatric Asthma Caregiver’s Quality of Life Questionnaire* (PACQLQ).

Questionários de QVRS são ferramentas importantes para avaliar o estado de saúde de crianças/adolescentes com asma. No entanto, a concordância entre elas e seus cuidadores nas respostas tem se mostrado de baixa a moderada. Dos 33 estudos que preencheram os critérios de inclusão na presente revisão, 6 tiveram como objetivo correlacionar a QV de crianças e de seus cuidadores.^(16,33,38,39,47,52) Nair et al.⁽³⁸⁾ correlacionaram a QV de crianças asmáticas e seus pais com o tratamento. Em 69 crianças (7-17 anos), após o tratamento, não foram verificadas alterações nos escores do domínio função emocional do PAQLQ, e cuidadores falharam em entender os efeitos psicológicos da asma nas crianças/adolescentes. Além disso, o tratamento não alterou os escores do PACQLQ.

Minard et al.⁽³³⁾ realizaram um estudo com 63 crianças (7-17 anos) comparando as versões originais dos questionários com sua versões eletrônicas e também correlacionando os questionários de QV das crianças/adolescentes com os dos cuidadores, demonstrando a validade das versões eletrônicas e a relação entre crianças/adolescentes e cuidadores. Além disso, não

foram verificadas alterações no que diz respeito a atividades e sintomatologia.

Burks et al.⁽²⁰⁾ analisaram a concordância entre crianças/adolescentes asmáticas e seus cuidadores nos questionários em 79 pacientes (5-17 anos). Os escores apresentaram-se semelhantes, com correlação moderada entre função emocional e QV geral; no entanto, para o domínio limitação de atividades, os cuidadores subestimaram as crianças/adolescentes, que apresentaram escores mais altos do que os atribuídos pelos cuidadores (4,62 vs. 3,49; p < 0,001), sugerindo que crianças/adolescentes e cuidadores devem ser avaliados em relação a parâmetros de QV, não somente os cuidadores.

Outro estudo⁽¹⁶⁾ com 43 crianças/adolescentes de 7-16 anos de idade com vários níveis de gravidade da asma demonstrou que meninas apresentam maior impacto no domínio limitação de atividades, bem como crianças/adolescentes com asma grave ou não controlada. Também se demonstrou uma correlação significativamente positiva entre o escore total de QV e o domínio função emocional (4,98 vs. 4,86; p = 0,015). Williams e Williams⁽⁴⁷⁾

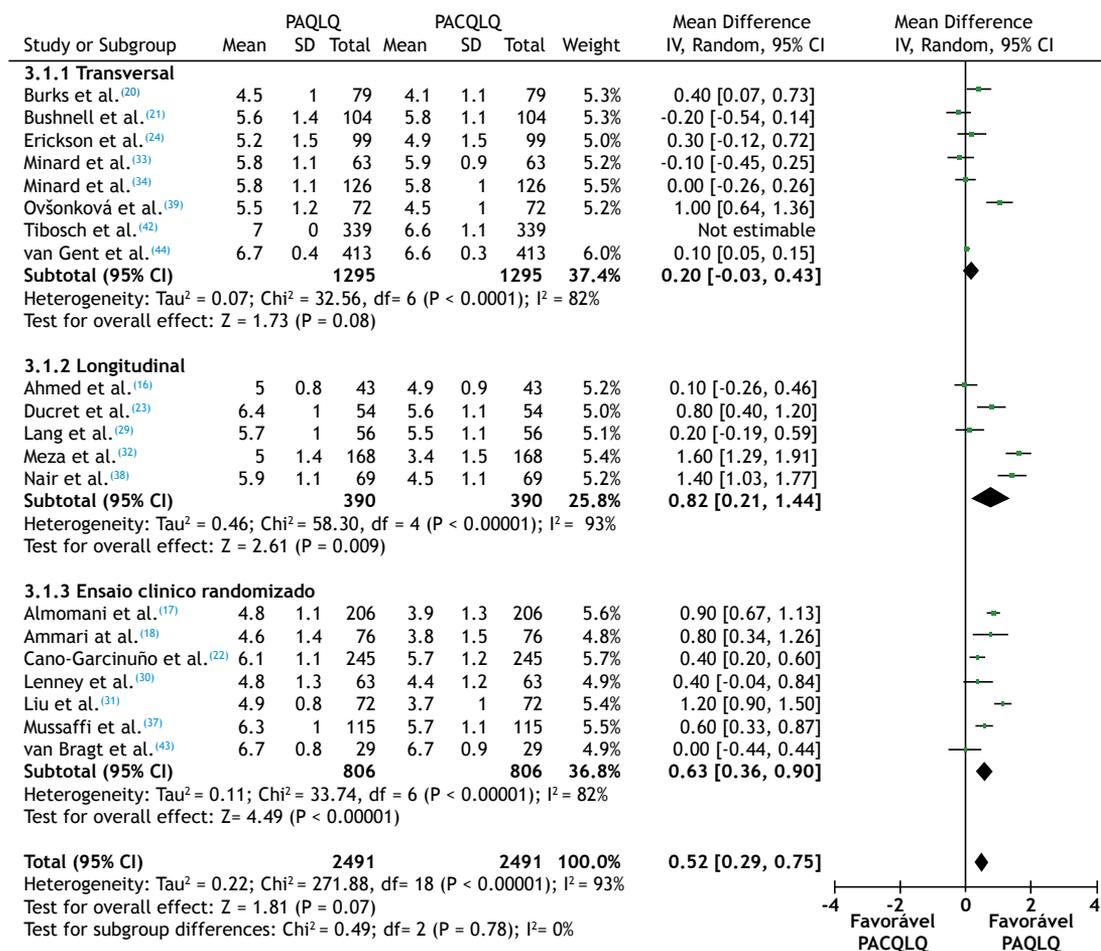


Figura 3. Comparação entre as médias do escore do domínio de função emocional entre *Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire* (PAQLQ) e *Pediatric Asthma Caregiver's Quality of Life Questionnaire* (PACQLQ).

encontraram baixa correlação entre os escores totais das crianças/adolescentes e de seus cuidadores ($r = 0,19$; $p = 0,18$), bem como com a avaliação de controle dada pelos clínicos assistentes ($r = 0,02$; $p = 0,98$). Houve também uma baixa correlação dos escores do domínio limitação de atividades entre as crianças/adolescentes e os cuidadores ($r = 0,01$; $p = 0,45$), sendo que as crianças/adolescentes reportaram menor limitação do que os cuidadores (4,8 vs. 4,1). Szabó et al.⁽⁴¹⁾ demonstraram que cuidadores de crianças/adolescentes asmáticas possuem ao menos sintomas depressivos leves e tendem a ter maiores sintomas de ansiedade.

A presente meta-análise demonstrou valores altos de heterogeneidade entre os estudos quando esses foram avaliados de acordo com seu delineamento (intragrupos). Como sempre, em revisões sistemáticas complexas os estudos apresentaram grande variabilidade. No caso da asma, por ser uma doença com prevalência heterogênea (2-33%) e de causa multifatorial, uma heterogeneidade elevada é esperada nesse tipo de estudo. Além disso, algumas relações, como o tipo de delineamento do estudo avaliado, gravidade da doença, localização geográfica e status socioeconômico, podem influenciar a heterogeneidade, elevando-a.

Ovšonková et al.⁽³⁹⁾ demonstraram que o grau de controle da asma tem influência estatisticamente significativa na QV das crianças/adolescentes com asma e de seus cuidadores, sendo que quanto melhor a QV dos primeiros, melhor a QV dos responsáveis. Sobre a idade e o controle, Voorend-van Bergen et al.⁽⁴⁵⁾ avaliaram a aplicabilidade de um diário eletrônico (*web-based diary*) para crianças/adolescentes com idade entre 4 e 18 anos, sendo que, para crianças menores de 12 anos, o diário era preenchido por seus cuidadores. Nessa faixa etária, a mediana do escore do PACQLQ foi de 6,5; a média do escore do PAQLQ dos adolescentes foi um pouco mais baixa (6,2); e as crianças/adolescentes com asma bem controlada tiveram escores de PAQLQ e PACQLQ significativamente maiores do que daqueles com asma parcialmente ou não controlada ($p < 0,001$).⁽⁵³⁾

Para a elaboração do presente estudo, foram tomados cuidados sugeridos para sua realização com o mínimo de vieses; contudo, algumas limitações podem ser destacadas. Os resultados do estudo foram medidos por ferramentas subjetivas, e, portanto, o viés de memória pode afetar as respostas aos questionários. A idade dos pacientes e o nível de

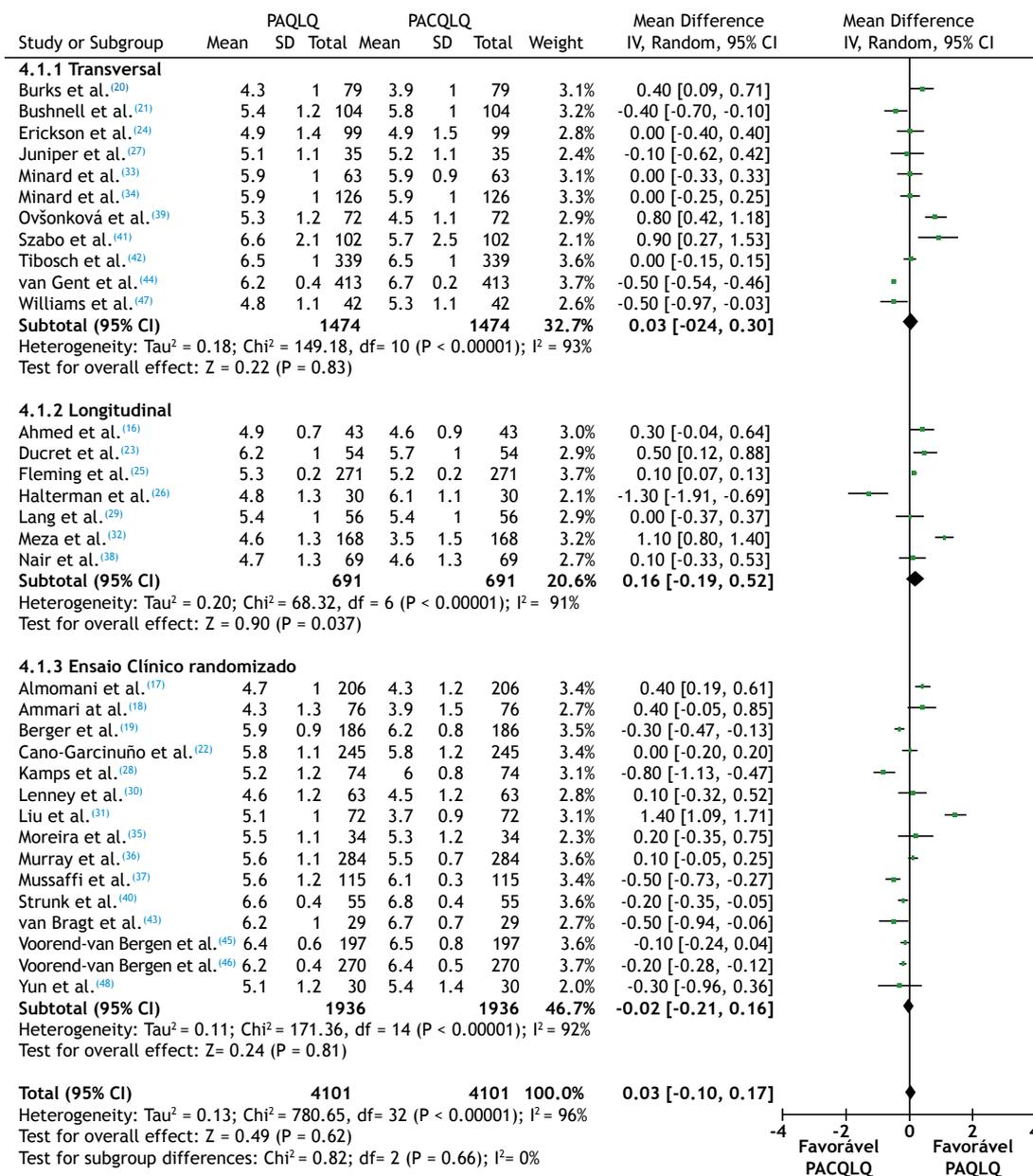


Figura 4. Comparação entre as médias do escore total entre *Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire* (PAQLQ) e *Pediatric Asthma Caregiver's Quality of Life Questionnaire* (PACQLQ).

escolaridade e de cultura podem ter interferido na compreensão dos questionários. Os estudos também apresentaram diferentes intervalos entre a aplicação dos questionários e de intervenções e não avaliaram o tempo despendido pelos cuidadores para os cuidados com seus assistidos; por exemplo, crianças com sintomas mais graves tendem a ter maior atenção e exigir mais tempo dos cuidadores.⁽³⁷⁾

Por fim, a presente meta-análise evidenciou claramente que a asma pode influenciar os escores de QV relacionados

ao domínio função emocional de cuidadores e de crianças/adolescentes asmáticos com diferenças entre as percepções dos indivíduos. Porém, escores relacionados ao domínio limitação de atividades e escore total não apresentaram diferenças entre os grupos. Assim, os autores enfatizam a importância do acompanhamento adequado dessa população, com ênfase no estado emocional de todos os envolvidos (crianças, familiares e pessoas ao seu redor), mantendo o alerta para as interferências psicoemocionais relacionadas à asma.

REFERÊNCIAS

1. Global Initiative for Asthma (GINA) [homepage on the Internet]. Bethesda: GINA; c2017 [cited 2018 Mar 6]. 2017 GINA Report Global

Strategy for Asthma Management and Prevention. Available from: <http://ginasthma.org/2017-gina-report-global-strategy-for-asthma->

- management-and-prevention/
2. Solé D, Camelo-Nunes IC, Wandalsen GF, Pastorino AC, Jacob CM, Gonzalez C, et al. Prevalence of symptoms of asthma, rhinitis, and atopic eczema in Brazilian adolescents related to exposure to gaseous air pollutants and socioeconomic status. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2007;17(1):6-13.
 3. Roncada C, de Oliveira SG, Cidade SF, Sarria EE, Mattiello R, Ojeda BS, et al. Burden of asthma among inner-city children from Southern Brazil. *J Asthma*. 2016;53(5):498-504. <https://doi.org/10.3109/02770903.2015.1108438>
 4. Nogueira KT. Avaliação da qualidade de vida entre adolescentes asmáticos [thesis]. Rio de Janeiro: Instituto de Medicina Social, Universidade do Estado do Rio de Janeiro; 2007.
 5. The World Health Organization Quality of Life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization. *Soc Sci Med*. 1995;41(10):1403-1409. [https://doi.org/10.1016/0277-9536\(95\)00112-K](https://doi.org/10.1016/0277-9536(95)00112-K)
 6. Juniper EF. How important is quality of life in pediatric asthma? *Pediatr Pulmonol Suppl*. 1997;15:17-21. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-0496\(199709\)15+<17::AID-PPUL5>3.0.CO;2-O](https://doi.org/10.1002/(SICI)1099-0496(199709)15+<17::AID-PPUL5>3.0.CO;2-O)
 7. Mandhane PJ, McGhan SL, Sharpe HM, Wong E, Hessel PA, Befus AD, et al. A child's asthma quality of life rating does not significantly influence management of their asthma. *Pediatr Pulmonol*. 2010;45(2):141-148. <https://doi.org/10.1002/ppul.21157>
 8. Park M, Chesla CK. Understanding complexity of Asian American family care practices. *Arch Psychiatr Nurs*. 2010;24(3):189-201. <https://doi.org/10.1016/j.apnu.2009.06.005>
 9. Payroove Z, Kashaninia Z, Alireza Mahdaviani S, Rezasoltani P. Effect of Family Empowerment on the Quality of life of School-Aged Children with Asthma. *Tanafos*. 2014;13(1):35-42.
 10. Hockenberry MJ, Wilson D. Wong's nursing care of infants and children-E-book. Philadelphia: Elsevier Health Sciences; 2014.
 11. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement [published correction appears in *Int J Surg*. 2010;8(8):658]. *Int J Surg*. 2010;8(5):336-341. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2010.02.007>
 12. Elizabeth C, Suzanna S, Tim CF, Shek LP, Mital R, Bee Wah L. Pediatric asthma quality of life questionnaire: validation in children from Singapore [published correction appears in *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2014;32(2):144. Chi, S L [corrected to Shek, L P] Bee-Wah, L [corrected to Bee Wah, L]. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 1999;17(3):155-161.
 13. Stelmach I, Podlecka D, Smejdka K, Majak P, Jerzyńska J, Stelmach R, et al. Pediatric asthma caregiver's quality of life questionnaire is a useful tool for monitoring asthma in children. *Qual Life Res*. 2012;21(9):1639-1642. <https://doi.org/10.1007/s11136-011-0070-x>
 14. Srivastava SK. Green supply chain management: a state-of-the-art literature review. *Int J Management Rev*. 2007;9(1):53-80. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2370.2007.00202.x>
 15. Deeks JJ, Higgins JP. Statistical algorithms in review manager 5. *Statistical Methods Group of The Cochrane Collaboration*. 2010;1-11.
 16. Ahmed PA, Ulonnam CC, Mohammed-Nafi'u R. Assessment of quality of life among children with bronchial asthma and their caregivers at the National Hospital Abuja, Nigeria. *Niger J Paediatr*. 2016;43(2):88-94. <https://doi.org/10.4314/njp.v43i2.5>
 17. Almomani BA, Mayyas RK, Ekteish FA, Ayoub AM, Ababneh MA, Alzoubi SA. The effectiveness of clinical pharmacist's intervention in improving asthma care in children and adolescents: Randomized controlled study in Jordan. *Patient Educ Couns*. 2017;100(4):728-735. <https://doi.org/10.1016/j.pec.2016.11.002>
 18. Ammari WG, Al-Hyari N, Obeidat N, Khater M, Sabouba A, Sanders M. Mastery of pMDI technique, asthma control and quality-of-life of children with asthma: A randomized controlled study comparing two inhaler technique training approaches. *Pulm Pharmacol Ther*. 2017;43:46-54. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2017.02.002>
 19. Berger WE, Leflein JG, Geller DE, Parasuraman B, Miller CJ, O'Brien CD, et al. The safety and clinical benefit of budesonide/formoterol pressurized metered-dose inhaler versus budesonide alone in children. *Allergy Asthma Proc*. 2010;31(1):26-39.
 20. Burks ML, Brooks EG, Hill VL, Peters JL, Wood PR. Assessing proxy reports: agreement between children with asthma and their caregivers on quality of life [published correction appears in *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2013;111(4):309]. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2013;111(1):14-19. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2013.05.008>
 21. Bushnell DM, Martin ML, Parasuraman B. Electronic versus paper questionnaires: a further comparison in persons with asthma. *J Asthma*. 2003;40(7):751-762. <https://doi.org/10.1081/JAS-120023501>
 22. Cano-Garcinuño A, Díaz-Vázquez C, Carvajal-Urueña I, Praena-Crespo M, Gatti-Viñoly A, García-Guerra I. Group education on asthma for children and caregivers: a randomized, controlled trial addressing effects on morbidity and quality of life. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2007;17(4):216-226.
 23. Ducret CB, Verga M, Stoky-Hess A, Verga J, Gehri M. Impact d'une école de l'asthme sur la consommation en soins et la qualité de vie des enfants âgés de 4 à 12 ans et de leurs parents. *Arch Pediatr*. 2013;20(11):1201-1205. <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2013.08.021>
 24. Erickson SR, Munzenberger PJ, Plante MJ, Kirking DM, Hurwitz ME, Vanuya RZ. Influence of sociodemographics on the health-related quality of life of pediatric patients with asthma and their caregivers. *J Asthma*. 2002;39(2):107-117. <https://doi.org/10.1081/JAS-120002192>
 25. Fleming L, Murray C, Bansal AT, Hashimoto S, Bisgaard H, Bush A, et al. The burden of severe asthma in childhood and adolescence: results from the paediatric U-BIOPRED cohorts [published correction appears in *Eur Respir J*. 2017;49(6)]. *Eur Respir J*. 2015;46(5):1322-1333. <https://doi.org/10.1183/13993003.00780-2015>
 26. Halterman JS, Rieker K, Bayer A, Fagnano M, Tremblay P, Blaakman S, et al. A pilot study to enhance preventive asthma care among urban adolescents with asthma. *J Asthma*. 2011;48(5):523-530. <https://doi.org/10.3109/02770903.2011.576741>
 27. Juniper EF, Gruffydd-Jones K, Ward S, Svensson K. Asthma Control Questionnaire in children: validation, measurement properties, interpretation. *Eur Respir J*. 2010;36(6):1410-1416. <https://doi.org/10.1183/09031936.00117509>
 28. Kamps AW, Brand PL, Kimpen JL, Maillé AR, Overgoor-van de Groes AW, van Helsingden-Peek LC, et al. Outpatient management of childhood asthma by paediatrician or asthma nurse: randomised controlled study with one year follow up. *Thorax*. 2003;58(11):968-973. <https://doi.org/10.1136/thorax.58.11.968>
 29. Lang JE, Hossain MJ, Lima JJ. Overweight children report qualitatively distinct asthma symptoms: analysis of validated symptom measures. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(4):886-93.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.08.029>
 30. Lenney W, McKay AJ, Tudur Smith C, Williamson PR, James M, Price D, et al. Management of Asthma in School age Children On Therapy (MASCOT): a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel study of efficacy and safety. *Health Technol Assess*. 2013;17(4):1-218. <https://doi.org/10.3310/hta17040>
 31. Liu Z, Qureshi K. Efficacy of an Asthma Self-management Education Intervention for Children (9-13 Years) with Asthma and Their Caregiver in Wuhan, China. *J US-China Med Sci*. 2016;13:117-128. <https://doi.org/10.17265/1548-6648/2016.03.001>
 32. Meza ÉD, Puentes ÓUB, Blanc JPG, García MG, Halley PD, Duque CAT. Evaluación del control del asma y la calidad de vida de los niños y sus padres o cuidadores en un programa de atención integral del asma (Programa Asmaire Infantil). *Rev Medica Sanitas*. 2012;15(4):36-42.
 33. Minard JP, Thomas N, Olajos-Clos J, Juniper EF, Jiang X, Jenkins B, et al. Burden Of Childhood Asthma: Relationship Between Pediatric And Caregiver Electronic Quality Of Life Questionnaires. *ATS*. 2011:A1435. https://doi.org/10.1164/ajrcm-conference.2011.183.1_MeetingAbstracts.A1435
 34. Minard JP, Thomas NJ, Olajos-Clow JG, Wasilewski NV, Jenkins B, Taite AK, et al. Assessing the burden of childhood asthma: validation of electronic versions of the Mini Pediatric and Pediatric Asthma Caregiver's Quality of Life Questionnaires. *Qual Life Res*. 2016;25(1):63-69. <https://doi.org/10.1007/s11136-015-1055-y>
 35. Moreira A, Delgado L, Haahela T, Fonseca J, Moreira P, Lopes C, et al. Physical training does not increase allergic inflammation in asthmatic children. *Eur Respir J*. 2008;32(6):1570-1575. <https://doi.org/10.1183/09031936.00171707>
 36. Murray CS, Foden P, Sumner H, Shepley E, Custovic A, Simpson A. Preventing Severe Asthma Exacerbations in Children: A Randomized Trial of Mite-Impermeable Bedcovers. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196(2):150-158. <https://doi.org/10.1164/rccm.201609-1966OC>
 37. Mussaffi H, Omer R, Prais D, Mei-Zahav M, Weiss-Kasirer T, Botzer Z, et al. Computerised paediatric asthma quality of life questionnaires in routine care. *Arch Dis Child*. 2007;92(8):678-682. <https://doi.org/10.1136/adc.2006.111971>

38. Nair S, Nair S, Sundaram KR. A prospective study to assess the quality of life in children with asthma using the pediatric asthma quality of life questionnaire. *Indian J Allergy Asthma Immunol.* 2014;28(1):13-18. <https://doi.org/10.4103/0972-6691.134210>
39. Ovšonková A, Plavnická I, Jeseňák M. The quality of life of parents and children with asthma bronchial. *Ošetrovatelství a porodní asistence.* 2012;3(3):424-432.
40. Strunk RC, Bacharier LB, Phillips BR, Szeffler SJ, Zeiger RS, Chinchilli VM, et al. Azithromycin or montelukast as inhaled corticosteroid-sparing agents in moderate-to-severe childhood asthma study. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122(6):1138-1144.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2008.09.028>
41. Szabó A, Mezei G, Kovári E, Cserhádi E. Depressive symptoms amongst asthmatic children's caregivers. *Pediatr Allergy Immunol.* 2010;21(4 Pt 2):e667-e673. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2009.00896.x>
42. Tibosch M, Reidsma C, Landstra A, Hugen C, Gerrits P, Brouwer M, et al. An asthma-related quality of life instrument is unable to identify asthmatic children with major psychosocial problems. *Eur J Pediatr.* 2010;169(12):1495-1501. <https://doi.org/10.1007/s00431-010-1250-3>
43. van Bragt S, van den Bernt L, Kievits R, Merkus P, van Weel C, Schermer T. PELICAN: a cluster-randomized controlled trial in Dutch general practices to assess a self-management support intervention based on individual goals for children with asthma. *J Asthma.* 2015;52(2):211-219. <https://doi.org/10.3109/02770903.2014.952439>
44. van Gent R, van Essen LE, Rovers MM, Kimpen JL, van der Ent CK, de Meer G. Quality of life in children with undiagnosed and diagnosed asthma. *Eur J Pediatr.* 2007;166(8):843-848. <https://doi.org/10.1007/s00431-006-0358-y>
45. Voorend-van Bergen S, Vaessen-Verberne AA, Landstra AM, Brackel HJ, van den Berg NJ, Caudri D, et al. Monitoring childhood asthma: web-based diaries and the asthma control test. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(6):1599-605.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.10.005>
46. Voorend-van Bergen S, Vaessen-Verberne AA, Brackel HJ, Landstra AM, van den Berg NJ, Hop WC, et al. Monitoring strategies in children with asthma: a randomised controlled trial. *Thorax.* 2015;70(6):543-550. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2014-206161>
47. Williams J, Williams K. Asthma-specific quality of life questionnaires in children: are they useful and feasible in routine clinical practice?. *Pediatr Pulmonol.* 2003;35(2):114-118. <https://doi.org/10.1002/ppul.10206>
48. Yun TJ, Jeong HY, Hill TD, Lesnick B, Brown R, Abowd GD, et al. Using SMS to provide continuous assessment and improve health outcomes for children with asthma. *Proceedings of the 2nd ACM SIGHIT International Health Informatics Symposium; 2012 Jan; Miami FL, USA. ACM; 2012. p. 621-630.* <https://doi.org/10.1145/2110363.2110432>
49. Schmier JK, Chan KS, Leidy NK. The impact of asthma on health-related quality of life. *J Asthma.* 1998;35(7):585-597. <https://doi.org/10.3109/02770909809048961>
50. Costa DD, Pitrez PM, Barroso NF, Roncada C. Asthma control in the quality of life levels of asthmatic patients' caregivers: a systematic review with meta-analysis and meta-regression. *J Pediatr (Rio J).* 2019;95(4):401-409. <https://doi.org/10.1016/j.jped.2018.10.010>
51. Guyatt GH, Juniper EF, Griffith LE, Feeny DH, Ferrie PJ. Children and adult perceptions of childhood asthma. *Pediatrics.* 1997;99(2):165-168. <https://doi.org/10.1542/peds.99.2.165>
52. Burks ML, Brooks EG, Hill VL, Peters JI, Wood PR. Assessing proxy reports: agreement between children with asthma and their caregivers on quality of life [published correction appears in *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2013;111(4):309]. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2013;111(1):14-19. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2013.05.008>
53. Kew KM, Carr R, Crossingham I. Lay-led and peer support interventions for adolescents with asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;4(4):CD012331. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012331.pub2>



Cuidados paliativos em pneumologia

Ellen Pierre de Oliveira¹ , Pedro Medeiros Junior² 

1. Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
2. A.C. Camargo Cancer Center, São Paulo (SP) Brasil.

Recebido: 14 agosto 2019.

Aprovado: 8 março 2020.

Trabalho realizado no A.C. Camargo Cancer Center e no Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

RESUMO

Inicialmente os cuidados paliativos foram desenvolvidos para pacientes com câncer avançado. Hoje este conceito evoluiu e engloba qualquer doença crônica que ameace a vida. Estudos realizados para comparar os sintomas de fim de vida mostraram que os pacientes pneumológicos apresentavam a mesma prevalência de sintomas, como dor e dispneia, porém recebiam menos tratamento paliativo que os pacientes oncológicos. É preciso desmitificar a ideia de que cuidados paliativos só devem ser adotados quando não há mais possibilidade de tratamento curativo. O cuidado paliativo deve ser associado ao tratamento curativo no momento do diagnóstico, por meio de decisão compartilhada, isto é, paciente e médico planejam as decisões sobre a terapêutica a ser tomada, buscam a melhora na qualidade de vida e a redução do sofrimento, tanto espiritual como físico e psicológico.

Descritores: Cuidados paliativos; Pneumologia; Qualidade de vida.

INTRODUÇÃO

Cuidados paliativos, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), são definidos como “a assistência a pacientes e familiares no enfrentamento de problemas associados a doenças graves ou potencialmente fatais, melhorando a qualidade de vida através da prevenção, identificação precoce e alívio do sofrimento, tratamento impecável da dor e de outros problemas físicos, psicossociais e espirituais”.⁽¹⁾

“Paliativo” advém do verbo “paliar” (do latim *palliatu* – envolto por um manto; aliviar sem curar). Cuidados paliativos significam assim aliviar o sofrimento humano em qualquer estágio de sua enfermidade. A introdução precoce dos cuidados paliativos é capaz de melhorar a funcionalidade e a qualidade de vida de pacientes com limitações impostas por diversas doenças, como as respiratórias, por exemplo. A inabilidade em manejar sintomas como dor e dispneia em enfermos graves, associada a dificuldades e ruídos de comunicação ao longo do tratamento, são fatores que levam a deterioração da relação entre pacientes, familiares e cuidadores.⁽²⁾

A partir do conceito de introdução precoce, compreendemos que a abordagem paliativa e a curativa são complementares ao longo da trajetória da doença. Na fase inicial, a prioridade é o tratamento curativo. Com a progressão e deterioração do quadro, o controle dos sintomas passa a ser o foco principal. Mesmo em estágio avançado, tratamentos para o controle da progressão da enfermidade podem ser realizados, desde que não causem ainda mais sofrimento. O período de luto também está compreendido na dimensão dos cuidados paliativos; é nele que se oferece o suporte e o acolhimento aos familiares diante da perda do ente querido (Figura 1).⁽³⁾

Em pneumologia, o foco principal dos cuidados paliativos é detectar precocemente descompensações respiratórias, promovendo intervenções para evitar e aliviar os sintomas. Essas visam, além de diminuir sintomas causados pela progressão da doença, reduzir idas às emergências hospitalares e hospitalizações, assim como promover suporte no estágio final de vida. A implementação efetiva dos cuidados paliativos em pneumologia exige idealmente a participação de uma equipe multidisciplinar (médicos, fisioterapeutas, enfermeiros, psicólogos e assistentes sociais) com conhecimento e preparo apropriado. Contudo, uma adequada compreensão pelo médico responsável já é capaz de formatar o manejo da progressão do quadro, priorizando o controle dos sintomas.⁽⁴⁾ Por exemplo, um estudo mostrou que pacientes com DPOC têm maior prevalência de sintomas não paliados (dispneia, astenia e ansiedade) do que pacientes portadores de neoplasia ou insuficiência cardíaca.⁽⁵⁾

BREVE HISTÓRICO DOS CUIDADOS PALIATIVOS

Os cuidados paliativos como área de atuação em medicina formalizaram-se no século XX. Contudo, práticas relacionadas ao manejo de pacientes em fases avançadas de enfermidades e nos cuidados dos últimos dias de vida são tão antigas quanto à própria medicina.

“*Hospice*”, termo usualmente empregado para o local onde pacientes em cuidados paliativos são internados, tem sua origem na era medieval no sentido de abrigo aos peregrinos. Já na Europa do século XVII, surgiram instituições de caridade com alas inteiras destinadas aos cuidados de pacientes com tuberculose e câncer; estabeleceu-se então o conceito primitivo que se remete ao “*hospice*” contemporâneo.⁽⁶⁾

Endereço para correspondência:

Ellen Pierre de Oliveira. Avenida Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44, CEP 05403-900, São Paulo, SP, Brasil.
Tel.: 55 11 2661-5034. E-mail: lenna772003@yahoo.com
Apoio financeiro: Nenhum.

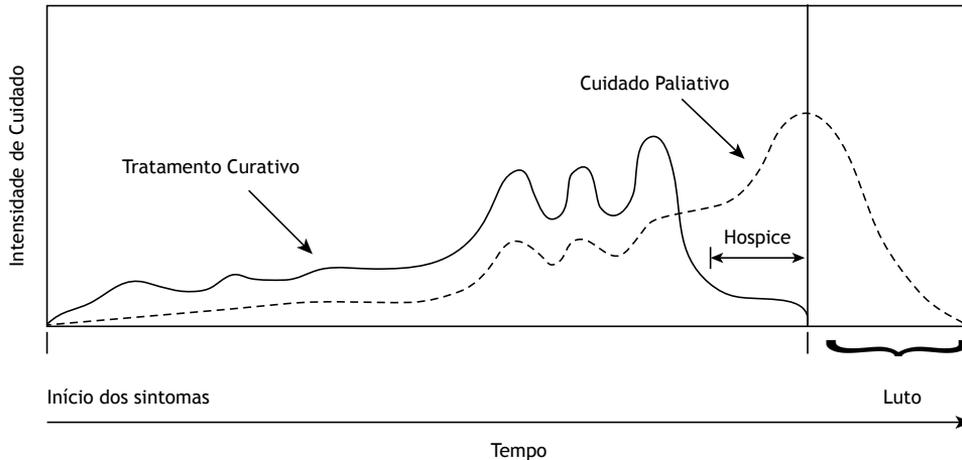


Figura 1. Evolução dos cuidados paliativos nas patologias crônicas. Adaptado de Lancken et al.⁽³⁾

No desenvolvimento da medicina paliativa, a Inglaterra possui um lugar de destaque na história. Desde o coquetel de Brompton (elixir à base de opioides, cocaína e clorpromazina) no final do século XIX ao uso regular de morfina oral em pacientes em fase final de vida no *St. Luke's Home*, os ingleses mostraram-se bastante preocupados em gerenciar, de alguma forma, o cuidado aos pacientes moribundos. Foi no *St. Luke's Home* que a enfermeira Cicely Saunders foi trabalhar em meados do século XX. Em 1967, ela fundou, em Londres, o *St. Christopher Hospice*, dando início ao que se chama hoje de Movimento *Hospice* Moderno.⁽⁷⁾

Em 1982, o Comitê de Câncer da OMS criou um grupo de trabalho para definir políticas que visassem o alívio da dor e os cuidados do tipo *hospice* para pacientes com câncer. Já em 1986, a OMS publicou sua primeira definição de cuidados paliativos, sendo revisada em 2002, para se tornar uma versão cujo objetivo é ampliar o conceito de cuidados paliativos e torná-los aplicáveis a todas as doenças. O primeiro país a reconhecer a medicina paliativa como especialidade médica foi a Inglaterra, em 1987, abrindo caminho para o reconhecimento dessa área em outros países.⁽⁸⁾

OBJETIVOS E DOMÍNIOS EM CUIDADOS PALIATIVOS

A partir da necessidade de normatização das práticas em cuidados paliativos, diversas diretrizes foram propostas. Uma das melhores estruturas encontra-se na quarta edição do *Clinical Practice Guidelines for Quality Palliative Care*. Destacam-se, naquele documento, os seguintes objetivos na programação do atendimento⁽²⁾:

- Proporcionar alívio da dor e de outros sintomas angustiantes;
- Cuidar da vida e olhar para a morte como um processo natural;
- Não acelerar ou adiar a morte;
- Integrar os aspectos psicológicos e espirituais no atendimento ao paciente;

- Oferecer apoio aos pacientes para que vivam o mais ativamente possível até a morte;
- Oferecer apoio à família na lida com o processo de adoecimento e de luto;
- Oferecer uma abordagem multiprofissional que atenda às necessidades dos pacientes e de suas famílias, incluindo o aconselhamento do luto;
- Melhorar a qualidade de vida e influenciar positivamente o curso da doença;
- Possibilitar melhor compreensão da doença e de complicações clínicas.

Paralelamente a esses objetivos, o consenso categorizou os cuidados paliativos em oito domínios, todos centrados no cuidado do paciente e de sua família (Quadro 1).⁽²⁾ Devido a sua extrema relevância, decidimos acrescentar a comunicação como um nono domínio, discorrendo sobre ela em um subitem.

COMUNICAÇÃO

Uma comunicação clara e objetiva é crucial no tratamento de uma doença limitante. Quando realizada de forma adequada, ela é capaz de aliviar o sofrimento e facilitar os cuidados de fim de vida.⁽⁹⁾ Um estudo desenvolvido pela Universidade do Texas, *MD Anderson Cancer Center* e *Toronto-Sunnybrook Regional Cancer Centre* formalizou um protocolo eficaz para a comunicação de más notícias em oncologia.⁽¹⁰⁾ Esse protocolo recebeu o nome de SPIKES, que é um acrônimo das seis etapas do protocolo (Figura 2). O protocolo SPIKES consiste em estudar o caso minuciosamente, avaliar o grau de percepção do paciente e de sua família, transmitir com linguagem simples e clara o prognóstico, ser empático durante a conversa, avaliar o que foi assimilado e traçar estratégias de cuidados.⁽¹⁰⁾

Um estudo envolvendo 115 pacientes com diagnósticos de neoplasia de pulmão, mama, próstata, linfoma e melanoma mostrou que o modelo SPIKES foi capaz de aumentar a comunicação empática, facilitando o planejamento dos cuidados e a comunicação de más notícias.⁽¹¹⁾

Quadro 1. Domínios dos cuidados paliativos.

Domínios	Breve descrição
Estrutura do cuidado	O cuidado é baseado em metas de atenção ao paciente/família, diagnóstico/prognóstico e incorporação de qualidade e segurança.
Aspectos físicos	Avaliação e tratamento multidimensional de sintomas físicos, como dor, dispneia, náuseas/vômitos, fadiga, constipação e definição de funcionalidade, ajustando-se a medicação.
Aspectos psicológicos	Avaliação das preocupações psicológicas e diagnósticos psiquiátricos, que incluem ansiedade, depressão, luto e seus respectivos tratamentos.
Aspectos sociais	Identificação e resolução de questões sociais que afligem o paciente e a família.
Aspectos espirituais, religiosos e existenciais	Avaliação da espiritualidade com o objetivo de lidar com preocupações espirituais durante toda a trajetória da doença. Esse domínio promove a exploração da esperança, do medo e do perdão.
Aspectos culturais	Avaliação cultural como fonte de resiliência. A competência linguística enfatiza a linguagem simples e a prestação de serviços com linguagem apropriada.
Cuidados de fins de vida	Controle e documentação dos sinais e sintomas do processo de morte. O foco é o planejamento antecipado de cuidados de fins de vida, com a discussão contínua dos objetivos dos cuidados.
Aspectos éticos e legais	Reconhecimento da complexidade das questões éticas e da importância de buscar apoio em conselhos de ética e em assessoria jurídica.
Comunicação	Comunicação empática, com linguagem clara e objetiva, respeitando a autonomia do paciente.

Adaptado de Narsavage et al.⁽²⁾

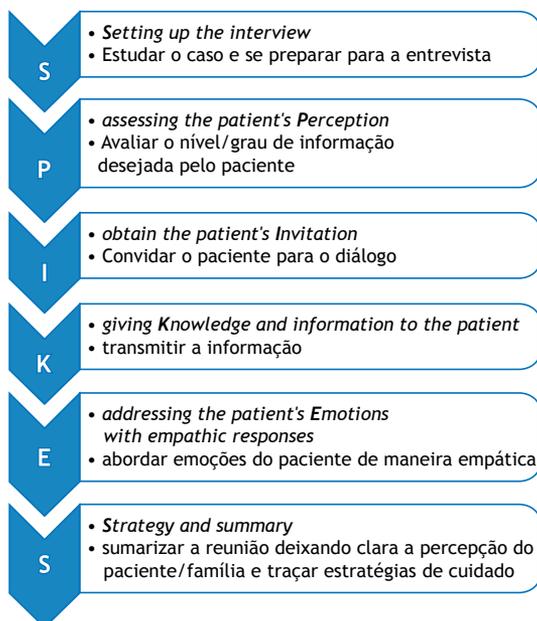


Figura 2. Protocolo SPIKES. Adaptado de Baile et al.⁽¹⁰⁾

CUIDADOS PALIATIVOS NAS DIFERENTES PATOLOGIAS PULMONARES

DPOC

Segundo a OMS, em 2016, a prevalência mundial da DPOC era de 251 milhões de casos. Agora, em 2020, ela será a terceira causa de morte no mundo.⁽¹²⁾

A evolução da DPOC é marcada pelo declínio clínico gradual da capacidade respiratória, dispneia progressiva e presença de exacerbações associadas ao aumento do risco de morte e à piora da qualidade de vida. Embora a probabilidade de falecer durante uma internação hospitalar por exacerbação tenha caído nos últimos anos, ela ainda é alta, variando de 23% a 80%.⁽¹³⁾

As diretrizes publicadas pela *American Thoracic Society/ European Respiratory Society* em 2015⁽¹⁴⁾ estabeleceram a importância e os benefícios da associação dos cuidados paliativos no manejo da DPOC. Embora essas diretrizes corroborem essa importância, um estudo realizado entre 2004 e 2015 mostrou que apenas um 1 em cada 5 pacientes com DPOC recebeu cuidados paliativos durante a fase final de vida no Reino Unido.⁽¹⁵⁾ A dificuldade em ter precisão no prognóstico seguramente é uma das dificuldades da implementação dos cuidados paliativos. Na literatura,⁽¹⁴⁾ alguns índices, como os escores **B**ody **m**ass **i**ndex, **a**irway **O**bst**r**uction, **D**yspnea e **E**xercise **c**apacity (BODE; índice de massa corporal, obstrução do fluxo aéreo, dispneia e capacidade de exercício) e **A**ge, **D**yspnea e **a**irflow **O**bst**r**uction (ADO, idade, dispneia e obstrução do fluxo aéreo) tentam avaliar a mortalidade. Contudo, esses índices ainda possuem baixa acurácia, principalmente por não incluírem outros fatores agravantes, como, por exemplo, a doença cardiovascular.⁽¹⁶⁾ Sendo assim, a integração precoce dos cuidados paliativos no cuidado desses pacientes tem se mostrado uma das melhores opções para o controle de sintomas e incremento na qualidade de vida, balanceando custos socioeconômicos e psicoafetivos.⁽¹⁷⁾

Doenças pulmonares intersticiais

As doenças pulmonares intersticiais (DPIs) são afecções heterogêneas, agrupadas em função de achados clínicos, radiológicos e funcionais. Nesse grupo de doenças situam-se, por exemplo, fibrose pulmonar idiopática (FPI), pneumonite de hipersensibilidade, sarcoidose, pneumonia intersticial não específica, doenças ocupacionais, pneumonia em organização e bronquiolites diversas.⁽¹⁸⁾ A DPI é associada ao aumento de sintomas como tosse, dispneia e fadiga, que levam à piora da qualidade de vida. Com a evolução da doença, esses sintomas intensificam-se e equiparam-se aos de pacientes com câncer de pulmão em estágio final.^(4,19,20)

Uma análise da qualidade de vida em pacientes com FPI avaliou o impacto na qualidade de vida por meio da aplicação de três questionários: *World Health Organization Quality of Life assessment instrument 100*, *Beck Depression Inventory* e *Bath Breathlessness Scale*.⁽²¹⁾ Ela revelou, nessa população, maior incidência de dor, fadiga, baixa autoestima, diminuição da mobilidade, maior dependência para atividades básicas de vida diária e maior dependência para o tratamento da própria doença, inclusive a administração de medicações.⁽²¹⁾

Os sintomas mais prevalentes nos pacientes com DPI são dispneia, fadiga, tosse, ansiedade e depressão. Uma revisão sistemática mostrou que 68-98% dos pacientes apresentavam dispneia, 59-94% apresentavam tosse, 25-65% apresentavam pirose, e 10-49% apresentavam depressão.⁽²²⁾ Essa revisão evidenciou ainda que os pacientes apresentavam maior prevalência de sintomas como distúrbio do sono, perda de peso, fadiga e anorexia.⁽²²⁾

Apesar da gravidade, esses pacientes têm ainda uma baixa compreensão da doença e de seu prognóstico. Em uma pesquisa realizada com pacientes com FPI e seus cuidadores, foi mencionado este relato: "Fiquei tão aliviado que o diagnóstico não era câncer de pulmão. Eu não tinha certeza o que era a fibrose pulmonar idiopática, mas achei que não poderia ser tão ruim quanto o câncer de pulmão".⁽²³⁾

Mesmo sendo uma doença com um prognóstico que se equipara ao de alguns cânceres de pulmão, o suporte com cuidados paliativos ainda é pouco indicado. Na Universidade de Pittsburgh,⁽²⁴⁾ um estudo realizado com 277 pacientes com FPI revelou que 57% faleceram em ambiente hospitalar e apenas 13,7% receberam cuidados de suporte por uma equipe especializada em cuidados paliativos. Dos pacientes que faleceram em ambiente hospitalar, 34,2% faleceram em UTI. Portanto, pacientes com DPI possuem um prognóstico reservado, especialmente nas descompensações agudas cujas causas são variadas: exposição a aeroalérgenos, infecção, progressão da doença, etc. Em geral, esses pacientes apresentam hipoxemia grave e muitas das vezes necessitam de suporte ventilatório. O uso de ventilação mecânica invasiva é questionável devido à mortalidade, que varia de 87,4% a 94,1% nessa condição.⁽²⁵⁾ Entretanto, o mesmo estudo mostrou que o uso de ventilação não invasiva (VNI) nas primeiras 24 h de internação foi capaz de reduzir a mortalidade em 30 dias. Dessa forma, o uso de VNI precoce está associada a menor taxa de intubação endotraqueal, redução de complicações, melhora da sobrevida e aumento do número de altas hospitalares.⁽²⁵⁾

Fibrose cística

A fibrose cística (FC) ou mucoviscidose é uma das doenças hereditárias consideradas graves, determinada por um padrão de herança autossômico recessivo. Afeta especialmente os pulmões e o pâncreas, num processo obstrutivo causado pelo aumento da viscosidade do muco. Nos pulmões, esse aumento na viscosidade

bloqueia as vias aéreas, propiciando a proliferação bacteriana (especialmente de *Pseudomonas* sp. e estafilococos), o que leva a infecção crônica, lesão pulmonar e óbito por disfunção respiratória.⁽²⁶⁾

Com a evolução da terapêutica, a sobrevida média de pacientes com FC passou de 14 anos, em 1969, para 40 anos, em 2013, transformando-a numa enfermidade crônica do adulto jovem. O impacto sobre as relações familiares e a lida com questões ligadas a escolhas futuras (profissão, vida afetiva, paternidade, maternidade e infertilidade) tem se tornado muito maior.⁽²⁷⁾

A deterioração lenta e prolongada da função pulmonar associada às disfuncionalidades do pâncreas (endócrinas e exócrinas) e do trato gastrointestinal leva aos principais sintomas enfrentados por esses pacientes: cefaleia, dor torácica, tosse crônica, dispneia e broncorreia. Esses pacientes despendem, em média, 108 minutos por dia com medicações orais, inalatórias e injetáveis.⁽²⁸⁾ Esse tempo vivido entre sintomas desconfortáveis e o uso de medicações para o controle dos sintomas causa um grande impacto na qualidade de vida.⁽²⁹⁾

Para avaliar esses pacientes foram desenvolvidos 16 escores de gravidade, cada qual inserido num momento histórico da compreensão científica da doença. São exemplos o escore de *Taussig* e a *Simplified Cystic Fibrosis Scale*, entre outros.⁽³⁰⁾ Apesar da gravidade evidenciada, poucos pacientes recebem cuidados paliativos no estágio final da doença.

Em 2009, um estudo realizado no Reino Unido⁽³¹⁾ avaliou 40 pacientes com FC que faleceram de insuficiência respiratória; 5 faleceram após transplante pulmonar. Em relação aos não transplantados, 16 (45,71%) foram acompanhados por um programa de cuidados paliativos, 6 (17,14%) não tiveram nenhum contato com cuidados paliativos, e 13 (37,14%) tiveram uma mudança abrupta de uma filosofia de cuidados curativos para cuidados paliativos exclusivos nos últimos dois dias de vida.⁽³¹⁾ Outro estudo mostrou que pacientes com FC em lista de transplante pulmonar estavam mais propensos a falecer em UTI sob ventilação invasiva e sem nenhuma discussão de cuidados de fim de vida.⁽²⁹⁾

Em virtude da pouca idade dessa população, há uma grande dificuldade em indicar cuidados paliativos para o controle de sintomas. Embora alguns centros já ofereçam esse serviço, ele permanece subutilizado devido à dificuldade de sua aceitação tanto pelo paciente como pela equipe assistente.⁽²⁹⁾

Hipertensão pulmonar

A hipertensão pulmonar (HP) é o resultado hemodinâmico comum a diversos processos e mecanismos que determinam o aumento dos níveis pressóricos no território vascular pulmonar, sobrecarga e falência ventricular direita, culminando em insuficiência cardíaca global.

Os sintomas da HP são inespecíficos e estão principalmente relacionados à disfunção progressiva do ventrículo direito. Esses geralmente são induzidos por

esforço e incluem falta de ar, fadiga, fraqueza, angina e síncope. A progressão da doença os intensifica, deixando o paciente dependente da ajuda de familiares nas atividades diárias básicas e impactando na qualidade de vida. Quando a HP é secundária à esclerose sistêmica, hepatopatia ou doenças cardíacas congênitas, esse impacto na qualidade de vida é ainda maior.⁽³²⁾

Pacientes com pior classe funcional (*New York Heart Association*) e capacidade cardíaca reduzida para exercícios geralmente possuem um risco aumentado para depressão. Além disso, o diagnóstico de HP per se cria uma frustração psicológica e emocional grande que se revela através de sentimentos de baixa autoestima e inutilidade.⁽³³⁾

Até o momento, não há consenso quanto a um escore definitivo para prever a mortalidade em HP. Porém, algumas tentativas têm sido feitas nesse sentido. O *Registry to Evaluate Early and Long-term PAH Disease*⁽³⁴⁾ utilizou um escore que combinava dados clínicos, demográficos, classe funcional, sinais vitais, teste de caminhada de seis minutos, dosagem de *brain natriuretic peptide* (BNP, peptídeo natriurético do tipo B), ecocardiograma, prova de função pulmonar e dados de cateterismo cardíaco direito. Ele revelou que, em 7 anos após o diagnóstico, 50% dos pacientes haviam falecido. Além disso, evidenciou-se que a alta morbidade relacionada a essa doença afeta profundamente a qualidade de vida desses pacientes.⁽³⁴⁾ Pacientes com síncope, índice cardíaco < 2 L/min/m², BNP > 300 ng/L e saturação venosa mista de oxigênio < 60%, mesmo com terapêutica otimizada, possuem um risco de morte maior que 10% em 1 ano.⁽³²⁾

O tratamento na HP pode ser dividido em medidas invasivas e não invasivas. As modalidades invasivas incluem a atresseptostomia, a assistência ventricular direita e a denervação da artéria pulmonar. Dentre as modalidades não invasivas, as terapias farmacológicas específicas são o principal tratamento; embora não sejam curativas, melhoram a qualidade de vida e retardam a progressão da doença. Além disso, o esclarecimento sobre a doença e a formação de grupos com o objetivo de oferecer suporte psicológico e espiritual se destacam.⁽³⁵⁻³⁷⁾

MANEJO DE SINTOMAS EM PACIENTES PORTADORES DE DOENÇAS RESPIRATÓRIAS

Em geral, os principais sintomas enfrentados por pacientes com pneumopatias são dispneia, tosse, fadiga, caquexia, hemoptise, dor física e sintomas psicológicos, como depressão e ansiedade.⁽³⁾ A seguir, discutiremos brevemente a terapêutica para cada sintoma.

Dispneia

Além de diretamente correlacionada à progressão da insuficiência respiratória, a dispneia surge também da interação de outros fatores físicos (caquexia, astenia muscular), psíquicos (ansiedade/depressão) e socioambientais.⁽³⁸⁾

Quadro 2. Escala de dispneia do *Medical Research Council*.

Grau	Descrição
0	Sem dispneia, a não ser durante exercícios extenuantes
1	Dispneia para correr no plano ou subir uma inclinação leve
2	Caminha mais lentamente ou tem que interromper a caminhada para recuperar o fôlego
3	Para de caminhar após 100 metros
4	Dispneia para pequenos movimentos, como vestir-se ou despir-se

Adaptado de Papiris et al.⁽⁴¹⁾

A abordagem da dispneia deve incluir uma avaliação objetiva por meio de escalas, como a escala de dispneia do *Medical Research Council* (Quadro 2), que estabelece níveis de intensidade de exercícios que a desencadeiam, o *Baseline Dyspnea Index* e o *Chronic Respiratory Questionnaire*.⁽³⁹⁻⁴²⁾

O manejo inicial está no controle da causa de base. A otimização do uso de broncodilatadores, o controle do derrame pleural, a otimização volêmica e o uso de oxigenoterapia serão sempre prioritários, caso indicados. Destacam-se ainda a reabilitação e a VNI para a redução da percepção de dispneia. Medidas comportamentais, como colocar utensílios e equipamentos na altura do quadril e evitar carregar objetos, servem como poupadores de energia e reduzem a sensação de dispneia.⁽⁴³⁾

Após essas medidas, se a dispneia persistir ao repouso e impossibilitar o paciente de realizar atividades de esforços mínimos, como escovar os dentes, poderá ser associado um opioide, sendo a morfina a droga de escolha. A dose inicial de morfina é variável, podendo iniciar-se com 5 mg v.o. a cada 4 h em pacientes sem insuficiência renal (em idosos usar essa dose com cautela e reduzir conforme efeitos colaterais). A morfina atinge seu nível sérico máximo em menos de 1 h, possui meia-vida de 2-3 h e tempo de duração do efeito de 4 h. Devido à progressão da doença ou à tolerância à medicação, doses maiores poderão ser necessárias. A dose, então, poderá ser aumentada em 25% em relação à dose basal, sempre se observando e evitando os efeitos colaterais graves, como bradipneia e rebaixamento do nível de consciência.⁽⁴⁴⁾

O uso prolongado de opioides está associado a quadros clínicos como os transtornos do uso de opioides classificados no *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 5ª edição.⁽⁴⁵⁾ Esses distúrbios são manifestados pela dificuldade de controle de uso, tolerância e dependência física. Além disso, o uso de opioides pode cursar com alterações cardiovasculares e respiratórias, assim como o risco de overdose e óbito. Para evitar essas complicações o *Centers for Disease Control and Prevention* desenvolveu essas recomendações⁽⁴⁵⁾:

- Estabelecer metas de controle de dor ou de dispneia e descontinuação do uso da medicação caso não sejam atingidas;

- Explicar ao paciente os riscos e benefícios do uso do opioide;
- O uso inicial deverá ser realizado com opioide de liberação rápida e a menor dose efetiva;
- Após a introdução do opioide, os retornos sempre serão semanais para avaliar os efeitos colaterais e especificar a melhor dose.

Os efeitos colaterais mais frequentes do uso de morfina são prurido, sonolência e obstipação. No caso da obstipação, recomenda-se que sejam iniciados concomitantemente laxativos estimulantes à noite e laxativos osmóticos durante o dia. Dentre os laxativos estimulantes, destacam-se bisacodil, 5-10 mg v.o.; picossulfato, 5-10 mg v.o.; e sene (*Cassia angustifolia* e *C. acutifolia*) 5-10 mg v.o. Já os laxativos osmóticos mais utilizados são a lactulose até 50 mL ao dia ou o polietilenoglicol até 14 g ao dia.⁽⁴⁶⁾

O manejo da dispneia deve incluir também o manejo de crises agudas de dispneia. Essas crises são mais comuns na fase terminal, e o preparo dos familiares em reconhecê-las pode ajudar no seu controle. O acrônimo do inglês COMFORT pode ser usado no controle de crise: Chamar ajuda; Observar e tratar possíveis causas; Mediar conforme prescrição médica; Fan (do inglês "ventilador"), ou seja, usar ventilador na face; Oxigenoterapia, se houver indicação; Relaxamento; e Timing, avaliar a resposta a cada uma dessas intervenções.⁽⁴⁷⁾ A Figura 3 ilustra, de maneira esquemática, o tratamento da dispneia em pneumopatas crônicos.

Outras instâncias e estratégias no tratamento da dispneia

Sintomas psicológicos

A ansiedade pode agravar a falta de ar, e alguns pacientes podem apresentar crises de pânico concomitantes a uma crise de dispneia. Dessa forma, sintomas de ansiedade devem ser ativamente investigados e tratados desde o primeiro contato com

o paciente, oferecendo-lhe suporte medicamentoso e psicoterápico quando necessário.⁽⁴⁸⁾

Inibidores seletivos da recaptação de serotonina poderão ser utilizados como terapêutica em pacientes com crises de dispneia associadas às crises de ansiedade ou de pânico. Esses inibidores têm efeito direto no centro cerebral que controla a percepção da dispneia, podendo ser utilizados como medicação adjuvante; um exemplo é a sertralina (dose inicial de 12,5-25,0 mg/dia, que poderá ser ajustada até uma dose de 50 mg/dia). O uso prolongado de benzodiazepínicos ainda não está muito claro na literatura, e mais estudos deverão ser realizados para avaliar sua segurança e eficácia.^(48,49)

Os sintomas psicossociais surgem no momento do diagnóstico e podem aumentar em períodos de exacerbações e no estágio de fim de vida. O planejamento dos cuidados é fundamental para o controle de sintomas como depressão e ansiedade. A comunicação entre a equipe de cuidados e o binômio paciente/família deve ser clara, facilitando, assim, o entendimento das opções de tratamento. O entendimento de questões espirituais e seu sofrimento deve ser amplamente procurado, e o suporte deverá ser implementado a fim de ajudar a aliviar o desconforto psíquico.⁽⁵⁰⁾

Oxigenoterapia suplementar

O uso de oxigênio suplementar é indicado para pacientes hipoxêmicos ($SpO_2 < 92\%$) a fim de aliviar sintomas e melhorar a qualidade de vida. Não há, porém, evidência robusta de benefícios em pacientes não hipoxêmicos. Dessa forma, a resposta a sua introdução deve ser avaliada em relação à melhora dos sintomas e não em desfechos de longo prazo.⁽⁵¹⁾

VNI

A VNI pode ser usada de maneira criteriosa, desde que alivie a dispneia e traga conforto para o paciente. Isso aumenta o tempo junto aos familiares e, muitas vezes, permite a realização de despedidas. Nos casos em que as diretrizes avançadas de suporte de vida não foram definidas previamente, a VNI pode proporcionar o tempo para o conhecimento do diagnóstico e a definição do prognóstico, prezando pelos cuidados proporcionais e evitando-se medidas invasivas que possam se configurar fúteis ou mesmo levar a distanásia.⁽⁵²⁾ Há algumas situações em que a VNI não deverá ser utilizada, como nas deformidades faciais ou lesões de pele que impeçam o ajuste da interface facial confortavelmente e rebaixamento do nível de consciência.⁽⁵³⁾

Caquexia

A caquexia pode ser causada por alteração do hábito intestinal, distúrbios endócrino-metabólicos, má absorção, alteração do sono e distúrbios psicológicos. Esses fatores devem ser ativamente interrogados e tratados. Após o controle dos fatores de risco, deverão ser realizados o aconselhamento nutricional, adaptação

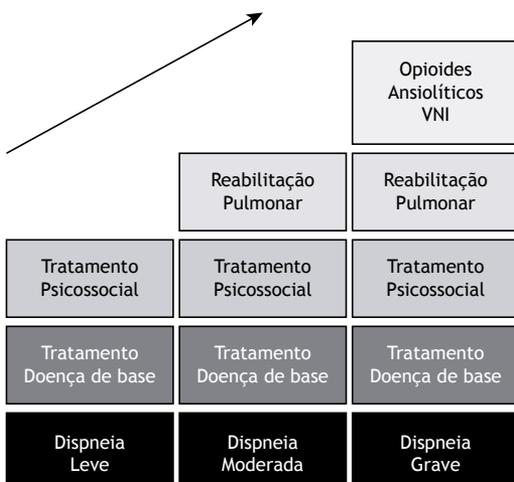


Figura 3. Tratamento da dispneia. VNI: ventilação não invasiva.

da dieta, suplementação nutricional e hidratação adequada.⁽⁵⁴⁾

A nutrição paliativa deve ser implantada de acordo com a fase de palição. No estágio inicial, as calorias, proteínas e nutrientes deverão ser ofertadas por via oral, priorizando a qualidade de vida. A restrição de alimentos e nutrientes deverá ser evitada. No estágio final o suporte psicossocial deverá ser intensificado para o binômio paciente-família a fim de reduzir desconfortos.

A nutrição por sonda enteral ou via parenteral deverá ser considerada para reduzir conflitos familiares causados pela baixa ingestão; porém, possuem riscos de complicação, como infecção e alterações do hábito intestinal. A sonda enteral poderá ser usada no estágio inicial quando o tratamento modificador da doença prepondera em relação aos cuidados paliativos; quando essa relação se inverte, o uso de sonda enteral já não é mais aconselhável. O monitoramento do status nutricional e a avaliação do peso deverão ser evitados no estágio final de vida a fim de minimizar desconfortos para o paciente e família.⁽⁵⁵⁾

Hemoptise

A hemoptise é comum em pacientes com neoplasia pulmonar, bronquiectasias e portadores de cavitações pulmonares. O tratamento prioritariamente direciona-se à causa base: antibioticoterapia nos casos de exacerbação infecciosa e quimioterapia e radioterapia paliativas nas neoplasias pulmonares.

Nas situações de urgência destacam-se as seguintes opções terapêuticas:

- nebulização com ácido tranexânico, 500 mg diluído em 5 mL de solução fisiológica 0,9% e administrada 3 vezes ao dia por 5 dias.^(56,57)
- técnicas broncoscópicas com instilação de solução salina gelada e adrenalina.⁽⁵⁸⁾
- embolização arterial brônquica, cuja taxa de sucesso varia de 70-100%; indicada, principalmente, quando a cirurgia convencional é proibitiva devido ao estágio avançado da doença.⁽⁵⁹⁾

Em casos irreversíveis, o uso de lençóis e roupas com cores escuras podem aliviar o desconforto sentido pelo paciente.⁽⁵⁹⁾

Tosse

A tosse apresenta alta prevalência em pacientes com patologias pulmonares, principalmente no estágio final de vida. Pode acometer mais de 65% dos pacientes com neoplasia pulmonar e 70% dos pacientes com DPOC.⁽⁶⁰⁾ Apesar de ser um reflexo natural, pode comprometer significativamente a qualidade de vida, além de gerar complicações como dor muscular, fratura de arcos costais, incontinência urinária, astenia e distúrbios do sono.

Antes de paliar a tosse, deve se realizar uma história clínica com o objetivo de procurar suas principais causas, como efeito adverso de medicação, rinossinusite, infecções respiratórias, patologias pulmonares, asma, DPOC e refluxo gastroesofágico.⁽⁶¹⁾ Após essa etapa,

se a tosse persistir, poderão ser usados opioides fracos em baixa dose, como codeína (30 mg v.o. a cada 6 h), antitussígenos, como a levodropropizina (60 mg v.o. 3 vezes ao dia) e anticolinérgicos, como brometo de ipratrópio inalatório.⁽⁶²⁾ Caso o paciente já esteja em uso de morfina, a dose basal poderá ser aumentada em 25% para se obter o controle da tosse. Pacientes com FPI podem ter redução da tosse com o uso de talidomida (100 mg v.o. 1 vez ao dia), embora, no Brasil, essa medicação não esteja liberada para uso.⁽⁶³⁾

A gabapentina e a pregabalina, análogos do GABA, também poderão ser utilizadas no controle da tosse crônica. Embora não usualmente prescritas para esse fim, há estudos que mostram benefícios no manejo da tosse. A dose inicial da gabapentina é 300 mg/dia v.o. (até 900 mg/dia dividida em 2-3 tomadas); a pregabalina tem dose inicial de 75 mg/dia v.o. (até 300 mg/dia dividida em duas tomadas).⁽⁶⁴⁾

Broncorreia

A broncorreia é a produção de mais de 100 mL de secreção pulmonar por dia. O muco é responsável pela hidratação do aparelho respiratório e contém fatores de defesa contra vários patógenos. Já o muco não clareado leva à obstrução das vias aéreas e aumenta o risco de infecção.

As principais abordagens farmacológicas incluem inalação com brometo de ipratrópio, uso de anticolinérgicos, colírio de atropina 1% (sublingual 1-2 gotas, 3-4 vezes ao dia), corticosteroides e antibioticoterapia em casos extremos.⁽⁶⁵⁾

Dor

A *International Association for the Study of Pain*⁽⁶⁶⁾ define "dor" como uma sensação sensorio-emocional desagradável, decorrente de uma lesão tecidual ou de potencial efeito lesivo ao tecido, estando presente em mais de 50% dos pacientes com doença avançada. O conceito de "dor total", contudo, vai além do físico e engloba fatores psicossociais, espirituais e familiares que podem contribuir para a persistência desse sintoma.⁽⁶⁶⁾

É fundamental no tratamento da dor a diferenciação entre dor neuropática e nociceptiva. A dor neuropática pode ser referida como sensação de choque, prurido, alteração da tonalidade da pele ou sensibilidade; ela é ocasionada por uma lesão do sistema nervoso. Em pacientes com neoplasia pulmonar, a dor pode ocorrer por infiltração óssea tumoral, após radioterapia, por toxicidade da quimioterapia ou por lesão de nervo durante o procedimento cirúrgico.⁽⁶⁷⁾ O tratamento da dor neuropática se inicia com o estabelecimento do diagnóstico e o controle de fatores causais, como, por exemplo, aliviar uma compressão nervosa radicular e retirar medicações desencadeantes. O tratamento farmacológico inclui o uso de antidepressivos, ligantes do canal de cálcio (gabapentina e pregabalina) ou lidocaína tópica.

Em relação à dor nociceptiva, cuja origem provém da ativação dos receptores nociceptivos teciduais, ela é mais bem localizada e do tipo latejante ou em

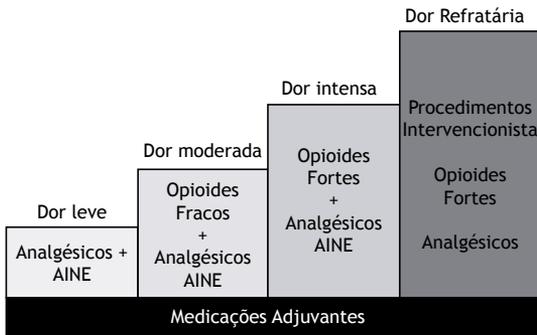


Figura 4. Escada do manejo da dor. AINE: anti-inflamatório não esteroidal. Adaptado de Riley et al.⁽⁶⁶⁾

cólica. O tratamento deve ser guiado pela escada da dor descrita pela OMS.⁽⁶⁸⁾ Inicia-se com analgésicos simples, escalonados a posteriori para opioides fracos e, por último, para opioides fortes, como morfina e metadona (Figura 4).⁽⁶⁸⁾ O Quadro 3 resume o manejo de todos os sintomas citados no texto.

QUESTÕES ÉTICAS

Questões éticas podem surgir ao longo do processo de definição dos cuidados a serem adotados em pacientes com expectativa de vida limitada. Muitas vezes, tais questões são acompanhadas de conflitos

Quadro 3. Tratamento de sintomas no paciente com pneumopatia em cuidados paliativos.

Dispneia
Abordagem psicológica Tratamento específico da doença Medidas comportamentais Morfina 5 mg v.o. 4/4 h (idosos e IRC: iniciar com ¼ da dose) Estratégia COMFORT Oxigenoterapia para pacientes hipoxêmicos Ventilação não invasiva
Tosse
Investigação e tratamento de refluxo gastroesofágico, sinusite, asma e DPOC Codeína 30 mg v.o 6/6 h Levodropropizina 60 mg v.o 8/8 h Inalação com brometo de ipratrópio Gabapentina 300 mg/dia até 900 mg/dia (dividida em 3 doses) Pregabalina 75 mg/dia até 300 mg/dia (dividida em 2 doses)
Broncorreia
Inalação com brometo de ipratrópio Colírio de atropina 1% em solução salina, 1-2 gotas 8/8 h Corticosteroide Antibiótico em caso de exacerbação infecciosa
Dor
Analgesicos simples: dipirona e paracetamol Tramadol 50 mg v.o 8/8 h Morfina 5 mg v.o 4/4 h (idosos e IRC: iniciar com ¼ da dose) Dor neuropática: iniciar gabapentina ou pregabalina
Hemoptise
Bronquiectasia + alteração estrutural pulmonar: iniciar antibioticoterapia Neoplasia pulmonar: avaliar radioterapia hemostática/quimioterapia Inalação com ácido tranexânico 500 mg em 5 ml de soro fisiológico 0,9%, 8/8 h Broncoscopia Embolização arterial brônquica Casos irreversíveis: usar lençóis e roupas azuis escuras
Crise de ansiedade
Investigação de sintomas de ansiedade Sertralina 25-50 mg/dia v.o Benzodiazepínicos: evidência fraca Abordagem de sofrimentos psicossociais
Caquexia
Avaliação nutricional Investigação e tratamento de alteração metabólica, do sono e do hábito intestinal Oferta preferencial de alimentos v.o Vias artificiais de nutrição em situações especiais

IRC: insuficiência renal crônica; e COMFORT: Chamar ajuda; Observar e tratar possíveis causas; Mediar conforme prescrição médica; **F**an (do inglês "ventilador"), ou seja, usar ventilador na face; **O**xigenoterapia se houver indicação; **R**elaxamento; e **T**iming, avaliar a resposta a cada uma dessas intervenções.⁽⁴⁷⁾

entre as equipes assistenciais, pacientes e familiares sobre quais cuidados seriam apropriados.

Nas últimas décadas, a medicina se encontra num processo de transição de uma atitude paternalista, centrada quase exclusivamente na vontade do médico, para uma medicina em que a autonomia do paciente ganha cada vez mais espaço no planejamento dos cuidados.⁽⁶⁹⁾ Essa ação denomina-se “decisão compartilhada”, isto é, há uma troca de informações, desejos e valores de vida entre a equipe de saúde, pacientes e seus familiares; a partir dela, os objetivos do cuidado são definidos. Essa troca é, portanto, um fator determinante para se alcançar o melhor resultado na assistência.

Por exemplo, no estado de São Paulo, de acordo com a lei “Mário Covas”,⁽⁷⁰⁾ o paciente tem a autonomia e o direito de recusar tratamentos dolorosos ou extraordinários para tentar prolongar a vida; já a resolução 1805/6 do Conselho Federal de Medicina,⁽⁷¹⁾ apesar de não ter força de lei, diz que, em fase terminal de enfermidades graves e incuráveis, é permitido ao médico limitar ou suspender tratamentos que prolonguem a vida do paciente, sempre respeitada a vontade do paciente ou de seu representante legal. Acreditamos que o compartilhamento das decisões a partir do esclarecimento e acolhimento de pacientes e familiares é o que de fato levará a um cuidado mais próximo do ideal, assim como a um distanciamento progressivo da realidade de distanásia vivenciada diariamente nas UTIs e enfermarias de nosso país.

BARREIRAS PARA OS CUIDADOS PALIATIVOS

A principal barreira para a implantação dos cuidados paliativos é o desconforto por parte da equipe assistencial em realizar discussões francas sobre os cuidados de fins de vida com seus pacientes. Isso ocorre principalmente devido ao prognóstico incerto de curto prazo que muitos pacientes com doenças pulmonares avançadas apresentam.⁽⁷²⁾ Outras barreiras identificadas são ainda o baixo número de profissionais de saúde com formação em cuidados paliativos e as questões etnoculturais e éticas que envolvem esses cuidados.⁽⁵⁾

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os cuidados paliativos cresceram muito nos últimos anos. Aprender a cuidar de pacientes com dor, dispneia e com sofrimento espiritual e social causado por doenças pulmonares, não só na fase final de vida, impacta imensamente a experiência da doença e de seu cuidado. Quando esse aprendizado se traduz em atenção adequada, há quase sempre menor estresse físico e sentimental, especialmente nas últimas horas de vida. Assim, lutos mais apropriados se desenvolvem. Todos esses aspectos podem inclusive facilitar as transferências para os *hospices* nos casos indicados.

Dada a tendência ainda estabelecida de se realizarem cuidados invasivos agressivos em pacientes em fase final de vida, a introdução oportuna dos cuidados paliativos pode melhorar a qualidade de vida, reduzindo sofrimentos e custos sociais onerosos e desnecessários, levando, enfim, a um cuidado mais humanizado.

REFERÊNCIAS

- World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization; [cited 2019 Jul 1]. Cancer. WHO Definition of Palliative Care. [about 2 screens]. Available from: <https://www.who.int/cancer/palliative/definition/en/>
- Narsavage GL, Chen YJ, Korn B, Elk R. The potential of palliative care for patients with respiratory diseases. *Breathe* (Sheff). 2017;13(4):278-289. <https://doi.org/10.1183/20734735.014217>
- Lanken PN, Terry PB, Delisser HM, Fahy BF, Hansen-Flaschen J, Heffner JE, et al. An official American Thoracic Society clinical policy statement: palliative care for patients with respiratory diseases and critical illnesses. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177(8):912-927. <https://doi.org/10.1164/rccm.200605-587ST>
- Kreuter M, Bendstrup E, Russell AM, Bajwah S, Lindell K, Adir Y, et al. Palliative care in interstitial lung disease: living well. *Lancet Respir Med*. 2017;5(12):968-980. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(17\)30383-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(17)30383-1)
- Kelley AS, Morrison RS. Palliative Care for the Seriously Ill. *N Engl J Med*. 2015;373(8):747-755. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1404684>
- del Rio MI, Palma A. Cuidados Paliativos: Historia y desarrollo. *Boletín Escuela de Medicina UC, Pontificia Universidad Católica de Chile*. 2007;32(1):16-22.
- Pessini L. Cuidados paliativos: alguns aspectos conceituais, biográficos e éticos. *Prat Hosp* 2005;41(8):107-112.
- Maciel MGS. A terminalidade da vida e os cuidados paliativos no Brasil: considerações e perspectivas. *Prat Hosp*. 2006;47(8):46-49.
- Isaacson MJ, Minton ME. End-of-Life Communication: Nurses Cocreating the Closing Composition With Patients and Families. *ANS Adv Nurs Sci*. 2018;41(1):2-17. <https://doi.org/10.1097/ANS.000000000000186>
- Baile WF, Buckman R, Lenzi R, Glober G, Beale EA, Kudelka AP. SPIKES-A six-step protocol for delivering bad news: application to the patient with cancer. *Oncologist*. 2000;5(4):302-311. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.5-4-302>
- Back AL, Arnold RM, Baile WF, Fryer-Edwards KA, Alexander SC, Barley GE, et al. Efficacy of communication skills training for giving bad news and discussing transitions to palliative care. *Arch Intern Med*. 2007;167(5):453-460. <https://doi.org/10.1001/archinte.167.5.453>
- Murray CJ, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 1997;349(9061):1269-1276. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)07493-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(96)07493-4)
- Groenewegen KH, Schols AM, Wouters EF. Mortality and mortality-related factors after hospitalization for acute exacerbation of COPD. *Chest*. 2003;124(2):459-467. <https://doi.org/10.1378/chest.124.2.459>
- Celli BR, Decramer M, Wedzicha JA, Wilson KC, Agustí A, Criner GJ, et al. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Research questions in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191(7):e4-e27. [doi:10.1164/rccm.201501-0044ST](https://doi.org/10.1164/rccm.201501-0044ST)
- Bloom CI, Slaich B, Morales DR, Smeeth L, Stone P, Quint JK. Low uptake of palliative care for COPD patients within primary care in the UK. *Eur Respir J*. 2018;51(2):1701879. <https://doi.org/10.1183/13993003.01879-2017>
- Maddocks M, Lovell N, Booth S, Man W, Higginson IJ. Palliative care and management of troublesome symptoms for people with chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet*. 2017;390(10098):988-1002. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32127-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32127-X)
- Farquhar MC, Prevost AT, McCrone P, Brafman-Price B, Bentley A, Higginson IJ, et al. The clinical and cost effectiveness of a Breathlessness Intervention Service for patients with advanced non-malignant disease and their informal carers: mixed findings of

- a mixed method randomised controlled trial. *Trials*. 2016;17:185. <https://doi.org/10.1186/s13063-016-1304-6>
18. Diretrizes de Doenças Pulmonares Intersticiais da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. *J Bras Pneumol*. 2012;38(Suppl 2):S1-S133.
 19. 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. <https://doi.org/10.1164/rccm.2009-040GL>
 20. Matsunuma R, Takato H, Takeda Y, Watanabe S, Waseda Y, Murakami S, et al. Patients with End-stage Interstitial Lung Disease may have More Problems with Dyspnea than End-stage Lung Cancer Patients. *Indian J Palliat Care*. 2016;22(3):282-287. <https://doi.org/10.4103/0973-1075.185035>
 21. De Vries J, Kessels BL, Drent M. Quality of life of idiopathic pulmonary fibrosis patients. *Eur Respir J*. 2001;17(5):954-961. <https://doi.org/10.1183/09031936.01.17509540>
 22. Garibaldi BT, Danoff SK. Symptom-based management of the idiopathic interstitial pneumonia. *Respirology*. 2016;21(8):1357-1365. <https://doi.org/10.1111/resp.12649>
 23. Lindell KO, Kavalieratos D, Gibson KF, Tycon L, Rosenzweig M. The palliative care needs of patients with idiopathic pulmonary fibrosis: A qualitative study of patients and family caregivers. *Heart Lung*. 2017;46(1):24-29. <https://doi.org/10.1016/j.hrtlung.2016.10.002>
 24. Lindell KO, Liang Z, Hoffman LA, Rosenzweig MQ, Saul MI, Pilewski JM, et al. Palliative care and location of death in decedents with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2015;147(2):423-429. <https://doi.org/10.1378/chest.14-1127>
 25. Yokoyama T, Tsumhima K, Yamamoto H, Koizumi T, Kubo K. Potential benefits of early continuous positive pressure ventilation in patients with rapidly progressive interstitial pneumonia. *Respirology*. 2012;17(2):315-321. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2011.02051.x>
 26. Castellani C, Duff AJA, Bell SC, Heijerman HGM, Munck A, Ratjen F, et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J Cyst Fibros*. 2018;17(2):153-178. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2018.02.006>
 27. Chen E, Killeen KM, Peterson SJ, Saulitis AK, Balk RA. Evaluation of Pain, Dyspnea, and Goals of Care Among Adults With Cystic Fibrosis: A Comprehensive Palliative Care Survey. *Am J Hosp Palliat Care*. 2017;34(4):347-352. <https://doi.org/10.1177/1049909116629135>
 28. McGuffie K, Sellers DE, Sawicki GS, Robinson WM. Self-reported involvement of family members in the care of adults with CF. *J Cyst Fibros*. 2008;7(2):95-101. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2007.06.002>
 29. Robinson WM. Palliative and end-of-life care in cystic fibrosis: what we know and what we need to know. *Curr Opin Pulm Med*. 2009;15(6):621-625. <https://doi.org/10.1097/MCP.0b013e3283304c29>
 30. Santos CI, Ribeiro JD, Ribeiro AF, Hessel G. Critical analysis of scoring systems used in the assessment of Cystic Fibrosis severity: state of the art. *J Bras Pneumol*. 2004;30(3):286-298. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132004000300016>
 31. Bourke SJ, Doe SJ, Gascoigne AD, Heslop K, Fields M, Reynolds D, et al. An integrated model of provision of palliative care to patients with cystic fibrosis. *Palliat Med*. 2009;23(6):512-517. <https://doi.org/10.1177/0269216309106312>
 32. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2016;37(1):67-119. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv317>
 33. Fenstad ER, Shanafelt TD, Sloan JA, Novotny PJ, Durst LA, Frantz RP, et al. Physician attitudes toward palliative care for patients with pulmonary arterial hypertension: results of a cross-sectional survey. *Pulm Circ*. 2014;4(3):504-510. <https://doi.org/10.1086/677365>
 34. Taichman DB, Shin J, Hud L, Archer-Chicko C, Kaplan S, Sager JS, et al. Health-related quality of life in patients with pulmonary arterial hypertension. *Respir Res*. 2005;6(1):92. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-6-92>
 35. Sandoval J, Gaspar J, Peña H, Santos LE, Córdova J, del Valle K, et al. Effect of atrial septostomy on the survival of patients with severe pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2011;38(6):1343-1348. <https://doi.org/10.1183/09031936.00072210>
 36. Punnoose L, Burkhoff D, Rich S, Horn EM. Right ventricular assist device in end-stage pulmonary arterial hypertension: insights from a computational model of the cardiovascular system. *Prog Cardiovasc Dis*. 2012;55(2):234-243.e2. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2012.07.008>
 37. Chen SL, Zhang FF, Xu J, Xie DJ, Zhou L, Nguyen T, et al. Pulmonary artery denervation to treat pulmonary arterial hypertension: the single-center, prospective, first-in-man PADN-1 study (first-in-man pulmonary artery denervation for treatment of pulmonary artery hypertension). *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(12):1092-1100. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.05.075>
 38. Cachia E, Ahmedzai SH. Breathlessness in cancer patients. *Eur J Cancer*. 2008;44(8):1116-1123. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2008.03.004>
 39. Ambrosino N, Scano G. Dyspnoea and its measurement. *Breathe*. 2004;1:100-107. <https://doi.org/10.1183/18106838.0102.100>
 40. Mahler DA, Weinberg DH, Wells CK, Feinstein AR. The measurement of dyspnea. Contents, interobserver agreement, and physiologic correlates of two new clinical indexes. *Chest*. 1984;85(6):751-758. <https://doi.org/10.1378/chest.85.6.751>
 41. Papiiris SA, Daniil ZD, Malagari K, Kapotsis GE, Sotiropoulou C, Milic-Emili J, et al. The Medical Research Council dyspnea scale in the estimation of disease severity in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med*. 2005;99(6):755-761. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2004.10.018>
 42. Wijkstra PJ, TenVergert EM, Van Altena R, Otten V, Postma DS, Kraan J, et al. Reliability and validity of the chronic respiratory questionnaire (CRQ). *Thorax*. 1994;49(5):465-467. <https://doi.org/10.1136/thx.49.5.465>
 43. Parshall MB, Schwartzstein RM, Adams L, Banzett RB, Manning HL, Bourbeau J, et al. An official American Thoracic Society statement: update on the mechanisms, assessment, and management of dyspnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185(4):435-452. <https://doi.org/10.1164/rccm.201111-2042ST>
 44. Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, Bennett MI, Brunelli C, Cherny N, et al. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. *Lancet Oncol*. 2012;13(2):e58-e68. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70040-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70040-2)
 45. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: 5th edition*. Arlington: American Psychiatric Association; 2013.
 46. Kraychete DC, Garcia JBS, Siqueira JTT. Recommendations for the use of opioids in Brazil: Part IV. Adverse opioid effects *Rev Dor*. 2014;15(3):215-223. <https://doi.org/10.5935/1806-0013.20140047>
 47. Rocker GM, Simpson AC, Horton R. Palliative Care in Advanced Lung Disease: The Challenge of Integrating Palliation Into Everyday Care. *Chest*. 2015;148(3):801-809. <https://doi.org/10.1378/chest.14-2593>
 48. Kamal AH, Maguire JM, Wheeler JL, Currow DC, Abernethy AP. Dyspnea review for the palliative care professional: treatment goals and therapeutic options. *J Palliat Med*. 2012;15(1):106-114. <https://doi.org/10.1089/jpm.2011.0110>
 49. Bandelow B, Sher L, Bunevicius R, Hollander E, Kasper S, Zohar J, et al. Guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders, obsessive-compulsive disorder and posttraumatic stress disorder in primary care [published correction appears in *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2012 Sep;16(3):242] [published correction appears in *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2013 Feb;17(1):76]. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2012;16(2):77-84. <https://doi.org/10.3109/13651501.2012.667114>
 50. Gomes B, Calanzani N, Curiale V, McCrone P, Higginson IJ. Effectiveness and cost-effectiveness of home palliative care services for adults with advanced illness and their caregivers. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(6):CD007760. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007760.pub2>
 51. Seamark DA, Seamark CJ, Halpin DM. Palliative care in chronic obstructive pulmonary disease: a review for clinicians. *J R Soc Med*. 2007;100(5):225-233. <https://doi.org/10.1177/014107680710000512>
 52. Shee CD, Green M. Non-invasive ventilation and palliation: experience in a district general hospital and a review. *Palliat Med*. 2003;17(1):21-26. <https://doi.org/10.1191/0269216303pm6590a>
 53. Davies JD. Noninvasive Respiratory Support at the End of Life. *Respir Care*. 2019;64(6):701-711. <https://doi.org/10.4187/respcare.06618>
 54. Amano K, Baracos VE, Hopkinson JB. Integration of palliative, supportive, and nutritional care to alleviate eating-related distress among advanced cancer patients with cachexia and their family members. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2019;143:117-123. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2019.06.002>

- org/10.1016/j.critrevonc.2019.08.006
55. Cederholm T, Barazzoni R, Austin P, Ballmer P, Biolo G, Bischoff SC, et al. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. *Clin Nutr.* 2017;36(1):49-64. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2016.09.004>
 56. Jean-Baptiste E. Clinical assessment and management of massive hemoptysis. *Crit Care Med.* 2000;28(5):1642-1647. <https://doi.org/10.1097/00003246-200005000-00066>
 57. Wand O, Guber E, Guber A, Epstein Shochet G, Israeli-Shani L, Shitrit D. Inhaled Tranexamic Acid for Hemoptysis Treatment: A Randomized Controlled Trial. *Chest.* 2018;154(6):1379-1384. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.09.026>
 58. Ittrich H, Bockhorn M, Klose H, Simon M. The Diagnosis and Treatment of Hemoptysis. *Dtsch Arztebl Int.* 2017;114(21):371-381. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2017.0371>
 59. Hanks G, Cherney NI, Christakis NA, Fallon M, Kaasa S, Portenoy RK, editors. *Oxford Textbook of Palliative Medicine.* 4th ed. New York: Oxford University Press; 2010. <https://doi.org/10.1093/med/9780198570295.001.0001>
 60. Chung KF, Pavord ID. Prevalence, pathogenesis, and causes of chronic cough. *Lancet.* 2008;371(9621):1364-1374. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60595-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60595-4)
 61. Irwin RS, French CL, Chang AB, Altman KW; CHEST Expert Cough Panel*. Classification of Cough as a Symptom in Adults and Management Algorithms: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest.* 2018;153(1):196-209. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.10.016>
 62. Molassiotis A, Smith JA, Mazzone P, Blackhall F, Irwin RS; CHEST Expert Cough Panel. Symptomatic Treatment of Cough Among Adult Patients With Lung Cancer: CHEST Guideline and Expert Panel Report [published correction appears in *Chest.* 2017 Nov;152(5):1095]. *Chest.* 2017;151(4):861-874. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.12.028>
 63. Vigeland CL, Hughes AH, Horton MR. Etiology and treatment of cough in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med.* 2017;123:98-104. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2016.12.016>
 64. Gibson P, Wang G, McGarvey L, Vertigan AE, Altman KW, Birring SS, et al. Treatment of Unexplained Chronic Cough: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest.* 2016;149(1):27-44. <https://doi.org/10.1378/chest.15-1496>
 65. Chalmers JD, Smith MP, McHugh BJ, Doherty C, Govan JR, Hill AT. Short- and long-term antibiotic treatment reduces airway and systemic inflammation in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186(7):657-665. <https://doi.org/10.1164/rccm.201203-0487OC>
 66. Treede RD, Rief W, Barke A, Aziz Q, Bennett MI, Benoliel R, et al. Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). *Pain.* 2019;160(1):19-27. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001384>
 67. Peeters-Asdourian C, Massard G, Rana PH, Van Houtte P, White AP, Grigoriu B, et al. Pain control in thoracic oncology. *Eur Respir J.* 2017;50(3):1700611. <https://doi.org/10.1183/13993003.00611-2017>
 68. Riley J, Ross JR, Gretton SK, A'Hern R, du Bois R, Welsh K, et al. Proposed 5-step World Health Organization analgesic and side effect ladder. *Eur J Pain Suppl.* 2007;1(1):23-30. [https://doi.org/10.1016/S1754-3207\(08\)60008-5](https://doi.org/10.1016/S1754-3207(08)60008-5)
 69. Roeland E, Cain J, Onderdonk C, Kerr K, Mitchell W, Thornberry K. When open-ended questions don't work: the role of palliative paternalism in difficult medical decisions. *J Palliat Med.* 2014;17(4):415-420. <https://doi.org/10.1089/jpm.2013.0408>
 70. Brasil. Governo do Estado de São Paulo. Lei Estadual N. 10.241, Dispõe sobre os direitos dos usuários dos serviços e das ações de saúde no Estado e dá outras providências. (May 17, 1999).
 71. Brasil. Conselho Federal de Medicina. Resolução N, 2217. Aprova o Código de Ética Médica. (Sep 27, 2018).
 72. Fox E, Landrum-McNiff K, Zhong Z, Dawson NV, Wu AW, Lynn J. Evaluation of prognostic criteria for determining hospice eligibility in patients with advanced lung, heart, or liver disease. SUPPORT Investigators. Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments. *JAMA.* 1999;282(17):1638-1645. <https://doi.org/10.1001/jama.282.17.1638>



Hiperplasia angiolinfoide com eosinofilia no pulmão: um nome complexo mas inofensivo?

Cátia Alexandra Correia Pereira¹ , Filipa Mendes Ferro¹ ,
Ana Filipa dos Santos Matos¹ , Mariana Denise Lourenço Graça Antunes² ,
Pierpaolo Cusati³ 

AO EDITOR,

A hiperplasia angiolinfoide com eosinofilia (HALE) é uma entidade rara, também designada de hemangioma epitelióide, inicialmente descrita por Wells e Whimster em 1969.⁽¹⁾ É um tumor raro vascular benigno caracterizado por proliferação vascular, hiperplasia linfóide e eosinofilia.⁽²⁾ As lesões localizam-se principalmente no tecido subcutâneo da cabeça e pescoço.⁽¹⁾ Casos descritos de envolvimento pulmonar são extremamente raros.⁽³⁻⁵⁾

Descrevemos aqui um caso de HALE no pulmão. Paciente do sexo masculino, 59 anos, caucasiano, tabagista ativo com carga tabágica de 48 anos-maço e hábitos progressivos de consumo de drogas há mais de 10 anos (heroína inalada). Apresentava queixas de astenia e cansaço fácil com dois meses de evolução. O exame objetivo era normal. Foi realizada TC de tórax com achados de massa pulmonar periférica no lobo inferior esquerdo com 4 cm e enfisema difuso bilateral (Figura 1A). A avaliação analítica não revelou anemia (hemoglobina = 14,7 g/dL), destacando-se eosinofilia (540×10^9 eosinófilos/L), IgE total normal (22,9 U/mL), sorologias virais negativas, eletroforese de proteínas e dosagem de imunoglobulinas normais. Uma *positron emission tomography* (PET, tomografia por emissão de pósitrons) revelou captação tênue (1,0-1,8 de *standardized uptake value* máximo) em quatro micronódulos no lobo superior esquerdo e em três micronódulos no lobo inferior esquerdo em topografia justafrenica de natureza indeterminada, sólidos e com dimensões compreendidas entre 3 e 6 mm. A massa pulmonar de 4 cm não revelou captação. Realizou-se biópsia pulmonar percutânea guiada por TC (Figura 1B) com resultado histológico sugestivo de HALE, embora não fosse possível excluir por completo infecção parasitária (Figuras 1C e 1D). Concomitantemente, realizou-se fibrobroncoscopia, que não mostrou lesão endobrônquica. Foi realizada LBA com pesquisa de células neoplásicas, bactérias, fungos, vírus e parasitas, com resultados negativos. Foi indicada ressecção cirúrgica, mas foi contraindicada pela gravidade do quadro obstrutivo com DLCO baixa. O paciente encontra-se em reabilitação pulmonar até o momento da escrita desta carta.

A HALE é uma condição pouco frequente e de etiologia desconhecida. Surge majoritariamente entre a terceira e a quinta década de vida, parecendo existir uma predileção pelo sexo feminino.⁽¹⁾ As lesões afetam predominantemente o tecido celular subcutâneo da região cervical.⁽¹⁾ O

envolvimento pulmonar é raro, sendo, nesses casos, tosse e dispneia os sintomas mais frequentemente descritos.^(2,3)

O diagnóstico diferencial é vasto, desde patologias malignas, incluindo envolvimento por linfomas de baixo grau, como linfoma de tecido linfóide associado à mucosa, por formas mais agressivas, como linfoma de Hodgkin, ou ainda por tumores vasculares malignos, nomeadamente, angiossarcoma primário ou metastático pulmonar.⁽³⁾ Condições benignas, tais como hiperplasia linfóide nodular do pulmão e pneumonia intersticial linfocítica, também podem ser consideradas; contudo, nesses dois casos o infiltrado é predominantemente linfóide e não eosinofílico.⁽³⁾ Entre outros diagnósticos diferenciais benignos, há ainda a considerar infecção parasitária, histiocitose de células de Langerhans e síndrome de Churg-Strauss, que, no presente caso, não se aplicam face à ausência de marcação imuno-histoquímica de CD1a, no caso da histiocitose de células de Langerhans, e à ausência de outros critérios clínicos compatíveis com a síndrome de Churg-Strauss.⁽³⁾ A doença relacionada com IgG4 também entra no diagnóstico diferencial.^(6,7) Contudo, a ausência de arterite obliterante dos vasos, fibrose pouco significativa e o pequeno número de plasmócitos presentes na biópsia permitiram excluir esse diagnóstico.⁽⁸⁾ Por último, excluiu-se, ainda, a possibilidade de se tratar de eritropoiese extramedular pela ausência de anemia, esplenomegalia e de células imaturas nos cortes histológicos.⁽³⁾ Portanto, a biópsia é fundamental no diagnóstico, devendo a presença de vasos imaturos e proliferação de células endoteliais epitelióides com uma marcada infiltração eosinofílica e linfocítica apontar para o diagnóstico de HALE.^(1,2) Quanto ao comportamento desta entidade clínica em PET, existem casos pontuais que revelam captação acentuada, ao contrário do presente caso descrito; no entanto, até a presente data, não existem estudos descrevendo as características e a utilidade da PET em pacientes com este diagnóstico.⁽⁹⁾

Na literatura, apesar do número limitado de casos com envolvimento pulmonar, o prognóstico é descrito como favorável.⁽²⁾ A escassez de casos reflete-se também na incerteza da abordagem terapêutica adequada. A ressecção cirúrgica parece ser a opção mais consensual,^(2,3,5) existindo ainda um relato de uso de prednisolona e IFN- $\alpha 2b$ ⁽⁴⁾ e um de vigilância clínica e de imagem.⁽³⁾

Ainda que rara, a HALE com envolvimento pulmonar deve ser um diagnóstico a ser considerado na lista de diagnósticos diferenciais de nódulos pulmonares.⁽⁵⁾ A decisão terapêutica deve ser tomada de forma

1. Serviço de Pneumologia, Centro Hospitalar Lisboa Norte, Lisboa, Portugal.

2. Serviço de Cirurgia Torácica, Hospital Pulido Valente, Centro Hospitalar Lisboa Norte, Lisboa, Portugal.

3. Serviço de Anatomia Patológica, Centro Hospitalar Lisboa Norte, Lisboa, Portugal.

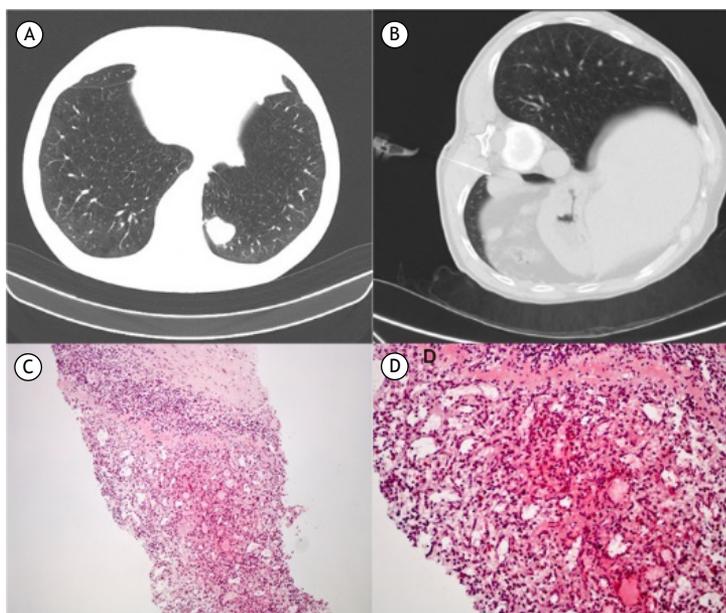


Figura 1. Em A, TC de tórax demonstrando massa pulmonar periférica no lobo inferior esquerdo com 4 cm e enfisema difuso bilateral. Em B, biópsia transtorácica guiada por TC. Em C (H&E; aumento: 100×) e D (H&E; aumento: 200×), microfotografias do parênquima pulmonar demonstrando edema, difusa proliferação capilar, áreas de fibrose e intenso infiltrado inflamatório de tipo misto, no qual se destacam numerosos linfócitos B ou T e também granulócitos eosinófilos.

multidisciplinar e envolvendo o paciente, dadas as muitas incertezas que rodeiam essa patologia.

Até a presente redação, pelo que sabemos, há apenas quatro casos descritos de envolvimento pulmonar por

HALE, mas consideramos que mesmo um pequeno número de casos ou de experiências individuais de HALE são importantes para melhorar nosso conhecimento e abordagem dessa patologia.

REFERÊNCIAS

1. Wells GC, Whimster IW. Subcutaneous angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia. *Br J Dermatol.* 1969;81(1):1-14. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1969.tb15914.x>
2. Suster S, Moran CA. Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia. In: Suster S, Moran CA. *Diagnostic Pathology: Thoracic.* 2nd ed. Philadelphia: Elsevier; 2017. p.336-339.
3. Moran CA, Suster S. Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia (epithelioid hemangioma) of the lung: a clinicopathologic and immunohistochemical study of two cases. *Am J Clin Pathol.* 2005;123(5):762-765. <https://doi.org/10.1309/UN1AQ2WJU9HDD72F>
4. Dulohery MM, Patel RR, Schneider F, Ryu JH. Lung involvement in hypereosinophilic syndromes. *Respir Med.* 2011;105(1):114-121. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2010.09.011>
5. Ribeiro L, Souto M, Loureiro A. Angiolymphoid Hyperplasia With Eosinophilia of the Lung. *Arch Bronconeumol.* 2018;54(6):340-342. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2017.12.013>
6. Hamaguchi Y, Fujimoto M, Matsushita Y, Kitamura-Sawada S, Kawano M, Takehara K. IgG4-related skin disease, a mimic of angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia. *Dermatology.* 2011;223(4):301-305. <https://doi.org/10.1159/000335372>
7. Deshpande V, Zen Y, Chan JK, Yi EE, Sato Y, Yoshino T, et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod Pathol.* 2012;25(9):1181-1192. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2012.72>
8. Moreira LB, Melo AS, Marchiori E. Intrathoracic extramedullary hematopoiesis: a case report [Article in Portuguese]. *Radiol Bras* 2001;34(3):177-180. <https://doi.org/10.1590/S0100-39842001000300013>
9. Cellina M, Martinenghi CMA, Panzeri M, Oliva G. Epithelioid hemangioma of the arm: a rare benign vascular lesion. *Rheumatol Orthop Med.* 2018;3(2):1-3. <https://doi.org/10.15761/ROM.1000147>



Tromboendarterectomia pulmonar em pacientes com hipertensão pulmonar tromboembólica crônica e hemoglobinopatias

Ana Cecília Cardoso de Sousa¹ , Frederico Thadeu Assis Figueiredo Campos^{1,2} , Rodrigo de Castro Bernardes¹ , Marcelo Braga Ivo¹ , Ricardo de Amorim Corrêa³ 

AO EDITOR,

Destacando a escassez de casos em nosso meio e os cuidados especiais durante o perioperatório, relatamos o caso de dois pacientes com doença falciforme (DF) e hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC) que foram submetidos à tromboendarterectomia pulmonar (TEAP).

Paciente 1: homem, 38 anos de idade, com diagnóstico de HPTEC e DF (forma homocigótica hemoglobina SS), história de crises vaso-oclusivas recorrentes, em seguimento no Ambulatório de Circulação Pulmonar do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, em Belo Horizonte (MG). O paciente fora encaminhado ao Hospital Madre Teresa, localizado no mesmo município, com queixa de dispneia progressiva, classe funcional da Organização Mundial da Saúde (CF-OMS) IV, em anticoagulação com varfarina há 1 ano e uso de tadalafila há 1 mês; já havia sido avaliado naquele serviço com vistas à realização de TEAP. À admissão estava hipocorado e apresentava pressão venosa jugular aumentada, cianose periférica, edema discreto de membros inferiores e taquipneia. Exame físico: FC = 75 bpm, pressão arterial (PA) = 103/60 mmHg, FR = 28 ciclos/min e SpO₂ = 90% em ar ambiente. Ausculta pulmonar com crepitações finas infraescapulares. Ausculta cardíaca com ritmo regular em dois tempos, hiperfonese de segunda bulha em foco pulmonar, sem sopros. Abdome indolor, hepatomegalia, sem ascite. Após estabilização da disfunção cardíaca, foi reavaliado com vistas à TEAP. Em angiotomografia de tórax prévia foi observada área de extensa falha de enchimento em ramos lobar, segmentares e subsegmentares do lobo inferior direito, além de falhas de enchimento intraluminais em segmento anterior do lobo superior direito e segmento ápico-posterior do lobo superior esquerdo. A cintilografia pulmonar de ventilação-perfusão revelou múltiplas áreas de hipoperfusão segmentar bilateralmente distribuídas, processo pulmonar parenquimatoso bilateral (provável sequela de tuberculose prévia) e aumento da área cardíaca. O ecocardiograma evidenciava ventrículo esquerdo com dimensões e função contrátil preservadas; ventrículo direito com dimensões aumentadas em grau acentuado, medindo cerca de 50 mm em seu diâmetro diastólico máximo, com sinais de hipertrofia miocárdica e hipocontratibilidade parietal difusa; átrio direito e esquerdo com aumento moderado e leve, respectivamente; regurgitação tricúspide

moderada, com velocidade de regurgitação tricúspide de 4,87 m/s; pressão sistólica da artéria pulmonar estimada em 115 mmHg. O cateterismo cardíaco direito (CAT-d) revelou pressão média da artéria pulmonar (PMAP) = 42 mmHg; pressão de oclusão da artéria pulmonar (POAP) = 6 mmHg; resistência vascular pulmonar (RVP) = 456,0 dinas/s/cm⁻⁵; e índice cardíaco (IC) = 3,32 L/min/m². A angiografia pulmonar revelou hipoperfusão dos lobos superior, médio e inferior do pulmão direito e oclusão de artéria segmentar em lobo inferior direito. Como preparo pré-operatório, o paciente recebeu seis exsanguineotransfusões, alcançando-se um nível de hemoglobina S (HbS) de 36% (inicial, 68,1%). Não houve intercorrências no transoperatório. No pós-operatório o paciente evoluiu com infecção de foco indefinido, remitido após o uso de antibióticos. Teve alta hospitalar no 21º dia, sem necessidade de suplementação de oxigênio. Após 3 meses da TEAP, encontrava-se assintomático (CF-OMS I). Ao CAT-d: PMAP = 24 mmHg; RVP = 269,6 dinas/s/cm⁻⁵; IC = 3,22 L/min/m² (Tabela 1); distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos (DTC6) = 500 m, SpO₂ de 91% para 85% e FC de 82 para 128 bpm.

Paciente 2: mulher, 53 anos de idade, portadora de DF (forma heterocigótica hemoglobina SC). Relato de dispneia com 1 mês de evolução e piora progressiva, CF-OMS II, seguido de diagnóstico de tromboembolismo pulmonar agudo na ocasião. Em anticoagulação com varfarina há 5 meses, evoluindo com piora da dispneia (CF-OMS IV) e episódios de síncope. À admissão ao Ambulatório de Circulação Pulmonar do Hospital Júlia Kubitschek, em Belo Horizonte, para a avaliação do quadro, apresentava CF-OMS IV, estava acianótica, com edema de tornozelos e intolerante ao decúbito dorsal; FC = 98 bpm; PA = 100/60 mmHg; FR = 26 ciclos/min; e SpO₂ = 89% em ar ambiente. Os sons respiratórios eram normais e havia hiperfonese de segunda bulha. Ecocardiograma evidenciando ventrículo esquerdo com dimensões e função sistólica preservadas; ventrículo direito com 37 mm em seu diâmetro diastólico máximo, normocontrátil; regurgitação tricúspide leve; velocidade de regurgitação tricúspide = 4,22 m/s; e pressão sistólica da artéria pulmonar estimada em 81 mmHg. À angiotomografia de tórax foram observados trombo na artéria do lobo inferior direito; tronco da artéria pulmonar de 34 mm; áreas de atenuação em mosaico, em ambos os pulmões; e bronquiectasias e bronquiolectasias nos segmentos basais

1. Hospital Madre Teresa, Belo Horizonte (MG) Brasil.

2. Hospital Júlia Kubitschek, Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais – FHEMIG – Belo Horizonte (MG) Brasil.

3. Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte (MG) Brasil.

Tabela 1. Resultados hemodinâmicos dos casos, antes e depois da cirurgia de tromboendarterectomia pulmonar.

Pacientes	Pré-operatório (CAT-d)				Pós-operatório imediato (SG)				Pós-operatório tardio (CAT-d)			
	PAP(M), mmHg	IC, L/min/m ²	RVP, dinas/s/cm ⁵	DC, L/min (Fick)	PAPM, mmHg	IC, L/min/m ²	RVP, dinas/s/cm ⁵	DC, L/min (termodiluição)	PAP(M), mmHg	IC, L/min/m ²	RVP, dinas/s/cm ⁵	DC, L/min (Fick)
1	70/28 (42)	3,32	456	6,32	27	4,65	145	8,28	46/13 (24)	3,22	269,6	5,94
2	100/25 (50)	2,02	1.010,4	3,33	30	3,09	301	5,49	38/15 (22)	2,05	284,0	4,51

CAT-d: cateterismo direito; SG: Swan-Ganz; PAP: pressão da artéria pulmonar; (M): média; IC: índice cardíaco; DC: débito cardíaco; RVP: resistência vascular pulmonar; DC: débito cardíaco; e PAPM: pressão da artéria pulmonar média.

pulmonares, associando-se a estrias fibroatelectásicas. A cintilografia pulmonar de ventilação-perfusão revelou ausência de perfusão à direita nos lobos superior, médio e segmento basal anterior do lobo inferior e ausência de perfusão à esquerda em região apical posterior do lobo superior. Ao CAT-d: PMAP = 50 mmHg; POAP = 8 mmHg; RVP = 1010,4 dinas/s/cm⁵; e IC = 2,02 L/min/m². À angiografia pulmonar: hipoperfusão em lobo superior direito e hipoperfusão discreta em lobo inferior direito. DTC6 (com O₂ suplementar) = 278 m; SpO₂ de 98% para 92%; e FC de 95 para 124 bpm. Com o diagnóstico definido como HPTEC, foi iniciada terapia com bosentana e tadalafila. No ambulatório, a paciente foi avaliada com vistas à realização de TEAP, sendo encaminhada ao Hospital Madre Teresa para o procedimento. Como preparo pré-operatório recebeu quatro exsanguineotransfusões, alcançando-se um nível de HbS de 16,6% (inicial, 46,5%). Transoperatório sem intercorrências. No terceiro mês de pós-operatório encontrava-se assintomática: CF-OMS I; CAT-d: PMAP = 22 mmHg; RVP = 284 dinas/s/cm⁵; e IC = 2,05 L/min/m² (Tabela 1); DTC6 = 465 m; SpO₂ de 94% para 97%; e FC de 70 para 100 bpm.

A HPTEC caracteriza-se pela presença de trombos organizados nas artérias pulmonares após, pelo menos, três meses de anticoagulação plena, associada a PMAP > 20 mmHg, POAP ≤ 15 mmHg e RVP > 3 unidades Wood ou 240 dinas/s/cm⁵, com pelo menos um defeito de perfusão detectado por cintilografia pulmonar ou angiotomografia de tórax.⁽¹⁻³⁾ Sua associação com DF apresenta uma prevalência de 6-11% e é uma das causas de morte desses pacientes. A fisiopatologia da HPTEC na DF envolve fatores como falcização, hemólise, inflamação e disfunção endotelial, hipercoagulabilidade e trombose arterial pulmonar.⁽⁴⁾

Pacientes com DF candidatos a procedimentos anestésicos e cirúrgicos exigem cuidados especiais, tendo em vista a ocorrência de hipóxia, acidose metabólica ou respiratória, hipotermia, infecções e hipovolemia associados ao trauma cirúrgico. O aumento da falcização e dos fenômenos vaso-oclusivos são

comuns, podendo ocorrer síndrome torácica aguda, crises algícas, priapismo e acidente vascular cerebral. Dessa forma, o preparo pré-operatório adequado é crucial e deve envolver um hematologista na equipe.⁽⁵⁻⁷⁾

É escassa a literatura a respeito do tratamento da HPTEC em pacientes com DF. As estratégias incluem a otimização da terapia da doença e a identificação de etiologias potencialmente modificáveis. A TEAP é uma opção terapêutica para casos selecionados que, quando preparados adequadamente, minimiza os efeitos da circulação extracorpórea, da hipotermia e dos períodos de parada circulatória total que aumentam o risco de falcização, podendo-se obter resultados satisfatórios.⁽³⁾ Sugere-se que os valores de HbS sejam mantidos entre 30% e 10%, através da realização de exsanguineotransfusões.^(5,7) Entretanto, há um risco potencial de hipertensão pulmonar recorrente ou persistente devido à arteriopatía pulmonar proliferativa secundária à hemólise crônica. Pode ocorrer também trombose pulmonar proximal *in situ* de difícil diagnóstico diferencial com novos eventos tromboembólicos.⁽⁶⁾

Entre os maiores estudos sobre o tratamento de HPTEC em pacientes com hemoglobinopatias, destaca-se o realizado no Papworth Hospital no Reino Unido por Mahesh et al.⁽³⁾ Naquele estudo, 19 pacientes com hemoglobinopatias/anemia hemolítica e HPTEC foram avaliados retrospectivamente em relação ao tratamento com TEAP. Naquela série de casos, optou-se por uma redução da HbS até valores ≤ 20%, utilizando-se para isso a exsanguineotransfusão parcial no pré-operatório e imediatamente antes da circulação extracorpórea. Com essas medidas, observaram-se melhoras significativas da RVP, assim como o restabelecimento da CF e da DTC6 no pós-operatório tardio.⁽³⁾

Concluindo, a TEAP constitui uma opção terapêutica exequível para pacientes com DF e HPTEC. Devido à complexidade da doença de base e do tratamento cirúrgico, esses procedimentos devem ser realizados em centros de referência em HPTEC e com experiência em TEAP, podendo-se obter, nessas condições, resultados satisfatórios.

REFERÊNCIAS

- Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital

- Cardiology (AEPIC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) [published correction appears in *Eur Respir J*. 2015 Dec;46(6):1855-6]. *Eur Respir J*. 2015;46(4):903-975. <https://doi.org/10.1183/13993003.01032-2015>
2. Kim NH, Delcroix M, Jais X, Madani MM, Matsubara H, Mayer E, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53(1):1801915. <https://doi.org/10.1183/13993003.01915-2018>
 3. Mahesh B, Besser M, Ravaglioli A, Pepke-Zaba J, Martinez G, Klein A, et al. Pulmonary endarterectomy is effective and safe in patients with haemoglobinopathies and abnormal red blood cells: the Papworth experience. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016;50(3):537-541. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezw062>
 4. Freeman AT, Ataga KI. Pulmonary endarterectomy as treatment for chronic thromboembolic pulmonary hypertension in sickle cell disease. *Am J Hematol*. 2015;90(12):E223-E224. <https://doi.org/10.1002/ajh.24192>
 5. Crawford TC, Carter MV, Patel RK, Suarez-Pierre A, Lin SZ, Magruder JT, et al. Management of sickle cell disease in patients undergoing cardiac surgery. *J Card Surg*. 2017;32(2):80-84. <https://doi.org/10.1111/jocs.13093>
 6. Jerath A, Murphy P, Madonik M, Barth D, Granton J, de Perrot M. Pulmonary endarterectomy in sickle cell haemoglobin C disease. *Eur Respir J*. 2011;38(3):735-737. <https://doi.org/10.1183/09031936.00192910>
 7. Klings ES, Machado RF, Barst RJ, Morris CR, Mubarak KK, Gordeuk VR, et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: diagnosis, risk stratification, and management of pulmonary hypertension of sickle cell disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189(6):727-740.



Omalizumabe: o que nos ensinam os pacientes com mais de dez anos de uso?

Faradiba Sarquis Serpa¹ , Joseane Chiabai^{1,2} ,
Fernanda Lugão Campinhos¹ , Augusto Sarquis Serpa¹ , Firmino Braga Neto¹ 

AO EDITOR,

As terapias com imunobiológicos, com o objetivo de melhorar o tratamento da asma, têm sido alvo de diversos estudos nos últimos anos. O omalizumabe, um anticorpo monoclonal humanizado anti-IgE, foi o primeiro a ser utilizado na doença. Atualmente, está licenciado para uso em asma alérgica grave não controlada em adultos e crianças a partir de 6 anos.⁽¹⁾ Ao ligar-se à IgE livre circulante, o omalizumabe impede que a mesma se acople aos receptores de alta e baixa afinidade em mastócitos, basófilos e células dendríticas circulantes. Dessa forma, a cascata inflamatória e a liberação de mediadores pró-inflamatórios são interrompidas.⁽¹⁾ Vários estudos têm confirmado a efetividade e a segurança dessa terapêutica na asma alérgica grave, mesmo após longos períodos de uso.⁽²⁻⁴⁾

O presente relato descreve a manutenção da efetividade clínica e funcional, assim como a segurança, do omalizumabe em duas pacientes do sexo feminino com asma grave, não tabagistas, em tratamento contínuo há mais de 10 anos. O diagnóstico de asma baseou-se em critérios clínicos (sintomas de asma de início na infância e desencadeados/agravados por aeroalérgenos e irritantes ambientais), associados à presença de positividade de IgE específica para aeroalérgenos e à limitação ao fluxo expiratório, documentada por meio da relação $VEF_1/CVF < 75\%$ do previsto. Reversibilidade ao uso de broncodilatador só foi evidenciada em uma espirometria, ao longo do seguimento, da paciente 1. Apesar do uso regular de doses altas de corticoide inalatório associado a β_2 -agonista de longa duração, as pacientes não alcançaram o controle da doença, segundo critérios da *Global Initiative for Asthma*.⁽⁵⁾ Ambas apresentavam pelo menos 5 exacerbações ao ano e necessidade de uso diário de β_2 -agonista de curta duração e de corticoide sistêmico por tempo prolongado. Em ambos os casos, o uso de corticoide sistêmico correspondia a mais de 50% dos dias do ano, sendo utilizada prednisona na dose de 10 mg/dia para a paciente 1 e betametasona pelo menos seis vezes ao ano para a paciente 2. Todas as comorbidades que poderiam contribuir para a falta de controle da asma, com exceção da obesidade, foram tratadas. A adesão e a técnica inalatória foram verificadas a cada consulta. Após mais de 1 ano de acompanhamento, devido à falta de controle da doença com a terapia convencional, omalizumabe foi associado ao tratamento. Com a introdução do medicamento imunobiológico foi observada uma redução do número de exacerbações, com a interrupção de idas à emergência e de hospitalizações, sendo suspensa a corticoterapia sistêmica. Os dados

clínicos e laboratoriais, assim como parâmetros de função pulmonar, são apresentados na Tabela 1.

A eficácia do omalizumabe já é observada durante os primeiros meses de terapia, e o impacto do tratamento na redução do número de exacerbações, visitas à emergência e hospitalizações está bem estabelecido.⁽²⁾ Entretanto, são recentes as publicações que relatam a experiência de uso do omalizumabe por tempo prolongado, de forma a confirmar sua efetividade e segurança ao longo do tempo.^(3,4) A redução no uso de corticoide inalatório ao longo do tratamento com omalizumabe é controversa e, quando verificada, é considerada pequena a moderada,^(2,3,6) assim como observado no presente relato. No entanto, foi descrita uma redução no uso de outros fármacos, como, por exemplo, β_2 -agonista de longa duração e montelucaste, após tratamento por mais de 60 meses.⁽⁷⁾ A redução ou a suspensão do uso de corticoide sistêmico é mais significativa e constante, o que reforça os efeitos do omalizumabe no controle da inflamação, com redução dos riscos futuros e dos efeitos adversos do uso frequente ou prolongado dos corticoides sistêmicos.⁽⁶⁾ Nos dois casos descritos, observamos que, após a introdução do omalizumabe, foi possível suspender a corticoterapia sistêmica. Em relação aos parâmetros espirométricos, as alterações são variáveis. Enquanto alguns estudos mostram aumentos do VEF_1 entre 6,7% e 11,4% após 4-6 meses de tratamento,⁽²⁾ outros sugerem uma resposta tempo-dependente, com aumentos do VEF_1 de 15% e de 24% após 36 e 48 meses de tratamento, respectivamente.^(3,8) A maioria das publicações, no entanto, evidencia um aumento do VEF_1 , em média, por volta de 12 meses de uso do medicamento, atingindo um pico de eficácia nesse período, com estabilização ou pequeno decréscimo nos meses seguintes. Em um estudo prévio com 24 pacientes com asma grave em uso de omalizumabe, observou-se um aumento significativo na média do VEF_1 (em % do previsto), de 37,6% no início do tratamento, para 44,0%, na 16ª semana.⁽⁹⁾ Nos dois casos relatados, o VEF_1 e a CVF variaram ao longo dos anos, sendo observada melhora, nos dois parâmetros, na paciente 1. Na paciente 2, houve aumento da CVF, porém, o VEF_1 manteve-se inalterado. No entanto, a despeito do tratamento, as duas pacientes mantiveram distúrbio ventilatório obstrutivo grave. O fator determinante para a falta de melhora funcional em alguns pacientes é a provável presença de remodelamento e alterações irreversíveis na via aérea. As pacientes do presente relato apresentavam mais de 40 anos de doença e exacerbações frequentes, sendo essas últimas um fator de risco para o remodelamento.⁽¹⁰⁾ Postula-se que o omalizumabe, ao reduzir efetivamente o número de exacerbações, pode indiretamente diminuir as

1. Centro de Referência em Asma, Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória, Vitória (ES) Brasil.
2. Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória (ES) Brasil.

mudanças estruturais induzidas por períodos de piora da inflamação das vias aéreas, interferindo assim no declínio da função pulmonar.⁽⁷⁾

A terapia com omalizumabe mostrou-se segura, uma vez que as pacientes não apresentaram efeitos locais ou sistêmicos em nenhuma das aplicações ao longo dos anos. Dados da literatura sobre eventos adversos são variáveis e divergentes, com maior número de relatos desses efeitos em publicações mais antigas.⁽²⁾

Uma das limitações do presente relato é a ausência de dados objetivos do controle clínico da doença e da qualidade de vida por meio de questionários padronizados,

como, por exemplo, o *Asthma Control Test* e o *Asthma Quality of Life Questionnaire*. Tais instrumentos, aplicados em diferentes estudos observacionais, destacam um aumento dos índices de forma significativa após o primeiro ano de tratamento, mantendo a melhora de forma progressiva, porém modesta, durante seguimentos de 4-5 anos de duração.⁽²⁾

Em síntese, a efetividade e a segurança do uso de omalizumabe em longo prazo foram observadas em nossas pacientes. Os benefícios do tratamento, incluindo a desaceleração do declínio da função pulmonar, mantiveram-se mesmo após uma década de uso da medicação.

Tabela 1. Dados demográficos, clínicos, laboratoriais e espirométricos de duas pacientes com asma grave e em uso de omalizumabe por mais de 10 anos.

Variáveis	Paciente 1	Paciente 2
Idade, anos	65	56
Sexo	Feminino	Feminino
IMC, kg/m ²	37,1	34,6
Duração da asma, anos	61	41
Tempo de tratamento com omalizumabe, anos	11	11
História familiar de asma	Não	Sim
Atendimentos em emergência e hospitalizações por asma no último ano antes do tratamento	Sim	Sim
Hospitalização em UTI antes do tratamento	Sim (com IOT)	Não
Atendimentos em emergência e hospitalizações por asma após o início do tratamento	Não	Não
Dose média de corticoide inalatório antes do tratamento (budesonida, µg/dia)	1.200	1.200
Dose média de corticoide inalatório após o início do tratamento (budesonida, µg/dia)	800	800
Uso de corticoide sistêmico contínuo antes do tratamento	Sim	Sim
Eventos adversos durante o tratamento com omalizumabe	Não	Não
Comorbidades	Obesidade, rinite, DRGE, HAS	Obesidade, rinite, DRGE, DM
Eosinófilos periféricos, células/mm ³	113	248
IgE total, UI/mL	313	192
IgE específica e/ou teste cutâneo por puntura para aeroalérgenos ^a	Positivo para Dpt, Df, Bt	Positivo para Dpt, Df, Bt
CVF pré-BD, L (%P) ^b		
Início do tratamento com omalizumabe	1,00 (42)	1,79 (58)
Após 5 anos de tratamento	1,19 (51)	2,36 (75)
Após 10 anos de tratamento	1,29 (60)	2,07 (70)
VEF ₁ pré-BD, L (%P) ^b		
Início do tratamento com omalizumabe	0,44 (23)	0,90 (36)
Após 5 anos de tratamento	0,62 (32)	1,38 (54)
Após 10 anos de tratamento	0,62 (37)	0,85 (38)
VEF ₁ /CVF, n (%P) ^b		
Início do tratamento com omalizumabe	0,44 (55)	0,50 (62)
Após 5 anos de tratamento	0,52 (64)	0,58 (72)
Após 10 anos de tratamento	0,48 (61)	0,41 (51)
TCAR de tórax	Espessamento brônquico	Espessamento brônquico

IMC: índice de massa corpórea; IOT: intubação orotraqueal; DRGE: doença do refluxo gastroesofágico; HAS: hipertensão arterial sistêmica; DM: diabetes mellitus; Dpt: *Dermaphagoides pteronyssinus*; Df: *Dermaphagoides farinae*; Bt: *Blomia tropicalis*; BD: broncodilatador; e %P: em porcentagem do valor previsto. ^aAeroalérgenos testados: Dpt, Df, Bt, *Aspergillus fumigatus*, cão e gato. ^bO uso de β₂-agonista de longa duração foi suspenso com um intervalo mínimo de 12 h antes do exame.

REFERÊNCIAS

1. Scott HA, Wood LG, Gibson PG. Role of Obesity in Asthma: Mechanisms and Management Strategies. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2017;17(8):53. <https://doi.org/10.1007/s11882-017-0719-9>
2. Camargo CA Jr, Boulet LP, Sutherland ER, Busse WW, Yancey SW, Emmett AH, et al. Body mass index and response to asthma therapy: fluticasone propionate/salmeterol versus montelukast. *J Asthma.* 2010;47(1):76-82. <https://doi.org/10.3109/02770900903338494>
3. Souza ECC, Pizzichini MMM, Dias M, Cunha MJ, Matte DL, Karloh M, Maurici R, Pizzichini E. Body mass index, asthma, and respiratory symptoms: a population-based study. *J Bras Pneumol.* 2020;46(1):e20190006. <https://doi.org/10.1590/1806-3713/e20190006>
4. Scott HA, Gibson PG, Garg ML, Wood LG. Airway inflammation is augmented by obesity and fatty acids in asthma. *Eur Respir J.* 2011;38(3):594-602. <https://doi.org/10.1183/09031936.00139810>
5. Nijhuis J, Rensen SS, Slaats Y, van Dielen FM, Buurman WA, Greve JW. Neutrophil activation in morbid obesity, chronic activation of acute inflammation. *Obesity (Silver Spring).* 2009;17(11):2014-2018. <https://doi.org/10.1038/oby.2009.113>
6. Shah TJ, Leik CE, Walsh SW. Neutrophil infiltration and systemic vascular inflammation in obese women. *Reprod Sci.* 2010;17(2):116-124. <https://doi.org/10.1177/1933719109348252>
7. Telenga ED, Tideman SW, Kerstjens HA, Ten Hacken NH, Timens W, Postma DS, et al. Obesity in asthma: more neutrophilic inflammation as a possible explanation for a reduced treatment response. *Allergy.* 2012;67(8):1060-1068. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2012.02855.x>
8. Marijse GS, Seys SF, Schelpe AS, Dilissen E, Goeminne P, Dupont LJ, et al. Obese individuals with asthma preferentially have a high IL-5/IL-17A/IL-25 sputum inflammatory pattern. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;189(10):1284-1285. <https://doi.org/10.1164/rccm.201311-2011LE>
9. Chen JH, Qin L, Shi YY, Feng JT, Zheng YL, Wan YF, et al. IL-17 protein levels in both induced sputum and plasma are increased in stable but not acute asthma individuals with obesity. *Respir Med.* 2016;121:48-58. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2016.10.018>
10. Salome CM, King GG, Berend N. Physiology of obesity and effects on lung function. *J Appl Physiol (1985).* 2010;108(1):206-211. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00694.2009>
11. Scott HA, Gibson PG, Garg ML, Pretto JJ, Morgan PJ, Callister R, et al. Dietary restriction and exercise improve airway inflammation and clinical outcomes in overweight and obese asthma: a randomized trial. *Clin Exp Allergy.* 2013;43(1):36-49. <https://doi.org/10.1111/cea.12004>



Transplante cardiopulmonar: uma necessidade

Paulo Manuel Pêgo-Fernandes¹

AO EDITOR,

O transplante cardiopulmonar (TCP) é a opção terapêutica para pacientes com insuficiência cardíaca e pulmonar em fase terminal. O primeiro TCP foi realizado no fim da década de 1960 em Houston, EUA, por D. A. Cooley em uma criança com defeito do septo atrioventricular e hipertensão pulmonar; porém, a sobrevida foi de apenas 14 horas.⁽¹⁾

Em março de 1981, após estudos laboratoriais e depois de a ciclosporina ter sido aprovada para uso no transplante cardíaco em dezembro de 1980, o primeiro TCP com sucesso foi feito em Stanford, EUA. A paciente era uma mulher de 45 anos com síndrome de Eisenmenger que viveu por 5 anos.⁽²⁾

A *International Society for Heart and Lung Transplantation* (ISHLT) possui registros de mais de 4.054 TCPs realizados até 2017. O procedimento teve seu auge no final dos anos 1980 e início dos anos 1990, chegando a marca anual de 284 TCPs realizados em todo o mundo.⁽³⁾

Em 2016 foram realizados 58 TCPs. Essa diminuição reflete os avanços em outros tratamentos para hipertensão pulmonar e insuficiência cardíaca, assim como a realização de transplante cardíaco ou pulmonar isoladamente^(4,5); por exemplo, pacientes com doença pulmonar com hipertensão pulmonar grave e função ventricular direita ruim geralmente são submetidos ao transplante pulmonar bilateral e não ao TCP, pois o ventrículo direito em geral melhora rapidamente após o transplante de pulmão.⁽⁶⁾ Existem vários estudos para definir em qual momento a disfunção do ventrículo direito se torna irreversível, e, para tal condição, o paciente tem indicação de TCP.⁽⁷⁾

Com a melhora progressiva dos resultados do transplante pulmonar bilateral, e especialmente com a utilização de oxigenação extracorpórea por membrana em casos selecionados, há na literatura internacional uma grande discussão da necessidade e da indicação de TCP ou de transplante pulmonar ou cardíaco isoladamente, sendo que alguns pontos devem ser levados em consideração para essa decisão, como a anatomia, agravamento da insuficiência ventricular, hipertensão, condições clínicas e hemodinâmicas do paciente, piora da qualidade de vida, índice cardíaco e disfunção renal.⁽⁸⁾

Existe uma parcela de especialistas que defende a falta de viabilidade do TCP argumentando que o coração poderia ser utilizado para outro paciente. Por outro lado, apesar da redução no número desse procedimento, ele se mantém estável mesmo em centros e países que dispõem de acesso a todo tipo de tecnologia. Os resultados em

longo prazo após o TCP são essencialmente idênticos aos resultados após o transplante de pulmão.

O manejo pós-operatório deve ser mais semelhante ao de transplante pulmonar do que ao de transplante cardíaco.⁽⁷⁾ As causas comuns de morte nos primeiros 30 dias são devidas à falência do enxerto, complicações técnicas e infecção. A síndrome de bronquiolite obliterante e a disfunção do aloenxerto pulmonar continuam sendo as principais causas de mortalidade no primeiro ano.⁽⁸⁾

A sobrevida após o TCP, do início dos anos 1980 até os dias atuais, vem crescendo progressivamente, conforme observado no relatório da ISHLT de 2018: a média de sobrevida para o TCP foi de 2,1 anos para transplantes entre 1982 e 1993; de 3,7 anos para transplantes entre 1994 e 2003; e de 5,8 anos para transplantes entre 2004 e 2016.^(3,4)

A melhora na sobrevida dos pacientes submetidos ao TCP pode ser atribuída à evolução da técnica cirúrgica, a avanços na solução de preservação de órgãos e no regime de imunossupressão e a uma tendência de utilização de dispositivos de assistência circulatória mecânica temporários no pré-operatório e pós-operatório.⁽⁸⁾ Além disso, é de fundamental importância a abordagem interdisciplinar para o cuidado e manejo do paciente em todas as etapas; a integração entre a equipe cirúrgica, equipe de cuidados intensivos, pneumologistas, cardiologistas, farmacêuticos e equipes de enfermagem, fisioterapia e nutrição é de fundamental importância para o sucesso e a reabilitação do paciente.⁽⁷⁾

O transplante de órgãos torácicos no Brasil, apesar de estar consolidado, apresenta números absolutos muito aquém da necessidade estimada para uma população de 210 milhões de habitantes. Os últimos registros da Associação Brasileira de Transplante de Órgãos apontam que são realizados aproximadamente 400 transplantes cardíacos e 100 transplantes pulmonares anualmente. A necessidade estimada é em torno de 1.600 pra cada um deles.⁽⁹⁾

Dentro desse panorama temos que continuar trabalhando no incremento desses números, e o TCP mostrou-se uma necessidade ao longo desses anos em que trabalhamos na área de transplante cardíaco e pulmonar. Existem muitos pacientes no Brasil que podem se beneficiar do TCP devido a cardiopatia congênita ou hipertensão arterial pulmonar de qualquer etiologia, cujo acometimento é grave e irreversível.

No Brasil estamos trabalhando desde 1990 com o transplante pulmonar e nos deparamos várias vezes com pacientes que poderiam se beneficiar do TCP, mas

1. Departamento de Cardiopneumologia, Disciplina de Cirurgia Torácica, Instituto do Coração – InCor – Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

não tínhamos essa possibilidade para oferecer, e os pacientes acabaram falecendo. Certamente todos nós que trabalhamos com transplante cardíaco também nos deparamos com esse dilema ético. Nos últimos anos, sentimos que devíamos à sociedade brasileira a disponibilização dessa opção terapêutica; realizamos treinamentos para a equipe multiprofissional em colaboração com a Universidade da Pensilvânia, que foram financiados pelo Ministério da Saúde do

Brasil através do PROADI-SUS (Processo SIPAR no. 25000.014875/2015-12, vinculado ao Termo de Ajuste no. 01/2014, publicado no Diário Oficial da União em 29 de maio de 2015), e iniciamos o programa de TCP para atender essa parcela da população. Os resultados iniciais estão se mostrando muito promissores e acreditamos que uma nova possibilidade de tratamento esteja se abrindo para esses pacientes em nosso país.

REFERÊNCIAS

1. Webb WR, Howard HS. Cardio-pulmonary transplantation. Surg Forum. 1957;8:313-317.
2. Reitz BA, Wallwork JL, Hunt SA, Penncock JL, Billingham ME, Oyer PE, et al. Heart-lung transplantation: successful therapy for patients with pulmonary vascular disease. N Engl J Med. 1982;306(10):557-564. <https://doi.org/10.1056/NEJM198203113061001>
3. Khush KK, Cherikh WS, Chambers DC, Goldfarb S, Hayes Jr D, Kucheryavaya AY, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fifth Adult Heart Transplantation Report-2018; Focus Theme: Multiorgan Transplantation. J Heart Lung Transplant. 2018;37(10):1155-1168. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2018.07.022>
4. Goldfarb SB, Hayes D Jr, Levvey BJ, Cherikh WS, Chambers DC, Khush KK, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fifth adult lung and heart-lung transplant report-2018; Focus theme: Multiorgan Transplantation. J Heart Lung Transplant. 2018;37(10):1169-1183. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2018.07.021>
5. Brouckaert J, Verleden SE, Verbelen T, Coosemans W, Decaluwé H, De Leyn P, et al. Double-lung versus heart-lung transplantation for precapillary pulmonary arterial hypertension: a 24-year single-center retrospective study. Transpl Int. 2019;32(7):717-729. <https://doi.org/10.1111/tri.13409>
6. Toyoda Y, Toyoda Y. Heart-lung transplantation: adult indications and outcomes. J Thorac Dis. 2014;6(8):1138-1142.
7. Idrees JJ, Pettersson GB. State of the Art of Combined Heart-Lung Transplantation for Advanced Cardiac and Pulmonary Dysfunction. Curr Cardiol Rep. 2016;18(4):36. <https://doi.org/10.1007/s11886-016-0713-1>
8. Le Pavec J, Hascoët S, Fadel E. Heart-lung transplantation: current indications, prognosis and specific considerations. J Thorac Dis. 2018;10(10):5946-5952. <https://doi.org/10.21037/td.2018.09.115>
9. Associação Brasileira de Transplante de Órgãos [homepage on the Internet]. São Paulo: Associação Brasileira de Transplante de Órgãos. [cited 2019 Aug 01]. Registro Nacional de Transplantes. Dimensionamento dos Transplantes no Brasil e em cada estado, 2018. Ano XXIV, no. 4. [Adobe Acrobat document, 89p.]. Available from: http://www.abto.org.br/abtov03/Upload/file/RBT/2018/Lv_RBT-2018.pdf



Pseudocisto pulmonar traumático: causa incomum de nódulo pulmonar cavitado

Edson Marchiori¹ , Bruno Hochhegger² , Gláucia Zanetti¹ 

Um homem de 34 anos, previamente saudável, apresentou-se ao pronto-socorro um dia após ter estado envolvido em um acidente de automóvel. Ele reclamava de dor no peito do lado direito, tosse e hemoptise. A TC de tórax mostrou um pequeno nódulo escavado, contendo nível líquido e envolto por opacidades em vidro fosco no lobo inferior direito (Figura 1A). Foi feito o diagnóstico de pseudocisto pulmonar traumático (PPT). O caso foi tratado de forma conservadora, e não houve complicações. Uma TC de seguimento, realizada 12 dias depois, mostrou que a lesão cística evoluiu para um nódulo homogêneo (Figura 1B). Outra TC, realizada três meses depois, mostrou uma redução acentuada no volume da lesão.

Uma lesão incomum associada à lesão torácica traumática, o PPT ocorre como consequência de uma ruptura traumática do parênquima pulmonar, com subsequente preenchimento do defeito intraparenquimatoso com ar, sangue ou ambos. Essa condição está frequentemente associada a contusões pulmonares.⁽¹⁻³⁾ Os sintomas comuns incluem dor no peito, dispneia, tosse e hemoptise, embora alguns pacientes sejam assintomáticos. O achado mais comum na TC é uma estrutura cística redonda ou oval, com ou sem nível líquido. A lesão é tipicamente cercada por opacidades em vidro fosco ou consolidações resultantes da contusão pulmonar. O manejo do PPT é conservador, pois o curso clínico geralmente é benigno.⁽¹⁻³⁾

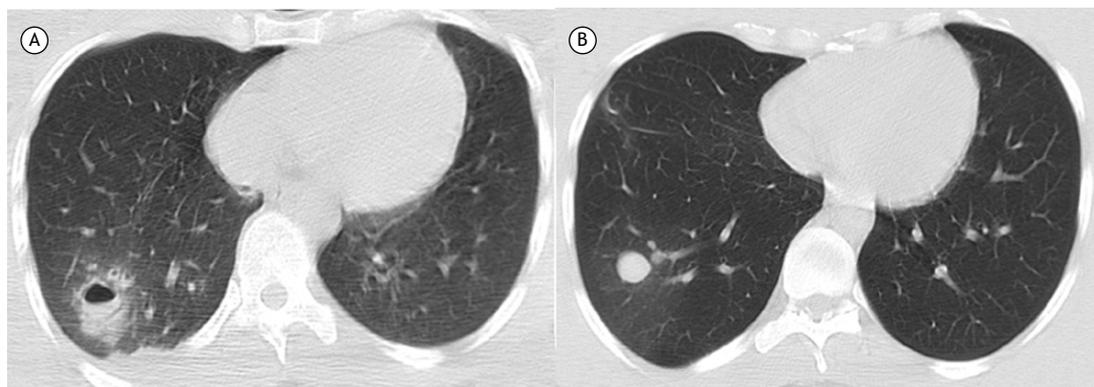


Figura 1. Em A, TC axial de tórax mostrando uma pequena lesão escavada contendo nível líquido e envolvida por opacidades em vidro fosco no lobo inferior direito. Um pequeno derrame pleural também é visível. Em B, TC de seguimento, realizada 12 dias depois, mostrando que a lesão escavada evoluiu para um nódulo homogêneo com conteúdo hemático, juntamente com a reabsorção das opacidades em vidro fosco e do derrame pleural

REFERÊNCIAS

1. Hazer S, Orhan Söylemez UP. Clinical features, diagnosis, and treatment of traumatic pulmonary pseudocysts. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2018;24(1):49–55. <https://doi.org/10.5505/tjtes.2017.56023>
2. Tsitouridis I, Tsinoglou K, Tsandiridis C, Papastergiou C, Bintoudi A. Traumatic pulmonary pseudocysts: CT findings. *J Thorac Imaging.* 2007;22(3):247–251. <https://doi.org/10.1097/RTI.0b013e3180413e2a>
3. Phillips B, Shaw J, Turco L, McDonald D, Carey J, Balters M, et al. Traumatic pulmonary pseudocyst: An underreported entity. *Injury.* 2017;48(2):214–220. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2016.12.006>



Linfoma de tecido linfoide associado à mucosa de pulmão com calcificações internas na tomografia de emissão de pósitrons/TC

Rang Wang¹ , Minggang Su¹

Um homem de 68 anos com história de tosse seca há dois anos foi submetido a *18F-fluorodeoxyglucose positron-emission tomography/CT* (¹⁸F-FDG PET/CT, tomografia por emissão de pósitrons com ¹⁸F-fluordesoxiglicose/TC) para a avaliação de massas pulmonares. Os resultados de exames laboratoriais, que incluíram hemograma completo e determinação de níveis séricos de marcadores tumorais, foram normais, exceto pelo nível sérico elevado de proteína C reativa. A ¹⁸F-FDG PET/CT revelou múltiplas massas hipermetabólicas, com calcificações internas dispersas, nos dois pulmões (Figura 1A-1C). O diâmetro máximo foi de 66 mm, e o valor de captação padronizado foi de 4,45. A biópsia por punção aspirativa transbrônquica por agulha confirmou o diagnóstico suspeito de linfoma *mucosa-associated lymphoid tissue* (MALT, tecido linfoide associado à mucosa) de pulmão. O paciente recebeu imunoterapia, e uma TC de seguimento mostrou que a

massa diminuiu de tamanho, embora as calcificações permanecessem inalteradas (Figura 1D).

O diagnóstico mais comum para massa pulmonar com calcificação interna é granuloma. Os diagnósticos diferenciais incluem hamartoma, tumor carcinóide, metástase e carcinoma broncogênico primário.⁽¹⁾ No entanto, a calcificação é raramente observada no linfoma. Ela está quase sempre associada a tratamento prévio, incluindo radiação e quimioterapia.⁽²⁾ A calcificação em linfoma MALT de pulmão não tratado tem sido raramente descrita na literatura, e seu mecanismo de base é desconhecido. A natureza ávida por FDG da lesão descrita aqui pode ser devida a seu grande tamanho.⁽³⁾ Em pacientes que apresentam massa pulmonar hipermetabólica com calcificações internas dispersas na ¹⁸F-FDG PET/CT, o diagnóstico diferencial deve incluir linfoma MALT.

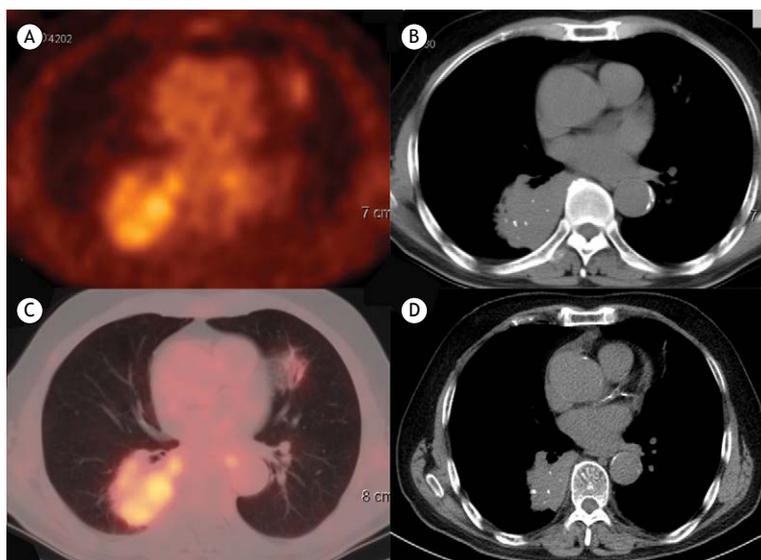


Figura 1. Tomografia por emissão de pósitrons (A), TC axial (B) e fusão de imagens (C), mostrando múltiplas massas ávidas por fluordesoxiglicose com calcificações internas dispersas nos dois pulmões. Uma TC de tórax de seguimento (D), após o tratamento, mostra que a massa diminuiu de tamanho, embora as calcificações permanecessem inalteradas.

REFERÊNCIAS

1. Amin SB, Slater R, Mohammed TL. Pulmonary calcifications: a pictorial review and approach to formulating a differential diagnosis. *Curr Probl Diagn Radiol.* 2015;44(3):267–276. <https://doi.org/10.1067/j.cpradiol.2014.12.005>
2. Suzuki L, Funari M, Rocha Mde S, Cristofani LM, Odone Filho V, Vieira GS. Calcification in primary lung non-Hodgkin lymphoma. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo.* 1995;50(4):227–229.
3. Albano D, Borghesi A, Bosio G, Bertoli M, Maroldi R, Giubbini R, et al. Pulmonary mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: ¹⁸F-FDG PET/CT and CT findings in 28 patients. *Br J Radiol.* 2017;90(1079):20170311. <https://doi.org/10.1259/bjr.20170311>

1. Department of Nuclear Medicine, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan, China.



Pneumomediastino em um paciente com COVID-19

Bernardo Carvalho Muniz¹ , Gláucia Zanetti² , Edson Marchiori² 

Paciente do sexo masculino, 36 anos, sem comorbidades, foi admitido na UTI com história de febre, tosse e dispnéia intensa por 14 dias. Na admissão, sua temperatura corporal era de 38°C (100,4°F), sua FR era de 30 ciclos/min, e sua SpO₂ era de 93%. A TC de tórax sem contraste mostrou áreas de consolidação predominantemente periféricas em ambos os pulmões, bem como pneumomediastino (Figuras 1A a 1C). A reação em cadeia de polimerase por fluorescência em tempo real do escarro do paciente foi positiva para o ácido nucleico de SARS-CoV-2. Após quatro dias de internação, tendo sido tratado exclusivamente com medidas de suporte, incluindo oxigenoterapia, o paciente apresentou melhora parcial dos sintomas e foi realizada uma nova TC (Figura 1D), que mostrou diminuição substancial das áreas de consolidação e reabsorção do pneumomediastino.

As principais causas de pneumomediastino espontâneo incluem aquelas relacionadas à manobra de Valsalva e asma.⁽¹⁾ Os achados tomográficos do COVID-19 já foram amplamente estudados e relatados na literatura médica.⁽²⁾ Até onde sabemos, pneumomediastino raramente tem sido associado à doença.⁽³⁾ Conforme descrito em outras doenças, o mecanismo mais provável de formação de pneumomediastino no contexto da COVID-19 é o surgimento de um gradiente de pressão entre os alvéolos e as estruturas circundantes, levando a ruptura alveolar e vazamento de ar, que se move ao longo do feixe broncovascular até atingir o mediastino. Esse gradiente de pressão parece estar relacionado ao envolvimento heterogêneo do pulmão quando há áreas parenquimatosas normais adjacentes a áreas afetadas pela doença.⁽¹⁾

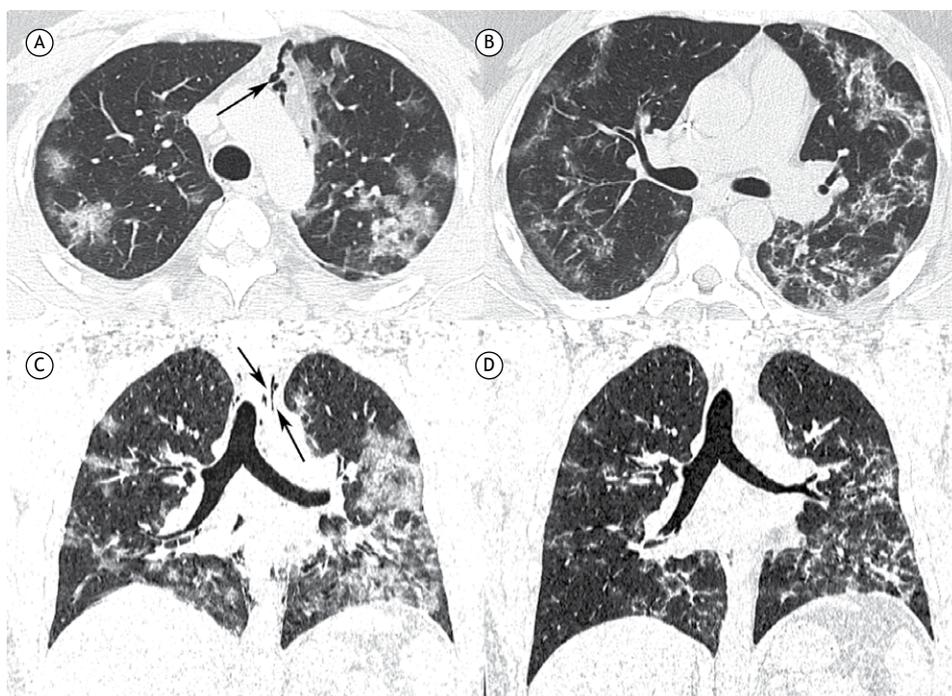


Figura 1. Cortes axiais (A e B) e coronais (C) em TC de tórax sem contraste mostrando opacidades em vidro fosco em ambos os pulmões. Observe a presença de pneumomediastino (setas). Uma imagem coronal reconstruída obtida quatro dias depois (D) demonstrou melhora nas áreas de opacidade em vidro fosco e reabsorção do pneumomediastino.

REFERÊNCIAS

1. Araujo MS, Fernandes FL, Kay FU, Carvalho CR. Pneumomediastinum, subcutaneous emphysema, and pneumothorax after a pulmonary function testing in a patient with bleomycin-induced interstitial pneumonitis. *J Bras Pneumol.* 2013;39(5):613-619. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132013000500012>
2. Simpson S, Kay FU, Abbara S, Bhalla S, Chung JH, Chung M, et al. Radiological Society of North America Expert Consensus Statement on Reporting Chest CT Findings Related to COVID-19. Endorsed by the Society of Thoracic Radiology, the American College of Radiology, and RSNA [published online ahead of print, 2020 Apr 28]. *J Thorac Imaging.* 2020;10.1097/RTI.0000000000000524. <https://doi.org/10.1148/ryct.2020200152>
3. Zhou C, Gao C, Xie Y, Xu M. COVID-19 with spontaneous pneumomediastinum. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(4):510. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30156-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30156-0)

1. Hospital Santa Teresa, Departamento de Radiologia, Central Integrada de Imagens – LUMIC – Petrópolis (RJ) Brasil.
2. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.



O Jornal Brasileiro de Pneumologia (J Bras Pneumol) ISSN-1806-3713, publicado bimestralmente, é órgão oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia destinado à publicação de trabalhos científicos referentes à Pneumologia e áreas correlatas.

Todos os manuscritos, após análise inicial pelo Conselho Editorial, serão avaliados por revisores qualificados, sendo o anonimato garantido em todo o processo de julgamento. Os artigos podem ser submetidos em português, espanhol ou inglês. Na versão eletrônica do Jornal (www.jornaldepneumologia.com.br, ISSN-1806-3756) todos os artigos serão disponibilizados tanto em língua latina como em inglês. A impressão de figuras coloridas é opcional e os custos relativos a esse processo serão transferidos aos autores. Favor entrar em contato com a secretaria do Jornal para esclarecimentos adicionais.

O Jornal Brasileiro de Pneumologia apóia as políticas para registro de ensaios clínicos da Organização Mundial da Saúde (OMS) e do *International Committee of Medical Journal Editors* (ICMJE), reconhecendo a importância dessas iniciativas para o registro e divulgação internacional de informações sobre estudos clínicos em acesso aberto. Sendo assim, somente serão aceitos para publicação ensaios clínicos que tenham recebido um número de identificação em um dos Registros de Ensaios Clínicos validados pelos critérios estabelecidos pela OMS e ICMJE. O número de identificação deverá ser registrado ao final do resumo.

Apresentação e submissão dos manuscritos

Os manuscritos deverão ser obrigatoriamente encaminhados via eletrônica a partir da própria *home-page* do Jornal. As instruções estão disponíveis no endereço www.jornaldepneumologia.com.br/sgp. Pede-se aos autores que sigam rigorosamente as normas editoriais da revista, particularmente no tocante ao número máximo de palavras, tabelas e figuras permitidas, bem como às regras para confecção das referências bibliográficas. Com exceção de trabalhos de excepcional complexidade, a revista considera 8 o número máximo aceitável de autores. No caso de maior número de autores, enviar carta a Secretaria do Jornal descrevendo a participação de cada um no trabalho. Com exceção das unidades de medidas, siglas e abreviaturas devem ser evitadas ao máximo, devendo ser utilizadas apenas para termos consagrados. Estes termos estão definidos na Lista de Abreviaturas e Acrônimos aceitos sem definição, disponível no site da revista. Quanto a outras abreviaturas, sempre defini-las na primeira vez em que forem citadas, por exemplo: proteína C reativa (PCR). Com exceção das abreviaturas aceitas sem definição, elas não devem ser utilizadas nos títulos e evitadas no resumo dos manuscritos. Ao longo do texto evitar a menção ao nome de autores, dando-se sempre preferência às citações numéricas apenas. Quando os autores mencionarem qualquer substância ou equipamento 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 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, excluindo referências e tabelas. O número total de ilustrações e tabelas não deve ser superior a 12 e as referências bibliográficas não devem exceder 30.

Comunicações Breves: O texto não deve ultrapassar 1500 palavras, excluindo as referências e tabelas. O número total de tabelas e/ou figuras não deve exceder 2 e o de referências bibliográficas 20. O texto deverá ser confeccionado de forma corrida.

Carta ao Editor: Serão consideradas para publicação contribuições originais, comentários e sugestões relacionadas à matéria anteriormente publicada, ou a algum tema médico relevante. Serão avaliados também o relato de casos incomuns. Deve ser redigida de forma sucinta, corrida e sem o item introdução. Não deve apresentar resumo/abstract e nem palavras-chave/keywords. Não deve ultrapassar 1000 palavras e ter no máximo duas figuras e/ou tabelas. Admitimos que as figuras sejam subdivididas em A, B, C e D, mas que se limitem apenas duas. As referências bibliográficas devem se limitar a dez.

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

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

Tabelas e Figuras: Tabelas e gráficos devem ser apresentados em preto e branco, com legendas e respectivas numerações impressas ao pé de cada ilustração. As tabelas e figuras devem ser enviadas no seu arquivo digital original, as tabelas preferencialmente em arquivos Microsoft Word e as figuras em arquivos Microsoft Excel, Tiff ou JPG.

Legendas: Legendas deverão acompanhar as respectivas figuras (gráficos, fotografias e ilustrações) e tabelas. Cada legenda deve ser numerada em algarismos arábicos, correspondendo a suas citações no texto. Além disso, todas as abreviaturas e siglas empregadas nas figuras e tabelas devem ser definidas por extenso abaixo das mesmas.

Referências: Devem ser indicadas apenas as referências utilizadas no texto, numeradas com algarismos arábicos e na ordem de entrada. A apresentação deve seguir o formato "*Vancouver Style*", atualizado em outubro de 2004, conforme os exemplos abaixo. Os títulos dos periódicos devem ser abreviados de acordo com a *List of Journal Indexed in Index Medicus*, da *National Library of Medicine* disponibilizada no endereço: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/journals/loftext>.

noprov.html Para todas as referências, cite todos os autores até seis. Acima desse número, cite os seis primeiros autores seguidos da expressão et al.

Exemplos:

Artigos regulares

1. Neder JA, Nery LE, Castelo A, Andreoni S, Lerario MC, Sachs AC et al. Prediction of metabolic and cardiopulmonary responses to maximum cycle ergometry: a randomized study. *Eur Respir J*. 1999;14(6):304-13.
2. Capelozzi VL, Parras ER, Ab'Saber AM. Apresentação anatomopatológica das vasculites pulmonares. *J Bras Pneumol*. 2005;31 Supl 1:S9-15.

Resumos

3. Rubin AS, 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. Rogério Souza

Editor-Chefe do Jornal Brasileiro de Pneumologia
SCS - Quadra 01 - Bloco K - salas 203/204 -
Ed. Denasa. Asa Sul - Brasília/DF - 70398-900.
Telefones/Fax: 0xx61-3245-1030,
0xx61-3245-6218, 0800 61 62 18

E-mail do Jornal Brasileiro de Pneumologia:

jpneumo@jornaldepneumologia.com.br
(Assistente Editorial - Luana Campos)

Estaduais da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia

ASSOCIAÇÃO ALAGOANA DE DOENÇAS DO TÓRAX - AADT

Presidente: Tadeu Peixoto Lopes
Secretário: Artur Gomes Neto
Endereço: Rua Professor José Silveira Camerino, nº 1085/ Sala 501, Pinheiro, 57057-250- Maceió – AL
CEP: (82) 30321967
Telefone: sociedadealagoana.dt@gmail.com
E-mail: tadeupl@hotmail.com

ASSOCIAÇÃO AMAZONENSE DE PNEUMOLOGIA E CIRURGIA TORÁCICA

Presidente: Mário Sergio Monteiro Fonseca
Secretária: Tatiana Minda Herculano Cattebeke
Endereço: Av. Eduardo Ribeiro, nº 520, 12º andar, Sala 1204, Edifício Manaus SH Centro - Centro 69020030- Manaus – AM
CEP: (92) 2101-2586, (92) 98120-4400
Telefone: aapctmanaus@gmail.com
E-mail: ms-fonseca@uol.com.br

ASSOCIAÇÃO CATARINENSE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA - ACAPTI

Presidente: Antônio César Cavallazzi
Vice Presidente: Roger Pirath Rodrigues
Endereço: Rodovia SC, 401 Km 4 – 3854 - Saco Grande
CEP: 88.032 - 005 - Florianópolis – SC
Telefone: (48)32310314
E-mail: acapti@acapti.org.br | acavallazzi@uol.com.br
Site: www.acapti.org.br

ASSOCIAÇÃO DE PNEUMOLOGIA E CIRURGIA TORÁCICA DO RIO GRANDE DO NORTE

Presidente: Suzianne Ruth Hosannah de Lima Pinto
Secretária: Soraia Bernardo Monteiro Cardoso
Endereço: Av. Campos Sales, 762 - Tirol
CEP: 59.020-300 - Natal – RN
Telefone: (84) 99169.9973
E-mail: suzirh@gmail.com | rnapct@gmail.com

ASSOCIAÇÃO MARANHENSE DE PNEUMOLOGIA E CIRURGIA TORÁCICA

Presidente: Maria do Rosário da Silva Ramos Costa
Secretário: João Batista de Sá Filho
Endereço: Travessa do Pimenta, 46 - Olho D'Água
CEP: 65.065-340 - São Luís – MA
Telefone: (98) 32486379/21091295 - (98)999736600
E-mail: rrcosta2904@gmail.com

ASSOCIAÇÃO PARAENSE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Presidente: José Tadeu Colares Monteiro
Secretária: Lilian França dos Santos Monteiro Pereira
Endereço: Passagem Bolonha, 134, Bairro Nazaré
CEP: 66053-060 - Belém – PA
Telefone: (91)989346998
E-mail: spapnt@gmail.com | tadeucolares@hotmail.com

ASSOCIAÇÃO PARANAENSE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA (APPT)

Presidente: Irinei Melek
Secretário: Áquila Andrade Carneiro
Endereço: Av. Sete de Setembro, 5402 - Conj. 105, 10º andar Batel
CEP: 80240-000 - Curitiba – PR
Tel/fax: (41) 3342-8889
E-mail: contato@pneumopr.org.br
Site: www.pneumopr.org.br

ASSOCIAÇÃO PERNAMBUCANA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Presidente: Adriana Vellozo Gonçalves
Secretária: Danielle Cristina Silva Climaco
Endereço: Rua João Eugênio de Lima, 235 - Boa Viagem
CEP: 51030-360 - Recife – PE
Tel/fax: (81)988817435 -
E-mail: pneumopernambuco@gmail.com
adrianaaveloz@hotmail.com

SOCIEDADE BRASILENSE DE DOENÇAS TORÁCICAS

Presidente: Nathali Mireise Costa Ferreira
Secretária: Milena Zamian Danilow
Endereço: Setor de Clubes Sul, Trecho 3, Conj. 6
CEP: 70.200-003 - Brasília – DF
Tel/fax: (61) 3245-8001
E-mail: sbdt@ambr.org.br

SOCIEDADE CEARENSE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Presidente: Ricardo Coelho Reis
Secretário: Ivan Guerra De Araújo Freitas
Endereço: Av. Dom Luis, 300, sala 1122, Aldeota
CEP: 60160-230 - Fortaleza – CE
Telefone: (85) 3092-0401/3264-9466
E-mail: assessoria@sapt.org.br ; amc@amc.med.br
Site: www.sapt.org.br

SOCIEDADE DE PNEUMOLOGIA DA BAHIA

Presidente: Rosana Nunes de Abreu Franco
Secretária: Larissa Voss Sadiursky
Endereço: ABM - Rua Baependi, 162, Sala 03 - Terreo- Ondina
CEP: 40170-070 - Salvador – BA
Tel/fax: (71) 33326844
E-mail: pneumoba@gmail.com | spba@outlook.com.br

SOCIEDADE DE PNEUMOLOGIA DO ESPÍRITO SANTO - SPES

Presidente: Rafael de Castro Martins
Secretária: Karina Tavares Oliveira
Endereço: Rua Eurico de Aguiar, 130, Sala 514, Ed. Blue Chip, Praia do Campo 29.055-280 - Vitória – ES
CEP: (27) 3345-0564 - (27)999826598
Telefone: rafaelcastrmartins@gmail.com
E-mail:

SOCIEDADE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA DO MATO GROSSO - SPMT

Presidente: Carlos Fernando Gossn Garcia
Secretária: Karla de Moura Carlos
Endereço: Av. Miguel Sutil, n 8000, Ed. Santa Rosa Tower, sala 1207 78040-400- Cuiabá – MT
CEP: (65)999681445
Telefone: cftgarcia@yahoo.com.br
E-mail:

SOCIEDADE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA DO MATO GROSSO DO SUL

Presidente: Henrique Ferreira de Brito
Secretário: Luiz Armando Pereira Patusco
Endereço: Rua 15 de novembro, 2552, Ed. One Offices, Sala 901 79020-300- Campo Grande - MS
CEP: (67)981628382 – (67)33274110
Telefone: especialidades@amms.com.br
E-mail:

SOCIEDADE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO

Presidente: Fernanda de Carvalho de Queiroz Mello
Secretário: Ricardo Luiz de Menezes Duarte
Endereço: Largo do Machado, 21, GR. 08, sala 914, Catete 22221-020 - Rio de Janeiro – RJ
CEP: (21) 3852-3677
Tel/fax: soperterj@soperterj.com.br
E-mail: www.soperterj.com.br
Site:

SOCIEDADE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA DO RIO GRANDE DO SUL

Presidente: Gustavo Chatkin
Vice Presidente: Paulo Roberto Goldenfum
Endereço: Av. Ipiranga, 5.311, sala 403
CEP: 90.610-001 - Porto Alegre – RS
Telefone: (51) 3384-2889
E-mail: spt.rs.secretaria@gmail.com
Site: www.spt.rs.org.br

SOCIEDADE GOIANA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Presidente: Karla Cristina de Moraes Arantes Curado
Secretária: Roseliane de Souza Araújo
Endereço: Galeria Pátio 22, Rua 22 nº 69, Sala 17, Setor Oeste 74.120-130 - Goiânia – GO
CEP: (62)3251-1202 / (62) 3214-1010
Telefone: sgpt2007@gmail.com | karlacurado1@hotmail.com
E-mail:

SOCIEDADE MINEIRA DE PNEUMOLOGIA E CIRURGIA TORÁCICA

Presidente: Marcelo Bicalho de Fuccio
Secretário: Luciana Macedo Guedes
Endereço: Av. João Pinheiro, 161 - sala 203 - Centro 30.130-180 - Belo Horizonte – MG
CEP: (31) 3213-3197
Tel/fax: smpct@smpct.org.br
E-mail: www.smpct.org.br
Site:

SOCIEDADE PARAIBANA DE TISIOLOGIA E PNEUMOLOGIA

Presidente: Maria Enequina Claudino Aquino Scuarcialupi
Secretária: Gerlânia Simplicio Sousa
Endereço: Rua José Florentino Jr. 333– Tambauzinho 58042-040 – João Pessoa – PB
CEP: (83)38863700
Telefone: enedinapneumo@enedinapneumo.com
E-mail:

SOCIEDADE PAULISTA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Presidente: Frederico Leon Arrabal Fernandes
Secretário: Rodrigo Abensur Athanzio
Endereço: Rua Machado Bittencourt, 205, 8º andar, conj. 83 - Vila Clementino 04.044-000 São Paulo – SP
CEP: 0800 17 1618
Telefone: sppt@spt.org.br
E-mail: www.spt.org.br
Site:

SOCIEDADE PIAUIENSE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Presidente: Braulio Dyego Martins Vieira
Secretária: Tatiana Santos Malheiros Nunes
Endereço: Avenida Jose dos Santos e Silva, 1903, Nucleo de Cirurgia Torácica 64001-300- Teresina – PI
CEP: (86)32215068 - (86)999306664
Telefone: brauliodyego@gmail.com
E-mail:

SOCIEDADE SERGIPANA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Presidente: Edson Franco Filho
Secretário: Almir Alves de Oliveira Sobrinho
Endereço: Av. Gonçalves Prado Rollemberg, 211, Sala 206-Centro Médico - Bairro São José 49050-370- Aracaju - SE
CEP: (79) 999814482
Telefone: edac@uol.com.br
E-mail:



Jornal Brasileiro de Pneumologia

Novo Fator de Impacto



www.jornaldepneumologia.com.br





Congresso Brasileiro de Pneumologia e Tisiologia

SBPT Virtual 10 a 12 | Outubro | 2020



40º Congresso Brasileiro de
Pneumologia e Tisiologia

16º Congresso Brasileiro de
Endoscopia Respiratória

11º Congresso Luso-Brasileiro de
Pneumologia

12 a 16 de outubro de 2022
Centro de Convenções Royal Hall
CAMPINAS / SP