



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

Volume 42, Número 5
setembro | outubro
2016

DESTAQUE

**Prevalência da
deficiência de alfa-1
antitripsina na DPOC**

**Reabilitação pulmonar
na tuberculose**

**Uso de sala híbrida em
cirurgia torácica**



**XI Congresso Brasileiro de Asma
VII Congressos Brasileiros de
DPOC e Tabagismo
Pneumoceará 2017**

02 a 05 de agosto de 2017
Centro de Eventos do Ceará, Fortaleza/CE

**INVISTA
NO SEU
CONHECIMENTO.
COMPAREÇA!**

Nos dias 02 a 05 de agosto de 2017, a cidade de Fortaleza receberá os maiores congressos sobre doenças respiratórias e pulmonares da atualidade, com renomados palestrantes da área médica, informações, estudos e pesquisas internacionais.

E O MELHOR: TUDO ISSO EM UMA DAS CIDADES MAIS BONITAS DO BRASIL.



Realização:



**Sociedade
Cearense de
Pneumologia e
Cirurgia
Torácica**

*Renovar seu conhecimento é fundamental.
Ainda mais em um lugar desses.*

Jornal Brasileiro de **Pneumologia****Publicação Bimestral J Bras Pneumol. v.42, número 5, p. 307-398 setembro/outubro 2016****EDITOR CHEFE****Rogério Souza** - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP**EDITORES EXECUTIVOS**

Bruno Guedes Baldi - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP
Caio Júlio Cesar dos Santos Fernandes - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP
Carlos Roberto Ribeiro de Carvalho - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP
Carlos Viana Poyares Jardim - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP

EDITORES ASSOCIADOS

Afrânio Lineu Kritski - Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ
André Luis Pereira de Albuquerque - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Bruno Hochhegger - Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Porto Alegre - RS
Edson Marchiori - Universidade Federal Fluminense, Niterói - RJ
Fernanda Carvalho de Queiroz Mello - Universidade Federal do Rio de Janeiro - Rio de Janeiro - RJ
Frederico Leon Arrabal Fernandes - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Giovanni Battista Migliori - Director WHO Collaborating Centre for TB and Lung Diseases, Fondazione S. Maugeri, Care and Research Institute, Tradate - Italy
Giovanni Sotgiu - University of Sassari, Sassari - Italy
Irma de Godoy - Universidade Estadual Paulista, Botucatu - SP
Marcelo Alcântara Holanda - Universidade Federal do Ceará - Fortaleza - CE
Pedro Caruso - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Pedro Rodrigues Genta - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Renato Tetelbom Stein - Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre - RS
Ricardo de Amorim Corrêa - Universidade Federal de Minas Gerais - Belo Horizonte - MG
Ricardo Mingarini Terra - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Simone Dal Corso - Universidade Nove de Julho - São Paulo - SP
Tomás Pulido - Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez - México
Ubiratan de Paula Santos - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP
Veronica Amado - Universidade de Brasília, Brasília - DF

CONSELHO EDITORIAL

Alberto Cukier - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP
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 Segorbe 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 Jasinowodolinski - 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 - Canada
Emílio Pizzichini - Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis - SC
Fábio Biscegli Jatene - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP
Frank McCormack - University of Cincinnati School of Medicine, Cincinnati, OH - USA
Geraldo Lorenzi Filho - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP
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 Dolhnikoff - 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 Gosselink - University Hospitals Leuven - Bélgica
Robert Skomro - University of Saskatoon, Saskatoon - Canadá
Rubin Tudor - University of Colorado, Denver, CO - USA
Sérgio Saldanha Menna Barreto - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre - RS
Sônia Buist - Oregon Health & Science University, Portland, OR - USA
Talmadge King Jr. - University of California, San Francisco, CA - USA
Thais Helena Abrahão Thomaz Queluz - Universidade Estadual Paulista, Botucatu - SP
Vera Luiza Capelozzi - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP

Associação Brasileira
de Editores Científicos

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

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

ISI Web of KnowledgeSM

SCOPUS



INDEX COPERNICUS
 INTERNATIONAL





Jornal Brasileiro de Pneumologia

**SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA**

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

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

E- mail: sbpt@sbpt.org.br

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

Diretoria da SBPT (Biênio 2015-2016):

Presidente: Renato Maciel - MG

Secretário-Geral: Paulo Henrique Ramos Feitosa - DF

Diretor de Defesa Profissional: Jose Eduardo Delfini Cançado - SP

Diretor Financeiro: Saulo Maia Davila Melo - SE

Diretor Científico: Miguel Abidon Aide - RJ

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

Diretor de Comunicação: Simone Chaves Fagundes - RS

Presidente do Congresso SBPT 2016: Marcus Barreto Conde - RJ

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

Presidente do Conselho Deliberativo: Jairo Sponholz Araújo - PR

CONSELHO FISCAL (Biênio 2015-2016)

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

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

COORDENADORES DOS DEPARTAMENTOS DA SBPT:

Cirurgia Torácica - Darcy Ribeiro Pinto Filho - RS

Distúrbios Respiratórios do Sono - Marcelo Fouad Rabahi - GO

Endoscopia Respiratória - Mauro Musa Zamboni - RJ

Função Pulmonar - João Marcos Salge - SP

Imagem - Bruno Hochegger - RS

Patologia Pulmonar - Ester Nei Aparecida Martins Coletta - SP

Pneumologia Pediátrica - Paulo Cesar Kussek - PR

COORDENADORES DAS COMISSÕES CIENTÍFICAS DA SBPT:

Asma - Emilio Pizzichini - SC

Câncer Pulmonar - Teresa Yae Takagaki - SP

Circulação Pulmonar - Carlos Viana Poyares Jardim - SP

Doença Pulmonar Avançada - Dagoberto Vanoni de Godoy - RS

Doenças Intersticiais - José Antônio Baddini Martinez - SP

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

DPOC - Roberto Stirbulov - SP

Epidemiologia - Frederico Leon Arrabal Fernandes - SP

Fibrose Cística - Marcelo Bicalho de Fuccio - MG

Infecções Respiratórias e Micose - Mauro Gomes - SP

Pleura - Roberta Karla Barbosa de Sales - SP

Relações Internacionais - José Roberto de Brito Jardim - SP

Tabagismo - Luiz Carlos Corrêa da Silva - RS

Terapia Intensiva - Marco Antônio Soares Reis - MG

Tuberculose - Fernanda Carvalho de Queiroz Mello - RJ

SECRETARIA ADMINISTRATIVA DO JORNAL BRASILEIRO DE PNEUMOLOGIA

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

Assistente Editorial: Luana Maria Bernardes Campos.

E-mail: jpneumo@jornaldepneumologia.com.br

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

Distribuição: Gratuita para sócios da SBPT e bibliotecas
Impresso em papel livre de ácidos

APOIO:

Ministério da
Educação

Ministério da
Ciência, Tecnologia
e Inovação



Expediente



Jornal Brasileiro de Pneumologia

Publicação Bimestral J Bras Pneumol. v.42, número 5, p. 307-398 setembro/outubro 2016

EDITORIAL

307 - Diagnóstico de deficiência de alfa-1 antitripsina: traz benefícios para a prevenção ou evolução do paciente com DPOC?

Irma Godoy

EDUCAÇÃO CONTINUADA: IMAGEM

309 - Nódulo intracavitário

Edson Marchiori, Bruno Hochhegger, Gláucia Zanetti

EDUCAÇÃO CONTINUADA: METODOLOGIA CIENTÍFICA

310 - Randomização: mais do que o lançamento de uma moeda

Juliana Carvalho Ferreira, Cecilia Maria Patino

ARTIGO ORIGINAL

311 - Prevalência da deficiência de alfa-1 antitripsina e frequência alélica em pacientes com DPOC no Brasil

Rodrigo Russo, Laura Russo Zillmer, Oliver Augusto Nascimento, Beatriz Manzano, Ivan Teruaki Ivanaga, Leandro Fritscher, Fernando Lundgren, Marc Miravittles, Heiclainy Del Carlos Gondim, Gildo Santos Junior, Marcela Amorim Alves, Maria Vera Oliveira, Altay Alves Lino de Souza, Maria Penha Uchoa Sales, José Roberto Jardim

317 - Fatores associados à sobrevida doença-específica em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas

Mirian Carvalho de Souza, Oswaldo Gonçalves Cruz, Ana Glória Godoi Vasconcelos

326 - Pontos de corte da resposta ao broncodilatador e valores de referência para VEF_{0,75} em espirometria de pré-escolares

Edjane Figueiredo Burity, Carlos Alberto de Castro Pereira, Marcus Herbert Jones, Larissa Bouwman Sayão, Armêle Dornelas de Andrade, Murilo Carlos Amorim de Britto

333 - Efeitos da inalação passiva da fumaça de cigarro em parâmetros estruturais e funcionais no sistema respiratório de cobaias

Thiago Brasileiro de Vasconcelos, Fernanda Yvelize Ramos de Araújo, João Paulo Melo de Pinho, Pedro Marcos Gomes Soares, Vasco Pinheiro Diógenes Bastos

341 - Volumes pulmonares e resistência das vias aéreas em pacientes com possível padrão restritivo à espirometria

Kenia Schultz, Luiz Carlos D'Aquino, Maria Raquel Soares, Andrea Gimenez, Carlos Alberto de Castro Pereira

348 - Prevalência da infecção latente por *Mycobacterium tuberculosis* em pessoas privadas de liberdade

Pedro Daibert de Navarro, Isabela Neves de Almeida, Afrânio Lineu Kritski, Maria das Graças Ceccato, Mônica Maria Delgado Maciel, Wânia da Silva Carvalho, Silvana Spindola de Miranda



Jornal Brasileiro de Pneumologia

Publicação Bimestral J Bras Pneumol. v.42, número 5, p. 307-398 setembro/outubro 2016

356 - Anticorpos IgE específicos para superantígenos estafilocócicos: grau de sensibilização e associação com a gravidade da asma

José Elabras Filho, Fernanda Carvalho de Queiroz Mello, Omar Lupi, Blanca Elena Rios Gomes Bica, José Angelo de Souza Papi, Alfeu Tavares França

362 - Travesseiro de gel com formato específico para o tratamento de apneia obstrutiva do sono com pressão positiva contínua nas vias aéreas

Adriana Salvaggio, Anna Lo Bue, Serena Iacono Isidoro, Salvatore Romano, Oreste Marrone, Giuseppe Insalaco

367 - Efeitos do indacaterol versus tiotrópio na tolerância ao exercício em pacientes com DPOC moderada: estudo cruzado randomizado piloto

Danilo Cortozi Berton, Álvaro Huber dos Santos, Ivo Bohn Jr., Rodrigo Quevedo de Lima, Vanderléia Breda, Paulo José Zimmermann Teixeira

ARTIGO DE REVISÃO**374 - Existe razão para reabilitação pulmonar após o tratamento quimioterápico bem-sucedido para tuberculose?**

Marcela Muñoz-Torrico, Adrian Rendon, Rosella Centis, Lia D'Ambrosio, Zhenia Fuentes, Carlos Torres-Duque, Fernanda Mello, Margareth Dalcolmo, Rogelio Pérez-Padilla, Antonio Spanevello, Giovanni Battista Migliori

IMAGENS EM PNEUMOLOGIA**386 - Vasculatura brônquica proeminente, hemoptise e opacidades em vidro fosco bilaterais em uma jovem com estenose mitral**

Fabian Aigner, Rudolf Speich, Macé Matthew Schuurmans

RELATO DE CASO**387 - Usos da sala híbrida em cirurgia torácica: de procedimentos multidisciplinares à cirurgia toracoscópica videoassistida guiada por imagem**

Ricardo Mingarini Terra, Juliano Ribeiro Andrade, Alessandro Wasum Mariani, Rodrigo Gobbo Garcia, Jose Ernesto Succi, Andrey Soares, Paulo Marcelo Zimmer

CARTA AO EDITOR**391 - Uma massa torácica incomum: oleotórax**

Bruno Hochegger, Gláucia Zanetti, Edson Marchiori

392 - Um caso raro de pneumonia hemorrágica por *Cladosporium cladosporioides*

Sérgio Grava, Francisco Antonio Dias Lopes, Rodrigo Silva Cavallazzi, Melyssa Fernanda Norman Negri Grassi, Terezinha Inez Estivalet Svidzinski

CORRESPONDÊNCIA**395 - Tomografia computadorizada cervical em pacientes com apneia obstrutiva do sono: influência da elevação postural na avaliação do volume das vias aéreas superiores**

Shailendra Singh Rana, Om Prakash Kharbanda, Fábio José Fabrício de Barros Souza, Anne Rosso Evangelista, Juliana Veiga Silva, Grégory Vinícius Périco, Kristian Madeira

397 - Reabilitação pulmonar em DPOC grave com hiperinsuflação: algumas percepções sobre desempenho ao exercício

Luiz Alberto Forgiarini Junior, Antonio Matias Esquinas, Andre Luis Pereira de Albuquerque, Marco Quaranta, Biswajit Chakrabarti, Andrea Aliverti, Peter M. Calverley



Diagnóstico de deficiência de alfa-1 antitripsina: traz benefícios para a prevenção ou evolução do paciente com DPOC?

Irma Godoy¹

A alfa-1 antitripsina (AAT) é uma proteína cuja principal função é a inibição da elastase neutrofílica. O gene que codifica a AAT se transmite por herança mendeliana simples, de forma autossômica codominante por meio de dois alelos, um de cada progenitor. O alelo normal se denomina Pi*M, e os alelos deficientes mais comuns são o Pi*S e o Pi*Z, que codificam proteínas anormais que se polimerizam no fígado e, assim, 80-90% das AATZ e 40-50% das AATS são retidas dentro dos hepatócitos, agrupadas em polímeros. A perda da atividade antiinflamatória e antiproteolítica associada aos efeitos pró-inflamatórios dos polímeros contribuem para a degradação proteica e a exacerbação da inflamação, resultando em risco aumentado de desenvolvimento de DPOC, com predomínio de enfisema, principalmente em fumantes.

A deficiência de AAT (DAAT) é uma doença rara e, como a maioria delas, é subdiagnosticada. O diagnóstico é geralmente tardio (idade média de 45 anos), e as estimativas sugerem que 85% dos pacientes em potencial não têm diagnóstico.⁽¹⁾ Esses achados indicam a baixa adesão às recomendações da Organização Mundial da Saúde e às diretrizes da Sociedade Americana de Tórax e da Sociedade Europeia de Pneumologia, que indicam que os pacientes com DPOC ou obstrução persistente das vias aéreas sejam testados para a deficiência.^(2,3) O conhecimento insuficiente sobre a doença, sobre os testes necessários para o diagnóstico, a disponibilidade dos mesmos e sobre o algoritmo necessário para confirmar o diagnóstico são potenciais razões para o subdiagnóstico.

A prevalência da DAAT é variável, dependendo da população estudada. Determinar a prevalência de predisposição genética em populações doentes irá inevitavelmente superestimar a prevalência na população geral e, ao contrário, restringir o rastreamento a população geral saudável pode subestimar a prevalência geral. Na Europa, as maiores prevalências da mutação Pi*Z ocorrem nos países da região oriental norte, com uma frequência do gene entre 0,029 e 0,049.⁽⁴⁻⁶⁾ Nos EUA, a prevalência é similar (0,019-0,030).^(7,8) Na Ásia, a prevalência é extremamente baixa (0,006).⁽¹⁾

Os dados do estudo publicado no presente número do JBP por Russo et al.⁽⁹⁾ avaliaram de forma inédita a prevalência de DAAT em 926 pacientes com DPOC de cinco estados brasileiros. A possibilidade da presença dessa deficiência foi estabelecida utilizando-se o ponto de corte de AAT em amostras de sangue seco em cartão < 2,64 mg/dl. Os pacientes com valores abaixo do ponto de corte foram submetidos à dosagem sérica e, para aqueles com concentração <113 mg/dl, foi realizado o sequenciamento genético. Nos casos ainda duvidosos, foi realizado o sequenciamento do gene *SERPINA*. Dos

pacientes estudados, 9,2% apresentaram valores que indicavam a necessidade de investigação adicional, 2,6% apresentavam valores de AAT < 113 mg/dl, e a prevalência de Pi*Z foi de 0,8%, similar à descrita em outros países, segundo os autores.⁽⁹⁾

O estudo reforça a necessidade de investigação da DAAT em pacientes com DPOC, de acordo com as recomendações e diretrizes acima mencionadas.^(2,3) A alternativa a essa estratégia é priorizar a investigação para grupos de risco específicos, que incluem pacientes com enfisema de início precoce e/ou predominantemente em lobos inferiores ou com *clusters* familiares de DPOC e parentes de primeiro grau de indivíduos diagnosticados com DAAT moderada ou grave.⁽¹⁰⁾ O teste deve ser realizado também em indivíduos com doença hepática inexplicada, incluindo recém-nascidos, crianças e adultos, assim como adultos com paniculite necrotizante. O teste é sugerido em adultos com bronquiectasia sem etiologia definida, adolescentes com padrão obstrutivo persistente e com vasculite CANCA positiva.⁽¹¹⁾

Levando em consideração que o principal fator de risco em indivíduos com DAAT é o tabagismo, que promove o aparecimento precoce de DPOC comparativamente aos indivíduos não fumantes,⁽¹²⁾ a identificação precoce dessa doença permite a tomada de medidas preventivas, sendo que as mais importantes delas são evitar o tabagismo (ativo e passivo) e a exposição a poluentes ambientais, fatores determinantes do prognóstico dos portadores dessa deficiência. A identificação precoce permite ainda monitorizar a função pulmonar e avaliar a decisão terapêutica a administrar a terapia suplementar enquanto o paciente ainda tem função pulmonar relativamente preservada. O tratamento de pacientes com DPOC e DAAT inclui a terapia usual para a doença (cessação do tabagismo, vacinação, uso de broncodilatadores, reabilitação e oxigenoterapia domiciliar prolongada, quando indicada).⁽¹⁰⁾ O tratamento específico de reposição com administração de concentrado purificado de AAT do plasma humano está disponível no Brasil.⁽¹¹⁾ A terapia é extremamente cara (aproximadamente US\$ 100.000,00/ano), as indicações e eficácia não estão bem definidas, e a terapia não é recomendada pelo *National Institute for Health and Care Excellence*,⁽¹³⁾ embora possa ser considerada em pacientes jovens com DPOC, de acordo com a *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (evidência C).^(14,15)

Em resumo, apesar das recomendações da Organização Mundial da Saúde e da Sociedade Americana de Tórax/Sociedade Europeia de Pneumologia, muitos médicos e pacientes com DPOC desconhecem completamente o risco de aumento rápido da obstrução das vias aéreas

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

devido à DAAT. Com a disponibilidade de boas intervenções para auxiliar a cessação tabágica, testar os pacientes com DPOC, principalmente aqueles de maior risco, para identificar os portadores de DAAT é importante e justificável. No tratamento, os esforços

devem ser direcionados para o diagnóstico precoce da obstrução ao fluxo aéreo e evitar a exposição aos fatores de risco, principalmente o tabagismo, a mais importante intervenção para diminuir a progressão da doença.

REFERÊNCIAS

- Greulich T, Vogelmeier CF. Alpha-1-antitrypsin deficiency: increasing awareness and improving diagnosis. *Ther Adv Respir Dis*. 2016;10(1):72-84. <http://dx.doi.org/10.1177/1753465815602162>
- Alpha 1-antitrypsin deficiency: memorandum from a WHO meeting. *Bull World Health Organ*. 1997;75(5):397-415.
- American Thoracic Society; European Respiratory. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: standards for the diagnosis and management of individuals with alpha-1 antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168(7):818-900. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.168.7.818>
- Dahl M, Tybjaerg-Hansen A, Lange P, Vestbo J, Nordestgaard BG. Change in lung function and morbidity from chronic obstructive pulmonary disease in alpha1-antitrypsin MZ heterozygotes: A longitudinal study of the general population. *Ann Intern Med*. 2002;136(4):270-9. <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-136-4-200202190-00006>
- Hutchison DC. Alpha 1-antitrypsin deficiency in Europe: geographical distribution of Pi types S and Z. *Respir Med*. 1998;92(3):367-77. [http://dx.doi.org/10.1016/S0954-6111\(98\)90278-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0954-6111(98)90278-5)
- Sveger T. Liver disease in alpha1-antitrypsin deficiency detected by screening of 200,000 infants. *N Engl J Med*. 1976;294(24):1316-21. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM197606102942404>
- Lieberman J, Winter B, Sastre A. Alpha 1-antitrypsin Pi-types in 965 COPD patients. *Chest*. 1986;89(3):370-3. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.89.3.370>
- Morse JO, Lebowitz MD, Knudson RJ, Burrows B. Relation of protease inhibitor phenotypes to obstructive lung diseases in a community. *N Engl J Med*. 1977;296(21):1190-4. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM197705262962102>
- Russo R, Nascimento OA, Manzano B, Ivanaga IT, Fritscher L, Lundgren F, et al. Prevalence of deficiency of alpha-1 antitrypsin and allele frequency in patients with COPD in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2016;42(5):311-16.
- Ferrarotti I, Poplawska-Wisniewska B, Trevisan MT, Koepke J, Dresel M, Koczulla R, et al. How Can We Improve the Detection of Alpha1-Antitrypsin Deficiency? *PLoS One*. 2015;10(8):e0135316. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0135316>
- Stoller JK, Aboussouan LS. A review of α 1-antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185(3):246-59. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201108-1428CI>
- Petrache I, Fijalkowska I, Zhen L, Medler TR, Brown E, Cruz P, et al. A novel antiapoptotic role for alpha1-antitrypsin in the prevention of pulmonary emphysema. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(11):1222-8. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200512-1842OC>
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) [homepage on the Internet]. London: NICE; c2016 [updated 2010 Jun; cited 2016 Jul 18]. Chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: diagnosis and management. NICE guidelines [CG101]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg101/chapter/1-guidance>
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) [homepage on the Internet] Bethesda: GOLD [cited 2016 Jan 11]. Available from: <http://goldcopd.org/>
- Stoller JK. Alpha-1 antitrypsin deficiency: An underrecognized, treatable cause of COPD. *Cleve Clin J Med*. 2016;83(7):507-14.



Nódulo intracavitário

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

Homem de 41 anos, relatando queixas de anorexia e emagrecimento, seguidos de tosse com episódios de hemoptise. O diagnóstico final foi de aspergiloma colonizando lesões prévias de tuberculose.

A identificação de nódulo no interior de uma cavidade pulmonar tem importantes implicações diagnósticas e terapêuticas. Embora aspergiloma seja a causa mais comum de nódulo intracavitário, uma série de outras afecções devem ser consideradas no diagnóstico diferencial. Dentre essas, as mais importantes são as neoplasias, especialmente o carcinoma brônquico, a aspergilose angioinvasiva em fase de recuperação, o aneurisma de Rasmussen e os coágulos. Causas mais raras incluem corpos estranhos, pus espessado, material caseoso desidratado, teratoma e hidatidose. Um sinal comumente observado em pacientes com nódulo intracavitário, independentemente de sua etiologia, é o sinal do crescente aéreo, o qual corresponde a uma

coleção de ar em forma de menisco ou de meia-lua, localizada na periferia de um nódulo ou de uma massa com densidade de partes moles, separando o nódulo da parede da cavidade.

Um critério de imagem útil para o diagnóstico diferencial é a mobilidade do nódulo dentro da cavidade quando o paciente é submetido a mudanças de posição, especialmente quando examinado em decúbitos dorsal e ventral. A demonstração de que a massa central está solta ou presa à parede da cavidade é extremamente importante porque, diferentemente da bola fúngica e dos coágulos, no caso de câncer pulmonar crescendo no interior de cavidades ou de aneurisma de Rasmussen, essa massa está fixada à parede da cavidade, não mostrando mobilidade com as alterações de decúbito. O realce do nódulo pelo meio de contraste na TC ajuda na diferenciação entre aspergiloma e aneurisma de Rasmussen. Nos aneurismas de Rasmussen, que são pseudoaneurismas de artérias pulmonares secundários à tuberculose pulmonar, a hemoptise é um sinal frequente como manifestação inicial e pode ser fatal quando maciça. Contudo, hemoptise também é um achado comum nos aspergilomas.

A etiologia mais frequente de nódulos intracavitários é a bola fúngica ou aspergiloma, que em geral resulta da colonização de fungos dentro de cavidades pulmonares pré-existentes. Essas cavidades mais comumente são de origem tuberculosa; porém, bolas fúngicas também podem ocorrer dentro de cistos, bolhas ou bronquiectasias. Na maioria das vezes, a colonização é causada por *Aspergillus spp.*, sendo comum, nesse caso, o uso do termo "aspergiloma". Contudo, outros fungos e bactérias (coccidioidomicose, actinomicose, nocardiose e candidíase) podem gerar esse aspecto. Em conclusão, embora aspergiloma seja a causa mais comum de nódulo intracavitário, o diagnóstico diferencial deve ser cuidadosamente feito com outras afecções, especialmente tumores intracavitários e aneurisma de Rasmussen.



Figura 1. TC com janela para o pulmão, ao nível do tronco da artéria pulmonar, mostrando redução volumétrica do lobo superior direito, com bronquiectasias e presença de lesão escavada com formação nodular no seu interior, observando-se ar interposto entre o nódulo e a parede da cavidade (sinal do crescente aéreo).

LEITURA RECOMENDADA

1. Fraser RS, Muller NL, Colman NC, Pare PD, editors. Fraser and Pare's Diagnosis of Diseases of the Chest. 4th ed. Philadelphia: Saunders; 1999.

1. Universidade Federal Fluminense, Niterói (RJ) Brasil.
2. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
3. Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.
4. Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.
5. Faculdade de Medicina de Petrópolis, Petrópolis (RJ) Brasil.



Randomização: mais do que o lançamento de uma moeda

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

INTRODUÇÃO

A randomização é uma estratégia de pesquisa utilizada para aumentar a validade de ensaios clínicos que avaliam o efeito de intervenções (por ex., drogas ou exercício). O processo envolve a alocação aleatória dos participantes em grupo intervenção ou grupo controle e requer que os participantes tenham igual chance de serem alocados em qualquer um dos grupos. Quando implementada adequadamente, a randomização evita o viés de seleção e produz grupos de estudo comparáveis quanto a fatores de risco basais conhecidos e desconhecidos. Para que a randomização funcione, os investigadores e os participantes devem ser incapazes de prever em qual grupo cada um dos participantes será alocado — isso se chama sigilo de alocação; além disso, os investigadores devem ser incapazes de alterar a alocação de qualquer participante após a randomização.

ESTRATÉGIAS DE RANDOMIZAÇÃO COMUMENTE UTILIZADAS

A randomização simples é equivalente ao lançamento de uma moeda: um novo participante tem igual chance de ser alocado para grupo intervenção ou grupo controle, independentemente de alocações anteriores. Em vez de lançar uma moeda, entretanto, uma lista de randomização é gerada por computador e utilizada para preparar envelopes selados e sequencialmente numerados, ou, preferencialmente, essa lista é administrada por uma central telefônica ou site na internet. As vantagens da randomização simples são o baixo custo e a facilidade de implementação. As desvantagens incluem o risco de gerar desequilíbrios no número de participantes nos grupos, assim como na distribuição de fatores de risco basais, em estudos com amostras pequenas ($N < 100$; Figura 1).

Na randomização em bloco, a lista de randomização é uma sequência aleatória de blocos de participantes em vez de participantes individuais. Os blocos têm um tamanho pré-determinado; por exemplo, quatro participantes em um bloco, com seis possíveis sequências de intervenção e controle. Essa estratégia garante que grupo intervenção e grupo controle sejam equilibrados quanto ao número de participantes (Figura 1). Para garantir o sigilo de alocação, deve-se utilizar variação aleatória dos tamanhos dos blocos (quatro a oito participantes por bloco).

A randomização estratificada é uma alternativa quando se deseja equilíbrio para fatores de risco chave basais. Cada novo participante é primeiramente classificado em estratos de acordo com características basais (por ex., idade ou gravidade da doença), e cada estrato tem uma

lista separada de randomização. Depois disso, uma vez categorizados em seus estratos, os participantes são aleatorizados para grupo intervenção ou grupo controle. A estratificação deve ser realizada utilizando-se poucos estratos relevantes para que funcione bem. Estratégias de randomização estratificada e em bloco podem ser combinadas para que pacientes sejam primeiramente categorizados em um estrato e então aleatorizados em blocos.

A randomização adaptativa utiliza algoritmos de computador que levam em consideração fatores de risco basais e a alocação dos participantes anteriores para alocar o próximo participante. A vantagem desse método é que ele acomoda mais fatores de risco basais do que a estratificação e, ao mesmo tempo, otimiza o equilíbrio dos grupos. Entretanto, é mais complexa e requer suporte de internet.

COMO ESCOLHER

A randomização simples é de fácil implementação e de baixo custo, e pode ser uma boa opção para grandes ensaios ($N > 200$). A randomização em bloco é uma boa opção quando se deseja equilíbrio no número de participantes em cada grupo. A estratificação é uma boa opção para proporcionar equilíbrio de covariáveis importantes. Os métodos de randomização adaptativa podem ser uma boa opção quando a estrutura do ensaio inclui estatísticos e suporte de tecnologia da informação. Para todos os métodos, a implementação adequada é fundamental para garantir o sigilo de alocação e para evitar manipulações e vies de seleção.

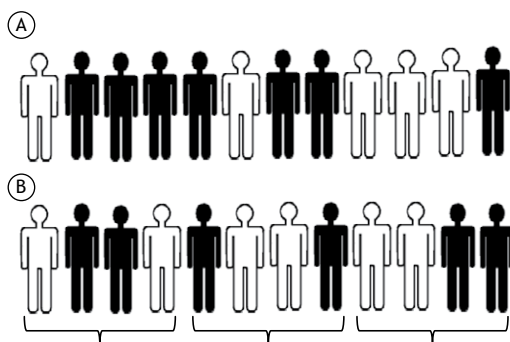


Figura 1. A) Randomização simples de 12 participantes (preto para intervenção, branco para controle). Esta sequência aleatória resultou em 7 indivíduos alocados para o grupo intervenção e 5 para grupo controle. B) Randomização em blocos de quatro de 12 participantes, resultando em 6 participantes em cada grupo.

REFERÊNCIAS

1. Kang M, Ragan BG, Park JH. Issues in outcomes research: an overview of randomization techniques for clinical trials. J Athl Train. 2008;43(2):215-21. <http://dx.doi.org/10.4085/1062-6050-43.2.215>
2. Vickers AJ. How to randomize. J Soc Integr Oncol. 2006;4(4):194-8. <http://dx.doi.org/10.2310/7200.2006.023>
1. Methods in Epidemiologic, Clinical and Operations Research—MECOR—program, American Thoracic Society/Asociación Latinoamericana del Tórax. Montevideo, Uruguay.
2. Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração – InCor – Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil.
3. Department of Preventive Medicine, Keck School of Medicine, University of Southern California, Los Angeles, CA, USA.



Prevalência da deficiência de alfa-1 antitripsina e frequência alélica em pacientes com DPOC no Brasil

Rodrigo Russo^{1,2}, Laura Russo Zillmer¹, Oliver Augusto Nascimento¹, Beatriz Manzano¹, Ivan Teruaki Ivanaga¹, Leandro Fritscher³, Fernando Lundgren⁴, Marc Miravittles⁵, Heicilainy Del Carlos Gondim⁶, Gildo Santos Junior⁷, Marcela Amorim Alves⁴, Maria Vera Oliveira⁸, Altay Alves Lino de Souza⁹, Maria Penha Uchoa Sales¹⁰, José Roberto Jardim¹

RESUMO

Objetivo: Determinar a prevalência da deficiência de alfa 1-antitripsina (AAT), bem como a frequência alélica, em pacientes com DPOC no Brasil. **Métodos:** Estudo transversal com 926 pacientes com DPOC, com 40 anos ou mais, oriundos de cinco estados brasileiros. Todos os pacientes foram submetidos a dosagem de AAT em amostras de sangue seco por meio de nefelometria. Aqueles em que a concentração de AAT no sangue seco foi $\leq 2,64$ mg/dl foram submetidos a dosagem sérica de AAT. Aqueles em que a concentração sérica de AAT foi < 113 mg/dl foram submetidos a genotipagem. Quando os resultados foram discrepantes, foi realizado o sequenciamento do gene *SERPINA1*. Dos 926 pacientes com DPOC estudados, 85 apresentaram concentração de AAT em sangue seco $\leq 2,64$ mg/dl, e 24 (2,6% da amostra) apresentaram concentração sérica de AAT < 113 mg/dl. A distribuição genotípica nesse subgrupo de 24 pacientes foi a seguinte: PI*MS, em 3 (12,5%); PI*MZ, em 13 (54,2%); PI*SZ, em 1 (4,2%); PI*SS, em 1 (4,2%); e PI*ZZ, em 6 (25,0%). Na amostra estudada, a prevalência global da deficiência de AAT foi de 2,8% e a prevalência do genótipo PI*ZZ (deficiência grave de AAT) foi de 0,8%.

Conclusões: A prevalência da deficiência de AAT em pacientes com DPOC no Brasil é semelhante àquela encontrada na maioria dos países e reforça a recomendação de que se deve medir a concentração de AAT em todos os pacientes com DPOC.

Descritores: Deficiência de alfa 1-antitripsina/epidemiologia; Doença pulmonar obstrutiva crônica/epidemiologia; Alelos; alfa 1-antitripsina.

INTRODUÇÃO

A deficiência de alfa-1 antitripsina (AAT) é uma doença autossômica codominante que afeta principalmente os pulmões e o fígado.^(1,2) A incidência da deficiência de AAT é de 1/2.000-5.000 nascidos vivos; a análise de um banco de dados de 4,4 bilhões de pessoas de 58 países estimou que 116 milhões têm o fenótipo MS ou MZ e que 3,4 milhões têm o fenótipo SS, SZ ou ZZ.^(3,4)

A AAT é uma glicoproteína que consiste em uma cadeia de 394 aminoácidos e três cadeias laterais de carboidratos; é considerada o protótipo de uma superfamília de proteínas denominadas serpinas (inibidoras de proteases de serina). A AAT, também conhecida como *protease inhibitor* (PI), é codificada pelo gene *SERPINA1*, localizado no braço longo do cromossomo 14 (14q32.1), e inibe a elastase neutrofílica, a tripsina e a protease-3.^(3,5,6)

Embora o tabagismo seja uma das principais causas de obstrução ao fluxo aéreo, estima-se que apenas 15-30% dos fumantes apresentem DPOC.⁽⁷⁻⁹⁾ Apesar da clara relação entre tabagismo e DPOC, os efeitos do tabagismo em cada indivíduo variam.⁽¹⁰⁾ Estudos demonstraram que a deficiência de AAT pode aumentar o impacto do tabagismo nos pulmões, resultando em aumento da taxa de declínio da função pulmonar e enfisema precoce em fumantes. Os alelos mutantes S e Z são os mais comumente envolvidos na deficiência grave de AAT.^(11,12)

O fato de que a população brasileira é racialmente diversificada e inclui imigrantes de países europeus onde a frequência de alelos envolvidos em alterações pulmonares

1. Centro de Reabilitação Pulmonar, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
2. Departamento de Medicina, Universidade Federal de São João Del Rei, São João Del Rei (MG) Brasil.
3. Divisão de Pneumologia, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS) Brasil.
4. Divisão de Pneumologia, Hospital Otávio de Freitas, Recife (PE) Brasil.
5. Serviço de Neumologia, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Respiratorias – CIBERES – Barcelona, España.
6. Departamento de Pneumologia, Hospital Geral de Goiânia Alberto Rassi, Goiânia (GO) Brasil.
7. Departamento de Biologia Molecular, Associação Fundo de Incentivo à Pesquisa – AFIP – São Paulo (SP) Brasil.
8. Divisão de Pneumologia, Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo – HSPE-SP – São Paulo (SP) Brasil.
9. Departamento de Psicobiologia, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
10. Departamento de Pneumologia, Hospital de Messejana, Fortaleza (CE) Brasil.

Recebido: 5 setembro 2015.

Aprovado: 9 maio 2016.

Trabalho realizado no Centro de Reabilitação Pulmonar, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo (SP); na Divisão de Pneumologia, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS); na Divisão de Pneumologia, Hospital Otávio de Freitas, Recife (PE); no Departamento de Pneumologia, Hospital Geral de Goiânia Alberto Rassi, Goiânia (GO); na Divisão de Pneumologia, Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo, São Paulo (SP) e no Departamento de Pneumologia, Hospital de Messejana, Fortaleza (CE) Brasil.

Endereço para correspondência:

Rodrigo Russo, Departamento de Medicina, Universidade Federal de São João Del Rei, Praça Dom Helvécio, 74, Campus Dom Bosco (DCNAT), Sala 17, Fábrica, CEP 36301-160, São João Del Rei, MG, Brasil.

Tel.: 55 32 9931-5515 ou 55 32 3051-0132. E-mail: rodrigo_russo@yahoo.com.br

Apoio financeiro: Este estudo recebeu apoio financeiro da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP).

precoces é elevada sugere que a deficiência de AAT seja subdiagnosticada no país. Embora no Brasil haja, segundo se estima, 5-7 milhões de pacientes com DPOC,⁽¹³⁾ tanto a prevalência da deficiência de AAT como a frequência alélica permanecem desconhecidas nessa população. Portanto, o objetivo do presente estudo foi determinar a prevalência da deficiência de AAT e a frequência alélica em pacientes com DPOC oriundos de cinco estados brasileiros.

MÉTODOS

Desenho do estudo

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital São Paulo, Universidade Federal de São Paulo (Protocolo no. 0633/10), na cidade de São Paulo (SP), bem como pelos comitês de ética em pesquisa de todos os centros participantes. Entre julho de 2011 e agosto de 2012, foram avaliados 1.073 pacientes com DPOC acompanhados em qualquer um dos seis centros participantes (dois no Nordeste, dois no Sudeste, um no Sul e um no Centro-Oeste).

Pacientes

Os critérios de inclusão foram os seguintes: ter 40 anos ou mais; ter recebido diagnóstico de DPOC (com base na história clínica e nos resultados da espirometria, incluindo relação VEF_1/CVF pós-broncodilatador em porcentagem do previsto — $VEF_1/CVF\%$ — abaixo do limite inferior da normalidade) e ter-se mantido estável durante pelo menos quatro semanas.⁽¹⁴⁾ Os critérios de exclusão foram os seguintes: ter recebido diagnóstico de qualquer outra doença pulmonar ou doença sistêmica capaz de aumentar a concentração sérica de AAT (incluindo infecções e processos inflamatórios); ter recebido diagnóstico de deficiência de AAT anteriormente; ser parente de um caso-índice de deficiência de AAT e ter asma (Figura 1).

O objetivo era incluir 200 pacientes com DPOC de cada centro participante. No fim do período de estudo,

não foram incluídos mais pacientes, independentemente de o número desejado de pacientes por centro ter sido alcançado ou não.

Espirometria

Os valores de referência para calcular a CVF em porcentagem do previsto, o VEF_1 em porcentagem do previsto e $VEF_1/CVF\%$ basearam-se nas equações do *National Health and Nutrition Examination Survey*.⁽¹⁵⁾ A espirometria foi realizada com um espirômetro portátil (Easy One®; ndd Medical Technologies, Inc., Andover, MA, EUA). Em todos os centros participantes, foram usados os critérios de aceitabilidade e reprodutibilidade da *American Thoracic Society*.⁽¹⁶⁾

Dosagem de AAT

O estudo foi dividido em três fases. Na primeira fase, todos os pacientes foram submetidos a dosagem de AAT em amostras de sangue seco colhidas em papel-filtro, a fim de identificar aqueles com possível diagnóstico de deficiência de AAT. Na segunda fase, os pacientes com concentração de AAT no sangue seco $\leq 2,64$ mg/dl (suspeita de deficiência de AAT) foram submetidos a dosagem sérica de AAT.⁽¹⁷⁾ Finalmente, na terceira fase, os pacientes com concentração sérica de AAT < 113 mg/dl foram submetidos a genotipagem. Quando houve discrepância entre os resultados da dosagem sérica e a genotipagem, foi realizado o sequenciamento genético (Figura 2). Para determinar a sensibilidade e a especificidade do método do eluato, Zillmer et al. usaram o método *bootstrap* de reamostragem, comparando os valores de AAT medidos no soro com os medidos em eluatos de amostras de sangue seco, a fim de determinar um ponto de corte para AAT em eluatos; o valor obtido foi de 2,02 mg/dl (IC97%: 1,45-2,64).⁽¹⁷⁾ Todos os pacientes nos quais a concentração de AAT no sangue seco foi menor que 2,64 mg/dl foram submetidos a dosagem sérica de AAT para evitar que a deficiência de AAT não fosse diagnosticada.

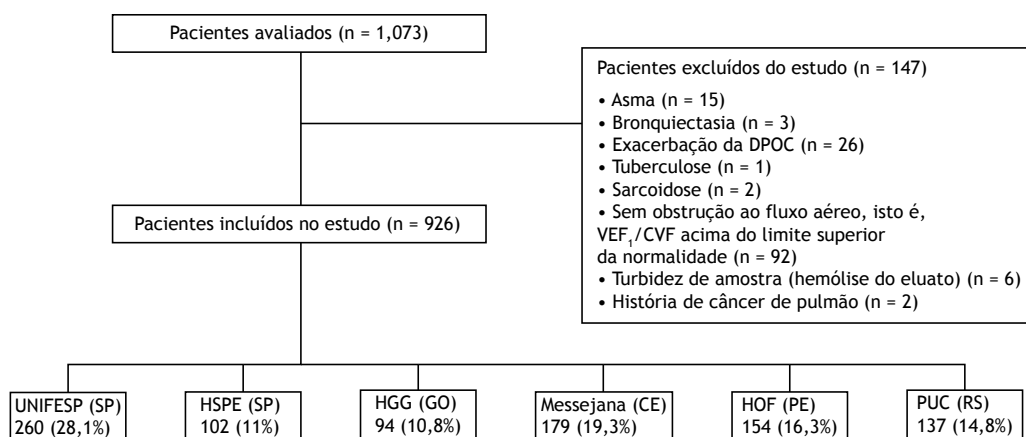


Figura 1. Fluxograma dos pacientes incluídos no estudo e sua distribuição, por centro participante. UNIFESP: Universidade Federal de São Paulo; HSPE-SP: Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo; HGG: Hospital Geral de Goiânia Alberto Rassi; Messejana: Hospital de Messejana; HOF: Hospital Otávio de Freitas; e PUC: Pontifícia Universidade Católica.

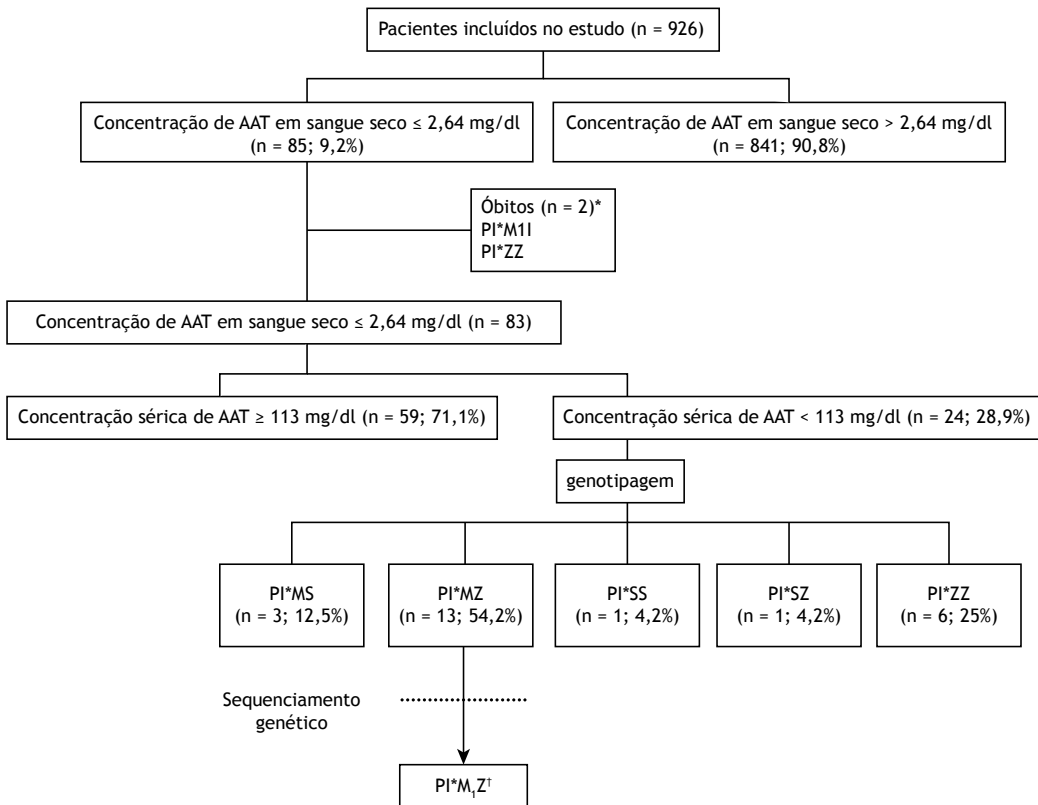


Figura 2. Fluxograma do rastreamento da deficiência de alfa 1-antitripsina (AAT) e distribuição dos genótipos. PI: *protease inhibitor*. *Embora 2 pacientes tenham morrido antes que se realizasse a dosagem sérica de AAT, o sequenciamento do gene *SERPINA1* foi realizado com amostras de sangue seco previamente colhidas em papel-filtro. ¹Apenas 1 paciente PI*MZ foi submetido a sequenciamento genético, em virtude da discrepância entre os resultados da dosagem sérica de AAT e a genotipagem.

Genotipagem

Amostras de sangue foram colhidas em cartões de papel-filtro (Whatman 903, lote W101; Whatman/GE Healthcare, Florham Park, NJ, EUA). Os cartões foram transportados para o Laboratório Central do Hospital São Paulo, Universidade Federal de São Paulo, na cidade de São Paulo (SP), a temperatura constante de -20°C , de acordo com as normas aplicáveis da *International Air Transport Association*. Todos os cartões foram armazenados a -20°C para análise ulterior (dosagem de AAT no sangue seco, genotipagem e sequenciamento do gene *SERPINA1*). As amostras de soro e eluato foram analisadas em um sistema Siemens BNII (Siemens Healthcare, Indianapolis, IN, EUA), em julho de 2012.

Para a extração do DNA, as amostras de sangue seco foram removidas dos cartões com um furador de papel de 6 mm, e o DNA foi extraído com o *QIAamp DNA Blood Mini Kit* (QIAGEN, Hilden, Alemanha), conforme as instruções do fabricante. Para a identificação dos alelos S e Z nos éxons 3 e 5, respectivamente, foi usada a PCR em tempo real com *TaqMan® SNP Genotyping Assays* (Thermo Fisher Scientific Inc., Waltham, MA, EUA). Todos os pacientes com deficiência de AAT, mas sem alelos S e Z foram submetidos a sequenciamento do gene *SERPINA1* (éxons 2-5) a fim de identificar outros polimorfismos descritos na literatura.

Análise estatística

As variáveis contínuas foram expressas em forma de média $\pm$ desvio-padrão, ao passo que as variáveis categóricas foram expressas em forma de números absolutos e proporções. Os dados foram inseridos em um banco de dados Oracle e analisados por meio do programa *Statistical Package for the Social Sciences*, versão 18.0 para Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA).

RESULTADOS

Dos 1.073 pacientes que estavam sendo acompanhados em qualquer um dos seis centros participantes durante o período de estudo, 926 preencheram os critérios de elegibilidade e, portanto, foram incluídos no estudo (Figura 1). As características demográficas dos pacientes incluídos no presente estudo são apresentadas na Tabela 1. Não houve diferença estatisticamente significativa entre homens e mulheres no tocante à prevalência da deficiência de AAT, e dois terços dos participantes eram brancos. Embora ex-fumantes tenham predominado (83,9% da amostra), 36 (3,7%) dos pacientes nunca fumaram; 410 pacientes (44,3% da amostra) apresentavam índice de massa corporal normal, e 56 (6%) estavam abaixo do peso. Como esperado para pacientes com DPOC, VEF₁/CVF%

e VEF₁ em porcentagem do previsto foram baixos, caracterizando distúrbio ventilatório obstrutivo.

Dos 926 pacientes com DPOC incluídos no estudo, 85 apresentaram concentração de AAT no sangue seco $\leq 2,64$ mg/dl e, portanto, suspeita de deficiência de AAT. Desses 85 pacientes, 2 morreram. Portanto, 83 pacientes foram submetidos a dosagem sérica de AAT. Desses 83 pacientes, 24 apresentaram concentração sérica de AAT < 113 mg/dl e, portanto, foram submetidos a genotipagem. A distribuição dos genótipos foi a seguinte: PI*MS, em 3 (12,5%); PI*MZ, em 13 (54,2%); PI*SZ, em 1 (4,2%); PI*SS, em 1 (4,2%) e PI*ZZ, em 6 (25%). Embora a dosagem sérica de AAT não tenha sido realizada nos 2 pacientes que apresentaram concentração de AAT no sangue seco $\leq 2,64$ mg/dl e morreram, foram realizados genotipagem e sequenciamento do gene *SERPINA1* a partir das amostras de sangue seco colhidas previamente, as quais haviam sido armazenadas a -20°C para análise ulterior. A distribuição dos genótipos foi a seguinte:

Tabela 1. Características demográficas dos 926 pacientes com DPOC incluídos no presente estudo.

Característica	Pacientes com DPOC (N = 926)
Gênero, n (%)	
Masculino	522 (56,4)
Feminino	404 (43,6)
Idade, média $\pm$ dp	
Idade, anos	67,3 $\pm$ 10,5
Raça/etnia, n (%)	
Branca	612 (66,1)
Não branca	314 (33,9)
Tabagismo, n (%)	
Fumantes	113 (12,2)
Não fumantes	777 (83,9)
Nunca fumaram	36 (3,9)
Função pulmonar, média $\pm$ dp	
VEF ₁ /CVF	0,45 $\pm$ 0,10
VEF ₁ /CVF, % do previsto	61,0 $\pm$ 13,8
CVF, l	2,43 $\pm$ 0,76
CVF, % do previsto	75,6 $\pm$ 20,2
VEF ₁ , l	1,12 $\pm$ 0,45
VEF ₁ , % do previsto	42,9 $\pm$ 17,0

Tabela 2. Características demográficas de um subgrupo de 24 pacientes com DPOC com concentração sérica de alfa 1-antitripsina < 113 mg/dl, por genótipo.^a

Característica	Genótipo					p*
	PI*MS	PI*MZ	PI*SS	PI*SZ	PI*ZZ	
Gênero masculino, n (%)	2 (16,7)	7 (58,3)	1 (8,3)	1 (8,3)	1 (8,3)	0,07
Idade, anos	69,3 $\pm$ 9,4	69,0 $\pm$ 10,1	59,0	74,0	47,0 $\pm$ 2,3	$< 0,001$
Carga tabágica, anos-maço	55,0	53,5 $\pm$ 41,1	40,0	12,6	19,1 $\pm$ 16,7	0,07
VEF ₁ pós-BD, % do previsto	33,8 $\pm$ 8,3	41,1 $\pm$ 14,0	54,7	45,8	37,5 $\pm$ 19,9	0,63
VEF ₁ /CVF	49,4 $\pm$ 5,8	57,4 $\pm$ 9,0	59,0	56,5	55,7 $\pm$ 12,6	0,92
AAT sérica, mg/dl	100 $\pm$ 13,5	93,7 $\pm$ 14,0	93,8	66,0	27,1 $\pm$ 4,8	$< 0,001$
Pontuação na escala MRC	2,6 $\pm$ 1,1	2,7 $\pm$ 1,0	3,0	2,0	3,3 $\pm$ 1,6	0,27
Pontuação no CAT, total	20,3 $\pm$ 6,4	16,6 $\pm$ 7,3	30	18	17,8 $\pm$ 6,3	0,42
Pacientes, n	3	13	1	1	6	N/A

PI: *protease inhibitor*; AAT: alfa 1-antitripsina; MRC: *Medical Research Council*; BD: broncodilatador; e CAT: *COPD Assessment Test*. ^aValores expressos em forma de média $\pm$ dp, exceto onde indicado. *PI*ZZ vs. os demais genótipos.

PI*M₁I, em 1 e PI*ZZ, em 1 (Figura 2). Em virtude dos resultados discrepantes e das mortes, foi realizado o sequenciamento genético, e os seguintes genótipos foram encontrados: PI*M₁Z, PI*M₁I e PI*ZZ. Esses genótipos foram incluídos em uma segunda análise de frequência alélica, e os resultados foram os seguintes: PI*M, 28,8%; PI*M₁, 3,8%; PI*S, 11,5%; PI*Z, 53,8% e PI*I, 1,9%.

A Tabela 2 mostra as características demográficas de um subgrupo de 24 pacientes com concentração de AAT no sangue seco $\leq 2,64$ mg/dl e concentração sérica de AAT < 113 mg/dl. Como esperado, os pacientes com o genótipo PI*ZZ eram mais jovens e apresentaram concentração sérica de AAT menor que a observada naqueles com outros genótipos ($p < 0,001$). No entanto, não houve diferenças entre os genótipos dos pacientes no tocante ao gênero, história de tabagismo, valores espirométricos, pontuação na escala *Medical Research Council* e pontuação no *COPD Assessment Test*.

Nos 926 pacientes com DPOC incluídos no presente estudo, a prevalência global da deficiência de AAT foi de 2,8% e a prevalência do genótipo PI*ZZ (deficiência grave de AAT) foi de 0,8%. A análise da frequência alélica no subgrupo de pacientes com concentração sérica de AAT < 113 mg/dl (incluindo os alelos encontrados nos 2 pacientes que morreram, nos quais a concentração de AAT no sangue seco foi $\leq 2,64$ mg/dl) revelou frequências de 53,8%, 11,5% e 1,9% para os alelos Z, S e I, respectivamente (Tabela 3).

Tabela 3. Frequência alélica em um subgrupo de 24 pacientes com DPOC com concentração sérica de alfa 1-antitripsina < 113 mg/dl, incluindo os alelos encontrados em 2 pacientes com concentração de alfa 1-antitripsina em sangue seco $\leq 2,64$ mg/dl, ambos os quais morreram.

Alelo	n	%
M	15	28,8
M ₁	2	3,8
S	6	11,5
Z	28	53,8
I	1	1,9
Total	52	100

Os genótipos incluem os de 2 pacientes que morreram (PI*M₁I e PI*ZZ) antes que se realizasse a dosagem sérica de alfa 1-antitripsina. PI: *protease inhibitor*.

Tabela 4. Genótipos envolvidos na deficiência de alfa 1-antitripsina, por mutação do gene *SERPINA1* (genótipo) e por centro participante.

Região/estado do Brasil	Genótipo					
	PI*MZ	PI*ZZ	PI*MS	PI*SS	PI*SZ	PI*M ₁
Nordeste/Ceará	3	3	1	-	-	-
Nordeste/Recife	-	-	1	1	-	-
Centro-Oeste/Goiás	-	5	-	-	-	-
Sudeste/São Paulo	3	3	-	-	-	1
Sul/Rio Grande do Sul	2	1	1	-	1	-

PI: *protease inhibitor*.

A Tabela 4 mostra a prevalência dos genótipos entre as cinco regiões do Brasil.

DISCUSSÃO

Este é o primeiro estudo a mostrar a prevalência da deficiência de AAT e a frequência alélica em uma população de pacientes com DPOC no Brasil. A prevalência da deficiência de AAT (2,8%) e do alelo Z (0,8%) foi semelhante à encontrada em outros países.^(18,19)

A decisão de usar o intervalo de confiança máximo do ponto de corte para AAT em eluatos⁽¹⁷⁾ deveu-se à necessidade de identificar todos os indivíduos nos quais havia suspeita de deficiência de AAT e que deveriam, portanto, ser submetidos a genotipagem, minimizando assim as chances de não identificar pacientes com deficiência de AAT. Embora a deficiência de AAT seja uma das doenças genéticas mais comuns, sua prevalência é baixa. No entanto, os resultados finais do presente estudo teriam sido afetados caso algum paciente com deficiência de AAT não tivesse sido identificado. Não obstante, o uso do intervalo de confiança máximo resultou na reavaliação de mais pacientes.⁽¹⁷⁾ O ponto de corte de 113 mg/dl foi usado na tentativa de identificar não só os pacientes com deficiência grave de AAT, mas também aqueles com deficiência moderada.⁽²⁰⁻²²⁾

Apesar das diferenças metodológicas e do fato de que nem todos os participantes foram submetidos a genotipagem, nossos resultados referentes ao alelo PI*Z são semelhantes aos encontrados na literatura.^(11,18,23) A frequência do alelo mutante PI*Z e de outros alelos relacionados com a deficiência de AAT no presente estudo pode ser explicada pelo grande número de imigrantes da Europa, principalmente de países onde a prevalência da deficiência de AAT é alta, como Portugal e Itália.⁽²³⁻²⁶⁾

Embora a análise de amostras de sangue seco seja particularmente útil como um teste inicial de rastreamento da deficiência de AAT, não é suficiente para o diagnóstico definitivo. A história clínica, o exame físico e a história familiar devem ser levados em conta na interpretação dos resultados, que devem ser confirmados pela medição da concentração sérica de AAT em pacientes com suspeita de deficiência de AAT. Se os resultados da análise de amostras de sangue seco forem confirmados pela dosagem sérica de ATT, genotipagem e ou fenotipagem são necessárias para o diagnóstico definitivo.

Os profissionais de saúde que prestam cuidados a pacientes com DPOC devem ter em mente que 2,8% dos pacientes com DPOC têm algum grau de deficiência de AAT. Nosso estudo reforça o conhecimento de que a deficiência de AAT é uma das doenças genéticas mais prevalentes. Justifica-se a realização de mais estudos, já que um diagnóstico de deficiência de AAT pode ter grande impacto na prevenção da DPOC, especialmente em jovens fumantes. Além disso, nosso achado de que a prevalência do genótipo PI*ZZ na população estudada é de 0,8% mostra que a deficiência grave de AAT está presente em pacientes com DPOC no Brasil e reforça a recomendação de 1999 da Organização Mundial da Saúde de que todos os pacientes com DPOC devem ser avaliados uma vez quanto à presença de deficiência de AAT por meio de um teste quantitativo. Aqueles cuja avaliação apresentar resultados anormais devem ser submetidos a tipagem de PI.⁽²⁷⁾ A dosagem de AAT em pacientes com DPOC também foi recomendada pela *American Thoracic Society/European Respiratory Society*⁽¹¹⁾ e, mais recentemente, pela *Canadian Thoracic Society*.⁽²⁸⁾ No entanto, esses pacientes geralmente se apresentam mais jovens (com menos de 45 anos), com enfisema no lobo inferior. O rastreamento familiar é útil, pois propicia o aconselhamento apropriado. Poucos países são tão racialmente diversificados como o Brasil, que é povoado por um grande número de imigrantes, incluindo asiáticos, africanos, árabes e, em particular, europeus. Os portugueses trouxeram séculos de miscigenação genética entre os europeus, incluindo celtas, romanos, alemães e lusitanos. As diferenças quanto à prevalência dos genótipos entre as cinco regiões do Brasil podem ser atribuídas às diferentes origens de imigrantes.

Uma limitação do presente estudo é que nem todos os participantes foram submetidos a genotipagem. No entanto, a concentração sérica de AAT foi medida em todos os pacientes com o uso do intervalo de confiança máximo, evitando assim que a deficiência de AAT não fosse diagnosticada.

A prevalência da deficiência de AAT em pacientes com DPOC no Brasil foi semelhante à encontrada na maioria dos países, não obstante a diversidade racial da população brasileira. A verdadeira prevalência da deficiência de AAT nessa população pode ser mais bem determinada por meio da investigação de recém-nascidos. Estudos genéticos para determinar a ascendência dessa população são fundamentais para

estabelecer uma correlação entre os alelos mutantes e a verdadeira ascendência dos indivíduos.

AGRADECIMENTOS

Gostaríamos de agradecer à Siemens o apoio técnico e científico, que foi crucial para a elaboração do

presente estudo. Gostaríamos também de agradecer à Grifols Brasil Ltda. o apoio para a criação do banco de dados. Finalmente, gostaríamos de agradecer à Associação Fundo de Incentivo à Pesquisa (AFIP) o apoio técnico para a realização das medições laboratoriais.

REFERÊNCIAS

1. Fagerhol MK, Laurell CB. The polymorphism of "prealbumins" and alpha-1-antitrypsin in human sera. *Clin Chim Acta*. 1967;16(2):199-203. [http://dx.doi.org/10.1016/0009-8981\(67\)90181-7](http://dx.doi.org/10.1016/0009-8981(67)90181-7)
2. Lai EC, Kao FT, Law ML, Woo SL. Assignment of the alpha 1-antitrypsin gene and a sequence-related gene to human chromosome 14 by molecular hybridization. *Am J Hum Genet*. 1983;35(3):385-92.
3. Stoller JK, Aboussouan LS. Alpha1-antitrypsin deficiency. *Lancet*. 2005;365(9478):2225-36. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)66781-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(05)66781-5)
4. de Serres FJ. Worldwide racial and ethnic distribution of alpha1-antitrypsin deficiency: summary of an analysis of published genetic epidemiologic surveys. *Chest*. 2002;122(5):1818-29. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.122.5.1818>
5. Stockley RA. The pathogenesis of chronic obstructive lung diseases: implications for therapy. *CJM*. 1995;88(2):141-6.
6. Janoff A. Elastases and emphysema. Current assessment of the protease-antiprotease hypothesis. *Am Rev Respir Dis*. 1985;132(2):417-33.
7. Celli BR, MacNee W; ATS/ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J*. 2004;23(6):932-46. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.04.00014304>
8. Silverman EK, Chapman HA, Drazen JM, Weiss ST, Rosner B, Campbell EJ, et al. Genetic epidemiology of severe, early-onset chronic obstructive pulmonary disease. Risk to relatives for airflow obstruction and chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157(6 Pt 1):1770-8. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.157.6.9706014>
9. Lokke A, Lange P, Scharling H, Fabricius P, Vestbo J. Developing COPD: a 25 year follow up study of the general population. *Thorax*. 2006;61(11):935-9. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2006.062802>
10. Bascom R. Differential susceptibility to tobacco smoke: possible mechanisms. *Pharmacogenetics*. 1991;1(2):102-6. <http://dx.doi.org/10.1097/00008571-199111000-00008>
11. American Thoracic Society; European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: standards for the diagnosis and management of individuals with alpha-1 antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168(7):818-900. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.168.7.818>
12. de Serres FJ, Blanco I, Fernández-Bustillo E. Genetic epidemiology of alpha-1 antitrypsin deficiency in North America and Australia/New Zealand: Australia, Canada, New Zealand and the United States of America. *Clin Genet*. 2003;64(5):382-97. <http://dx.doi.org/10.1034/j.1399-0004.2003.00143.x>
13. Menezes AM, Perez-Padilla R, Jardim JR, Muñio 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. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67632-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67632-5)
14. Cazzola M, MacNee W, Martinez FJ, Rabe KF, Franciosi LG, Barnes PJ, et al. Outcomes for COPD pharmacological trials: from lung function to biomarkers. *Eur Respir J*. 2008;31(2):416-69. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00099306>
15. Hankinson JL, Odencrantz JR, Fedan KB. Spirometric reference values from a sample of the general U.S. population. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159(1):179-87. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.159.1.9712108>
16. Standardization of Spirometry, 1994 Update. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152(3):1107-36. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.152.3.7663792>
17. Zillmer LR, Russo R, Manzano BM, Ivanaga I, Nascimento OA, Souza AA, et al. Validation and development of an immunonephelometric assay for the determination of alpha-1 antitrypsin levels in dried blood spots from patients with COPD. *J Bras Pneumol*. 2013;39(5):547-54. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132013000500004>
18. Lieberman J, Winter B, Sastre A. Alpha 1-antitrypsin Pi-types in 965 COPD patients. *Chest*. 1986;89(3):370-3. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.89.3.370>
19. de la Roza C, Costa X, Vidal R, Vilá S, Rodríguez-Frias F, Jardí R, et al. Screening program for alpha-1 antitrypsin deficiency in patients with chronic obstructive pulmonary disease, using dried blood spots on filter paper [Article in Spanish]. *Arch Bronconeumol*. 2003;39(1):8-12.
20. Costa X, Jardí R, Rodríguez F, Miravittles M, Cotrina M, Gonzalez C, et al. Simple method for alpha-1-antitrypsin deficiency screening by use of dried blood spot specimens. *Eur Respir J*. 2000;15(6):1111-5.
21. Miravittles M, Herr C, Ferrarotti I, Jardí R, Rodríguez-Frias F, Luisetti M, et al. Laboratory testing of individuals with severe alpha1-antitrypsin deficiency in three European centres. *Eur Respir J*. 2010;35(5):960-8. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00069709>
22. Ferrarotti I, Scabini R, Campo I, Ottaviani S, Zorzetto M, Gorriani M, et al. Laboratory diagnosis of alpha1-antitrypsin deficiency. *Transl Res*. 2007;150(5):267-74. Erratum in: *Transl Res*. 2008;151(4):232. <http://dx.doi.org/10.1016/j.trsl.2007.08.001>
23. Vidal R, Blanco I, Casas F, Jardí R, Miravittles M; Committee on the National Registry of Individuals with Alpha-1 Antitrypsin Deficiency. Guidelines for the diagnosis and management of alpha-1 antitrypsin deficiency [Article in Spanish]. *Arch Bronconeumol*. 2006;42(12):645-59. <http://dx.doi.org/10.1157/13095974>
24. Blanco I, Fernández E, Bustillo EF. Alpha-1-antitrypsin PI phenotypes S and Z in Europe: an analysis of the published surveys. *Clin Genet*. 2001;60(1):31-41. <http://dx.doi.org/10.1034/j.1399-0004.2001.600105.x>
25. Sitkauskienė B, Serapinas D, Blanco I, Fernández-Bustillo E, Janciauskienė S, Sakalauskas R. Screening for alpha1-antitrypsin deficiency in Lithuanian patients with COPD. *Respir Med*. 2008;102(11):1654-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2008.07.003>
26. Blanco I, de Serres FJ, Cárcaba V, Lara B, Fernández-Bustillo E. Alpha-1 Antitrypsin Deficiency PI*Z and PI*S Gene Frequency Distribution Using on Maps of the World by an Inverse Distance Weighting (IDW) Multivariate Interpolation Method. *Hepat Mon*. 2012;12(10 HCC):e7434.
27. Alpha 1-antitrypsin deficiency: memorandum from a WHO meeting. *Bull World Health Organ*. 1997;75(5):397-415.
28. Marciniuk DD, Hernandez P, Balter M, Bourbeau J, Chapman KR, Ford GT, et al. Alpha-1 antitrypsin deficiency targeted testing and augmentation therapy: a Canadian Thoracic Society clinical practice guideline. *Can Respir J*. 2012;19(2):109-16. <http://dx.doi.org/10.1155/2012/920918>



Fatores associados à sobrevida doença-específica em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas

Mirian Carvalho de Souza¹, Oswaldo Gonçalves Cruz², Ana Glória Godoi Vasconcelos³

1. Divisão de Pesquisa Populacional, Coordenação de Pesquisa e Educação, Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva – INCA – Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
2. Programa de Computação Científica, Fundação Oswaldo Cruz – Fiocruz – Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
3. Departamento de Métodos Quantitativos em Saúde, Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca – ENSP – Fundação Oswaldo Cruz – Fiocruz – Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

Submetido: 30 março 2015.

Aprovado: 27 janeiro 2016.

Trabalho realizado no Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva – INCA – e na Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca – ENSP – Fundação Oswaldo Cruz – Fiocruz – Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

RESUMO

Objetivo: O câncer de pulmão é um problema de saúde pública global e é associado a elevada mortalidade. Ele poderia ser evitado em grande parte com a redução da prevalência do tabagismo. O objetivo deste estudo foi analisar os efeitos de fatores sociais, comportamentais e clínicos sobre o tempo de sobrevida de pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas atendidos, entre 2000 e 2003, no Hospital do Câncer I do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, localizado na cidade do Rio de Janeiro. **Métodos:** Estudo retrospectivo de coorte hospitalar com 1.194 pacientes. As probabilidades de sobrevida doença-específica em 60 meses foram calculadas com o método de Kaplan-Meier para três grupos de estadiamento. A importância dos fatores estudados foi avaliada por um modelo teórico hierarquizado após o ajuste de modelos de regressão múltipla de Cox. **Resultados:** Foi estimada uma taxa de letalidade doença-específica em 60 meses de 86,0%. A probabilidade de sobrevida doença-específica em 60 meses variou de 25,0%, nos estádios iniciais, a 2,5%, no estádio IV. A situação funcional, a intenção e a modalidade do tratamento inicial foram os principais fatores prognósticos identificados na população estudada. **Conclusões:** As probabilidades de sobrevida doença-específica estimadas na amostra estudada foram muito baixas, e não foram identificados fatores que pudessem ser modificados após o diagnóstico visando uma melhora da sobrevida. A prevenção primária, como a redução da prevalência do tabagismo, ainda é a melhor forma de evitar que mais pessoas sofram as consequências do câncer de pulmão.

Descritores: Neoplasias pulmonares/epidemiologia; Carcinoma pulmonar de células não pequenas; Análise de sobrevida.

INTRODUÇÃO

O câncer de pulmão é o mais incidente no mundo; estima-se que, em 2012, ocorreram 1,8 milhões de casos novos.⁽¹⁾ No Brasil, em 2015, foram estimados 27.000 casos novos.⁽²⁾

Embora o câncer de pulmão tenha diversos tipos histológicos, a classificação mais utilizada é a que divide os tumores em carcinomas de pequenas células (15%) e carcinomas de células não pequenas (85%).⁽³⁾

A probabilidade de sobrevida em 60 meses de pacientes com carcinoma de células não pequenas de pulmão é menor que 15% na Europa.⁽⁴⁾ Um estudo realizado nos EUA obteve estimativas que variaram entre 66%, no estágio Ia, e 4%, no estágio IV.⁽⁵⁾ Outro estudo com pacientes de um hospital universitário na cidade do Rio de Janeiro encontrou uma probabilidade de sobrevida em 60 meses de 6%, sendo 14% para os estádios iniciais e 5% para os avançados.⁽⁶⁾

Dentre os fatores prognósticos estudados para pacientes com câncer de pulmão,⁽⁷⁾ destacamos: estadiamento, situação funcional,⁽⁸⁾ perda de peso, sexo, idade, tabagismo, carga tabágica, qualidade de vida, situação conjugal, depressão e mutações genéticas.^(6,9-11)

Estudos epidemiológicos indicam que os efeitos dos fatores socioeconômicos sobre os desfechos na saúde são indiretos, se dando por meio de fatores comportamentais e clínicos. Nesse contexto, é importante estabelecer a hierarquia entre esses fatores na determinação da ocorrência do câncer de pulmão, assim como na probabilidade de sobrevida de pacientes com esse tipo de neoplasia.^(12,13)

O objetivo do presente artigo foi analisar a importância dos fatores sociais, comportamentais e clínicos sobre o tempo de sobrevida de pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas atendidos no Hospital do Câncer I do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (HCI/INCA), localizado na cidade do Rio de Janeiro, entre 2000 e 2003.

MÉTODOS

Foi realizado um estudo observacional retrospectivo de coorte hospitalar, no qual o objeto de interesse foi o tempo entre o diagnóstico e o óbito por câncer de pulmão ou por suas metástases.

A população alvo foi composta pelos pacientes diagnosticados com câncer primário de brônquios e

Endereço para correspondência:

Mirian Carvalho de Souza. Rua Marquês de Pombal, 125, 7º andar, Centro, CEP 20230-240, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
Tel.: 55 21 3207-5667. E-mail: miriancs@inca.gov.br
Apoio financeiro: Nenhum.

pulmões, do tipo carcinoma de células não pequenas, entre 2000 e 2003, que foram cadastrados no Registro Hospitalar de Câncer (RHC) do HCI/INCA, que é um hospital terciário de referência para o tratamento do câncer no estado do Rio de Janeiro.

Foram classificados como elegíveis os casos procedentes do estado do Rio de Janeiro, onde está localizado o HCI/INCA, com diagnóstico confirmado por meio de exames de anatomia patológica do tumor ou de citologia e sem tratamento prévio. A lista de pacientes que atenderam aos critérios de elegibilidade foi extraída do RHC do HCI/INCA, cuja fonte primária de informações era os prontuários. No HCI/INCA, os prontuários não eram eletrônicos. Consultas à base de dados do Sistema de Informações sobre Mortalidade do estado do Rio de Janeiro foram realizadas para a atualização do estado vital dos pacientes, e, para aqueles sem essa informação, foi realizada uma busca ativa seguindo a rotina do RHC.⁽¹⁴⁾ Além disso, foram coletados dos prontuários informações quanto à carga tabágica e situação funcional, que é quantificada por meio de escalas utilizadas para avaliar como a doença progride e afeta as habilidades da vida diária, a fim de se determinar o tratamento apropriado e o prognóstico.⁽⁸⁾ Foram considerados fumantes aqueles que fumaram em algum momento da vida.

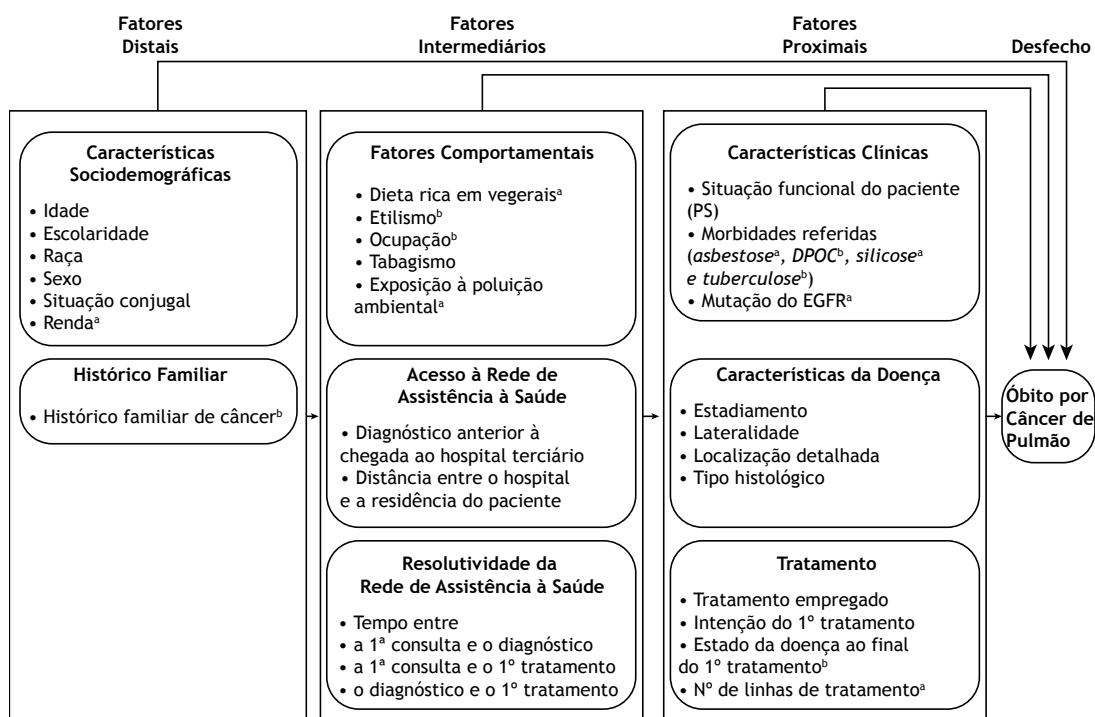
Dos 1.502 casos de câncer de pulmão de células não pequenas cadastrados entre 2000 e 2003 no RHC, 1.394 residiam no estado do Rio de Janeiro. Desses,

200 foram excluídos porque não foi possível identificar o estadiamento após a revisão dos prontuários.

Para diminuir a influência do viés de antecipação,⁽¹⁵⁾ todas as análises foram estratificadas pelos grupos de estágio clínico segundo a classificação tumor-nódulo-metástase⁽¹⁶⁾: estágio inicial (estádios I e II), estágio III e estágio IV. O agrupamento pelo estágio inicial foi adotado para dar maior estabilidade aos resultados dos modelos.

Os fatores identificados na revisão da literatura foram organizados em um modelo teórico hierarquizado (Figura 1).⁽¹⁻⁶⁾ No nível distal foram incluídos os fatores sociodemográficos e o histórico familiar de câncer; no nível intermediário foram alocados os fatores comportamentais, os fatores de acesso e a resolutividade da rede de assistência, os quais, em geral, são influenciados por características sociodemográficas; e no nível proximal foram incluídas as características clínicas do paciente, da doença e do tratamento, que podem sofrer influências dos fatores dos níveis anteriores. Dos 28 fatores identificados, 10 não foram analisados porque não estavam disponíveis ou estavam presentes em muito poucos prontuários. A categorização dos fatores estudados priorizou além da coerência com o objeto de estudo, a estabilidade dos dados em função da casuística, principalmente em relação ao estágio inicial.

A idade no momento do diagnóstico foi incluída em todos os modelos de regressão múltipla por estar diretamente relacionada ao óbito (do ponto de vista



O estadiamento será utilizado como variável de estratificação para controle do viés de antecipação.

^aVariáveis indisponíveis para análise.

^bVariáveis indisponíveis em alta proporção de casos.

Figura 1. Modelo teórico hierarquizado proposto sobre fatores prognósticos e o óbito por câncer de pulmão.

biológico), por caracterizar a coorte de nascimento e por influenciar outros fatores (tabagismo, ocupação, etc.).

Para estimar a probabilidade doença-específica de sobrevida por câncer de pulmão em 60 meses, foi aplicado o método de Kaplan-Meier com os seguintes critérios: i) evento inicial: diagnóstico de câncer de pulmão; ii) evento final: óbito por câncer de pulmão ou por suas metástases; iii) tempo de sobrevida: tempo entre os eventos inicial e final ou até a perda de seguimento; e iv) censuras: casos perdidos durante os 60 meses, casos para os quais o óbito por câncer de pulmão ou por suas metástases não foi confirmado e sobrevida do paciente após os 60 meses de seguimento.

Para a determinação da existência de diferenças entre as curvas de probabilidades estimadas, foi utilizado o teste de *log-rank*. As variáveis com valor de $p < 0,20$ nesse teste foram incluídas nos modelos de Cox.⁽¹⁷⁾ Os efeitos ajustados dos fatores sobre o tempo de sobrevida foram calculados, para cada estadiamento,

utilizando o modelo de Cox, seguindo o modelo teórico hierarquizado proposto na Figura 1.

Na elaboração dos modelos, as variáveis foram inseridas em blocos. Primeiro, foram inseridos os fatores distais; aqueles com valor de $p < 0,10$ foram mantidos no modelo 1. Em seguida, os fatores intermediários foram acrescentados a esse modelo, e o mesmo critério de seleção foi aplicado (modelo 2). O mesmo procedimento foi repetido para os fatores proximais, obtendo-se o modelo final. No processo de modelagem, os fatores dos níveis anteriores que perderam sua significância com a inclusão de fatores dos níveis mais proximais foram mantidos. Para avaliar a qualidade de ajuste dos modelos, foram utilizadas a medida de razão de verossimilhança, a probabilidade de concordância e a medida global de qualidade do ajuste.⁽¹⁷⁾

O projeto de pesquisa que gerou o presente artigo está registrado nos comitês de ética em pesquisa do INCA e da Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio

Tabela 1. Distribuição e probabilidade de sobrevida doença-específica em 60 meses dos pacientes estudados com câncer de pulmão de células não pequenas por estadiamento clínico, segundo fatores distais e intermediários do modelo proposto. Hospital do Câncer I, Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, 2000-2003.

Fatores distais e intermediários	Estádios												Total	
	I/II				III				IV					
	n	%	PrS		n	%	PrS		n	%	PrS		n	%
			%	IC95%			%	IC95%			%	IC95%		
Total	207	17,3	25,0	19,1-32,8	506	42,4	6,7	4,5-9,9	481	40,3	2,5	1,3-4,9	1.194	100,0
Fatores distais														
Faixa etária, anos														
30-49	18	8,7	41,2	23,3-72,7	63	12,5	7,3	2,5-21,8	72	15,0	0,0	N/A	153	12,8
50-59	41	19,8	32,5	20,0-52,9	128	25,3	8,7	4,5-16,8	144	29,9	0,8	0,1-5,9	313	26,2
60-69	67	32,4	22,4	13,0-38,4	189	37,4	8,6	4,9-14,8	179	37,2	4,9	2,3-10,6	435	36,4
70-99	81	39,1	19,0	11,1-32,4	126	24,9	1,2	0,2-8,3	86	17,9	2,5	0,4-15,2	293	24,5
Sexo														
Feminino	68	32,9	29,3	19,2-44,8	134	26,5	5,9	2,7-12,8	138	28,7	2,9	1,0-8,8	340	28,5
Masculino	139	67,1	23,1	16,3-32,7	372	73,5	7,0	4,5-11,0	343	71,3	2,4	1,1-5,5	854	71,5
Fatores intermediários														
Tabagismo ^a														
Nunca fumou	20	9,7	28,7	13,8-59,7	23	4,5	5,3	0,8-35,9	52	10,8	9,6	3,8-24,3	95	8,0
Fuma ou fumou ^b	185	89,4	24,6	18,4-33,0	480	94,9	6,8	4,6-10,1	422	87,7	1,5	0,6-3,9	1.087	92,0
Carga tabágica, maços-ano ^c														
Até 51	86	46,5	28,0	19,2-40,7	251	52,3	6,6	3,7-11,6	225	53,3	1,4	0,4-5,5	562	55,3
52-103	59	31,9	20,7	11,6-37,0	143	29,8	5,4	2,5-11,8	128	30,3	1,4	0,2-8,2	330	32,4
104-360	25	13,5	21,7	9,2-50,9	59	12,3	13,2	6,2-27,9	41	9,7	3,0	0,4-20,5	125	12,3
Diagnóstico anterior à admissão no HCI/INCA														
Sim	44	21,3	35,3	22,8-54,6	158	31,2	11,3	6,7-18,9	151	31,4	2,7	0,9-8,2	353	29,6
Não	163	78,7	22,5	16,2-31,2	348	68,8	4,5	2,5-8,0	330	68,6	2,5	1,1-5,7	841	70,4
Distância entre a residência e o HCI/INCA, km														
≤10,00	54	26,1	26,9	16,5-43,9	131	25,9	4,7	1,8-12,2	119	24,7	1,2	0,2-8,4	304	25,5
10,01-20,00	55	26,6	31,2	19,7-49,3	134	26,5	4,5	1,7-11,6	144	29,9	4,2	1,6-10,8	333	27,9
20,01-30,00	31	15,0	9,6	2,7-33,9	88	17,4	11,1	5,8-21,4	76	15,8	3,2	0,8-12,4	195	16,3
30,01-40,00	25	12,1	10,8	2,9-39,8	61	12,1	2,3	0,3-16,1	60	12,5	0,0	N/A	146	12,2
> 40,00	42	20,3	36,1	23,2-56,2	92	18,2	10,5	5,2-21,1	82	17,0	3,3	0,9-12,9	216	18,1

PrS: probabilidade de sobrevida; e HCI/INCA: Hospital do Câncer I, Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. ^aDados indisponíveis em 12 casos. ^bCategoria correspondente aos pacientes que fumaram em algum momento da vida. ^cDados indisponíveis em 82 casos.

Arouca sob os protocolos CAAE-012.0.007.031-11 e CAAE-0163.0.031.007-11.

RESULTADOS

Quando comparados os casos incluídos e excluídos segundo os critérios de elegibilidade, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas (teste do qui-quadrado) quanto à distribuição por sexo, escolaridade, tabagismo, histologia e tratamento realizado.

A média de idade dos 1.194 pacientes incluídos no estudo foi de 62 anos, e essa diminuiu à medida que o estágio do tumor avançou (estádio inicial, 65 anos; estágio III, 62 anos; e estágio IV, 60 anos). A maioria dos casos era do sexo masculino e fumante; no estágio III, a razão fumante/não fumante atingiu seu valor

máximo (20,9:1,0). A média de carga tabágica foi de 60 maços-ano e menos de um terço dos pacientes tinham o diagnóstico confirmado ao ser admitido no HCI/INCA (Tabela 1).

Mais da metade dos casos nos estádios I/II e III apresentava, no momento do diagnóstico, restrições para realizar atividades físicas vigorosas. A radioterapia foi o primeiro tratamento mais frequentemente adotado, e, no estágio inicial, apenas um quarto dos casos teve como primeiro tratamento a cirurgia. O adenocarcinoma predominou nos estádios I/II e IV, seguido por carcinomas escamosos, que se destacaram no estágio III (Tabela 2).

Ao final de 60 meses de seguimento, 1.027 casos (86,0%) morreram por câncer de pulmão, 66 (5,5%) morreram por outras causas, 70 (5,9%) permaneceram

Tabela 2. Distribuição e probabilidade de sobrevida doença-específica em 60 meses dos pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas por estadiamento clínico, segundo fatores proximais do modelo proposto. Hospital do Câncer I, Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, 2000-2003.

Fatores proximais					Estádios									Total							
					I/II				III				IV								
n		%		PrS		n		%		PrS		n		%		PrS		n		%	
				%		IC95%				%		IC95%				%		IC95%			
Situação funcional ^a																					
Completamente ativo		34	16,4	53,5	38,2-74,9	39	7,7	10,7	3,7-30,7	48	10,0	6,3	1,8-22,2	121	11,6						
Restrição a atividades físicas vigorosas		114	55,1	24,7	17,3-35,2	308	60,9	8,0	5,2-12,2	233	48,4	2,5	1,1-5,9	655	62,8						
Capaz de se cuidar, mas incapaz de trabalhar		39	18,8	0,0	N/A	93	18,4	1,3	0,2-9,0	105	21,8	1,3	0,2-8,8	237	22,7						
Confinado ao leito pelo menos 50% do dia		0	0,0	N/A	N/A	8	1,6	0,0	N/A	22	4,6	0,0	N/A	30	2,9						
Lateralidade do tumor ^b																					
Unilateral		192	92,8	26,2	20,0-34,3	467	92,3	6,5	4,4-9,6	423	87,9	2,9	1,5-5,5	1.082	98,5						
Bilateral		1	0,5	0,0	N/A	4	0,8	25,0	4,6-100,0	11	2,3	0,0	N/A	16	1,5						
Localização detalhada do tumor especificada																					
Sim		165	79,7	28,2	21,4-37,2	305	60,3	7,9	5,1-12,4	236	49,1	3,0	1,2-7,2	706	59,1						
Não		42	20,3	10,7	3,7-30,7	201	39,7	4,6	2,1-9,9	245	50,9	2,3	0,9-5,9	488	40,9						
Intenção do primeiro tratamento ^c																					
Curativa		132	78,6	33,8	25,9-44,3	231	55,8	9,7	6,2-15,3	82	22,9	4,8	1,4-16,5	445	47,3						
Paliativa		22	13,1	0,0	N/A	149	36,0	2,7	0,9-8,1	275	76,8	2,4	1,0-5,7	446	47,4						
Neoadjuvante		14	8,3	33,8	13,5-84,5	34	8,2	13,6	5,5-33,8	1	0,3	0,0	N/A	49	5,2						
Modalidade inicial de tratamento																					
Cirurgia		52	25,1	63,5	50,3-80,3	9	1,8	28,6	8,9-92,2	9	1,9	42,9	18,2-100,0	70	5,9						
Radioterapia		89	43,0	6,7	2,2-20,2	247	48,8	5,7	3,1-10,5	233	48,4	1,1	0,3-4,5	569	47,7						
Quimioterapia		38	18,4	30,0	17,2-52,5	181	35,8	9,1	5,3-15,5	158	32,8	2,6	0,9-7,8	377	31,6						
Não tratado		28	13,5	0,0	N/A	69	13,6	0,0	N/A	81	16,8	0,0	N/A	178	14,9						
Tipo histológico																					
Adenocarcinomas		87	42,0	30,6	21,3-43,9	198	39,1	6,8	3,7-12,6	237	49,3	2,9	1,3-6,9	522	43,7						
Carcinoma escamoso		81	39,1	17,3	9,9-30,2	207	40,9	6,7	3,7-12,2	130	27,0	1,8	0,3-10,3	418	35,0						
Outros arcinomas		39	18,8	28,2	15,9-50,2	101	20,0	6,6	2,6-16,6	114	23,7	2,3	0,6-9,1	254	21,3						

PrS: probabilidade de sobrevida. ^aDados indisponíveis em 151 casos. ^bDados indisponíveis em 96 casos. ^cDados indisponíveis em 76 casos.

vivos, e 31 (2,6%) foram perdidos. As probabilidades de sobrevida doença-específica estimadas em 12 e 60 meses foram de 32,7% (IC95%: 30,0-35,5%) e 7,9% (IC95%: 6,3-9,7%), respectivamente. Foi estimada uma mediana de tempo de sobrevida de 17,7 meses para o estágio inicial; de 8,0 meses para o estágio III; e de 5,5 meses para o estágio IV.

Os pacientes não fumantes no estágio IV da doença apresentaram um melhor prognóstico do que aqueles que fumaram. A admissão ao HCI/INCA com o diagnóstico confirmado dobrou a probabilidade de sobrevida dos pacientes no estágio III (Tabela 1). A sobrevida diminuía à medida que aumentavam as limitações detectadas na escala de situação funcional independentemente do estadiamento. Pacientes com localização do tumor especificada tiveram melhor prognóstico nos estágios I/II e III (Tabela 2).

No processo de modelagem, os casos com valores ausentes nas variáveis incluídas nos modelos finais foram excluídos para permitir a comparabilidade entre os modelos dos diferentes níveis. Foram excluídos 20 casos no estágio inicial, 108 no estágio III e 75 no estágio IV. Os casos excluídos e os analisados foram comparados, e não foram observadas diferenças estatisticamente significativas em relação às variáveis sexo, idade, escolaridade, raça, situação conjugal, tabagismo, tipo histológico, tratamento, estado vital e tempo de seguimento.

No estágio inicial, a idade, o sexo, a situação funcional, a localização detalhada do tumor, o tipo histológico, assim como a intenção e a modalidade do tratamento inicial, se revelaram importantes fatores prognósticos

na análise bruta dos modelos de Cox e foram utilizados na modelagem hierarquizada.

Nenhum fator intermediário foi incluído no modelo de regressão múltipla do estágio inicial ($p > 0,20$ no teste de *log-rank*). Ao se acrescentar os fatores proximais no modelo 1, as estimativas de risco diminuíram. O risco de morrer, ajustado para as demais variáveis do modelo final, foi 2,34 vezes maior para os pacientes incapazes de realizar atividades de trabalho em relação àqueles ativos, o dobro para aqueles sem a localização do tumor especificada em relação àqueles com localização especificada e treze vezes maior para os não tratados em relação àqueles operados. O risco de óbito associado ao uso de radioterapia ou quimioterapia foi elevado, quando comparado ao da cirurgia (Tabela 3).

No estágio III, os fatores prognósticos utilizados na modelagem hierarquizada foram idade, diagnóstico anterior, distância entre a residência e o HCI/INCA, situação funcional, lateralidade e localização do tumor, assim como intenção e modalidade inicial de tratamento.

No modelo ajustado para o estágio III, ao se acrescentarem fatores intermediários no modelo 1, não foram observadas diferenças nas estimativas; porém, quando os fatores proximais foram incluídos, a estimativa de risco da idade diminuiu. O efeito do diagnóstico anterior aumentou quando os fatores proximais foram incluídos. No modelo final foi detectado um excesso de risco de óbito de 70,0%, ajustado para os demais fatores, entre os pacientes sem diagnóstico anterior (Tabela 4).

A situação funcional manteve uma forte associação com desfecho no modelo final e apresentou gradiente

Tabela 3. Resultados do modelo hierarquizado de Cox dos pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas, em estágio Inicial. Hospital do Câncer I, Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, 2000-2003.

Características estudadas	Modelo 1 HR (IC95%)	Modelo final HR (IC95%)
Idade	1,03 ^a (1,01-1,05)	1,01 (0,99-1,03)
Sexo		
Feminino	1,00	1,00
Masculino	1,43 ^b (0,98-2,09)	1,28 (0,87-1,90)
Situação funcional		
Completamente ativo, capaz de realizar todas as atividades		1,00
Restrição a atividades físicas vigorosas		1,23 (0,66-2,32)
Capaz de se cuidar, mas incapaz de trabalhar		2,34 ^a (1,14-4,81)
Localização detalhada do tumor especificada		
Sim		1,00
Não		2,03 ^a (1,29-3,20)
Modalidade inicial de tratamento		
Cirurgia		1,00
Radioterapia		5,13 ^a (2,59-10,18)
Quimioterapia		2,70 ^a (1,30-5,57)
Não tratado		13,15 ^a (6,39-27,06)
% da variabilidade explicada (R^2)	8,22	44,42
Probabilidade de concordância, %	0,62	0,76
Valor de p do teste de <i>deviance</i> (ANOVA)		< 0,001

HR: *hazard ratio* (razão de risco). ^aEstimativa (Wald): $p < 0,05$. ^bEstimativa (Wald): $0,05 < p < 0,10$.

Tabela 4. Resultados do modelo hierarquizado de Cox dos pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas, em estágio III. Hospital do Câncer I, Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, 2000-2003.

Características estudadas	Modelo 1 HR (IC95%)	Modelo 2 HR (IC95%)	Modelo final HR (IC95%)
Idade	1,02 ^a (1,01-1,03)	1,02 ^a (1,01-1,03)	1,01 (1,00-1,02)
Diagnóstico anterior à admissão no HCI/INCA			
Sim		1,00	1,00
Não		1,63 ^a (1,30-2,06)	1,70 ^a (1,34-2,15)
Distância entre o HCI/INCA e a residência, km			
≤ 10,00		1,00	1,00
10,01-20,00		0,86 (0,64-1,16)	0,88 (0,65-1,19)
20,01-30,00		0,75 ^b (0,54-1,04)	0,71 ^a (0,43-0,85)
30,01-40,00		1,10 (0,77-1,58)	0,95 (0,65-1,37)
> 40,00		0,71 ^a (0,52-0,99)	0,64 ^a (0,46-0,90)
Situação funcional			
Completamente ativo, capaz de realizar todas as atividades			1,00
Restrição a atividades físicas vigorosas			1,33 (0,89-2,00)
Capaz de se cuidar, mas incapaz de trabalhar			2,70 ^a (1,73-4,21)
Confinado ao leito pelo menos 50% das horas em que está acordado			4,56 ^a (1,93-10,75)
Lateralidade do tumor			
Unilateral			1,00
Bilateral			0,32 ^b (0,10-1,02)
Intenção do primeiro tratamento			
Curativa			1,00
Paliativa			2,48 ^a (1,93-3,21)
Neoadjuvante			0,97 (0,63-1,48)
Não tratado			3,67 ^a (2,56-5,25)
% da variabilidade explicada (R ²)	2,62	8,37	32,86
Probabilidade de concordância, %	0,56	0,60	0,71
Valor de p do teste de <i>deviance</i> (ANOVA)		< 0,001	< 0,001

HR: *hazard ratio* (razão de risco); e HCI/INCA: Hospital do Câncer I, Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. ^aEstimativa (Wald): $p < 0,05$. ^bEstimativa (Wald): $0,05 < p < 0,10$.

crecente de risco de morte em relação à piora das condições físicas dos pacientes. Pacientes submetidos a tratamentos paliativos apresentaram um risco de morrer, ajustado para os demais fatores do modelo final, 2,48 vezes maior do que aqueles submetidos a tratamentos curativos. Entre os não tratados essa estimativa foi ainda maior (Tabela 4).

No estágio IV, as características estudadas sexo, tabagismo, carga tabágica, diagnóstico anterior, distância entre a residência e o HCI/INCA, situação funcional, lateralidade do tumor, tipo histológico e intenção e modalidade inicial de tratamento foram avaliadas na modelagem hierarquizada. A estimativa de risco associada à idade diminuiu e ganhou significância estatística quando os fatores proximais foram incluídos no modelo final. O efeito associado ao tabagismo diminuiu e perdeu significância estatística quando os fatores proximais foram inseridos. Esse comportamento provavelmente se dá porque o tabagismo tem seu efeito mediado por fatores proximais. Ajustado pelos demais fatores, foi observado um risco de óbito, ao final de 60 meses, 50,0% maior entre aqueles que não tinham diagnóstico anterior. Aqueles que residiam a um raio

de 20-30 km de distância do HCI/INCA tiveram um risco de óbito ajustado 28,0% menor do que aqueles que residiam mais próximos ao HCI/INCA (Tabela 5).

A situação funcional manteve uma forte associação com o desfecho após o ajuste e apresentou um gradiente crescente de risco à medida que as condições físicas dos pacientes se deterioravam. Os riscos associados aos tratamentos não cirúrgicos são muito elevados nesse estágio, comparados aos cirúrgicos. Além disso, é atribuído um risco de morte, ao final de 60 meses, oito vezes maior aos pacientes não tratados quando comparados aos operados (Tabela 5).

A inclusão dos fatores proximais aos modelos mais distais aumentou significativamente a razão de verossimilhança dos modelos finais independentemente do estadiamento. Além disso, a probabilidade de concordância desses modelos nos estádios I/II e III pode ser classificada como muito boa e, no estágio IV, como coerente. Quanto ao ajuste dos modelos de cada nível, todos foram significativamente diferentes do modelo nulo ($p < 0,001$) nos três estádios analisados (Tabelas 2, 3 e 4).

Tabela 5. Resultados do modelo hierarquizado de Cox dos pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas, em estágio IV. Hospital do Câncer I, Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, 2000-2003.

Características estudadas	Modelo 1 HR (IC95%)	Modelo 2 HR (IC95%)	Modelo final HR (IC95%)
Idade	0,99 (0,98-1,00)	0,99 (0,98-1,00)	0,98 ^a (0,97-0,99)
Sexo			
Feminino	1,00	1,00	1,00
Masculino	1,21 ^c (0,97-1,52)	1,13 (0,89-1,43)	1,11 (0,87-1,41)
Tabagismo			
Nunca fumou		1,00	1,00
Fuma ou fumou ^b		1,46 ^a (1,03-2,07)	1,23 (0,86-1,77)
Diagnóstico anterior à admissão no HCI/INCA			
Sim		1,00	1,00
Não		1,39 ^a (1,12-1,73)	1,50 ^a (1,19-1,88)
Distância entre o HCI/INCA e a residência, km			
≤ 10,00		1,00	1,00
10,01-20,00		0,79 (0,60-1,05)	0,83 (0,63-1,10)
20,01-30,00		0,79 (0,57-1,08)	0,72 ^a (0,52-0,99)
30,01-40,00		1,18 (0,82-1,69)	1,00 (0,69-1,45)
> 40,00		0,76 ^c (0,55-1,04)	0,85 (0,62-1,18)
Situação funcional			
Completamente ativo, capaz de realizar todas as atividades			1,00
Restrição a atividades físicas vigorosas			1,46 ^a (1,04-2,06)
Capaz de se cuidar, mas incapaz de trabalhar			2,58 ^a (1,72-3,85)
Confinado ao leito pelo menos 50% das horas em que está acordado			3,87 ^a (2,24-6,68)
Modalidade inicial de tratamento			
Cirurgia			1,00
Radioterapia			4,70 ^a (1,70-12,97)
Quimioterapia			3,28 ^a (1,20-9,03)
Não tratado			8,03 ^a (2,85-22,66)
% da variabilidade explicada (R ²)	1,21	6,14	25,68
Probabilidade de concordância, %	0,53	0,58	0,69
Valor de p do teste de <i>deviance</i> (ANOVA)		< 0,001	< 0,001

HR: *hazard ratio* (razão de risco); e HCI/INCA: Hospital do Câncer I, Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. ^aEstimativa (Wald): $p < 0,05$. ^bCategoria correspondente aos pacientes que fumaram em algum momento da vida. ^cEstimativa (Wald): $0,05 < p < 0,10$.

DISCUSSÃO

Dentre os fatores avaliados, a situação funcional, a intenção e a modalidade inicial do tratamento se destacaram por influenciar o tempo de sobrevida dos pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas atendidos no HCI/INCA entre 2000 e 2003 em todos os grupos de estadiamento. As magnitudes e direções dos efeitos estimados no presente estudo, relacionados a esses fatores, são consistentes com as reportadas em outros estudos e serão abordadas a seguir.^(6,18,19)

Frequentemente estudos de sobrevida em pacientes com câncer de pulmão são aplicados a pacientes de ensaios clínicos. Na revisão da literatura foram encontrados dois estudos de sobrevida de pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas, ambos realizados na cidade do Rio de Janeiro; um em um hospital público, onde foram estimadas probabilidades

de sobrevida em 60 meses,⁽⁶⁾ e outro em uma clínica privada,⁽¹⁹⁾ onde foram estimadas as probabilidades de sobrevida em 24 meses.

O predomínio de casos detectados nos estádios mais avançados da doença (40,3% no estágio IV), no sexo masculino (71,5%) e em fumantes (92,0%) observado no presente estudo é consistente com a caracterização da população em outros estudos.^(1,6,18-20)

Resultados consistentes e que convergem em direção a achados de estudos anteriores foram observados quanto à distribuição da população estudada segundo a carga tabágica (média de 60 maços-ano),⁽⁶⁾ situação funcional (cerca de 90,0% apresentavam restrição)^(6,18,19) e tipo histológico (mais de 40,0% com adenocarcinoma).^(5,18,20)

A mediana de tempo de sobrevida estimada foi ligeiramente superior à registrada no estudo realizado em um hospital público no Rio de Janeiro para todos os estádios.⁽⁶⁾ Possivelmente, o HCI/INCA, por ser uma unidade de referência em oncologia, tem uma estrutura

assistencial que favorece o melhor prognóstico dos casos, em comparação ao outro hospital público, que não é especializado em oncologia. Em contrapartida, a baixa proporção de casos operados, especialmente no estágio inicial, indica uma dificuldade de acesso a esse tratamento.

As probabilidades de sobrevida em 60 meses inferiores a 25,0% na maioria das categorias de análise do estágio inicial ilustram como essa enfermidade é devastadora, independentemente de quaisquer fatores avaliados, mesmo quando ela é diagnosticada nos estádios I ou II. Esse achado reforça a importância da prevenção primária com dois eixos principais: estímulo à cessação do tabagismo e conscientização dos jovens para que esses não iniciem esse comportamento.

Na avaliação dos fatores prognósticos por meio dos modelos de Cox, resultados consistentes com os de outros estudos foram observados para a situação funcional,⁽¹⁸⁾ ou seja, pacientes com maiores limitações têm menores probabilidades de sobrevida.

Em relação à intenção inicial de tratamento e ao primeiro tratamento aplicado, os resultados ajustados dos modelos finais do presente estudo estão de acordo com o que é esperado em oncologia,^(21,22) ou seja, as probabilidades de sobrevida são mais elevadas entre aqueles tratados inicialmente com intenção curativa e entre os tratados com cirurgia, que é o tratamento que confere melhores chances de cura para esse tipo de neoplasia.

No estágio IV foi observada uma mediação de efeito do tabagismo através dos fatores proximais. Considerando-se que a inclusão das variáveis é feita em blocos, não é possível identificar qual dos fatores é responsável por esse efeito.⁽¹³⁾

Os resultados associados à distância entre a residência do paciente e o HCI/INCA podem ser explicados em função da organização do sistema de saúde no estado do Rio de Janeiro, no que tange ao tratamento do câncer de pulmão no período estudado. Para ser admitido ao HCI/INCA, o paciente deveria apresentar um encaminhamento médico, acompanhado de exames que indicavam a presença de um tumor maligno. Pacientes que residiam fora da cidade do Rio de Janeiro e que foram encaminhados para o HCI/INCA usualmente beneficiavam-se de um sistema

de transporte gratuito e organizado oferecido pelas prefeituras de suas cidades. De forma geral, esse sistema facilitava a manutenção do tratamento e do acompanhamento desses pacientes. Talvez outras formas de avaliação quanto ao acesso ao hospital, em função do local de moradia, que considerassem os trajetos percorridos e os transportes utilizados segundo o relato dos pacientes, possam apresentar resultados mais consistentes em relação à análise de sobrevida.

No presente estudo, a falta de completude dos prontuários limitou o uso de alguns fatores do modelo proposto na Figura 1 e a inclusão de casos nas análises. Pela ausência de registros do estadiamento clínico perdemos 14,3% dos casos elegíveis, o que afetou a estabilidade das estimativas para algumas categorias de análise. Uma avaliação dos casos excluídos e excluídos em função da ausência de informações revelou uma diferença estatisticamente significativa no que tange ao tratamento — cerca de 50,0% dos pacientes excluídos da análise não foram tratados, enquanto, entre os casos analisados, essa proporção foi de 14,9%. Essa perda poderia influenciar os resultados obtidos, mas não é possível avaliar a magnitude desse efeito dado que não conhecemos o estadiamento dos pacientes não analisados. A melhora progressiva da qualidade do registro de informações nos prontuários dos pacientes deve ser estimulada, pois esses documentos frequentemente são utilizados como fonte para a construção de bases de dados. Apesar das limitações inerentes aos estudos retrospectivos que utilizam registros médicos, esse tipo de estudo é de grande valor para ampliar o conhecimento sobre o acometimento de doenças nas populações que são atendidas nas unidades de saúde.

Em síntese, pode-se destacar que as probabilidades estimadas de sobrevida doença-específica em 60 meses foram muito pequenas, mesmo nos estádios iniciais. Além disso, não foram identificados fatores que podem ser modificados após o diagnóstico, visando um aumento da sobrevida. O câncer de pulmão é uma enfermidade silenciosa, cujos sintomas são associados a outras doenças menos letais, o que pode levar a um atraso do diagnóstico em relação à história natural da doença. A melhor forma de evitar que mais pessoas sofram as consequências dessa doença é a prevenção primária, reduzindo o tabagismo.

REFERÊNCIAS

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer incidence and mortality worldwide. IARC CancerBase [serial on the Internet]. 2013 [cited 2015 Jul 1];11. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr>
2. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2014: Incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2014.
3. Travis WD. Pathology of lung cancer. Clin Chest Med. 2011;32(4):669-92. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccm.2011.08.005>
4. Verdecchia A, Francisci S, Brenner H, Gatta G, Micheli A, Mangone L, et al. Recent cancer survival in Europe: a 2000-02 period analysis of EURO-CARE-4 data. Lancet Oncol. 2007;8(9):784-96. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(07\)70246-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(07)70246-2)
5. Yang P, Allen MS, Aubry MC, Wampfler JA, Marks RS, Edell ES, et al. Clinical features of 5,628 primary lung cancer patients: experience at Mayo Clinic from 1997 to 2003. Chest. 2005;128(1):452-62. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.128.1.452>
6. Mora P. Análise de sobrevida em pacientes com câncer de pulmão [dissertation]. Rio de Janeiro: Universidade Federal do Rio de Janeiro; 2004.
7. León-Atance P, Moreno-Mata N, González-Aragoneses F, Cañizares-Carretero MA, García-Jiménez MD, Genovés-Crespo M, et al. Multicenter analysis of survival and prognostic factors in pathologic stage I non-small-cell lung cancer according to the new 2009 TNM classification. Arch Bronconeumol. 2011;47(9):441-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2011.04.004>
8. Zubrod CG, Schneiderman M, Frei III E, Brindley C, Lennard Gold G, Shnider B, et al. Appraisal of methods for the study of chemotherapy

- of cancer in man: Comparative therapeutic trial of nitrogen mustard and triethylene thiophosphoramide. *J Chron Dis.* 1960;11(1):7-33. [http://dx.doi.org/10.1016/0021-9681\(60\)90137-5](http://dx.doi.org/10.1016/0021-9681(60)90137-5)
9. Brundage MD, Davies D, Mackillop WJ. Prognostic factors in non-small cell lung cancer: a decade of progress. *Chest.* 2002;122(3):1037-57. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.122.3.1037>
 10. Soria JC, Massard C, Le Chevalier T. Should progression-free survival be the primary measure of efficacy for advanced NSCLC therapy? *Ann Oncol.* 2010;21(12):2324-32. <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdq204>
 11. Jazieh AR, Hussain M, Howington JA, Spencer HJ, Husain M, Grismer JT, et al. Prognostic factors in patients with surgically resected stages I and II non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2000;70(4):1168-71. [http://dx.doi.org/10.1016/S0003-4975\(00\)01529-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0003-4975(00)01529-0)
 12. Victora CG, Huttly SR, Fuchs SC, Olinto MT. The role of conceptual frameworks in epidemiological analysis: a hierarchical approach. *Int J Epidemiol.* 1997;26(1):224-7. <http://dx.doi.org/10.1093/ije/26.1.224>
 13. Lima S, Carvalho ML, Vasconcelos AG. Proposal for a hierarchical framework applied to investigation of risk factors for neonatal mortality [Article in Portuguese]. *Cad Saude Publica.* 2008;24(8):1910-6.
 14. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Registros Hospitalares de Câncer - planejamento e gestão. Vol 1. 2nd ed. Rio de Janeiro: INCA; 2010.
 15. Szklo M, Nieto FJ. Epidemiology: beyond the basics. 2nd ed. Sudbury (MA): Jones & Bartlett Learning; 2007.
 16. Sobin LH, Wittekind Ch, editors. TNM: classificação de tumores malignos. 6th ed. Rio de Janeiro: INCA; 2004.
 17. Carvalho MS, Andreozzi VL, Codeço CT, Campos DP, Barbosa MT, Shikamura SE. Análise de sobrevivência: teoria e aplicações em saúde. 2nd ed. Rio de Janeiro: Fiocruz; 2011.
 18. Kawaguchi T, Takada M, Kubo A, Matsumura A, Fukai S, Tamura A, et al. Performance status and smoking status are independent favorable prognostic factors for survival in non-small cell lung cancer: a comprehensive analysis of 26,957 patients with NSCLC. *J Thorac Oncol.* 2010;5(5):620-30. <http://dx.doi.org/10.1097/JTO.0b013e3181d2dcd9>
 19. Araujo L, Baldotto C, Zukin M, Vieira F, Victorino A, Rocha VR, et al. Survival and prognostic factors in patients with non-small cell lung cancer treated in private health care. *Rev Bras Epidemiol.* 2014;17(4):1001-1014. <http://dx.doi.org/10.1590/1809-4503201400040017>
 20. Jatoi A, Novotny P, Cassivi S, Clark MM, Midthun D, Patten CA, et al. Does marital status impact survival and quality of life in patients with non-small cell lung cancer? Observations from the mayo clinic lung cancer cohort. *Oncologist.* 2007;12(12):1456-63. <http://dx.doi.org/10.1634/theoncologist.12-12-1456>
 21. DeVita Jr VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, DePinho RA, Weinberg RA, editors. Cancer: principles & practice of oncology. 9th ed. Philadelphia (PA): Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
 22. Minna JD. Neoplasias de pulmão. In: Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Kasper DL, Larry J. Medicina interna de Harrison. 17th ed. Rio de Janeiro: Mc Graw Hill; 2008. p. 551-62.



Pontos de corte da resposta ao broncodilatador e valores de referência para VEF_{0,75} em espirometria de pré-escolares

Edjane Figueiredo Burity¹, Carlos Alberto de Castro Pereira²,
Marcus Herbert Jones³, Larissa Bouwman Sayão⁴,
Armêl Dornelas de Andrade⁴, Murilo Carlos Amorim de Britto¹

1. Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira – IMIP – Recife (PE) Brasil.
2. Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
3. Escola de Medicina, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS) Brasil.
4. Departamento de Fisioterapia, Universidade Federal de Pernambuco, Recife (PE) Brasil.

Recebido: 1 setembro 2015.

Aprovado: 9 março 2016.

Trabalho realizado no Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira – IMIP – e no Departamento de Fisioterapia, Universidade Federal de Pernambuco, Recife (PE) Brasil.

RESUMO

Objetivo: Determinar os pontos de corte de resposta ao broncodilatador do VEF₁, VEF_{0,75}, VEF_{0,5} e FEF_{25-75%} em crianças pré-escolares saudáveis e gerar valores de referência para o VEF_{0,75}. **Métodos:** Foi realizado um estudo transversal de base comunitária em crianças de 3-5 anos de idade. Pré-escolares saudáveis foram selecionados por um questionário padronizado. Foi realizada espirometria antes e depois do uso de broncodilatador. Foram definidos os pontos de corte dessa resposta como o percentil 95 de variação em cada parâmetro. **Resultados:** Foram recrutadas 266 crianças, e 160 (60,0%) foram capazes de gerar manobras expiratórias aceitáveis e reprodutíveis antes e depois do uso de broncodilatador. As médias de idade e estatura dos participantes foram 57,78 ± 7,86 meses e 106,56 ± 6,43 cm, respectivamente. A taxa de sucesso para o VEF_{0,5} foi de 35%, 68% e 70%, respectivamente, nos participantes com 3, 4 e 5 anos de idade. O percentil 95 de variação percentual do valor previsto na resposta ao broncodilatador foram, respectivamente, de 11,6%, 16,0%, 8,5% e 35,5%, para VEF₁, VEF_{0,75}, VEF_{0,5} e FEF_{25-75%}. **Conclusões:** Nossos resultados definiram pontos de corte de resposta ao broncodilatador para o VEF₁, VEF_{0,75}, VEF_{0,5} e FEF_{25-75%} em crianças pré-escolares saudáveis. Adicionalmente, foram propostas equações de referência para o VEF_{0,75}, separadas por sexo. Os achados deste estudo podem melhorar a avaliação fisiológica da função respiratória em pré-escolares.

Descritores: Espirometria; Broncodilatadores; Valores de referência; Pré-escolar.

INTRODUÇÃO

A espirometria com avaliação da resposta ao broncodilatador faz parte da rotina de investigação de doenças respiratórias da criança e do adulto, mas é pouco utilizada em pré-escolares. Na criança, os poucos estudos que definiram pontos de corte de resposta ao broncodilatador o fizeram em relação ao VEF₁ e definiram percentuais variáveis, de 9% a 14% em relação ao valor basal e de 9% a 10% em relação ao VEF₁ previsto.⁽¹⁻⁴⁾ Ainda não há um posicionamento das sociedades norte-americana e europeia sobre quais pontos de corte seriam mais adequados para a criança. Em pré-escolares, não há estudos suficientes para a padronização desses pontos de corte por essas sociedades.^(5,6)

Em relação aos pré-escolares, um fator limitante é a baixa proporção daqueles que conseguem expirar por um segundo ou mais (de 34% a 90% em diversos estudos).⁽⁷⁻¹²⁾ Para esses, medidas do VEF em 0,5 do primeiro segundo da CVF (VEF_{0,5}) ou do VEF em 0,75 do primeiro segundo da CVF (VEF_{0,75}) podem substituir o VEF₁. A *American Thoracic Society* e a *European Respiratory Society* (ATS/ERS) recomendam que, em espirometria de pré-escolares, o VEF_{0,5} e o VEF_{0,75} devem sempre ser reportados.⁽⁶⁾ Vários estudos têm demonstrado que esses parâmetros são reprodutíveis.^(7,8,10,12-14) Diversas

equações de valores de referência para VEF_{0,5} e VEF_{0,75} já foram publicadas em populações variadas.⁽¹³⁻¹⁷⁾

Em um estudo caso-controle⁽¹⁸⁾ foram encontrados pontos de corte de resposta ao broncodilatador: 14% em relação aos valores do VEF₁ e VEF_{0,75} basal e 33% em relação ao FEF_{25-75%}. Em outro estudo,⁽¹⁹⁾ os autores encontraram os pontos de corte de 10%, 11% e 25%, respectivamente, para VEF₁, VEF_{0,5} e FEF_{25-75%} basal; porém, com baixa sensibilidade para o diagnóstico de asma (12%, 30% e 41%, respectivamente) e especificidade de 84%, 90% e 80%, respectivamente.⁽⁹⁾

Como a espirometria é um teste de baixo custo e não invasivo e como vários estudos^(7,8,10,12-14) já comprovaram que crianças pré-escolares conseguem realizar medidas de VEF_{0,5} e VEF_{0,75} aceitáveis e reprodutíveis, é necessário que sejam determinados pontos de corte de resposta ao broncodilatador adequados para essa faixa etária para tornar esse teste aplicável na prática clínica diária. Apenas dois estudos^(18,19) fizeram essa avaliação exclusivamente em pré-escolares.

O presente estudo tem como objetivos determinar, em pré-escolares assintomáticos (saudáveis, do ponto de vista respiratório), pontos de corte de resposta ao broncodilatador dos parâmetros VEF₁, VEF_{0,75}, VEF_{0,5} e FEF_{25-75%} utilizando-se o percentil 95 de resposta ao

Endereço para correspondência:

Edjane Figueiredo Burity. Rua Dr. Geraldo de Andrade, 75/501, Espinheiro, CEP 52021-220, Recife, PE, Brasil.
Tel.: 55 81 99961-7132. Fax: 55 81 3426-1947. E-mail: edjaneburity@hotmail.com
Apoio financeiro: Nenhum.

broncodilatador, e definir valores de referência para o $VEF_{0,75}$ nessa população.

MÉTODOS

Realizou-se um estudo de base comunitária, com coleta de dados entre fevereiro e dezembro de 2014 em pré-escolares de 3 a 5 anos de idade selecionados de 18 creches e escolas públicas da cidade do Recife (PE), Brasil.

Foi selecionada uma amostra de conveniência, priorizando-se as escolas e creches com maior número de crianças e situadas nas regiões Central, Norte e Oeste da cidade. Foi realizado o cálculo amostral para identificar o número de crianças necessário para se conseguir um aumento percentual médio do $VEF_{0,75}$, após o uso de broncodilatador, de 4,5% e com um desvio-padrão de 5,1% — valor encontrado no estudo de Borrego et al.,⁽¹⁸⁾ com 95% de confiança, admitindo-se um erro de estimação de 1%, conforme o cálculo amostral de Pardos et al.⁽²⁰⁾ Foi encontrado o número mínimo de 100 crianças.

Para a caracterização da amostra, utilizou-se o questionário para o diagnóstico de asma da ATS e *Division of Lung Diseases*, ATS-DLD-78-C, adaptado e previamente validado para uso no Brasil, em crianças de 4 meses a 13 anos de idade.⁽²¹⁾ Esse questionário foi aplicado por dois dos autores do presente estudo.

Foram critérios de inclusão: crianças com 3-5 anos de idade, nascidas a termo, com peso de nascimento ≥ 2.500 g e assintomáticos respiratórios, ou seja, participantes sem sintomas de asma (dispneia, chiado, tosse recorrente ou dispneia aos esforços) e sem outras doenças respiratórias. Foram critérios de exclusão: presença de doença respiratória ao nascer com uso de oxigênio por mais de 24 h; doença respiratória crônica (displasia broncopulmonar, fibrose cística, bronquiolite obliterante); malformações torácicas e pulmonares; bronquiolite viral aguda nos últimos seis meses; rinite aguda atual; doença cardíaca; e outras doenças graves (imunodeficiências, doenças neurológicas e síndromes genéticas). Esses critérios foram determinados pelo uso de um questionário aplicado até uma semana antes do teste. O teste era suspenso caso a criança apresentasse sinais de rinite aguda na hora de sua realização.

Os testes foram realizados nas próprias escolas, no horário da manhã, pelo pesquisador principal. Foi aceito um volume retroextrapolado < 80 ml ou 12,5% da CVF, conforme recomendado para pré-escolares.⁽⁶⁾ O objetivo foi obter duas curvas expiratórias máximas aceitáveis, com variação igual ou menor que 10% entre os dois maiores valores de CVF, VEF_1 e $VEF_{0,75}$ e variação igual ou menor que 5% entre os dois maiores valores de $VEF_{0,5}$. Foram aceitas curvas com tempo expiratório forçado (TEF) mínimo de 0,5 s, tendo ou não final abrupto. O tempo máximo de realização dos testes foi de 25 min. Utilizaram-se telas de incentivo, e o teste foi precedido por um breve treinamento de até 5 min. Foram repetidas todas as espirometrias

15 min após a aplicação de 400 μ g de salbutamol por inalador pressurizado, conforme recomendado pela ATS/ERS.⁽⁶⁾ Foi utilizado um espaçador com máscara facial, em alumínio (inAl-air; RSMed, Belo Horizonte, Brasil). Os testes foram realizados com as crianças sentadas. Não foi utilizado clipe nasal pela comprovação de que, em crianças, não existe diferença significativa entre utilizá-lo ou não.⁽²²⁾ Os testes foram realizados com espirometro portátil validado pela ATS (Koko; Ferraris Respiratory, Louisville, CO, EUA). A calibração foi realizada no local do exame antes de cada série de testes, com a utilização de uma seringa de três litros, respeitando os limites de volume e fluxo aceitáveis.⁽²³⁾ Foram medidas a temperatura e a umidade da sala, com entrada desses dados no software. Para se conseguir manobras aceitáveis, as sessões de testes eram suspensas após uma média de oito tentativas, ou antes, caso a criança demonstrasse fadiga ou desinteresse em continuar.

Os parâmetros espirométricos avaliados foram CVF, VEF_1 , $VEF_{0,75}$, $VEF_{0,5}$ e $FEF_{25-75\%}$. Os valores dos mesmos foram obtidos das duas melhores curvas fluxo-volume, aceitáveis e reprodutíveis.⁽⁶⁾ Dentre essas melhores curvas, os critérios para definir os valores de $FEF_{25-75\%}$ foram os seguintes: nas curvas com TEF máximo $< 0,75$ s, o $FEF_{25-75\%}$ foi retirado da curva com maior $VEF_{0,5}$ e a maior soma $VEF_{0,5} + CVF$; nas curvas com TEF máximo < 1 s, o $FEF_{25-75\%}$ foi retirado da curva com maior $VEF_{0,75}$ e a maior soma $VEF_{0,75} + CVF$; e nas curvas com TEF máximo ≥ 1 s, esse foi retirado da curva com maior VEF_1 e a maior soma $VEF_1 + CVF$. As variáveis utilizadas para estabelecer os pontos de corte de resposta ao broncodilatador foram a variação percentual em relação ao valor previsto, a variação percentual em relação ao valor basal e as variações absolutas de VEF_1 , $VEF_{0,75}$, $VEF_{0,5}$ e $FEF_{25-75\%}$.

A análise estatística foi realizada através do programa IBM SPSS Statistics, versão 21 (IBM Corporation, Armonk, NY, EUA). As variáveis numéricas foram descritas em médias, medianas e percentis. As variáveis categóricas foram apresentadas em proporções. A reprodutibilidade das medidas espirométricas realizadas foi testada pelo coeficiente de correlação intraclasse (CCI). O peso, a estatura e o IMC foram apresentados em escore Z.⁽²⁴⁾

O teste de normalidade utilizado foi o de Shapiro-Wilk. Realizou-se o teste t de Student para amostras pareadas para a comparação de médias basal e pós-broncodilatador dos parâmetros espirométricos.

As variações pós-broncodilatador foram calculadas utilizando-se as seguintes fórmulas:

$$(\text{valor pós-broncodilatador} - \text{valor inicial}) \times \frac{100}{\text{valor inicial}}$$

$$(\text{valor pós-broncodilatador} - \text{valor inicial}) \times \frac{100}{\text{valor previsto}}$$

Os valores previstos foram derivados de equação de referência realizada por este grupo de pesquisadores em um estudo prévio,⁽¹⁷⁾ para a mesma população alvo. Por faltar, naquela equação⁽¹⁷⁾, os valores de

referência para o VEF_{0,75}, os mesmos foram calculados no presente estudo, através de regressão linear.

Para se definir os pontos de corte de resposta ao broncodilatador para o VEF₁, VEF_{0,75}, VEF_{0,5} e FEF_{25-75%} foram calculados os percentis 95 dessa resposta em relação aos valores basal, previsto e absoluto para cada um desses parâmetros.

Foi calculado o coeficiente de correlação de Spearman para se avaliar a correlação entre os índices de resposta ao broncodilatador testados e as variáveis idade, estatura e VEF₁ iniciais (VEF₁, VEF_{0,75} e VEF_{0,5}).

O projeto do presente estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira, com número de aprovação 2616-11. Foi obtido dos pais ou responsáveis dos pré-escolares o termo de consentimento livre e esclarecido, assim como foi assinado um termo de responsabilidade dos pesquisadores.

RESULTADOS

Das 462 crianças elegíveis, 447 preencheram os questionários. Das 447, 41 (9%) faziam parte dos critérios de exclusão e 34 (8%) foram perdas: 26 por faltar à escola nos dias dos testes e 8 por recusa em realizá-lo. Dos 372 pré-escolares restantes, 266 (71%) foram classificados como assintomáticos respiratórios. Dos 266, 56 (21,0%) não conseguiram realizar o teste adequadamente e 50 (19,0%) não realizaram a fase pós-broncodilatador corretamente. A amostra final

foi de 160 pré-escolares assintomáticos (60% dos 266 iniciais). O fluxograma de formação da amostra do presente estudo pode ser visualizado na Figura 1.

Os dados demográficos da amostra estão apresentados na Tabela 1. Das crianças que realizaram testes aceitáveis, com relação à idade, temos que 19 (12%) tinham 3 anos, 74 (46%) tinham 4 anos, e 67 (42%) tinham 5 anos. Em 99% dos testes foram obtidas curvas com volume retroextrapolado $\leq 5\%$, e, em 95% desses, a diferença entre os dois maiores valores de CVF, VEF₁, VEF_{0,75} e VEF_{0,5} foi $< 5\%$, demonstrando uma alta reprodutibilidade.

Foram calculados os CCIs das duas maiores medidas de cada uma das variáveis espirométricas testadas. Os valores médios (e respectivos IC95%) de CCI para CVF e VEF₁ foram de, respectivamente, 0,994 (0,990-0,996) e 0,993 (0,989-0,996). Para VEF_{0,75}, VEF_{0,5} e FEF_{25-75%}, esses foram, respectivamente, de 0,993 (0,990-0,995), 0,992 (0,990-0,994) e 0,935 (0,913-0,951).

Das 266 crianças iniciais, por idade, foram considerados aceitáveis e reprodutíveis os valores de CVF, VEF₁, VEF_{0,75} e VEF_{0,5} como segue: naqueles com 3 anos de idade, em 5%, 7%, 9% e 37% dos casos, respectivamente; naqueles com 4 anos, em 23%, 29%, 39% e 68%; e naqueles com 5 anos, em 23%, 26%, 44% e 70%.

Os testes foram considerados inaceitáveis em 63% das crianças com 3 anos, em 32% das com 4 anos e em 30% daquelas com 5 anos. A prova de resposta

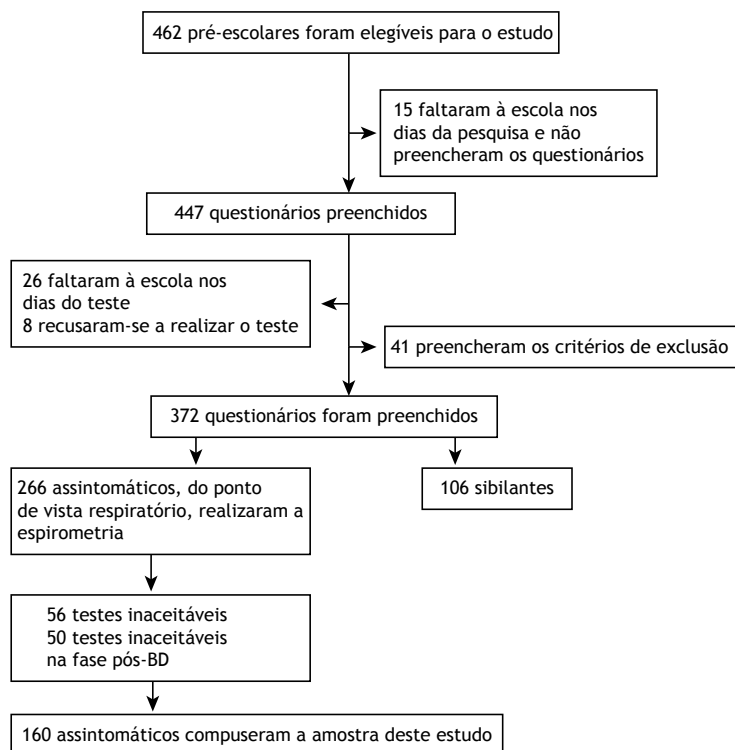


Figura 1. Fluxograma da formação da amostra de 160 pré-escolares assintomáticos da cidade do Recife (PE). BD: broncodilatador.

ao broncodilatador foi considerada inadequada em 19% das crianças com 3 anos, em 20% daquelas com 4 anos e em 20% daquelas com 5 anos, percentuais esses muito semelhantes entre si.

As médias basal e pós-broncodilatador de CVF, VEF_{1s} , $VEF_{0,75s}$, $VEF_{0,5}$ e $FEF_{25-75\%}$ estão apresentadas na Tabela 2. Observam-se diferenças significantes entre as médias pré- e pós-broncodilatador dos parâmetros testados ($p < 0,005$). Proporcionalmente, as médias e as medianas das variações pré- e pós-broncodilatador — de distribuição não normal — de CVF, VEF_{1s} , $VEF_{0,75s}$, $VEF_{0,5}$ e $FEF_{25-75\%}$ podem ser visualizadas na Tabela 2.

Para o cálculo dos valores de referência do $VEF_{0,75s}$ foram derivadas equações de referência separadas por sexo, através de regressão linear. Para o sexo masculino, a equação e o limite inferior (LI) são os seguintes:

$$VEF_{0,75s} = \text{estatura} \times 0,013 + \text{peso} \times 0,010$$

$$LI = \text{valor previsto} - 0,21(5^{\circ} \text{ percentil do resíduo})$$

Para o sexo feminino, temos:

$$VEF_{0,75s} = \text{estatura} \times 0,008 + \text{idade} \times 0,008 + \text{peso} \times 0,013$$

$$LI = \text{valor previsto} - 0,19.$$

A dispersão do $VEF_{0,75s}$ pode ser visualizada na Figura 2.

Os pontos de corte de resposta ao broncodilatador encontrados através do percentil 95 dessa resposta para VEF_{1s} , $VEF_{0,75s}$, $VEF_{0,5}$ e $FEF_{25-75\%}$ estão detalhados na Tabela 3.

Na Tabela 4 estão apresentados os coeficientes de correlação de Spearman entre as três expressões de

pontos de corte de resposta ao broncodilatador de $VEF_{0,5}$ e $VEF_{0,75s}$ com a idade, estatura e VEF_t ($VEF_{0,5}$ e $VEF_{0,75s}$) inicial.

DISCUSSÃO

O presente estudo é pioneiro na literatura em definir pontos de corte de resposta ao broncodilatador em pré-escolares, por espirometria, expressos pela variação percentual do valor previsto de VEF_{1s} , $VEF_{0,75s}$, $VEF_{0,5}$ e $FEF_{25-75\%}$. Medidas do $VEF_{0,5}$ foram realizadas por 67% e 70% das crianças com 4 e 5 anos, respectivamente, enquanto medidas do $VEF_{0,75s}$ foram realizadas por 39% e 44% das crianças com 4 e 5 anos. Assim, medidas de $VEF_{0,5}$ são mais úteis em pré-escolares por ser exequíveis por uma maior proporção de crianças. Em amostras de base comunitária, a espirometria em crianças com 3 anos de idade não é útil devido ao elevado percentual de inaceitabilidade.

A baixa proporção de crianças que conseguiu realizar medidas aceitáveis e reprodutíveis de CVF, VEF_{1s} , $VEF_{0,75s}$ e $FEF_{25-75\%}$ pré- e pós-broncodilatador pode ser explicado pelo fato de serem essas crianças provenientes de uma amostra comunitária e, assim, mais inexperientes em realizá-las; quando selecionadas de amostras de ambulatórios de doenças respiratórias, essas crianças são, em geral, previamente avaliadas por seus médicos quanto à coordenação para realizar tais testes. Como, para a realização dos testes pré- e pós-broncodilatador, é requerido um maior esforço das crianças, uma menor proporção de pré-escolares consegue realizá-los. Os elevados CCIs encontrados para os parâmetros espirométricos testados demonstram a baixa variabilidade e a alta reprodutibilidade das medidas realizadas, assim como a capacidade técnica do profissional que realizou os testes.

Não foram encontrados estudos na literatura que tenham avaliado a resposta ao broncodilatador apenas com pré-escolares saudáveis. Os únicos estudos encontrados envolviam crianças asmáticas. As variações percentuais médias pós-broncodilatador de CVF, VEF_{1s} e $VEF_{0,75s}$ no presente estudo, respectivamente, de 2,3%, 4,5% e 5,6% foram semelhantes às encontradas em outro estudo⁽¹⁸⁾ (2,5%, 4,7% e 4,5%, respectivamente, para a mesma sequência de parâmetros).⁽¹⁸⁾ Quanto ao $FEF_{25-75\%}$, Borrego et al.⁽¹⁸⁾ encontraram o percentual de 11,7%, enquanto este

Tabela 1. Características sociodemográficas da população estudada. Recife (PE), entre fevereiro e dezembro de 2014.^a

Variáveis	Resultados
Sexo masculino	84 (52,5)
Idade, meses	57,8 ± 7,8
Cor	
Branca	33 (20,6)
Negra	11 (6,9)
Parda	116 (72,5)
Peso/idade (escore Z) ^b	0,20 ± 1,18
Estatura/idade (escore Z) ^b	-0,38 ± 1,03
IMC (escore Z) ^b	0,65 ± 1,20

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

^bBaseado em Ministério da Saúde do Brasil.⁽²⁴⁾

Tabela 2. Valores médios e dispersões dos parâmetros espirométricos basais e pós-broncodilatador dos pré-escolares da amostra.

Variáveis	n	Basal	n	Pós-BD	Variação (pré e pós-BD), %	p*
		Média ± dp		Média ± dp	Média ± dp (mediana) ^a	
CVF, l	94	1,06 ± 0,21	52	1,09 ± 0,18	2,3 ± 4,3 (0,71)	< 0,001
VEF_{1s} , l	93	1,00 ± 0,18	61	1,06 ± 0,17	4,5 ± 4,7 (2,67)	< 0,001
$VEF_{0,75s}$, l	94	0,94 ± 0,17	92	1,00 ± 0,17	5,6 ± 5,6 (4,32)	< 0,001
$VEF_{0,5s}$, l	160	0,80 ± 0,16	160	0,86 ± 0,16	6,8 ± 6,4 (5,47)	< 0,001
$FEF_{25-75\%}$, l/s	94	1,52 ± 0,40	92	1,79 ± 0,42	20,0 ± 20,2 (15,48)	< 0,001

BD: broncodilatador; $VEF_{0,5s}$: VEF em 0,5 s da CVF; e $VEF_{0,75s}$: VEF em 0,75 s da CVF. ^aMédia e mediana das variações pós-BD (variáveis de distribuição não normal). Todos os parâmetros tiveram distribuição normal. As divergências maiores entre média e mediana devem-se ao menor n de CVF e VEF_{1s} na fase pós-BD. *Teste t de Student para amostras pareadas.

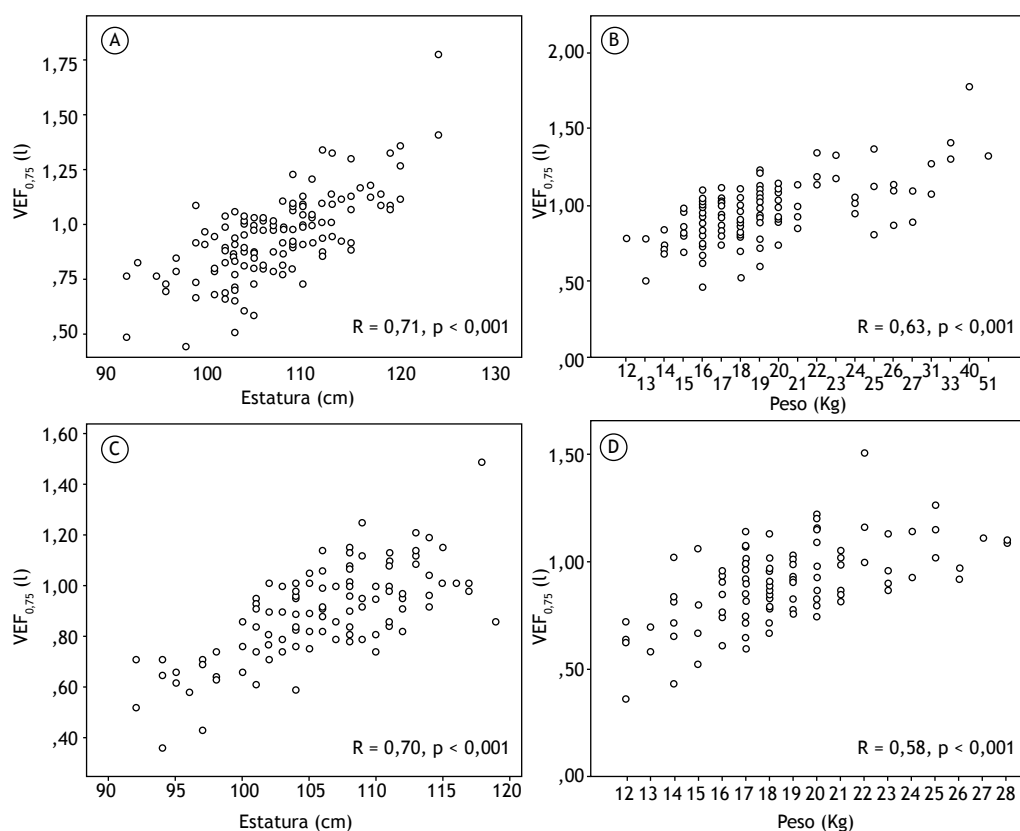


Figura 2. Gráficos de dispersão do VEF em 0,75 segundo da CVF (VEF_{0,75}) em relação a estatura e peso nos pré-escolares estudados do sexo masculino (A e B) e do sexo feminino (C e D).

Tabela 3. Variação dos percentis de resposta ao broncodilatador do VEF₁, VEF_{0,5}, VEF_{0,75} e FEF_{25-75%}, expressos em percentual do previsto, percentual do valor basal e variação absoluta, dos pré-escolares da amostra.

Variáveis		Percentis			
		5	25	75	95
VEF ₁ , l	% previsto ^a	0	0	7,91	11,6
	% valor basal	0	0	8,80	13,0
	Variação absoluta, l	0	0	0,09	0,13
VEF _{0,5} , l	% previsto ^a	0,51	1,18	9,66	16,0
	% valor basal	0	1,07	10,74	20,0
	Variação absoluta, l	0	0,01	0,08	0,15
VEF _{0,75} , l	% previsto ^b	0	0,57	5,35	8,50
	% valor basal	0	0,85	9,20	18,0
	Variação absoluta, l	0	0,01	0,08	0,14
FEF _{25-75%} , l/s	% previsto ^a	-2,88	3,87	22,02	35,5
	% valor basal	-4,74	6,33	33,17	61,0
	Variação absoluta, l	-0,06	0,09	0,44	0,74

VEF_{0,5}: VEF em 0,5 s da CVF; e VEF_{0,75}: VEF em 0,75 s da CVF. ^aValores segundo Piccioni et al.⁽¹³⁾ ^bValores calculados com os dados do presente estudo.

foi de 20,0% no presente estudo. Essa diferença pode ser explicada pelo tipo de amostra testada em ambos os estudos: nosso estudo foi de base comunitária, e o de Borrego et al.,⁽¹⁸⁾ do tipo caso-controle. Além disso, a alta reprodutibilidade e, assim, a baixa variabilidade do FEF_{25-75%} encontradas no presente estudo geram um maior poder para se detectar diferenças pré- e pós-broncodilatador. Comparando

nosso dados aos de outro estudo⁽¹⁹⁾ para as variações percentuais médias pós-broncodilatador de VEF₁, VEF_{0,5} e FEF_{25-75%}, encontramos, respectivamente, os valores de 4,5%, 6,8%, e 20,0%, enquanto naquele estudo,⁽¹⁹⁾ esses valores foram de 8,9%, 2,9% e 8,1%, respectivamente. O tipo de amostra utilizada nos dois estudos (de base comunitária e do tipo caso-controle, respectivamente,⁽¹⁹⁾ assim como a

Tabela 4. Coeficiente de correlação de Spearman entre os índices de resposta ao broncodilatador e idade, estatura, VEF no primeiro meio segundo da CVF ($VEF_{0,5}$) e VEF em 0,75 do primeiro segundo da CVF ($VEF_{0,75}$).

Variáveis	Variação absoluta pós-BD do $VEF_{0,5}$ inicial, l	Variação percentual pós-BD em relação ao $VEF_{0,5}$ inicial (basal)	Variação percentual pós-BD em relação ao $VEF_{0,5}$ previsto
	CCS (p)	CCS (p)	CCS (p)
Idade, meses	0,04 (0,60)	-0,1 (0,28)	-0,05 (0,50)
Estatura, cm	0,11 (0,17)	-0,05 (0,50)	-0,03 (0,70)
$VEF_{0,5}$ inicial, l	-0,16 (0,47)	-3,27 (0,00)	-0,25 (0,02)
	Variação absoluta pós-BD do $VEF_{0,75}$ inicial, l	Variação percentual pós-BD em relação ao $VEF_{0,75}$ inicial (basal)	Variação percentual pós-BD em relação ao $VEF_{0,75}$ previsto
	CCS (p)	CCS (p)	CCS (p)
Idade, meses	-0,17 (0,11)	-0,24 (0,02)	-0,23 (0,03)
Estatura, cm	0,53 (0,62)	-0,05 (0,66)	-0,01 (0,89)
$VEF_{0,75}$ inicial, l/s	-0,06 (0,60)	-0,18 (0,10)	-0,17 (0,11)

BD: broncodilatador; e CCS: coeficiente de correlação de Spearman.

dose mais baixa de broncodilatador naquele estudo⁽¹⁹⁾ (200 µg de salbutamol), podem ter contribuído para essas divergências.

Para o $VEF_{1,0}$ o ponto de corte encontrado no presente estudo, de 13% em relação ao valor basal, foi semelhante ao encontrado em outro estudo,⁽¹⁸⁾ de 14%; porém, diferiu do encontrado por Linares et al.,⁽¹⁹⁾ de 10% (sensibilidade de 12% e especificidade de 84%). Essa baixa sensibilidade reflete que ou os grupos não diferiam significativamente em relação à resposta ao broncodilatador, ou a dose do broncodilatador aplicado (200 µg do salbutamol) não foi suficiente para um efeito broncodilatador. Como foi um estudo caso-controle com casos de asma persistente moderada a grave, é mais provável que a dose do salbutamol não tenha produzido uma eficiente broncodilatação. Quanto à variação percentual pós-broncodilatador em relação ao $VEF_{1,0}$ previsto encontrada no presente estudo (11,6%), não foram encontrados outros estudos avaliando esse parâmetro em amostras exclusivamente de pré-escolares.

O ponto de corte encontrado nesta pesquisa para o $VEF_{0,5}$ (20% em relação ao basal) difere do encontrado por outros autores (11%; sensibilidade de 30% e especificidade de 90%).⁽¹⁹⁾ Essa baixa sensibilidade indica que, possivelmente, esse ponto de corte pode não ser o mais adequado. Os altos CCIs das medidas realizadas no presente estudo aumentam o poder dele em relação à confiabilidade das medidas realizadas. Outro aspecto a se considerar é que, utilizando-se uma amostra de base comunitária, os pontos de corte deverão ser mais elevados do que quando se compara doentes com não doentes, como foi o caso dos dois estudos já citados.^(18,19) No que diz respeito ao ponto de corte para a variação percentual do $VEF_{0,5}$ previsto (16%), a literatura não explora esse parâmetro, impossibilitando a comparabilidade.

O ponto de corte de resposta ao broncodilatador encontrado para o $VEF_{0,75}$ basal (18%) foi mais elevado que o de outra pesquisa (14%).⁽¹⁸⁾ O tipo de estudo utilizado (caso-controle)⁽¹⁸⁾ e a forma diferente de cálculo do ponto de corte (média + 2 desvios-padrão

pós-broncodilatador aplicado a participantes saudáveis)⁽¹⁸⁾ podem ser o motivo das diferenças encontradas. Para a variação percentual do $VEF_{0,75}$ previsto obtido (8,5%), não foi possível compará-lo com a literatura por falta de evidências.

Muito embora alguns estudos tenham incluído o $FEF_{25-75\%}$ na análise da resposta ao broncodilatador,^(1,19,20) o mesmo não é valorizado na avaliação dessa resposta devido a sua grande variabilidade.^(6,20) O ponto de corte encontrado no presente estudo em relação ao valor basal do $FEF_{25-75\%}$ (61%) foi diferente do encontrado por Borrego et al. (33%)⁽¹⁸⁾ e por outros autores (25%; sensibilidade de 41% e especificidade de 80%).⁽¹⁾ Diferentemente do presente estudo, esses autores utilizaram tipos de estudo semelhantes entre si (caso-controle), podendo ser esse o motivo das divergências encontradas. O elevado CCI encontrado para o $FEF_{25-75\%}$ no presente estudo demonstra boa reprodutibilidade do mesmo. Quanto ao ponto de corte encontrado para a variação percentual do $FEF_{25-75\%}$ previsto, de 35,5%, não há estudos na literatura para sua comparação. A aplicabilidade desse parâmetro na avaliação da resposta ao broncodilatador em pré-escolares demandará novas pesquisas.

Alguns estudos têm mostrado que, na criança, a melhor forma de expressar a resposta ao broncodilatador é em relação aos valores percentuais do previsto, por não depender da idade, estatura e $VEF_{1,0}$ inicial.^(6,25) Entretanto, para pré-escolares, o presente estudo encontrou correlações entre o $VEF_{0,5}$ inicial, tanto com a variação percentual pós-broncodilatador em relação ao valor basal quanto com a variação percentual pós-broncodilatador em relação ao valor previsto. Quanto ao $VEF_{0,75}$, para esse grupo etário, foram encontradas correlações da idade com ambas as expressões de resposta ao broncodilatador, variação percentual do valor basal e variação percentual do valor previsto. Desse modo, em pré-escolares, não há predileção entre as duas formas de expressão de resposta ao broncodilatador para ambos os parâmetros.

Um ponto forte do presente estudo foi o de ser derivado de uma amostra comunitária, o que permite

uma maior capacidade de generalização do que estudos baseados em serviços secundários ou terciários. Outro aspecto que confere robustez foi a utilização de valores previstos originados de pré-escolares da mesma região, o que confere maior fidedignidade aos resultados encontrados. A elevada reprodutibilidade das medidas espirométricas realizadas demonstra que essas são confiáveis.

Em conclusão, este é o primeiro estudo, até onde sabemos, que definiu pontos de corte de resposta ao broncodilatador em pré-escolares, expressos em percentuais dos valores previstos de VEF₁, VEF_{0,75}, VEF_{0,5} e FEF_{25-75%}. Foram derivados valores de referência para o VEF_{0,75}. O VEF_{0,5} é o parâmetro mais útil dentre os estudados, na medida em que é reprodutível e realizado por uma maior proporção dessas crianças. O VEF_{0,75} tem sua utilidade em crianças ≥ 4 anos. Em amostras de base comunitária, a espirometria em crianças com 3 anos de idade não é útil devido à elevada proporção de inaceitabilidade.

Recomendam-se, para maior praticidade clínica, os pontos de corte $\geq 12\%$, $\geq 8\%$ e $\geq 16\%$, respectivamente, para VEF₁, VEF_{0,75} e VEF_{0,5} em relação aos valores previstos, assim como pontos de corte $\geq 13\%$, $\geq 18\%$ e $\geq 20\%$, respectivamente, para os valores basais de VEF₁, VEF_{0,75} e VEF_{0,5}. Recomendam-se para o FEF_{25-75%} percentuais $\geq 35\%$ em relação ao valor previsto e $\geq 61\%$ em relação ao valor basal. Como a reprodutibilidade desse parâmetro foi elevada, é possível que o mesmo seja útil na avaliação da resposta ao broncodilatador. Novos estudos devem testar a utilidade desses pontos de corte em amostras de sintomáticos respiratórios provenientes de ambulatórios de doenças respiratórias.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos ao estatístico do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira, Professor José Figueiroa Natal, que muito contribuiu orientando a realização da análise estatística no presente estudo.

REFERÊNCIAS

- Casan P, Roca J, Sanchis J. Spirometric response to a bronchodilator. Reference values for healthy children and adolescents. *Bull Eur Physiopathol Respir.* 1983;19(6):567-9.
- Bussamra MH, Cukier A, Stelmach R, Rodrigues JC. Evaluation of the magnitude of the bronchodilator response in children and adolescent with asthma. *Chest.* 2005;127(2):530-5. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.127.2.530>
- Galant SP, Morpew T, Amaro S, Liao O. Value of the bronchodilator response in assessing controller naïve asthmatic children. *J Pediatr.* 2007;151(5):457-62, 462.e1.
- Dundas I, Chan EY, Bridge PD, McKenzie SA. Diagnostic accuracy of bronchodilator responsiveness in wheezy children. *Thorax.* 2005;60(1):13-6. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2004.029934>
- Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J.* 2005;26(5):948-68. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.05.00035205>
- 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):1304-45. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200605-642ST>
- Burity EF, Pereira CA, Rizzo JÁ, Sarinho ES, Jones MH. Early termination of exhalation: effect on spirometric parameters in healthy preschool children. *J Bras Pneumol.* 2011;37(4):464-70. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132011000400008>
- Nystad W, Samuelsen SO, Nafstad P, Edvardsen E, Stensrud T, Jaakkola JJ. Feasibility of measuring lung function in preschool children. *Thorax.* 2002;57(12):1021-7. <http://dx.doi.org/10.1136/thorax.57.12.1021>
- Zapletal A, Chalupová J. Forced expiratory parameters in healthy preschool children (3-6 years of age). *Pediatr Pulmonol.* 2003;35(3):200-7. <http://dx.doi.org/10.1002/ppul.10265>
- Aurora P, Stocks J, Oliver C, Saunders C, Castle R, Chaziparasidis G, et al. Quality control for spirometry in preschool children with and without lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;169(10):1152-9. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200310-1453OC>
- Eigen H, Bieler H, Grant D, Christoph K, Terril D, Heilman DK, et al. Spirometric pulmonary function in healthy preschool children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163(3 Pt 1):619-23. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.163.3.2002054>
- Crenesse D, Berlioz M, Bourrier T, Albertini M. Spirometry in children aged 3 to 5 years: reliability of forced expiratory maneuver. *Pediatr Pulmonol.* 2001;32(1):56-61. <http://dx.doi.org/10.1002/ppul.1089>
- Piccioni P, Borraccino A, Forneris MP, Migliore E, Carena C, Bignamini E, et al. Reference values of Forced Expiratory Volumes and pulmonary flows in 3-6 year children: a cross-sectional study. *Respir Res.* 2007;8:14. <http://dx.doi.org/10.1186/1465-9921-8-14>
- Pesant C, Santschi M, Praud JP, Geoffroy M, Niyonsenga T, Vlachos-Mayer H. Spirometry pulmonary function in 3-to 5-year-old children. *Pediatr Pulmonol.* 2007;42(3):263-71. <http://dx.doi.org/10.1002/ppul.20564>
- Jeng MJ, Chang HL, Tsai MC, Tsao PC, Yang CF, Lee YS, et al. Spirometric pulmonary function parameters of healthy Chinese children aged 3-6 years in Taiwan. *Pediatr Pulmonol.* 2009;44(7):676-82. <http://dx.doi.org/10.1002/ppul.21038>
- Pérez-Yarza EG, Villa JR, Cobos N, Navarro M, Salcedo A, Martín C, et al. Forced spirometry in healthy preschool children [Article in Spanish]. *An Pediatr (Barc).* 2009;70(1):3-11. <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2008.10.003>
- Burity EF, Pereira CA, Rizzo JA, Britto MC, Sarinho ES. Reference values for spirometry in preschool children. *J Pediatr (Rio J).* 2013;89(4):374-80. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jped.2013.01.002>
- Borrego LM, Stocks J, Almeida I, Stanojevic S, Antunes J, Leiria-Pinto P, et al. Bronchodilator responsiveness using spirometry in healthy and asthmatic preschool children. *Arch Dis Child.* 2013;98(2):112-7. <http://dx.doi.org/10.1136/archdischild-2012-301819>
- Linares Passerini M, Meyer Peirano R, Contreras Estay I, Delgado Becerra I, Castro-Rodriguez JA. Utility of bronchodilator response for asthma diagnosis in Latino preschoolers. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2014;42(6):553-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.aller.2014.02.004>
- Pardos Martínez C, Fuertes Fernández-Espinar J, Nerín De La Puerta I, González Pérez-Yarza E. Cut-off point for a positive bronchodilation test [Article in Spanish]. *An Esp Pediatr.* 2002;57(1):5-11. [http://dx.doi.org/10.1016/S1695-4033\(02\)77885-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1695-4033(02)77885-5)
- Esteves AR. Adaptação e validação do questionário "ATS-DLD-78-C" para diagnóstico de asma em crianças com até 13 anos [dissertation]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; 1995.
- Chavasse R, Johnson P, Francis J, Balfour-Lynn I, Rosenthal M, Bush A. To clip or not to clip? Noseclips for spirometry. *Eur Respir J.* 2003;21(5):876-8. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.03.00048303>
- Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes para testes de função pulmonar. *J Pneumol.* 2002;28(Suppl 3):S59-S62.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Coordenação-Geral da Política de Alimentação e Nutrição [homepage on the Internet]. Brasília: o Ministério; [cited 2015 Aug 1]. Incorporação das curvas de crescimento da Organização Mundial da Saúde de 2006 e 2007 no SISVAN. [Adobe Acrobat document, 38p.]. Available from: http://www.nutricao.saude.gov.br/docs/geral/curvas_oms_2006_2007.pdf
- Waalens HJ, Merkus PJ, van Essen-Zandvliet EE, Brand PL, Gerritsen J, Duiverman EJ, et al. Assessment of bronchodilator response in children with asthma. Dutch CNSLD Study Group. *Eur Respir J.* 1993;6(5):645-51.



Efeitos da inalação passiva da fumaça de cigarro em parâmetros estruturais e funcionais no sistema respiratório de cobaias

Thiago Brasileiro de Vasconcelos¹, Fernanda Yvelize Ramos de Araújo¹,
João Paulo Melo de Pinho², Pedro Marcos Gomes Soares¹,
Vasco Pinheiro Diógenes Bastos³

1. Universidade Federal do Ceará, Fortaleza (CE) Brasil.
2. Hospital Dr. Carlos Alberto Studart Gomes, Fortaleza (CE) Brasil.
3. Centro Universitário Estácio do Ceará, Fortaleza (CE), Brasil.

Recebido: 16 janeiro 2016.

Aprovado: 31 julho 2016.

Trabalho realizado no Laboratório de Biofísica, Fisiologia e Farmacologia, Centro Universitário Estácio do Ceará, Fortaleza (CE) Brasil.

RESUMO

Objetivo: Avaliar os efeitos da inalação passiva da fumaça de cigarro no sistema respiratório de cobaias. **Métodos:** Foram utilizadas cobaias machos, divididas em dois grupos: controle e tabagismo passivo, esse último exposto à fumaça de dez cigarros por 20 min pela manhã, tarde e noite (30 cigarros/dia) por 5 dias. Após esse período, parâmetros inflamatórios foram estudados através da contagem de degranulação de mastócitos no mesentério e de estresse oxidativo a partir do LBA. Adicionalmente, foram verificadas PImáx, PEMáx, transporte mucociliar (in vivo) e contratilidade traqueal (in vitro). **Resultados:** Na comparação com o grupo controle, o grupo tabagismo passivo apresentou um aumento significativo na degranulação de mastócitos ($19,75 \pm 3,77\%$ vs. $42,53 \pm 0,42\%$; $p < 0,001$), nos níveis de glutatona reduzida ($293,9 \pm 19,21$ vs. $723,7 \pm 67,43$ nM/g de tecido; $p < 0,05$) e uma redução significativa no transporte mucociliar ($p < 0,05$), provocando alterações significativas na função pulmonar, tanto na PImáx como na PEMáx ($p < 0,05$ para ambas), e hiper-reatividade nas vias aéreas. **Conclusões:** A inalação passiva da fumaça de cigarro ocasionou aumentos significativos na degranulação de mastócitos e no estresse oxidativo. Esse processo inflamatório parece ter influenciado a diminuição do transporte mucociliar e causado alterações na função pulmonar, proporcionando um quadro de hiper-reatividade traqueal.

Descritores: Inflamação; Exposição por inalação; Poluição por fumaça de tabaco.

INTRODUÇÃO

O tabagismo constitui um fator de risco para as principais causas de morte em todo o mundo, incluindo doenças cardíacas e pulmonares.^(1,2) Não há limites seguros de exposição ao cigarro. O tabagismo passivo ou ativo está diretamente relacionado à irritação, inflamação e alteração da função pulmonar logo após as primeiras horas de exposição.^(3,4)

O contato das vias aéreas com a fumaça do cigarro induz alterações no sistema respiratório, tais como, hipersecreção de muco, déficit no transporte mucociliar, defeitos na árvore traqueobrônquica, restrição das pequenas vias aéreas acompanhada por aumento na capacidade de fechamento e tendência às mudanças na relação ventilação-perfusão.⁽⁵⁾

O fumante passivo corresponde àquele que inala a combustão de cigarro espalhada no ambiente. Entre os efeitos deletérios imediatos destacam-se irritação dos olhos, nariz e garganta; sibilos; aumento da frequência respiratória e cardíaca; dentre outros.⁽⁶⁾ Há também aumento das citocinas inflamatórias nas primeiras horas de inalação, principalmente em homens.⁽³⁾

A preocupação com a inalação passiva da fumaça de cigarro é recente, tendo início nos anos 80. Segundo a

Agência Nacional de Vigilância Sanitária, cerca de dois terços da fumaça produzida pelo cigarro (tabagismo passivo, exposição secundária, inalação passiva ou fumante involuntário) é lançada no ambiente através da ponta acesa do produto.⁽⁷⁾ Nos EUA, estima-se que 3.000 mortes/ano por câncer de pulmão foram ocasionadas pela inalação passiva da fumaça de cigarro.⁽⁸⁾ Em relação ao Brasil, a Pesquisa Nacional de Saúde realizada em 2013 destaca que a proporção de pessoas de 18 anos ou mais expostas ao tabagismo passivo foi de 10,7% em casa e de 13,5% no trabalho em ambientes fechados. Entre os gêneros, a proporção é maior entre as mulheres em casa (11,7%) e os homens no trabalho (16,9%).⁽⁹⁾

Alguns estudos destacam que os efeitos deletérios da inalação passiva da fumaça de cigarro podem ter início na infância, originando tosse,⁽¹⁰⁾ disfunção endotelial⁽¹¹⁾ e apneia expiratória prolongada.⁽¹²⁾

Atualmente, a incidência de casos de morte e de doenças causadas pelo cigarro continua elevada; no entanto, há poucos estudos que relacionam as possíveis mudanças estruturais e funcionais do sistema respiratório em fumantes passivos. Sendo assim, despertou-nos o interesse em desenvolver o presente estudo. Após a obtenção dos resultados, esperamos alertar e conscientizar a população sobre a prevenção de doenças causadas

Endereço para correspondência:

Thiago Brasileiro de Vasconcelos. Rua Avelado, 501. apto. 201, Torre 2, Messejana, CEP 60871-210, Fortaleza, CE, Brasil.

Tel.: 55 85 3231-5125. E-mail: thiagobvasconcelos@hotmail.com

Apoio financeiro: Este estudo recebeu apoio financeiro do Programa de Iniciação Científica do Centro Universitário Estácio do Ceará.

pelo tabagismo a fim de contribuir para a melhoria da saúde pública em geral.

Neste contexto, o presente estudo objetivou avaliar aspectos estruturais e funcionais do sistema respiratório de cobaias após a inalação passiva da fumaça de cigarro.

MÉTODOS

Estudo de caráter exploratório, longitudinal e experimental, com estratégia de análise quantitativa dos resultados. Foram utilizadas cobaias machos (5-8 por grupo) da espécie *Cavia porcellus*, pesando em média $321,00 \pm 6,72$ g no início dos experimentos, provenientes do Biotério do Centro Universitário Estácio do Ceará, localizado na cidade de Fortaleza (CE). Os animais foram tratados com respeito às normas de cuidado e bem-estar animal preconizadas pelo Colégio Brasileiro de Experimentação Animal. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Animal da Universidade Federal do Ceará (protocolo nº 052/10).

Os experimentos foram realizados no Laboratório de Biofísica, Fisiologia e Farmacologia do Centro Universitário Estácio do Ceará, em cooperação com o Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Universidade Federal do Ceará, localizada na mesma cidade.

Inalação da fumaça de cigarro

O protocolo consistiu da inalação de dez cigarros comerciais com filtro (Derby Autêntico; Souza Cruz S.A., Rio de Janeiro, Brasil) contendo, por cigarro, 8 mg de alcatrão, 0,7 mg de nicotina e 7 mg de monóxido de carbono. Esses cigarros foram acesos concomitantemente por 20 min pela manhã, tarde e noite, somando 30 cigarros/dia, durante 5 dias.^(13,14) Durante a inalação, os animais foram colocados em uma caixa de acrílico (corpo inteiro; $n = 3$ por caixa) medindo $30,0 \times 16,6 \times 19,8$ cm.⁽¹⁵⁾ Na parte superior da caixa há uma tampa removível para introdução dos animais e, nas porções laterais, dois orifícios: um para a drenagem de ar, permitindo que a fumaça escape, e outro para a colocação dos cigarros (a fumaça dos cigarros foi inserida na caixa acrílica de forma passiva). O grupo controle não inalou nenhum tipo de substância tóxica e foram colocados nas caixas de acrílico do grupo controle (corpo inteiro, $n = 3$ por caixa) com o propósito de simular as mesmas condições dos grupos de inalação de fumaça de cigarro.

Nesse processo de inalação foram formados dois grupos: controle, composto por cobaias que não inalaram nenhuma substância tóxica e que foram eutanasiadas após 25 dias; e tabagismo passivo (TP), composto por cobaias que foram eutanasiadas após 25 dias do processo de inalação passiva de fumaça de cigarro (Figura 1).

Análise do processo inflamatório através da degranulação de mastócitos

Após anestesia (uretana, 1,2 g/kg; i.p.), o mesentério foi retirado e realizada cuidadosamente a inserção de um fio metálico por dentro do intestino delgado, deixando-o com o formato circular; em seguida, esse foi transferido para uma placa de Petri contendo solução de azul de toluidina (solubilizado em álcool 70% na concentração de 0,1 g/l, e posteriormente diluído em NaCl 1% na proporção de 1:10, resultando na concentração de 0,01 g/l) para coloração à temperatura ambiente. Posteriormente, a preparação foi lavada com solução de Tyrode (NaCl 136 mM; KCl 5 mM; $MgCl_2$ 0,98 mM; NaH_2PO_4 0,36 mM; $NaHCO_3$ 11,9 mM; $CaCl_2$ 2 mM; e glicose 5,5 mM) e colocada para secar sobre lâmina de vidro (por 10 min) à temperatura ambiente. Após secagem e retirada do excesso de tecido, foram contadas 100 células em diferentes campos através do microscópio óptico (aumento 200 $\times$), e, desse total, foi estimado o percentual de degranulação de mastócitos.

Avaliação do estresse oxidativo

O estresse oxidativo foi medido pela quantificação indireta através do LBA. Para isso, os pulmões foram preenchidos inicialmente com 5 ml de solução salina a 37°C, instilada na cânula traqueal por meio de uma seringa. Após um período de 3 min, o fluido instilado foi lentamente recuperado por aspiração. Esse procedimento foi repetido com mais 5 mL de solução salina. O material foi armazenado em freezer (-70°C).⁽¹⁶⁾

Dosagem de nitrito

Para a realização do ensaio foram usados 100 μ l do reagente de Griess — N-(1-naftil)etilenodiamina a 0,1% em água; e sulfanilamida 1% em ácido fosfórico 5% — e adicionados 100 μ l do sobrenadante (centrifugado) do homogeneizado a 20% do LBA das cobaias ou 100 μ l dos padrões de várias concentrações. Para o branco foram usados 100 μ l do reagente de Griess e adicionados 100 μ l de solução salina (NaCl



Figura 1. Modelo de inalação passiva da fumaça de cigarro. No detalhe central, fotografia das cobaias durante o processo de inalação. M: manhã; T: tarde; e N: noite.

0,9%). A leitura de absorbância foi feita em 560 nm em leitor de placa.⁽¹⁷⁾ Os resultados foram expressos em $\mu\text{M/g}$ de tecido.

Dosagem de GSH

O reagente foi preparado utilizando 0,02 M de EDTA e ácido tricloroacético 50%. Após esse processo, ocorreu a centrifugação (5000 rpm por 15 min a 4°C); em seguida, o sobrenadante foi recolhido e homogeneizado. As amostras foram misturadas com tampão de 0,4 M Tris-HCl; pH = 8, e 0,01 M de ácido 5,5-ditiobis(2-nitrobenzoico). O material permaneceu resfriado durante todo o ensaio. A atividade da enzima foi medida em 412 nm em leitor de placa. Os resultados foram expressos em ng/g de tecido.

Mensuração do transporte mucociliar

Inicialmente, as cobaias foram anestesiadas com uretana (1,2 g/kg; i.p.) fixadas na posição horizontal em decúbito dorsal; em seguida, foram injetados por meio de uma microseringa, em um ponto da traqueia, 2 μl de uma solução gelatinosa a 0,3 g/ml contendo 0,5% do corante azul de Evans. Decorridos dois minutos, as traqueias foram abertas e, a partir do ponto de injeção, foi medido o transporte mucociliar através de um paquímetro.^(15,18)

Medidas das pressões pulmonares

Os animais foram anestesiados (uretana; 1,2 g/kg; i.p.); em seguida, a traqueia foi canulada e conectada em sistema fechado a um transdutor de pressão, ao final da inspiração, não permitindo escape de fluxo aéreo. A conexão foi mantida até que o animal apresentasse tiragem intercostal (aproximadamente 20 segundos). As mensurações de PImáx e PEmáx foram realizadas três vezes em cada animal, e o tempo de intervalo ocorreu de acordo com a normalização do padrão e ritmo respiratórios.⁽¹⁹⁾ Para o registro dos parâmetros ventilatórios foi utilizado o sistema de aquisição PowerLab/8sp (ADInstruments Pty Ltd., Bela Vista, Austrália).

Registros isométricos dos anéis traqueais

Após anestesia (uretana; 1,2 g/kg; i.p.), e posteriormente, eutanásia por exsanguinação (através da artéria carótida esquerda), foi realizada uma incisão mediana ventral, sendo a traqueia rapidamente cortada em segmento único de aproximadamente 10-12 mm.⁽¹⁹⁾ A seguir, o segmento cortado foi transportado rapidamente para uma placa de Petri contendo solução de Krebs-Henseleit (NaCl 118; KCl 4,7; CaCl_2 2,5; MgSO_4 1,2; NaHCO_3 25,0; KH_2PO_4 1,2; e glicose 10; todos em nmol/l). Após a remoção dos tecidos adjacentes, a traqueia foi cortada em quatro segmentos sob a forma de anéis, que foram transferidos para câmaras de banho para órgão isolado contendo 5 ml de solução de Krebs-Henseleit, aerada continuamente em mistura carbogênica (95% de O_2 e 5% de CO_2); o pH da solução foi ajustado manualmente para 7,4 à temperatura de 37°C, mantida constante pela circulação de água

proveniente de banho-maria com propulsão. A luz dos anéis traqueais foi atravessada por duas peças metálicas confeccionadas em fino aço inoxidável, as quais foram atadas a dois pontos: um fixo na câmara e outro conectado à unidade transdutora de força (ML870B60/C-V; ADInstruments), apropriada para o registro das contrações isométricas. Os sinais gerados pelo transdutor de força foram registrados em um sistema de aquisição computadorizado (PowerLab™ 8/30; ADInstruments). A tensão aplicada a cada segmento traqueal foi ajustada em 1 gf. O período de equilíbrio foi de 1 h com troca do líquido de incubação a cada 15 min.⁽²⁰⁾ Após o período de estabilização, foram confeccionadas curvas de concentração-efeito para potássio (10-120 mM) e carbacol (0,001-10 μM), com intervalo em cada concentração de 5 min. Após o término do protocolo, as traqueias foram retiradas e submetidas à secagem em temperatura ambiente (aproximadamente 25°C) por um período de 2 h; em seguida, foi mensurado o peso de cada tecido.

Análise dos dados

Os resultados foram expressos como média $\pm$ erro padrão da média, com a representação do número de observações experimentais (n). Para a comparação entre os grupos, foram utilizados ANOVA de um ou dois fatores, assim como os testes t de Student, de Holm-Sidak, de Kruskal-Wallis e de Mann-Whitney, de acordo com o teste de normalidade. Para todos os testes o valor de $p < 0,05$ foi considerado com significância estatística.

RESULTADOS

Degranulação de mastócitos

A degranulação de mastócitos em mesentério de cobaias foi de $19,75 \pm 3,77\%$ (n = 5); porém, nas cobaias que inalaram fumaça de cigarro em curto período (25 dias), a degranulação de mastócitos foi de $42,53 \pm 0,42\%$ (n = 5), sendo significativamente superior ao grupo controle ($p < 0,001$; teste t de Student; Figura 2).

Níveis de nitrito e GSH

Nas dosagens de nitrito (grupo controle = $0,073 \pm 0,007 \mu\text{M/g}$ de tecido vs. grupo TP = $0,065 \pm 0,004 \mu\text{M/g}$ de tecido) e GSH (grupo controle = $293,9 \pm 19,21 \text{ nM/g}$ de tecido vs. grupo TP = $723,7 \pm 67,43 \text{ nM/g}$ de tecido) em LBA de cobaias, foi evidenciado uma diferença significativa ($p < 0,05$; teste t de Student) apenas nos valores de GSH (Figura 3).

Transporte mucociliar e pressões pulmonares

Na análise do transporte mucociliar, o grupo controle apresentou um percurso de $0,65 \pm 0,08 \text{ cm}$; entretanto, essa distância foi reduzida significativamente ($p < 0,05$; ANOVA seguida pelo pós-teste de Kruskal-Wallis) para $0,30 \pm 0,03 \text{ cm}$ no grupo TP (n = 6; Figura 4A).

Em relação à mensuração das pressões pulmonares, a média da PImáx nos animais controle (n = 5) foi

de $-9,93 \pm 0,94$ cmH₂O, enquanto, no grupo TP ($n = 6$), essa foi de $-40,44 \pm 9,26$ cmH₂O, ocorrendo, portanto, uma diminuição significativa ($p < 0,05$; ANOVA seguida pelo pós-teste de Holm-Sidak) quando comparada com o grupo controle (Figura 4B).

Ao mensurar a média da PEmáx, os animais controle ($n = 6$) apresentaram uma pressão de $0,58 \pm 0,05$ cmH₂O, enquanto, no grupo TP ($n = 6$), essa foi de $3,60 \pm 0,60$ cmH₂O, demonstrando um aumento significativo ($p < 0,05$; ANOVA seguida pelo pós-teste de Holm-Sidak) em relação ao grupo controle (Figura 4C).

Contratibilidade traqueal

A adição de concentrações crescentes e cumulativas de K⁺ (10-120 mM) no grupo controle ($n = 6$) promoveu uma contração de amplitude igual a $0,05 \pm 0,00$ gf/mg de tecido. Após a inalação passiva da fumaça de cigarro, o grupo TP ($n = 8$) apresentou um aumento significativo ($p < 0,05$; ANOVA de dois fatores seguida pelo pós-teste de Holm-Sidak) na força de contração traqueal, com valores correspondentes a $0,10 \pm 0,01$ gf/mg de tecido (Figura 5A).

Também foram realizadas curvas de concentração-efeito para o estímulo contraturante de carbacol

(0,001-10 μ M): os animais do grupo controle ($n = 6$) apresentaram valores médios de $0,09 \pm 0,02$ gf/mg de tecido; tais valores contráteis foram aumentados de forma significativa ($p < 0,05$; ANOVA de dois fatores seguida pelo pós-teste de Holm-Sidak) no grupo de animais submetidos ao processo de inalação ($0,23 \pm 0,03$ gf/mg de tecido; $n = 8$; Figura 5B).

DISCUSSÃO

Os dados encontrados no presente estudo revelam que a inalação passiva da fumaça de cigarro em curto período de exposição promove alterações estruturais e funcionais no sistema respiratório; tais efeitos foram comprovados pelo déficit no tecido pulmonar, aumento de células inflamatórias, com consequente acúmulo de muco, e comprometimento da função pulmonar provocada pela hiper-reatividade traqueal. Apesar de alguns modelos de inalação^(13,14,21,22) fazerem referência aos danos provocados pelo uso constante e prolongado de cigarro, podemos centrar a relevância do presente estudo sobre as alterações ocasionadas pela inalação passiva da fumaça do cigarro em um curto período de tempo (5 dias), com alteração da quantidade e do tempo de exposição à fumaça de cigarro, em comparação a estudos anteriores.⁽²³⁻²⁵⁾ O estudo de Hernandez et al.⁽²³⁾ também optou por analisar os efeitos da inalação passiva da fumaça de cigarro por um curto período; para tanto, os animais foram expostos ao protocolo de três exposições a um cigarro por 10 min, separadas por um intervalo de 30 min, por dia, durante 4 dias, e observou-se que a exposição de cobaias à fumaça de cigarro provocou hiper-reatividade das vias aéreas à histamina e recrutamento de células inflamatórias.

Ressalta-se que nos últimos anos o entendimento dos mecanismos fisiopatológicos relacionados a essa inalação vem proporcionando abordagens cada vez mais particularizadas, com a utilização de metodologias concisas e reprodutíveis para a investigação das repercussões contráteis e inflamatórias decorrentes desse processo de inalação.

Os animais que inalaram fumaça de cigarro apresentaram perda da arquitetura tecidual pulmonar, acompanhada por migração de células pró-inflamatórias

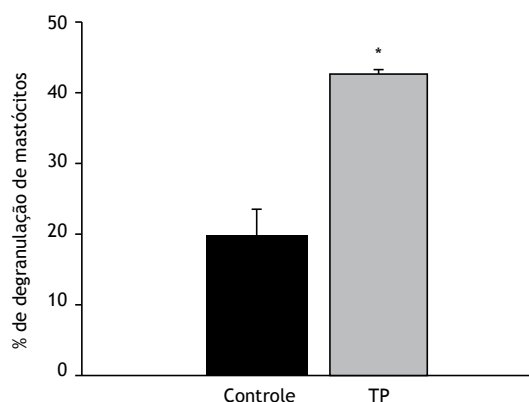


Figura 2. Comparação da proporção de degranulação de mastócitos entre os grupos controle e tabagismo passivo (TP). Dados expressos em média $\pm$ erro padrão. * $p < 0,001$ em relação ao grupo controle.

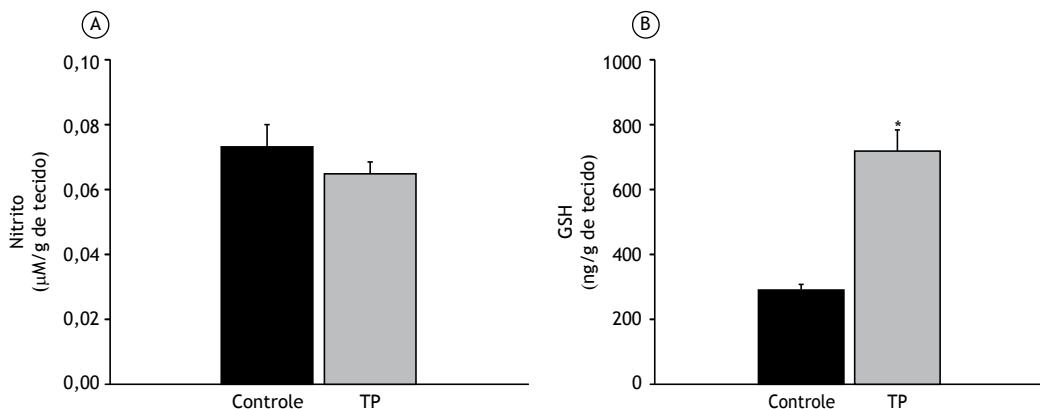


Figura 3. Comparação entre os grupos controle e tabagismo passivo (TP) em relação aos níveis de nitrito (em A) e de glutatona reduzida (GSH; em B) nos tecidos. Dados expressos em média $\pm$ erro padrão. * $p < 0,05$; teste t de Student.

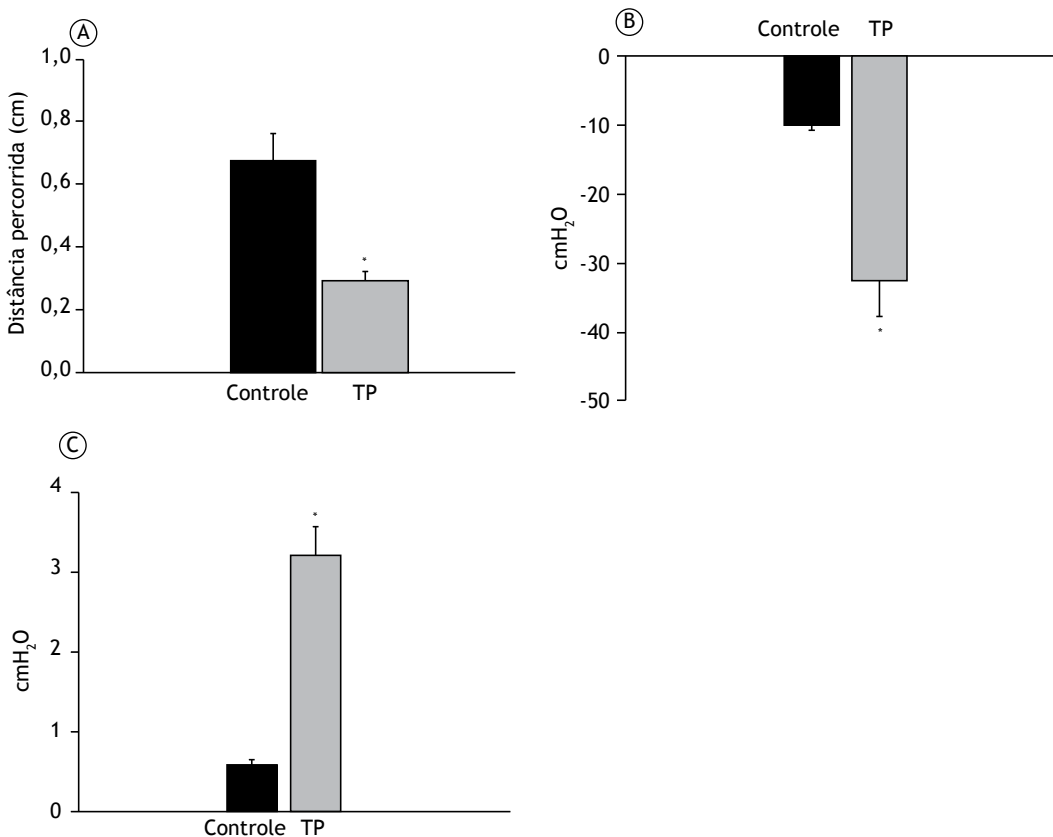


Figura 4. Comparação entre os grupos controle e tabagismo passivo (TP) em relação ao transporte mucociliar (em A), PImáx (em B) e PEmáx (em C). Dados apresentados em média $\pm$ erro padrão. * $p < 0,05$ para todos.

(dados não mostrados), o que corrobora outros modelos experimentais de inalação da fumaça de cigarro.⁽²³⁻²⁷⁾ Tais alterações foram destacadas pelo estudo de Banerjee et al.,⁽²⁸⁾ no qual as cobaias que inalaram fumaça de cigarro apresentaram inflamação e apoptose, o que induz a destruição das membranas alveolares e de células septais, provocando um aumento do espaço aéreo pulmonar, o que pode ter influenciado as alterações das pressões pulmonares no presente estudo. Page et al.⁽²⁹⁾ acrescentam que, após a exposição dos nervos sensoriais das vias aéreas pela fumaça do cigarro, ocorre um dano à camada do epitélio ciliar por mediadores citotóxicos, aumento da secreção de muco, hiper-responsividade e vasodilatação, dados que vão ao encontro do presente estudo.

Nesse sentido, Valença e Porto⁽²¹⁾ ressaltam a participação do macrófago na destruição da matriz pulmonar extracelular de animais expostos à fumaça de cigarro, com progressão temporal; em contrapartida, o grupo controle (animais expostos ao ar ambiente) apresentou alvéolos preservados e ocasionais macrófagos alveolares. O estudo de Zhong et al.,⁽³⁰⁾ no qual as cobaias foram expostas por 20 min à inalação de 10 cigarros, duas vezes por dia durante 14 dias, estabelece que os animais expostos à fumaça do cigarro tiveram aumento nos níveis das citocinas pró-inflamatórias (TNF- α e IL-8), incremento das células inflamatórias e espessura traqueal.

Outro importante efeito deletério observado no presente estudo foi a diminuição do transporte mucociliar nas cobaias submetidas à inalação passiva da fumaça de cigarro, dados confirmados por Furtado,⁽⁵⁾ quando afirma que o tabagismo leva a uma diminuição no transporte mucociliar devido a várias substâncias tóxicas encontradas no cigarro que possuem propriedades ciliostáticas e ciliotóxicas. Vasconcelos et al.⁽¹⁵⁾ também observaram déficit no transporte mucociliar em cobaias que mimetizavam um quadro asmático, corroborando o presente estudo quando afirmam que doenças inflamatórias causam alteração na função dos cílios e na quantidade de muco secretado, o que influencia de forma direta a proteção do sistema respiratório.

Sendo assim, para proteger-se, o organismo possui um sistema de defesa intracelular que pode atuar de duas maneiras: seja reduzindo as substâncias tóxicas do organismo antes que causem lesão, através de GSH, superóxido dismutase, catalase, vitamina E, dentre outros antioxidantes; seja inibindo a lesão ocorrida, através do ácido ascórbico, glutatona redutase e glutatona peroxidase, entre outros.⁽³¹⁾ De forma indireta, a mensuração das enzimas antioxidantes e a concentração de tripeptídeos são os métodos mais utilizados para a avaliação do estresse oxidativo.⁽³²⁾ Esse grupo de autores⁽³²⁾ complementa destacando o importante efeito antioxidante do GSH no trato respiratório, com a capacidade de reduzir o estresse oxidativo.

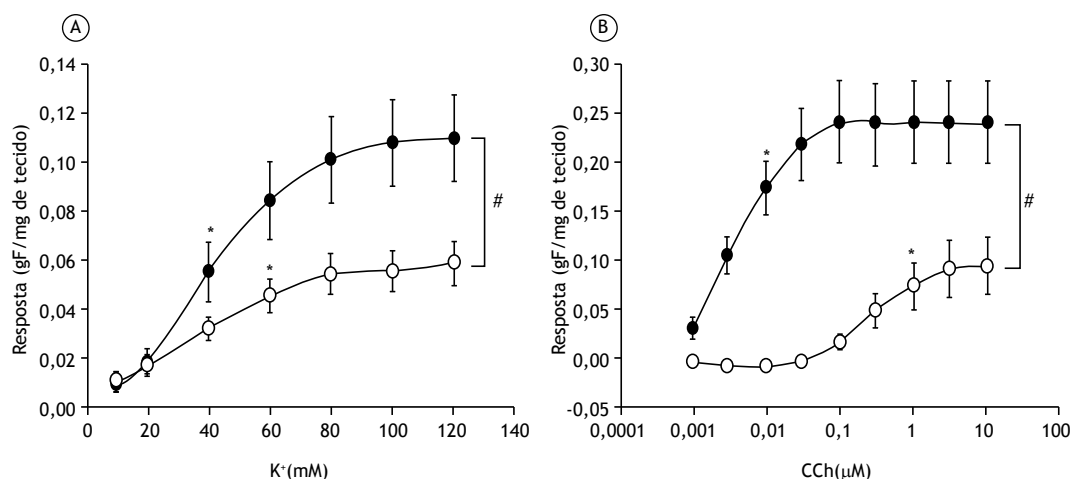


Figura 5. Hiper-reatividade traqueal ao estímulo contrátil com K^+ , em A, e com carbacol (CCh), em B, nos grupos controle (círculos brancos) e tabagismo passivo (círculos pretos). Dados expressos em média $\pm$ erro padrão. * $p < 0,05$; primeiro efeito significativo (ANOVA de um fator, seguido pelo pós-teste de Holm-Sidak). # $p < 0,05$ (ANOVA de dois fatores, seguido pelo pós-teste de Holm-Sidak).

As dosagens de GSH, uma das principais enzimas antioxidantes do trato respiratório, após a inalação da fumaça de cigarro, estavam significativamente mais elevadas em comparação com as do grupo controle, demonstrando uma resposta adaptativa do organismo a uma lesão, porém sem alterações nos níveis de nitrito. MacNee e Rahman⁽³³⁾ acrescentam que inicialmente há uma diminuição dos níveis de GSH, mas com o passar do tempo, esses níveis são elevados como forma de proteção aos danos tóxicos ocasionados pela inalação da fumaça de cigarro. Entretanto, esse aumento de GSH pode não ser suficiente para neutralizar a excessiva carga de oxidantes durante a fase aguda do tabagismo.

Nesse sentido, diversos estudos corroboram a relação entre a inalação da fumaça de cigarro e a produção de estresse oxidativo,⁽³³⁻³⁵⁾ pois é sabido que o cigarro é um potencial indutor de efeitos adversos em estruturas biológicas e nos tecidos, além de influenciar a perda de peso, o aumento de células inflamatórias e a fadiga muscular.^(26,35) O estudo de Carlos et al.,⁽²⁶⁾ no qual camundongos machos (C57BL/6) foram expostos à fumaça emitida pela queima de 12 cigarros ao dia por 7, 15, 30, 45 e 60 dias, identificamos que o estresse oxidativo induzido pela fumaça de cigarro ocasionou alterações tanto nos pulmões como no diafragma; também acrescentaram que o dano oxidativo causado pela exposição à fumaça de cigarro ocorre primeiro no músculo esquelético e posteriormente no tecido pulmonar. Em relação ao déficit de força muscular, Camargo Filho et al.⁽³⁶⁾ destacam que a fumaça de cigarro pode originar atrofia muscular como forma de adaptação do organismo à limitação de oxigênio, ocasionando perda da atividade e desorganização das fibras musculares.

Os animais que inalaram fumaça de cigarro também apresentaram um quadro de hiper-reatividade traqueal, tanto para estímulos contráteis eletromecânicos (K^+) quanto farmacomecânicos (carbacol), possivelmente

pela diminuição da proteção epitelial após a inalação da fumaça de cigarro.⁽³⁷⁾ Os resultados aqui apresentados dão suporte à hipótese de que o processo de inalação da fumaça de cigarro tanto favorece um aumento das respostas nos canais de Ca^{2+} mediados por voltagem como nos canais de Ca^{2+} operados por receptor.^(38,39)

O quadro de hiper-reatividade apresentado no presente modelo de inalação passiva da fumaça de cigarro é semelhante ao encontrado em modelos de asma e doença broncoconstritora inflamatória crônica.^(22,23,37)

James et al.⁽⁴⁰⁾ destacaram que a inalação da fumaça de cigarro promove efeitos deletérios no sistema respiratório de cobaias, como o aumento da resistência das vias aéreas; porém, tais efeitos não promoveram aumento da espessura da parede das vias respiratórias. Já Omini et al.⁽⁴¹⁾ acrescentam que a exposição passiva à fumaça de cigarro promove um aumento significativo do número de macrófagos e eosinófilos no LBA, o que adicionalmente corrobora a hiper-reatividade traqueal; no entanto, sem hipersecreção de muco.

Hernandez et al.⁽²³⁾ realizaram um estudo com o objetivo de investigar a capacidade de um composto mucoativo (CO 1408) para modular o desenvolvimento de hiper-reatividade das vias aéreas induzida pela inalação passiva da fumaça de cigarro em curto período. Os autores identificaram que a inalação passiva de fumaça de cigarro provoca hiper-reatividade das vias aéreas associada com o incremento de células inflamatórias, e que o composto CO 1408 foi capaz de reverter esses efeitos deletérios.

Dentre as limitações do presente estudo, pode-se destacar que o modelo experimental de inalação passiva da fumaça de cigarro foi realizado em um curto período, não sendo avaliados os efeitos de longo prazo após a inalação. Nesse sentido, novas abordagens que contemplem esses questionamentos, como também

a inserção de formas de prevenção ou tratamento, podem ser realizadas.

Em conclusão, o protocolo de inalação passiva da fumaça de cigarro utilizado foi eficaz, pois mimetizou alterações estruturais e funcionais no sistema respiratório de cobaias que caracterizam os danos ocasionados pela fumaça de cigarro.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos ao Professor Doutor Rodrigo José Bezerra Siqueira os comentários durante a escrita do manuscrito e ao Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Universidade Federal do Ceará o suporte estrutural.

REFERÊNCIAS

- Burns DM. Epidemiology of smoking-induced cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis.* 2003;46(1):11-29. [http://dx.doi.org/10.1016/S0033-0620\(03\)00079-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0033-0620(03)00079-3)
- Almeida AF, Mussi FC. Smoking: knowledge, attitudes, habits and degree of dependence of young adults in Salvador [Article in Portuguese]. *Rev Esc Enferm USP.* 2006;40(4):456-63. <http://dx.doi.org/10.1590/S0080-62342006000400002>
- Flouris AD, Metsios GS, Carrillo AE, Jamurtas AZ, Gourgoulis K, Kiropoulos T, et al. Acute and short-term effects of secondhand smoke on lung function and cytokine production. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;179(11):1029-33. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200812-1920OC>
- Rufino R, Costa CH. Etiopathogenesis of COPD [Article in Portuguese]. *Pulmao RJ.* 2013;22(2):9-14.
- Furtado RD. Smoking and anesthetic implications [Article in Portuguese]. *Rev Bras Anestesiol.* 2002;52(3):354-67.
- Coeelho SA, Rocha SA, Jong LC. Consequências do tabagismo passivo em crianças. *Cien Cuid Saude.* 2012;11(2):294-301. <http://dx.doi.org/10.4025/ciencucsaude.v11i2.10281>
- Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Gerência de Produtos Derivados do Tabaco. A ANVISA na redução à exposição involuntária à fumaça do tabaco. Brasília: GPDTA/ANVISA; 2009.
- Office on Smoking and Health (US). The Health Consequences of Involuntary Exposure to Tobacco Smoke: A Report of the Surgeon General. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention (US); 2006. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK44324/>
- Malta DC, Andrade SS, Stopa SR, Pereira CA, Szwarcwald CL, Silva-Júnior JB, et al. Brazilian lifestyles: National Health Survey results, 2013. *Epidemiol Serv Saude.* 2015;24(2): 217-26. <http://dx.doi.org/10.5123/S1679-49742015000200004>
- Ekwo EE, Weinberger MM, Lachenbruch PA, Huntley WH. Relationship of parental smoking and gas cooking to respiratory disease in children. *Chest.* 1983;84(6):662-8. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.84.6.662>
- Hashemi M, Afshani MR, Mansourian M, Poursafa P, Kelishadi R. Association of particulate air pollution and secondhand smoke on endothelium-dependent brachial artery dilation in healthy children. *J Res Med Sci.* 2012;17(4):317-21.
- Mutoh T, Joad JP, Bonham AC. Chronic passive cigarette smoke exposure augments bronchopulmonary C-fibre inputs to nucleus tractus solitarius neurones and reflex output in young guinea-pigs. *J Physiol.* 2000;523 Pt 1:223-33. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-7793.2000.00223.x>
- Cendon SP, Battlehner C, Lorenzi Filho G, Dohnikoff M, Pereira PM, Conceição GM, et al. Pulmonary emphysema induced by passive smoking: an experimental study in rats. *Braz J Med Biol Res.* 1997;30(10):1241-7. <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-879X1997001000017>
- Duarte JL, Faria FA, Ceolin DS, Cestari TM, Assis GF. Effects of passive smoke inhalation on the vocal cords of rats. *Rev Bras Otorrinolaringol.* 2006;72(2):210-6. <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-72992006000200010>
- Vasconcelos TB, Andrade KR, Castro CF, Bastos VP. Evaluation of mucociliary transport in trachea of guinea pigs chemically thyroidectomized challenged and sensitized to ovalbumin [Article in Portuguese]. *Rev Biocienc.* 2015;21(1):109-17.
- Bastos VP, Gomes AS, Lima FJ, Brito TS, Soares PM, Pinho JP, et al. Inhaled 1,8-cineole reduces inflammatory parameters in airways of ovalbumin-challenged Guinea pigs. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2011;108(1):34-9. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1742-7843.2010.00622.x>
- Green LC, Wagner DA, Glogowski J, Skipper PL, Wishnok JS, Tannenbaum SR. Analysis of nitrate, nitrite, and [15N]nitrate in biological fluids. *Anal Biochem.* 1982;126(1):131-8. [http://dx.doi.org/10.1016/0003-2697\(82\)90118-X](http://dx.doi.org/10.1016/0003-2697(82)90118-X)
- Kimoto A, Saitou M, Hirano Y, Iwai T, Tomioka K, Miyata K, et al. A new, simple method for measuring mucociliary clearance in guinea-pigs. *Pulm Pharmacol Ther.* 1999;12(1):49-54. <http://dx.doi.org/10.1006/pupt.1999.0169>
- Bastos VP. Ação broncodilatadora e anti-inflamatória do 1,8 cineol em modelo experimental de asma em cobaias [thesis]. Fortaleza: Universidade Federal do Ceará; 2009.
- Vasconcelos TB, Ribeiro-Filho HV, Lucetti LT, Magalhães PJ. β -Citronellol, an alcoholic monoterpene with inhibitory properties on the contractility of rat trachea. *Braz J Med Biol Res.* 2016;49(2):e4800. <http://dx.doi.org/10.1590/1414-431x20154800>
- Valença SS, Porto LC. Immunohistochemical study of lung remodeling in mice exposed to cigarette smoke. *J Bras Pneumol.* 2008;34(10):787-95. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132008001000006>
- Iwasaki S, Yamakage M, Satoh J, Namiki A. Different inhibitory effects of sevoflurane on hyperreactive airway smooth muscle contractility in ovalbumin-sensitized and chronic cigarette-smoking guinea pig models. *Anesthesiology.* 2006;105(4):753-63. <http://dx.doi.org/10.1097/0000542-200610000-00022>
- Hernandez A, Daffonchio L, Brandolini L, Zuccari G. Effect of a mucoactive compound (CO 1408) on airway hyperactivity and inflammation induced by passive cigarette smoke exposure in guinea-pigs. *Eur Respir J.* 1994;7(4):693-7. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.94.07040693>
- Campos ML, Corrêa MG, Júnior FH, Casati MZ, Sallum EA, Sallum AV. Cigarette smoke inhalation increases the alveolar bone loss caused by primary occlusal trauma in a rat model. *J Periodontol Res.* 2014;49(2):179-85. <http://dx.doi.org/10.1111/jre.12091>
- Cuzic S, Bosnar M, Kramarić MD, Ferencić Z, Marković D, Glojnaric I, et al. Claudin-3 and Clara cell 10 kDa protein as early signals of cigarette smoke-induced epithelial injury along alveolar ducts. *Toxicol Pathol.* 2012;40(8):1169-87. <http://dx.doi.org/10.1177/0192623312448937>
- Carlos SP, Dias AS, Forgiani Júnior LA, Patrício PD, Graciano T, Nesi RT, et al. Oxidative damage induced by cigarette smoke exposure in mice: impact on lung tissue and diaphragm muscle. *J Bras Pneumol.* 2014;40(4):411-20. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132014000400009>
- Kozma Rde H, Alves EM, Barbosa-de-Oliveira VA, Lopes FD, Guardia RC, Buzo HV, et al. A new experimental model of cigarette smoke-induced emphysema in Wistar rats. *J Bras Pneumol.* 2014;40(1):46-54. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132014000100007>
- Banerjee S, Maity P, Mukherjee S, Sil AK, Panda K, Chattopadhyay D, et al. Black tea prevents cigarette smoke-induced apoptosis and lung damage. *J Inflamm (Lond).* 2007;4:3. <http://dx.doi.org/10.1186/1476-9255-4-3>
- Page C, Curtis M, Sutter M, Walker M, Hoffman B. *Farmacologia Integrada.* 2nd ed. São Paulo: Manole; 2004.
- Zhong S, Nie YC, Gan ZY, Liu XD, Fang ZF, Zhong BN, et al. Effects of Schisandra chinensis extracts on cough and pulmonary inflammation in a cough hypersensitivity guinea pig model induced by cigarette smoke exposure. *J Ethnopharmacol.* 2015;165:73-82. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jep.2015.02.009>
- Ferreira AL, Matsubara LS. Free radicals: concepts, associated diseases, defense system and oxidative stress [Article in Portuguese]. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 1997;43(1):61-8.
- Vasconcelos TB, Cardoso AR, Josino JB, Macena RH, Bastos VP. Radicais Livres e Antioxidantes: Proteção ou Perigo? *UNOPAR Cient Cienc Biol Saude.* 2014;16(3):213-9.

33. MacNee W, Rahman I. Is oxidative stress central to the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease? *Trends Mol Med.* 2001;7(2):55-62. [http://dx.doi.org/10.1016/S1471-4914\(01\)01912-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1471-4914(01)01912-8)
34. MacNee W. Oxidants/antioxidants and COPD. *Chest.* 2000;117(5 Suppl 1):303S-17S. http://dx.doi.org/10.1378/chest.117.5_suppl_1.303S-a
35. Barreiro E, Peinado VI, Galdiz JB, Ferrer E, Marin-Corral J, Sánchez F, et al. Cigarette smoke-induced oxidative stress: A role in chronic obstructive pulmonary disease skeletal muscle dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182(4):477-88. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200908-1220OC>
36. Camargo Filho JC, Garcia BC, Kodama FY, Bonfim MR, Vanderlei LC, Ramos EM, et al. Effects of aerobic exercise on the skeletal muscle of rats exposed to cigarette smoke. *Rev Bras Med Esporte.* 2011;17(6):416-9. <http://dx.doi.org/10.1590/S1517-86922011000600010>
37. Bastos VP, Brito TS, Lima FJ, Pinho JP, Lahlou S, Abreu Matos FJ, et al. Inhibitory effect of 1,8-cineole on guinea-pig airway challenged with ovalbumin involves a preferential action on electromechanical coupling. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2009;36(11):1120-6. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1681.2009.05189.x>
38. Somlyo AV, Somlyo AP. Electromechanical and pharmacomechanical coupling in vascular smooth muscle. *J Pharmacol Exp Ther.* 1968;159(1):129-45.
39. Webb RC. Smooth muscle contraction and relaxation. *Adv Physiol Educ.* 2003;27(1-4):201-6.
40. James AL, Pare PD, Hogg JC. Effects of lung volume, bronchoconstriction, and cigarette smoke on morphometric airway dimensions. *J Appl Physiol* (1985). 1988;64(3):913-9.
41. Omini C, Hernandez A, Zuccari G, Clavenna G, Daffonchio L. Passive cigarette smoke exposure induces airway hyperreactivity to histamine but not to acetylcholine in guinea-pigs. *Pulm Pharmacol.* 1990;3(3):145-50. [http://dx.doi.org/10.1016/0952-0600\(90\)90045-K](http://dx.doi.org/10.1016/0952-0600(90)90045-K)



Volumes pulmonares e resistência das vias aéreas em pacientes com possível padrão restritivo à espirometria

Kenia Schultz^{1,2}, Luiz Carlos D'Aquino³, Maria Raquel Soares⁴,
Andrea Gimenez⁵, Carlos Alberto de Castro Pereira^{4,5}

1. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual, São Paulo (SP) Brasil.
2. Centro Universitário do Espírito Santo, Colatina (ES) Brasil.
3. Faculdade de Medicina, Universidade da Região de Joinville, Joinville (SC) Brasil.
4. Universidade Federal de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
5. Centro de Diagnósticos Brasil, São Paulo (SP) Brasil.

Recebido: 27 março 2016.

Aprovado: 31 julho 2016.

Trabalho realizado nos laboratórios de função pulmonar do Centro Diagnóstico Brasil e do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

RESUMO

Objetivo: Muitos pacientes com redução proporcional de CVF e VEF₁ na espirometria não têm CPT reduzida. O objetivo deste estudo foi avaliar o papel da medida dos volumes pulmonares e da resistência das vias aéreas para a classificação correta de pacientes com possível restrição à espirometria. **Métodos:** Estudo prospectivo de adultos com CVF e VEF₁ reduzidos e relação VEF₁/CV(F) na faixa prevista. Distúrbio ventilatório restritivo (DVR) foi definido por CPT < 5º percentil por pletismografia. Distúrbio ventilatório obstrutivo (DVO) foi caracterizado por resistência específica de vias aéreas elevada, resposta significativa do VEF₁ pós-broncodilatador e/ou um FEF_{25-75%} < 50% do previsto associado a uma relação VR/CPT elevada. Distúrbio ventilatório inespecífico (DVI) foi caracterizado por CPT na faixa prevista e ausência de obstrução. Distúrbio ventilatório combinado (DVC) foi caracterizado por CPT reduzida e achados indicativos de obstrução ao fluxo aéreo.

Os diagnósticos clínicos foram baseados em suspeita clínica, um questionário respiratório e revisão de exames de interesse. **Resultados:** Foram incluídos 300 pacientes no estudo, dos quais 108 (36%) tiveram diagnóstico de DVR, enquanto 120 (40%) foram diagnosticados com DVO ou DVC e 72 (24%) com DVI. Destes últimos, 24 (33%) tinham diagnóstico clínico de DVO. Nesta amostra, 151 pacientes (50,3%) eram obesos, e isso se associou com todos os padrões de distúrbios funcionais. **Conclusões:** Medidas dos volumes pulmonares e da resistência das vias aéreas são frequentemente necessárias para a caracterização adequada do tipo de distúrbio funcional em casos com possível restrição à espirometria. A obstrução ao fluxo aéreo é comum nesses casos.

Descritores: Espirometria; Resistência das vias respiratórias, Medidas de volume pulmonar.

INTRODUÇÃO

A força-tarefa da *American Thoracic Society* (ATS)/*European Respiratory Society* (ERS) sugeriu definições para os diversos distúrbios funcionais.⁽¹⁾ Distúrbio ventilatório restritivo (DVR) foi definido pela redução da CPT abaixo do 5º percentil do valor previsto com relação VEF₁/CV normal. Distúrbio ventilatório obstrutivo (DVO) foi definido por uma relação VEF₁/CV abaixo do 5º percentil do valor previsto. Distúrbio ventilatório misto ou combinado (DVC) foi caracterizado por ambos, VEF₁/CV e CPT abaixo do 5º percentil dos valores previstos.

A redução da CV com a relação VEF₁/CV(F) preservada é utilizada para inferir a presença de DVR; entretanto, em torno de 40% desses casos, não há redução da CPT.^(2,3) A força-tarefa da ATS/ERS sugeriu que a presença de CV(F) reduzida, relação VEF₁/CV(F) acima do limite inferior do normal e CPT na faixa prevista caracterizariam doença obstrutiva.⁽¹⁾ Esta anormalidade funcional foi posteriormente denominada distúrbio ventilatório inespecífico (DVI).⁽⁴⁾ Em uma amostra de 100 pacientes com essa combinação, em 68 casos havia evidência de

doença de vias aéreas, enquanto o restante mostrava sinais de restrição.⁽⁴⁾

A redução proporcional da CVF e do VEF₁ em doenças obstrutivas pode ser explicada pelo fechamento de vias aéreas, com aprisionamento aéreo.⁽⁵⁾ A obesidade, ao reduzir mais a CV(F) do que o VEF₁,⁽⁶⁾ pode resultar em uma relação VEF₁/CV(F) preservada na presença de doença obstrutiva concomitante. A obesidade, isoladamente, bem como doenças que afetam a mecânica respiratória ou a força dos músculos da respiração, também pode resultar em DVI.⁽⁴⁾ Embora a DPOC e a asma respondam pela maioria das doenças pulmonares obstrutivas, um amplo espectro de outras doenças, incluindo doenças bronquiolares e algumas doenças intersticiais, são associadas com obstrução ao fluxo aéreo, podendo resultar em uma redução proporcional da CVF e do VEF₁.⁽⁷⁾ Além disso, pacientes com doenças pulmonares diversas são ou foram fumantes, o que pode contribuir com um componente obstrutivo.

A espirometria é considerada o método primário para a detecção de limitação ao fluxo aéreo decorrente de

Endereço para correspondência:

Kenia Schultz. Avenida dos Imigrantes, 519, apto. 301, Noêmia Vitali, CEP 29707-040, Colatina, ES, Brasil.
Tel.: 55 27 99959-5877. Fax: 55 27 3711-1366. E-mail: keniaschultz@yahoo.com.br
Apoio financeiro: Nenhum.

doenças pulmonares obstrutivas. Contudo, a limitação ao fluxo aéreo é o resultado final de muitos fatores. Um desses fatores é a resistência das vias aéreas (Rva) elevada.⁽⁸⁾ A medida da Rva poderia levar à detecção de obstrução ao fluxo aéreo em muitos pacientes com possível restrição à espirometria. É usual afirmar que a Rva é um parâmetro pouco sensível em doenças que envolvem as vias aéreas periféricas; porém, um estudo clássico mostrou uma correlação estreita da condutância das vias aéreas (Gva) com o diâmetro bronquiolar.⁽⁹⁾ A Gva pode ser anormal isoladamente na bronquiolite.⁽¹⁰⁾ Em 2012, valores de referência para a resistência específica foram derivados em uma grande amostra.⁽¹¹⁾

O objetivo do presente estudo foi avaliar o papel da medida dos volumes pulmonares e da Rva para a classificação funcional final de pacientes com possível restrição à espirometria.

MÉTODOS

A coleta dos dados foi realizada nos laboratórios de função pulmonar do Centro Diagnóstico Brasil (n = 217) e do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo (n = 83), no período entre dezembro de 2011 e dezembro de 2013. Pneumologistas certificados em função pulmonar pela Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT) e a autora principal do estudo selecionaram de forma prospectiva as espirometrias com possível restrição. O diagnóstico clínico foi definido pelo pneumologista solicitante do exame, pela aplicação de um questionário respiratório padronizado e adaptado (Anexo 1: http://www.jornal-depneumologia.com.br/detalhe_anexo.asp?id=46)⁽¹²⁾ e pela revisão ou indicação de exames complementares adicionais, como radiografia e tomografia de tórax, ecocardiograma, etc., de acordo com a suspeita clínica. Os exames de função pulmonar foram realizados por técnicas certificadas (SBPT).⁽¹³⁾ Todos os pacientes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

Critérios de inclusão

Os critérios de inclusão foram os seguintes: 1) indivíduos adultos com idade e estatura dentro da faixa de referência das equações utilizadas⁽¹⁴⁾; 2) redução da CVF, definida por valores situados abaixo do limite inferior do previsto, definido pelo 5º percentil da população de referência⁽¹⁴⁾; 3) relação VEF_1/CVF e VEF_1/CV igual ou acima do limite inferior do previsto, definido pelo 5º percentil da população de referência⁽¹⁴⁾; 4) diagnóstico clínico final definido (O diagnóstico de asma foi baseado no diagnóstico clínico feito por um médico e no relato de dois ou mais episódios de sibilância aliviados com broncodilatador. O diagnóstico de DPOC se baseou igualmente no médico assistente, na presença de tosse crônica e/ou dispneia pelo escore da escala do *Medical Research Council* ≥ 2 , associados a tabagismo pregresso ou atual. Os pacientes com diagnóstico de obesidade foram encaminhados, na maioria dos casos, para avaliação pré-operatória de

cirurgia bariátrica, ou devido à queixa de dispneia, sem preencherem critérios para outros diagnósticos, tais como asma); e 5) testes de função pulmonar com critérios de aceitabilidade e reprodutibilidade adequados (SBPT/ATS/ERS).^(13,15-17)

Foram excluídos os pacientes com testes inadequados e os casos sem diagnóstico definido ou com diagnóstico duvidoso ao final da análise.

Os testes de função pulmonar foram realizados em um sistema Sensor Medics 6200 Bodybox e em um sistema Collins (Ferraris Respiratory, Louisville, CO, EUA). Os volumes pulmonares foram determinados através de pletismografia de corpo inteiro. Os valores previstos para os volumes pulmonares foram os sugeridos por Crapo et al.⁽¹⁸⁾ A CPT reduzida foi caracterizada por valores situados abaixo do 5º percentil. Tanto o VR como a relação VR/CPT elevados foram caracterizados por valores acima do 95º percentil dos valores de referência.⁽¹⁸⁾ As espirometrias foram repetidas após a aplicação de broncodilatador (400 µg de salbutamol spray). A resposta ao broncodilatador considerada significativa foi aquela proposta por Soares et al. ($VEF_1 \geq 0,20$ l e 7% do previsto).⁽¹⁹⁾

A Rva foi medida pelos valores médios por interpolação linear, como sugerido por Matthys et al., após a análise de pelo menos cinco alças de pressão/fluxo adequadas.⁽²⁰⁾ Foram aceitas apenas alças satisfatórias e reprodutíveis. Os valores previstos utilizados para o cálculo foram os sugeridos por Piatti et al.⁽¹¹⁾ Valores acima de 8,0 cmH₂O/s em mulheres e acima de 8,6 cmH₂O/s em homens foram considerados elevados (média $\pm 1,64$ dp).

Medidas adequadas da DLCO pelo método da respiração única foram obtidas em 260 pacientes. Os valores de referência foram baseados em Miller et al.⁽²¹⁾

Após a obtenção de todos os dados, os distúrbios ventilatórios foram classificados em quatro grupos:

Grupo DVR: definido por CPT abaixo do limite inferior do previsto, sem achados de obstrução associada.⁽¹⁾

Grupo DVO: caracterizado por um ou mais dos seguintes: Rva específica, corrigida para o volume pulmonar ($Rva \times Vp$) elevada; variação significativa pós-broncodilatador ($\Delta VEF_1 > 0,20$ l e 7% do previsto); e/ou $FEF_{25-75\%} < 50\%$ do previsto associado à relação VR/CPT elevada (ver seção Resultados).

Grupo DVC: caracterizado quando achados dos dois grupos acima se encontravam combinados, isto é, CPT reduzida e $Rva \times Vp$ elevada; $FEF_{25-75\%} < 50\%$ associado à relação VR/CPT elevada; ou resposta significativa ao broncodilatador.

Grupo DVI: caracterizado por CPT na faixa prevista na ausência de dados funcionais indicadores de obstrução.

Os valores foram expressos como média $\pm$ desvio-padrão. As comparações entre os grupos foram feitas por meio do teste t de Student e por ANOVA, no caso de variáveis independentes contínuas, e através do teste do qui-quadrado para variáveis nominais. Correlações entre $Rva \times Vp$ e parâmetros funcionais

foram realizadas pelo teste de Spearman. A Rva × Vp exibiu distribuição log-normal, e seus valores foram transformados para comparações. A análise de curvas ROC foi utilizada para correlacionar os parâmetros funcionais e a relação VR/CPT com a resistência específica de vias aéreas. A análise estatística foi realizada com pacote estatístico IBM SPSS Statistics, versão 20 (IBM Corp., Armonk, NY, EUA). O nível de significância foi estabelecido em $\alpha = 0,05$.

RESULTADOS

Foram incluídos 300 pacientes no estudo. As características gerais desses são mostradas na Tabela 1, enquanto os valores médios ± dp dos testes de função pulmonar, na Tabela 2.

Os diagnósticos clínicos do total de pacientes foram separados em quatro grupos: doenças obstrutivas, doenças intersticiais, obesidade e diversas, conforme detalhado na Figura 1.

Dos 300 pacientes, 151 (50,3%) eram obesos, mas apenas 52 (17,3%) tiveram diagnóstico final de obesidade sem outras condições associadas. Dos 300 pacientes, 172 (57,3%) tinham CPT abaixo do limite inferior do previsto (DVR), e 128 (42,7%) tinham CPT na faixa prevista (n = 127) ou elevada (em apenas um caso).

O VR situou-se acima do limite superior em 46 (15,3%) e a relação VR/CPT em 126 (42,0%). Elevada Rva, corrigida para o volume pulmonar, foi observada em 97 (32,3%) dos casos. A correlação da Rva × Vp (e Gva/Vp) foi mais elevada com o FEF_{25-75%} ($r_s = 0,55$) em comparação à relação VEF₁/CVF ($r_s = 0,50$) e VEF₁ em

% do previsto ($r_s = 0,27$; $p < 0,01$ para todos). A Rva × Vp também se correlacionou significativamente com a relação VR/CPT ($r_s = 0,46$; $p < 0,001$). Por análise de curvas ROC, o FEF_{25-75%} teve a maior área sob a curva (0,75; $p < 0,001$) para separar os pacientes com Rva × Vp elevada daqueles com Rva × Vp não elevada, em comparação à relação VEF₁/CVF e ao VEF₁ em % do previsto. O FEF_{25-75%} abaixo de 50% teve sensibilidade de 40% e especificidade de 89% para detectar resistência específica elevada. Dentre os volumes pulmonares, a relação VR/CPT teve a maior área sob a curva para caracterizar obstrução ao fluxo aéreo (0,75; $p < 0,01$). Como a relação VR/CPT elevada e o FEF_{25-75%} < 50% podem ser observados de maneira isolada em DVR ou DVI, eles foram associados para caracterizar obstrução ao fluxo aéreo. Esses dois parâmetros estavam anormais em conjunto em 46 casos. Desses, tais parâmetros foram o único dado indicativo de distúrbio obstrutivo em 14 casos.

Respostas significativas pós-broncodilatador à espirometria foram observadas em 23 casos (7,7%). Os diagnósticos clínicos mais comuns nesse grupo foram doenças obstrutivas (n = 12) e obesidade (n = 5). Apenas um caso de insuficiência cardíaca congestiva (ICC) dentre 14 (7,0%) respondeu significativamente ao broncodilatador.

Por um ou mais dos critérios anteriormente apresentados, 120 pacientes (40,0%) tinham obstrução ao fluxo aéreo. Dos 120 pacientes com DVO, 64 (53,3%)

Tabela 1. Características gerais dos pacientes com possível restrição à espirometria (n = 300).^a

Características gerais	Resultados
Idade, anos	56,2 ± 14,4
Sexo masculino/feminino, n/n	117/183
Não fumantes/fumantes/ex-fumantes, n/n/n	187/34/79
Índice de massa corpórea, (kg/m²)	31,0 ± 7,9

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

Tabela 2. Características funcionais dos pacientes com possível restrição à espirometria (N = 300).^a

Características funcionais	Resultados
CV%	66,2 ± 11,0
CVF%	65,0 ± 10,6
VEF ₁ %	64,5 ± 10,8
VEF ₁ /CVF	0,81 ± 0,06
FEF _{25-75%}	74,6 ± 28,8
VR%	99,5 ± 32,0
VR/CPT	0,44 ± 0,10
CPT%	78,6 ± 14,2
Rva × Vp	8,44 (4,17-9,09)

Rva × Vp: resistência das vias aéreas específica, corrigida para o volume pulmonar. ^aValores expressos em média ± dp ou em mediana (intervalo interquartil).

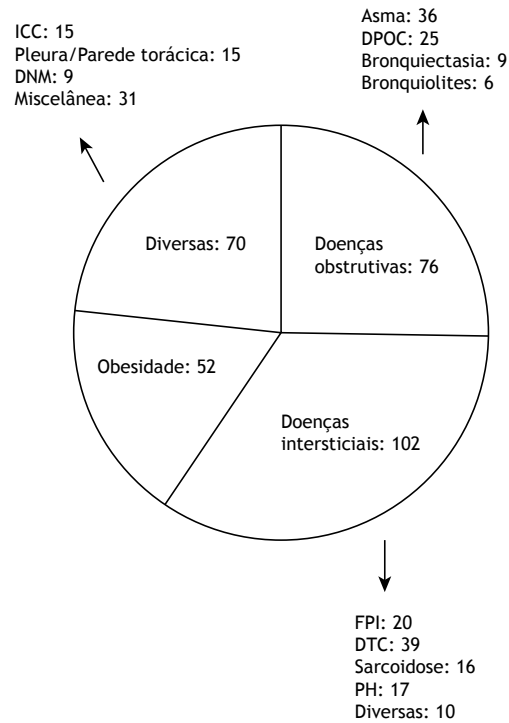


Figura 1. Diagnósticos clínicos dos pacientes com possível restrição à espirometria (N = 300). ICC: insuficiência cardíaca congestiva; DNM: doença neuromuscular; FPI: fibrose pulmonar idiopática; DTC: doenças do tecido conectivo; e PH: pneumonia de hipersensibilidade.

tinham CPT abaixo do limite inferior do previsto, sendo considerados, portanto, portadores de DVC. Dos 128 casos com CPT situada na faixa prevista, 72 (56,2%) não tinham obstrução ao fluxo aéreo, sendo, portanto, classificados como portadores de DVI.

A classificação final dos tipos de distúrbios encontrados e os diagnósticos clínicos respectivos são mostrados na Figura 2. Os pacientes com diagnóstico de obesidade e com doenças variadas se distribuíram por todos os quatro grupos. Observa-se que 4 pacientes com diagnóstico de asma tinham DVR, enquanto 17 pacientes no grupo DVC tinham diagnóstico de doença obstrutiva, mais frequentemente asma (n = 10).

Nos 72 pacientes com diagnóstico funcional final de DVI, 24 (33,3%) tinham diagnóstico clínico de doença obstrutiva: asma, em 11; DPOC, em 8; bronquiectasias, em 3; e bronquiolite, em 3. Somando-se esses 24 pacientes aos 120 com diagnóstico funcional de DVO e DVC, 144 dos 300 casos (48,0%), portanto, teriam doença obstrutiva.

Diversas variáveis, incluindo idade, sexo e resultados funcionais, foram comparadas entre os quatro grandes grupos de diagnóstico clínico (Tabela 3). O grupo com diagnóstico final de obesidade era mais jovem e com índice de massa corpórea acima de 35 kg/m² em 79% dos casos, refletindo que a maioria foi encaminhada para avaliação de cirurgia bariátrica. Funcionalmente, o grupo com diagnóstico de obesidade apresentava menor volume de reserva expiratório (VRE) em comparação aos demais grupos; valores percentuais de CV, CVF, VR e CPT maiores do que o grupo com doenças intersticiais; DLCO mais preservada; e Rva x Vp semelhante ao do grupo com doenças intersticiais.

DISCUSSÃO

O presente estudo confirma estudos anteriores⁽²⁻⁴⁾ que mostraram que o padrão de redução da CVF e do

VEF₁ com a relação VEF₁/CVF preservada à espirometria tem um valor limitado no diagnóstico funcional final. Além disso, o estudo mostra que, incorporando medidas de volumes pulmonares e de Rva, a caracterização funcional torna-se mais consistente.

É amplamente reconhecido que, para a caracterização de redução da CVF à espirometria, os critérios de esforço e o tempo expiratório adequados devem ser preenchidos. Uma expiração incompleta resulta frequentemente em possível restrição à espirometria. No presente estudo, os testes foram cuidadosamente realizados e revistos.

A força-tarefa da ATS/ERS definiu DVR como uma redução da CPT abaixo do 5º percentil do valor previsto com relação VEF₁/CVF não reduzida.⁽¹⁾ Os valores de referência utilizados para a CPT são, portanto, de grande importância. No presente estudo, foram adotados os valores de Crapo et al.⁽¹⁸⁾ Embora um estudo tenha derivado valores de referência para os volumes pulmonares em uma amostra da população no Brasil,⁽²²⁾ o número de indivíduos incluídos foi pequeno. Não podemos excluir a possibilidade de que pacientes com doenças obstrutivas que foram classificados no presente estudo como portadores de DVR ou DVC seriam mais bem classificados com a disponibilidade de uma equação mais adequada para a determinação dos volumes pulmonares previstos. Entretanto, casos de asma com verdadeira restrição (CPT reduzida) não associados à obesidade são descritos na literatura, incluindo aqueles com variações na função pulmonar.⁽²³⁾ Esses casos são por vezes encontrados na prática clínica.

Doenças pulmonares restritivas podem se dever a doenças intersticiais, como fibrose pulmonar; a condições não respiratórias que secundariamente impedem a expansão pulmonar, como fraqueza muscular, doenças pleurais, obesidade ou cifoescoliose; e/ou às que

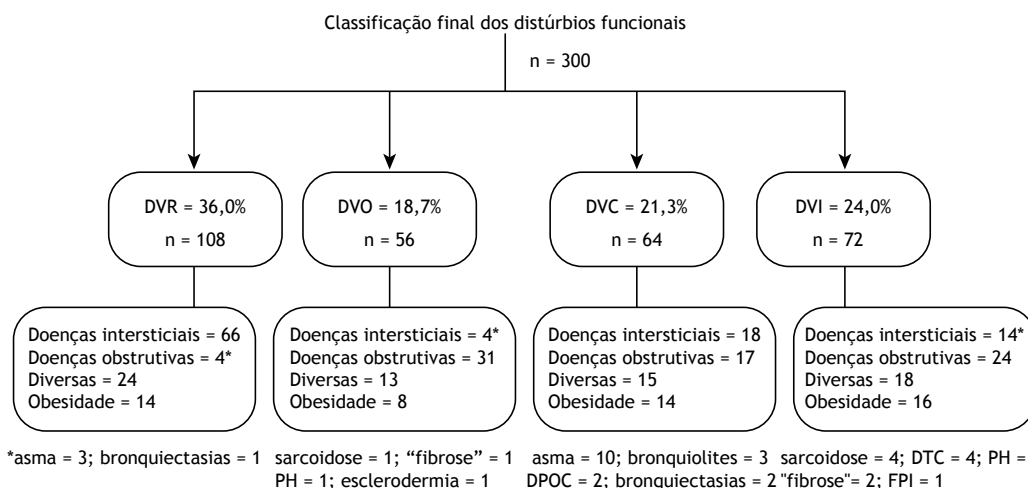


Figura 2. Diagnóstico funcional final (segundo os distúrbios ventilatórios) dos 300 pacientes com possível restrição à espirometria, após medida de volumes pulmonares e de resistência das vias aéreas, e seus diagnósticos clínicos. DVR: distúrbio ventilatório restritivo; DVO: distúrbio ventilatório obstrutivo; DVC: distúrbio ventilatório combinado; DVI: distúrbio ventilatório inespecífico; PH: pneumonia de hipersensibilidade; DTC: doenças do tecido conectivo; e FPI: fibrose pulmonar idiopática.

Tabela 3. Variáveis antropométricas e funcionais dos pacientes com possível restrição à espirometria (N = 300), separados por categorias diagnósticas clínicas.^a

Variáveis	Diagnóstico clínico				p
	Doenças intersticiais (n = 102)	Doenças obstrutivas (n = 76)	Doenças diversas (n = 70)	Obesidade (n = 52)	
Idade, anos	57,3 ± 12,9*	59,0 ± 15,7*	55,9 ± 14,4	50,2 ± 13,7	0,006
Sexo feminino,%	70*	68*	49	50	0,007
IMC, kg/m ²	28,3 ± 5,9*	29,8 ± 7,0*	28,6 ± 5,8*	41,3 ± 7,1	< 0,001
CV%	64,3 ± 10,9*	69,5 ± 8,6	62,4 ± 12,2*	70,3 ± 10,2	< 0,001
CVF%	63,0 ± 10,8*	67,8 ± 8,0	61,8 ± 11,9*	69,0 ± 9,3	< 0,001
VEF ₁ /CVF	0,83 ± 0,06	0,77 ± 0,06	0,80 ± 0,05	0,81 ± 0,04	< 0,001
CRF%	70,8 ± 19,1	96,6 ± 23,6*	85,2 ± 18,6	77,0 ± 17,7	< 0,001
VRE%	65,0 ± 36,3*	59,7 ± 41,4*	53,4 ± 27,3*	33,9 ± 18,1	< 0,001
VR%	77,3 ± 23,8*	118,6 ± 29,6	105,7 ± 29,7	99,5 ± 32,0	< 0,001
VR/CPT	0,40 ± 0,09	0,49 ± 0,09*	0,46 ± 0,10*	0,41 ± 0,10	< 0,001
CPT%	70,2 ± 12,9*	88,6 ± 12,8*	77,4 ± 13,0	82,2 ± 10,2	< 0,001
DLCO, % ^b	53,3 ± 16,8*	79,3 ± 19,8	59,1 ± 19,4*	82,9 ± 17,7	< 0,001
Rva × Vp, log n	1,42 ± 0,43	2,41 ± 0,43*	2,39 ± 0,70*	1,60 ± 0,37	< 0,001

CRF: capacidade residual funcional; VRE: volume de reserva expiratório; e Rva × Vp: resistência das vias aéreas específica, corrigida para o volume pulmonar. ^aValores expressos em média ± dp, exceto onde indicado. ^bn = 260.

*p < 0,05; obesidade vs. demais grupos. Teste de Tukey.

afetam diretamente a função pulmonar, como a ICC. Diversos estudos têm encontrado uma prevalência de DVR na população, definida por espirometria, de 7-14%.⁽²⁴⁻²⁶⁾ A prevalência é maior no sexo masculino, em fumantes pesados, em idosos, em pessoas com menor nível educacional, em diabéticos, naqueles com ICC e em indivíduos nos extremos de índice de massa corpórea. Grandes fumantes não raramente têm doenças intersticiais relacionadas ao tabaco, podendo resultar em padrão restritivo ou misto.⁽²⁷⁾

A epidemia de obesidade não poupa países em desenvolvimento. A obesidade introduz fatores de confusão na interpretação da função pulmonar por diversos motivos. A obesidade afeta as medidas dos volumes pulmonares e os valores espirométricos, com especial ênfase na redução da capacidade residual funcional, por redução do VRE.⁽²⁸⁾ No presente estudo, o VRE foi significativamente menor no grupo com diagnóstico de obesidade. Reduções proporcionais da CVF e do VEF₁ com resultante preservação ou discreta elevação da relação VEF₁/CVF têm sido observadas em indivíduos obesos. Contudo, as reduções da CVF e do VEF₁, embora estatisticamente significantes, são tipicamente pequenas, e o VEF₁ e a CVF, bem como a CPT, usualmente permanecem dentro da faixa de valores previstos.^(6,28)

Em nosso estudo, metade da amostra era constituída por obesos. A presença de obesidade foi observada nos quatro tipos de distúrbios funcionais. A interação entre obesidade, função pulmonar, asma e DPOC tem sido objeto de diversos estudos e excelentes revisões.^(6,29-31) A obesidade se associa com um risco aumentado para asma.^(30,31) A presença de dispneia em obesos pode ser atribuída à obesidade ou à presença de asma, resultando tanto em diagnósticos excessivos como em subdiagnósticos.⁽³²⁾ O teste de broncoprovocação induzida por metacolina é útil nesses casos.⁽⁴⁾

A medida dos volumes pulmonares poderia ser de auxílio na separação dos distúrbios restritivo e obstrutivo em pacientes com possível restrição à espirometria.⁽¹⁾ Um estudo mostrou que a concordância entre os diagnósticos clínicos e aqueles baseados nos testes de função pulmonar, com a adição das medidas de volumes pulmonares, é baixa para diferenciar DVR de DVO.⁽³³⁾

No presente estudo, a inclusão de medidas da Rva e a combinação do FEF_{25-75%} com relação VR/CPT elevada permitiu o diagnóstico de obstrução ao fluxo aéreo em diversos casos, com concordância significativa com os diagnósticos clínicos. Devido a considerações geométricas, onde a área total de secção transversal das vias aéreas diminui dramaticamente da periferia para as regiões centrais do pulmão, medidas de resistência teoricamente seriam menos sensíveis a alterações periféricas. Contudo, a medida da Rva específica pode ser útil. Um estudo mostrou que a medida da Rva foi mais sensível que a espirometria para detectar obstrução ao fluxo aéreo em pacientes com a síndrome de bronquiólite obliterante.⁽¹⁰⁾

Na DPOC, na qual o local de obstrução situa-se periféricamente e em muitos casos com obstrução leve, a relação VEF₁/CVF é reduzida e a Rva ou a Gva específica está na faixa prevista, mas casos na prática de laboratório de função pulmonar mostram que o contrário também ocorre. Um estudo realizado há quase 30 anos mostrou que a análise dos dados obtidos por pletismografia associado a dados clínicos detectou isoladamente 18% de casos com obstrução ao fluxo aéreo.⁽³⁴⁾ Um estudo clássico mostrou, em 26 pulmões submetidos à necropsia obtidos de vítimas de morte súbita, uma correlação hiperbólica quase perfeita entre o diâmetro bronquiolar médio e a Rva (r = 0,89), enquanto a correlação entre o diâmetro médio dos brônquios segmentares e a Rva não foi significativa.⁽⁹⁾ No presente estudo, Rva × Vp elevada

se associou significativamente com a redução do $FEF_{25-75\%}$ e a elevação da relação VR/CPT, sugerindo uma correlação com a obstrução de vias aéreas periféricas. Todos os casos tinham relação VEF_1/CVF na faixa prevista.

Semelhante ao observado no grupo com obesidade como diagnóstico final, o grupo com diagnósticos diversos distribuiu-se pelas quatro categorias diagnósticas funcionais. Nesse grupo de doenças, situavam-se pacientes com ICC, doenças de pleura e de parede (especialmente cifoescoliose), doenças neuromusculares e outras condições variadas. Dos 102 pacientes com doenças pulmonares intersticiais, apenas 66 (65,0%) tinham confirmação de DVR isolado pela medida da CPT. Os demais tinham DVO isolado ($n = 4$), DVC ($n = 18$) ou DVI ($n = 14$). Enfisema acompanhando fibrose pulmonar é uma condição relativamente comum, já que ambos se relacionam com o tabagismo.⁽³⁵⁾ Nas doenças do tecido conectivo, bronquiolites ou enfisema associado à doença intersticial e fraqueza muscular podem resultar em um componente obstrutivo ou inespecífico, respectivamente.^(36,37) Na pneumonia de hipersensibilidade e na sarcoidose, o envolvimento de vias aéreas é frequente, podendo resultar em um componente obstrutivo.^(38,39)

No estudo de Hyatt et al.,⁽⁴⁾ 68% dos pacientes com DVI tinham diagnóstico final de doença obstrutiva, corroborando a diretriz da ATS/ERS que a redução proporcional da CVF e do VEF_1 com a CPT na faixa prevista indicaria doença obstrutiva. Entretanto, no grupo com doenças de vias aéreas, muitos pacientes tinham relação VEF_1/CV lenta reduzida. No presente estudo, esses casos foram excluídos, e, ao final, apenas um terço dos portadores de DVI tinha diagnóstico clínico de doença obstrutiva.

A seleção da amostra para a inclusão no presente estudo é uma limitação para a generalização dos resultados. Os pacientes incluídos não foram consecutivos, devido ao grande fluxo de casos atendidos na rotina. Eventuais diagnósticos funcionais discordantes do diagnóstico clínico podem ter ocorrido, visto que nem todos os exames para a investigação de causas adicionais de restrição foram aplicados. Entretanto, o objetivo do estudo foi, a nosso ver, alcançado.

Em conclusão, medidas dos volumes pulmonares e da Rva são de auxílio para a caracterização adequada do distúrbio funcional em diversos casos com possível restrição à espirometria. Doenças com obstrução ao fluxo aéreo podem resultar em padrão restritivo na espirometria.

REFERÊNCIAS

- Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J*. 2005;26(5):948-68. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.05.00035205>
- Aaron SD, Dales RE, Cardinal P. How accurate is spirometry at predicting restrictive pulmonary impairment? *Chest*. 1999;115(3):869-73. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.115.3.869>
- Venkateshiah SB, Ioachimescu OC, McCarthy K, Stoller JK. The utility of spirometry in diagnosing pulmonary restriction. *Lung*. 2008;186(1):19-25. <http://dx.doi.org/10.1007/s00408-007-9052-8>
- Hyatt RE, Cowl CT, Bjoraker JA, Scanlon PD. Conditions associated with an abnormal nonspecific pattern of pulmonary function tests. *Chest*. 2009;135(2):419-24. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.08-1235>
- Stănescu D, Veriter C. A normal FEV_1/V_C ratio does not exclude airway obstruction. *Respiration*. 2004;71(4):348-52. <http://dx.doi.org/10.1159/000079638>
- Salome MC, King GG, Berend N. Effects of obesity on lung function. In: Dixon AE, Clerisme-Beaty EM, editors. *Obesity and lung disease: a guide to management*. New York: Springer Science; 2013. p. 1-20. http://dx.doi.org/10.1007/978-1-62703-053-3_1
- Ryu JH, Scanlon PD. Obstructive lung diseases: COPD, asthma, and many imitators. *Mayo Clin Proc*. 2001;76(11):1144-53. <http://dx.doi.org/10.4065/76.11.1144>
- Kaminsky DA. What does airway resistance tell us about lung function? *Respir Care*. 2012;57(1):85-96. <http://dx.doi.org/10.4187/respcare.01411>
- Niewoehner DE, Kleinerman J. Morphologic basis of pulmonary resistance in the human lung and effects of aging. *J Appl Physiol*. 1974;36(4):412-8.
- Bassiri AG, Girgis RE, Doyle RL, Theodore J. Detection of small airway dysfunction using specific airway conductance. *Chest*. 1997;111(6):1533-5. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.111.6.1533>
- Piatti G, Fasano V, Cantarella G, Tarantola C. Body plethysmographic study of specific airway resistance in a sample of healthy adults. *Respirology*. 2012;17(6):976-83. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1843.2012.02206.x>
- Aguiar VA, Beppu OS, Romaldini H, Ratto OR, Nakatani J. Validity of a respiratory modified questionnaire (ATS-DLS-78) as a tool of an epidemiologic study in Brazil [Article in Portuguese]. *J Pneumol*. 1988;14(3):111-6.
- Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes para testes de função pulmonar. *J Pneumol*. 2002;28(Suppl 3):S1-S238.
- 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>
- Pereira CA. Espirometria. *J Pneumol*. 2002;28(Suppl 3):S1-S82.
- Standardization of Spirometry, 1994 Update. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152(3):1107-36. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.152.3.7663792>
- Wanger J, Clausen JL, Coates A, Pedersen OF, Brusasco V, Burgos F, et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur Respir J*. 2005;26(3):511-22. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.05.00035005>
- Crapo RO, Morris AH, Clayton PD, Nixon CR. Lung volumes in healthy nonsmoking adults. *Bull Eur Physiopathol Respir*. 1982;18(3):419-25.
- Soares AL, Pereira CA, Rodrigues SC. Spirometric changes in obstructive disease: after all, how much is significant? *J Bras Pneumol*. 2013;39(1):56-62. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132013000100008>
- Matthys H, Orth U. Comparative measurements of airway resistance. *Respiration*. 1975;32(2):121-34. <http://dx.doi.org/10.1159/000193642>
- Miller A, Thornton JC, Warshaw R, Anderson H, Teirstein AS, Selikoff IJ. Single breath diffusing capacity in a representative sample of the population of Michigan, a large industrial state. Predicted values, lower limits of normal, and frequencies of abnormality by smoking history. *Am Rev Respir Dis*. 1983;127(3):270-7.
- Neder JA, Andreoni S, Castelo-Filho A, Nery LE. Reference values for lung function tests. I. Static volumes. *Braz J Med Biol Res*. 1999;32(6):703-17. <http://dx.doi.org/10.1590/s0100-879x1999000600006>
- Miller A, Palecki A. Restrictive impairment in patients with asthma. *Respir Med*. 2007; 101(2):272-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2006.05.008>
- Mannino DM, Ford ES, Redd SC. Obstructive and restrictive lung disease and functional limitation: data from the Third National Health and Nutrition Examination. *J Intern Med*. 2003;254(6):540-7. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2796.2003.01211.x>
- Soriano JB, Miravittles M, García-Río F, Muñoz L, Sánchez G,

- Sobradillo V, et al. Spirometrically-defined restrictive ventilatory defect: population variability and individual determinants. *Prim Care Respir J*. 2012;21(2):187-93. <http://dx.doi.org/10.4104/pcrj.2012.00027>
26. Wan ES, Hokanson JE, Murphy JR, Regan EA, Make BJ, Lynch DA, et al. Clinical and radiographic predictors of GOLD-unclassified smokers in the COPDGene study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(1):57-63. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201101-0021OC>
 27. Sverzellati N, Guerri L, Randi G, Calabrò E, La Vecchia C, Marchionò A, et al. Interstitial lung diseases in a lung cancer screening trial. *Eur Respir J*. 2011;38(2):392-400. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00201809>
 28. Jones RL, Nzekwu MM. The effects of body mass index on lung volumes. *Chest*. 2006;130(3):827-33. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.130.3.827>
 29. Nicolacakis K, Skowronski ME, Coreno AJ, West E, Nader NZ, Smith RL, et al. Observations on the physiological interactions between obesity and asthma. *J Appl Physiol* (1985). 2008;105(5):1533-41. <http://dx.doi.org/10.1152/jappphysiol.01260.2007>
 30. Brashier B, Salvi S. Obesity and asthma: physiological perspective. *J Allergy (Cairo)*. 2013;2013:198068. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/198068>
 31. Brazzale DJ, Pretto JJ, Schachter LM. Optimizing respiratory function assessments to elucidate the impact of obesity on respiratory health. *Respirology*. 2015;20(5):715-21. <http://dx.doi.org/10.1111/resp.12563>
 32. van Huisstede A, Castro Cabezas M, van de Geijn GJ, Mannaerts GH, Njo TL, Taube C, et al. Underdiagnosis and overdiagnosis of asthma in the morbidly obese. *Respir Med*. 2013;107(9):1356-64. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2013.05.007>
 33. Hong Y, Ra SW, Shim TS, Lim CM, Koh Y, Lee SD, et al. Poor interpretation of pulmonary function tests in patients with concomitant decreases in FEV1 and FVC. *Respirology*. 2008;13(4):569-74. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1843.2008.01274.x>
 34. Gilbert R, Auchincloss JH Jr. The interpretation of the spirogram. How accurate is it for 'obstruction'? *Arch Intern Med*. 1985;145(9):1635-9. <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.1985.00360090103016>
 35. Jankowich MD, Rounds SI. Combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome: a review. *Chest*. 2012;141(1):222-31. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.11-1062>
 36. Cottin V, Cordier JF. Combined pulmonary fibrosis and emphysema in connective tissue disease. *Curr Opin Pulm Med*. 2012;18(5):418-27. <http://dx.doi.org/10.1097/MCP.0b013e328356803b>
 37. Wells AU. Pulmonary function tests in connective tissue disease. *Semin Respir Crit Care Med*. 2007;28(4):379-88. <http://dx.doi.org/10.1055/s-2007-985610>
 38. Bourke SJ, Carter R, Anderson K, Boyd J, King S, Douglas B, Boyd G. Obstructive airways disease in non-smoking subjects with pigeon fanciers' lung. *Clin Exp Allergy*. 1989;19(6):629-32. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2222.1989.tb02758.x>
 39. Laohaburanakit P, Chan A. Obstructive sarcoidosis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2003;25(2):115-29. <http://dx.doi.org/10.1385/CRIAI.25.2.115>



Prevalência da infecção latente por *Mycobacterium tuberculosis* em pessoas privadas de liberdade

Pedro Daibert de Navarro^{1,2}, Isabela Neves de Almeida¹, Afrânio Lineu Kritski³, Maria das Graças Ceccato⁴, Mônica Maria Delgado Maciel¹, Wânia da Silva Carvalho⁴, Silvana Spindola de Miranda⁵

1. Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte (MG) Brasil.
2. Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais, Belo Horizonte (MG) Brasil.
3. Programa Acadêmico em Tuberculose, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
4. Departamento de Farmácia Social, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte (MG) Brasil.
5. Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte (MG) Brasil.

Recebido: 29 janeiro 2016.

Aprovado: 31 julho 2016.

Trabalho realizado na Universidade de Minas Gerais, Belo Horizonte (MG) Brasil.

RESUMO

Objetivo: Determinar a prevalência e os fatores associados à infecção latente por *Mycobacterium tuberculosis* (ILTB) em pessoas privadas de liberdade no Estado de Minas Gerais. **Métodos:** Estudo de coorte transversal realizado em duas penitenciárias em Minas Gerais. Foi realizada a prova tuberculínica nos indivíduos que aceitaram participar do estudo. **Resultados:** Foram selecionados 1.120 indivíduos para a pesquisa. A prevalência da ILTB foi de 25,2%. Na análise multivariada, a ILTB esteve associada com relato de contato com caso de tuberculose ativa dentro da penitenciária (OR ajustada = 1,51; IC95%: 1,05-2,18) e uso de drogas inaláveis (OR ajustada = 1,48; IC95%: 1,03-2,13). Foram identificados 131 pacientes sintomáticos respiratórios (11,7%). O teste anti-HIV foi realizado em 940 (83,9%) dos participantes, sendo positivo em 5 indivíduos (0,5%). Dois casos de tuberculose ativa foram identificados no período do estudo. **Conclusões:** A prevalência de ILTB dentro das penitenciárias estudadas foi alta. Além disso, a ILTB estava associada ao relato de contato com casos de tuberculose e ao uso de drogas inaláveis. Nossos achados demonstram que é necessária a melhoria das condições de encarceramento e a utilização de outras estratégias, como a triagem por radiografia de tórax, para a descoberta de casos de tuberculose e redução da infecção pelo *M. tuberculosis* no sistema penitenciário.

Descritores: Prisões; Teste tuberculínico; Tuberculose latente; HIV.

INTRODUÇÃO

Em 2014, foram estimados 9,4 milhões de casos novos de tuberculose no mundo, sendo 12,0% coinfectados com HIV e a ocorrência de 1,5 milhão de mortes.⁽¹⁾ O Brasil é um dos 22 países que concentram aproximadamente 80,0% da carga global dessa enfermidade.⁽¹⁾ Minas Gerais é o quarto estado com o maior número de casos do país.⁽²⁾ A principal estratégia mundial para o controle da tuberculose, proposta pela Organização Mundial da Saúde (OMS), denominada Stop TB,⁽¹⁾ destaca em um dos seus componentes a necessidade de promover ações de controle da doença para as pessoas privadas de liberdade (PPL) pelo alto risco da infecção latente por *Mycobacterium tuberculosis* (ILTB) e de desenvolvimento da tuberculose doença, pois esse é um grave problema de saúde pública nas instituições penitenciárias.⁽³⁻⁶⁾

A presença da tuberculose no sistema prisional tem sido descrita como uma ameaça. Alguns autores sugerem que não será possível controlar a tuberculose na comunidade se não forem efetivas as ações para o seu enfrentamento nas unidades prisionais/penitenciárias (UP/Ps). Nesses locais, a tuberculose não se limita apenas às PPL, pois afeta também a comunidade com que se relacionam, familiares e funcionários dessas instituições, durante e

após a detenção.^(3,5-9) No Brasil, a incidência da doença no sistema penitenciário é 28 vezes maior que na população em geral.⁽¹⁰⁾ A prevalência de ILTB também apresenta taxas elevadas nesses locais,^(5,7-9,11-13) realidade ainda desconhecida na maioria das regiões brasileiras devido à inexistência de estudos.

A identificação de ILTB nas PPL deve ser priorizada para que medidas preventivas sejam adotadas, principalmente em grupos com condições associadas a elevados riscos de adoecimento nas UP/Ps, tais como soropositividade para o HIV, diabetes mellitus, doença renal crônica, uso de imunossuppressores, entre outros.^(6,9,14) O método para a identificação de casos suspeitos da tuberculose deve ser estimado em cada cenário, dependendo do contexto local e dos recursos existentes.^(3,8,9,15-17) As principais estratégias de triagem são baseadas em sintomas, radiografia de tórax e prova tuberculínica (PT).^(3,8,9,14,15) Cada uma delas apresenta vantagens e limitações.^(3,8,9,15-18) A busca ativa de indivíduos com tuberculose doença, por meio de triagem, deve ser realizada não somente no ingresso das PPL no sistema penitenciário, mas também após a sua entrada. O intuito dessa ação é examinar os indivíduos com maior probabilidade de apresentar a doença, como os sintomáticos respiratórios (SRs), identificar os casos

Endereço para correspondência:

Silvana Spindola de Miranda. Avenida Professor Alfredo Balena, 190, Santa Efigênia, CEP 30130-100, Belo Horizonte, MG, Brasil.

Tel.: 55 31 3409-9905 ou 55 31 98821-7283. E-mail: silvanaspindola@gmail.com

Apoio Financeiro: Este estudo recebeu apoio financeiro da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG; Processo APQ 03266-13 e APQ 00094-12), do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq; Processos 446796/2014 e 310174/2014-7) e das Secretarias Estaduais de Defesa Social e de Saúde do Estado de Minas Gerais.

bacilíferos e tratá-los adequadamente. Tais medidas interrompem a cadeia de transmissão e diminuem a incidência da doença.^(6,11,18) O objetivo do presente estudo foi estimar a prevalência e os fatores associados com a ILTB em PPL no principal polo prisional de Minas Gerais.

MÉTODOS

Delineamento do estudo

Trata-se de um estudo de corte transversal, realizado nas duas maiores UP/Ps (presos julgados), localizadas no principal polo prisional do Estado de Minas Gerais, no município de Ribeirão das Neves, e que representam 8,4% das PPL do estado. Foram incluídos no presente estudo 1.492 detentos (67,0% da PPL das UP/Ps incluídas e 5,8% da PPL do estado)⁽¹⁹⁻²¹⁾ no período entre abril e junho de 2013. Os critérios de elegibilidade foram os seguintes: PPL sem história de tratamento anterior para tuberculose, sem tuberculose doença no momento do estudo e sem nunca ter realizado a PT.

Administração e medida da PT

Foi realizada a PT com PPD RT23 do *M. tuberculosis*, 2 unidades de tuberculina (State Serum Institute, Copenhagen, Dinamarca) na dose de 0,1 ml pela técnica de Mantoux no antebraço esquerdo. A leitura ocorreu em 72 h após a aplicação da PT, com a medida do maior diâmetro transversal da endureção com régua milimetrada padronizada. A prova foi considerada positiva quando o diâmetro era ≥ 10 mm para indivíduos não infectados com HIV e ≥ 5 mm para aqueles infectados.⁽¹⁴⁾ A prevenção com isoniazida foi indicada para todos as PPL com o risco de desenvolver tuberculose ativa.⁽⁶⁾ A aplicação e a leitura da PT foram realizadas por profissionais treinados e certificados para sua participação em projetos de pesquisa.

Coleta e exames bacteriológicos

As amostras de escarro foram coletadas dos indivíduos com história de tosse, independentemente do tempo, para a realização de baciloscopia e cultura para micobactérias. O teste de identificação e de sensibilidade aos fármacos foi realizado caso a cultura fosse positiva, seguindo as normas laboratoriais da OMS.

Teste sorológico anti-HIV

O exame de sorologia para o HIV foi ofertado para todos os entrevistados, com aconselhamento pré- e pós-teste.⁽²²⁾ Os resultados positivos pelo método de ELISA foram confirmados pelo método de Western Blot.

Coleta de dados

Foram desenvolvidas ações educacionais e de sensibilização para a equipe de profissionais e as PPL a respeito do tema. Os indivíduos responderam a um questionário relacionado com as características sociodemográficas (idade, sexo, estado civil, escolaridade, profissão antes do ingresso e tempo de permanência no sistema prisional), comportamentais

(uso de drogas lícitas e ilícitas, alcoolismo — avaliado pelo questionário de triagem *Cut down, Annoyed by criticism, Guilty e Eye-opener* —⁽²³⁾ tabagismo e contato com tuberculose pulmonar na penitenciária ou fora dela), história de saúde (tratamento anterior de tuberculose ativa, vacinação com BCG, infecção por HIV, presença de diabetes mellitus ou de outras enfermidades e uso de medicamentos) e sintomas sugestivos de tuberculose pulmonar (tosse, tempo de tosse, expectoração, hemoptise, febre, adinamia, cianose, anorexia, emagrecimento e sudorese noturna). Os prontuários de saúde disponíveis nas unidades foram consultados para elucidar informações incompletas.

Análise estatística

Foi realizada uma análise descritiva, segundo as características selecionadas, estratificadas por sexo, por meio de distribuição de frequências, assim como medidas de tendência central e de dispersão para as características elencadas. O teste t de Student foi utilizado para comparar diferenças de médias para as variáveis contínuas, e o teste qui-quadrado de Pearson, para comparar proporções das variáveis categóricas. O programa IBM SPSS Statistics, versão 21.0 (IBM Corp., Armonk, NY, EUA) foi utilizado para a análise estatística, e os dados foram organizados em forma de tabelas. A magnitude da associação entre as variáveis explicativas selecionadas e o evento ILTB foi estimada por OR com IC95%. As variáveis com valores de $p \leq 0,25$ no teste de Wald na análise univariada foram selecionadas manualmente para iniciar o modelo multivariado, utilizando o procedimento passo a passo com seleção para trás. O nível de significância exigido para a inclusão no modelo final das variáveis selecionadas foi de 0,05 para melhor ajustar potenciais fatores de confusão. Permaneceram no modelo final apenas as variáveis que demonstraram uma associação independente significativa com o evento de interesse. Foi utilizado o teste da razão de verossimilhança para comparar os modelos. A adequação dos modelos finais foi avaliada pelo teste de Hosmer-Lemeshow.

Diretrizes éticas

A pesquisa foi aprovada no Comitê de Ética da Universidade Federal de Minas Gerais sob o número 0617.0.203.000-09 em 5 de abril de 2010.

RESULTADOS

Características da população

A maioria das PPL aceitou participar do estudo ($N = 1.431$; 96,0%), sendo que 1.120 (78,0%) dessas foram incluídas na amostra final. Do total de indivíduos excluídos ($n = 311$) da pesquisa, 68 (21,8%) realizaram a PT anteriormente, enquanto, em 243 (78,1%), a PT não foi aplicada devido a um quadro anterior de tuberculose (35/243; 14,4%), tuberculose em tratamento (4/243; 1,6%), transferência para outra UP/P (13/243; 5,3%) ou recusa (191/243; 78,6%; Figura 1).

Na população (Tabela 1), a média de idade foi de 29 ± 7 anos, e a maioria possuía menos de 7 anos de escolaridade (90,0%). O tempo de permanência no sistema prisional foi maior que 12 meses em 57,0% dos indivíduos entrevistados, com média igual a 28 ± 25 meses. Em relação ao contato com tuberculose pulmonar, esse ocorreu fora e dentro do sistema prisional, respectivamente, em 10,0% e 15,0% dos casos. A proporção de tabagismo e alcoolismo pré-encarceramento foi de 61,1% e 24,8%, respectivamente. O uso de drogas ilícitas foi relatado por 75,0% dos detentos. Desses, 97,0% informaram o uso de drogas inaláveis, 2,0%, de injetáveis, e 1,0%, de inaláveis e injetáveis.

As PPL relataram a presença de diabetes mellitus, de insuficiência renal crônica, de silicose e uso de medicamentos imunossupressores em 1,2%, 0,7%, 0,1% e 2,9% dos casos, respectivamente. O teste anti-HIV foi realizado em 83,9%, sendo que a positividade foi de 0,5%.

Na análise univariada, observou-se associações da ILTB com as seguintes variáveis: sexo, estado civil, contato com doente com tuberculose fora da penitenciária, alcoolismo pré-encarceramento, uso de drogas ilícitas inaláveis, diabetes mellitus, insuficiência renal crônica e uso crônico de corticoide e/ou imunossupressor (Tabelas 1 e 2).

Prevalência e fatores associados com a ILTB

A prevalência da ILTB foi de 25,2%. Na análise multivariada, a ocorrência de ILTB esteve associada com o relato de contato com doente de tuberculose dentro da penitenciária (OR ajustada = 1,51; IC95%: 1,05-2,18) e uso de drogas inaláveis (OR ajustada = 1,48; IC95%: 1,03-2,13; Tabela 2). A PT foi negativa em todos os indivíduos que tiveram o resultado do teste anti-HIV positivo.

Medidas de frequência de sintomas sugestivos de tuberculose latente e de tuberculose doença

O relato de pelo menos um dos sintomas sugestivos de tuberculose (tosse, emagrecimento, perda do apetite e dor torácica) ocorreu em 68,0% da população. A tosse e a perda de peso recente foram os sintomas mais comuns, as quais ocorreram em 27,0% e 25,0% dos entrevistados, respectivamente. Daqueles que relataram tosse, 43,0% apresentavam o sintoma por duas ou mais semanas, correspondendo a 131 indivíduos do total de PPL (11,7%). Dois casos foram diagnosticados com tuberculose, e as cepas eram sensíveis aos fármacos (rifampicina, estreptomicina, isoniazida e etambutol).

DISCUSSÃO

A magnitude da ILTB no sistema prisional brasileiro, como descrita anteriormente, é pouco conhecida.

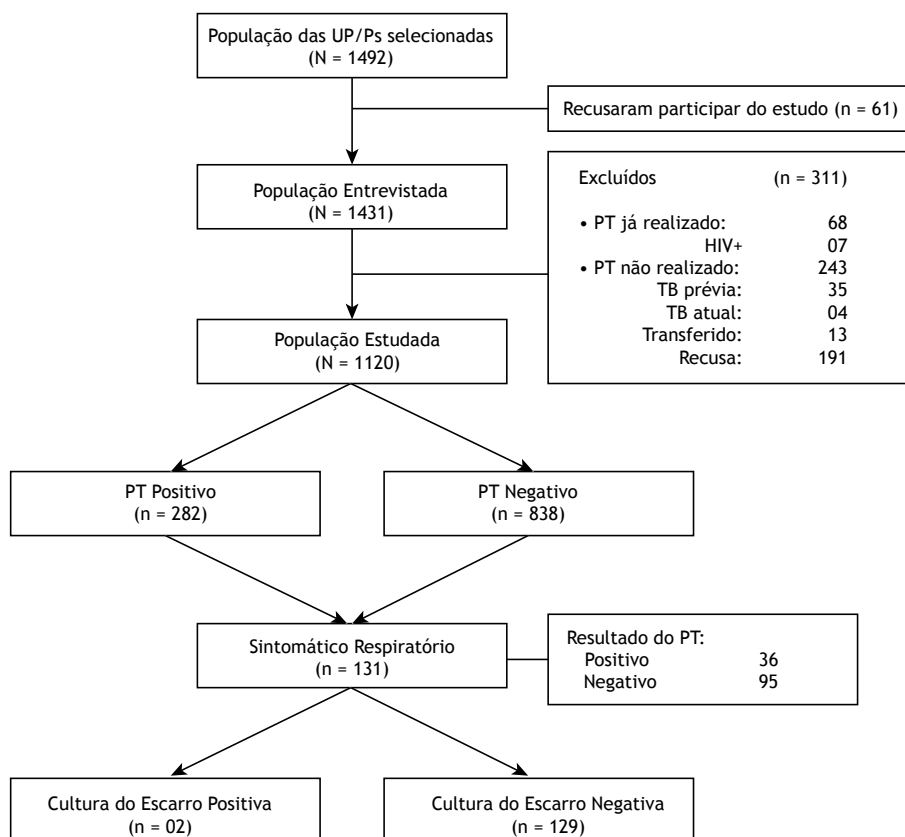


Figura 1. Indivíduos selecionados e incluídos no estudo, Minas Gerais, 2013 (N = 1.120). PT prova tuberculínica; TB: tuberculose; e UP/Ps: unidades prisionais/penitenciárias.

Tabela 1. Características descritivas estratificadas por sexo da população privada de liberdade estudada, Minas Gerais, Brasil, 2013 (N = 1.120).^a

Características	Sexo		p
	Feminino	Masculino	
Sociodemográficas			
Idade, anos			0,165
< 30	53 (53,0)	608 (60,1)	
≥ 30	47 (47,0)	403 (39,9)	
Estado civil			< 0,001
Solteiro	80 (80,0)	584 (57,3)	
Casado/união estável	20 (20,0)	436 (40,7)	
Escolaridade, anos			0,089
< 7	85 (85,0)	920 (90,4)	
≥ 7	15 (15,0)	98 (9,6)	
Profissão antes de ser preso			0,714
Sim	93 (93,0)	938 (92,0)	
Não	7 (7,0)	82 (8,0)	
Tempo de encarceramento, meses			0,389
≤ 15	55 (55,0)	515 (50,9)	
> 15	45 (45,0)	505 (49,5)	
Comportamentais			
Contato com doente com TB fora da prisão			< 0,001
Sim	24 (24,0)	83 (8,1)	
Não	62 (62,0)	850 (84,1)	
Não sabe	14 (14,0)	87 (16,8)	
Contato com doente com TB dentro da prisão			0,054
Sim	7 (7,0)	162 (15,9)	
Não	70 (70,0)	754 (73,9)	
Não sabe	23 (23,0)	104 (10,2)	
Alcoolismo pré-encarceramento			0,047
Sim	33 (33,0)	245 (24,0)	
Não	67 (67,0)	775 (76,0)	
Tabagismo			0,203
Sim	67 (67,0)	617 (60,5)	
Não	33 (33,0)	403 (39,5)	
Uso de drogas inaláveis			< 0,001
Sim	49 (49,0)	789 (77,4)	
Não	51 (51,0)	231 (22,6)	
Uso de drogas injetáveis			0,511
Sim	3 (3,0)	27 (2,6)	
Não	97 (97,0)	993 (97,4)	
História de saúde			
Diabetes mellitus			0,031
Sim	4 (4,4)	9 (1,1)	
Não	86 (95,6)	815 (98,9)	
Insuficiência renal crônica			0,027
Sim	3 (3,1)	5 (0,5)	
Não	95 (96,9)	1002 (99,5)	
Uso crônico de corticoide e/ou imunossupressor			0,004
Sim	8 (8,2)	25 (2,4)	
Não	89 (91,8)	993 (97,6)	
Presença de pelo menos um sintoma sugestivo de TB ^b			0,113
Sim	75 (75,0)	686 (67,3)	
Não	25 (25,0)	334 (32,7)	
Sintomáticos respiratórios ^c			0,126
Sim	7 (7,0)	124 (12,2)	
Não	93 (93,0)	896 (87,8)	

TB: tuberculose. ^aValores expressos em n (%). O número total de pacientes variou de acordo com a quantidade de informação ignorada. ^bTosse, expectoração, hemoptise, dispneia, dor torácica, cianose, febre, astenia, sudorese noturna, perda de peso recente e inapetência. ^cIndivíduo com tosse por duas ou mais semanas.

Tabela 2. Análise univariada e multivariada dos fatores associados com a infecção latente por *Mycobacterium tuberculosis* na população estudada, Minas Gerais, Brasil, 2014 (N = 1.120).^a

Fatores	ILTB		p	Análise univariada	Análise multivariada*	
	Sim n (%)	Não n (%)		OR (IC95%)	p	aOR (IC95%)
Sociodemográficos						
Sexo						
Feminino	26 (26,0)	74 (74,0)	0,843	1	-----	-----
Masculino	256 (25,1)	764 (77,9)		0,954 (0,597-1,524)		
Idade, anos						
< 30	166 (25,1)	495 (74,9)	0,934	1	-----	-----
≥ 30	114 (25,3)	336 (74,7)		1,012 (0,768-1,333)		
Estado civil						
Casado/união estável	108 (23,7)	348 (76,3)	0,340	1	-----	-----
Solteiro	174 (26,2)	490 (73,8)		1,144 (0,868-1,509)		
Escolaridade, anos						
≥ 7	24 (21,2)	89 (78,8)	0,305	1	-----	-----
< 7	258 (25,7)	747 (74,3)		1,281 (0,798-2,054)		
Profissão antes do encarceramento						
Sim	260 (25,2)	771 (74,8)	0,917	1	-----	-----
Não	22 (24,7)	67 (75,3)		0,974 (0,590-1,608)		
Tempo de encarceramento, meses						
< 15	135 (23,7)	435 (76,3)	0,241	1	0,543	1,096 (0,816-1,471)
≥ 15	147 (26,7)	403 (73,3)		1,175 (0,897-1,540)		
Comportamentais						
Contato com doente de TB fora da prisão						
Não	230 (25,2)	682 (74,8)	0,672	1	-----	-----
Sim	29 (27,1)	78 (72,9)		1,102 (0,702-1,732)		
Contato com doente de TB dentro da prisão						
Não	193 (23,4)	631 (76,6)	0,030	1	0,026	1,516 (1,052-2,185)
Sim	53 (31,4)	116 (68,4)		1,494 (1,039-2,147)		
Alcoolismo						
Não	209 (24,8)	633 (75,2)	0,632	1	-----	-----
Sim	73 (26,3)	205 (73,7)		1,079 (0,791-1,470)		
Tabagismo						
Não	98 (22,5)	338 (77,5)	0,097	1	0,207	1,221 (0,896-1,666)
Sim	184 (26,9)	500 (73,1)		1,269 (0,958-1,682)		
Uso de drogas inaláveis						
Não	61 (21,6)	221 (78,4)	0,111	1	0,034	1,483 (1,031-2,133)
Sim	221 (26,4)	617 (73,6)		1,307 (0,940-1,817)		
Uso de drogas injetáveis						
Não	273 (25,0)	817 (75,0)	0,286	1	0,072	2,249 (0,931-5,430)
Sim	9 (30,0)	21 (70,0)		1,574 (0,684-3,621)		
História de saúde						
Diabetes mellitus						
Não	215 (23,9)	686 (76,1)	0,947	1	-----	-----
Sim	3 (23,1)	10 (76,9)		0,957 (0,261-3,510)		
Insuficiência renal crônica						
Não	273 (24,9)	824 (75,1)	0,418	1	-----	-----
Sim	3 (37,5)	5 (62,5)		1,811 (0,430-7,627)		
Uso de imunossupressor						
Não	275 (25,4)	807 (74,6)	0,395	1	-----	-----
Sim	6 (18,8)	26 (81,2)		0,677 (0,276-1,663)		
Infecção pelo HIV						
Não	233 (24,9)	702 (75,1)	-----	-----	-----	-----
Sim	0 (0,0)	5 (100,0)				

ILTB: infecção latente por *Mycobacterium tuberculosis*; TB: tuberculose; e aOR: OR ajustada. ^aO número total de pacientes variou de acordo com a quantidade de informação ignorada. *Teste de Hosmer-Lemeshow; $\chi^2 = 0,679$; graus de liberdade = 2; p = 0,712

A prevalência observada (25,2%) foi maior que as descritas em prisões de países como os EUA (17,0%),⁽²⁴⁾ Austrália (14,0%),⁽²⁵⁾ Itália (17,9%)⁽²⁶⁾ e no Estado do Mato Grosso do Sul no Brasil (20,8%).⁽¹³⁾ Entretanto, essa foi menor que a identificada na Espanha (40,3%),⁽²⁷⁾ Suíça (46,9%)⁽²⁸⁾ e em outros estados no Brasil (Bahia, Mato Grosso do Sul e São Paulo), que variou de 30,9-61,5%.⁽²⁹⁻³¹⁾ Essas divergências realçam a necessidade de se estudar a ILTB em regiões diferentes. Não há estudos que apontem a prevalência da ILTB na região das UP/Ps selecionadas. Além do mais, os resultados do presente estudo têm importância não só para Minas Gerais, mas também para outras regiões do Brasil cujas UP/Ps possuem os mesmos cenários.

Apesar do debate a respeito da utilização da PT em locais onde há vacinação em massa por BCG, a OMS sugere a utilização desse teste para detectar a ILTB em locais onde a PT é preconizada, principalmente a ser utilizada em adultos. No presente estudo, entre os participantes, 89,2% haviam sido vacinados há mais de 10 anos (média de 30 anos). Portanto, a BCG provavelmente contribuiu pouco para a positividade da PT, pois a resposta ao teste é praticamente nula após 8-10 anos de vacinação.^(32,33) O uso da PT em pessoas que vivem com HIV e que não estão em uso de antirretrovirais pode ser negativo, pois a PT baseia-se na resposta imune do indivíduo⁽¹⁴⁾; provavelmente, esse pode ser o motivo pelo qual não foi identificada a ILTB nos detentos recém-diagnosticados com a infecção pelo HIV.

Diversos fatores proporcionam um contexto favorável para o aumento da prevalência da ILTB em PPL.^(11,30,34) Como analisado, essa população é predominantemente formada de adultos jovens, provenientes de comunidades menos favorecidas socioeconomicamente e com altas taxas de tuberculose ativa. Entre outros elementos de maior risco para o adoecimento por tuberculose, a taxa de alcoolismo (24,8%) foi menor que a descrita em outros estudos (39,2-44,1%).⁽³⁰⁾ enquanto a de tabagismo (61,1%) foi semelhante.⁽³⁰⁾ O uso de drogas ilícitas inaláveis (97,0%) foi maior que o relatado por outros autores (25,2-45,2%), enquanto o de drogas injetáveis (2,0%) foi menor (7,5-13,1%).⁽²⁷⁾

A infecção por HIV descrita nas PPL, de 0,5%, foi semelhante à média estimada para a população brasileira (0,4%)⁽³⁵⁾; porém, foi menor que a descrita por outros autores (1,0-11,3%).^(18,27,34,36) Assim, é importante que se detecte a ILTB nessa população para que sejam tomadas as medidas de prevenção, pois esses indivíduos possuem de 8,0-10,0% de risco anual de desenvolver tuberculose ativa, bem como os usuários de drogas inaláveis. Já os não portadores do HIV possuem 10,0% de risco estimado de desenvolver a tuberculose ao longo da vida.^(18,37)

O tratamento da ILTB nas PPL com diabetes mellitus, doença renal crônica ou sob o uso de imunossupressores não era adotado nas UP/Ps selecionadas, apesar de a terapia de prevenção estar indicada nesses grupos, considerados de elevado risco de adoecimento.^(6,9,14)

Entre as condições do meio ambiente prisional que podem favorecer a disseminação da doença, destacam-se a limitação de exposição à luz solar,^(5,6) a superlotação^(5,6,8,18,30,34) e a ventilação inadequada.^(5,6,30) Somam-se a esse contexto a ausência de capacitação da equipe de saúde prisional nas ações de controle da tuberculose⁽⁵⁾ e a dificuldade de acesso aos serviços de saúde nas UP/Ps.^(30,34) Portanto, devem-se modificar as estruturas físicas das UP/Ps e capacitar a equipe da saúde para o controle da tuberculose.

No presente estudo foi encontrada uma maior chance de ILTB quando as PPL relataram contato com tuberculose doença, achado que também é descrito por vários autores.^(3,13,34) Esse fato pode sinalizar uma maior percepção das PPL do risco sanitário relacionado à doença, uma vez que há uma maior frequência de tuberculose no ambiente.⁽³⁸⁾ Em relação ao uso de drogas ilícitas inaláveis, houve uma associação com a ILTB, o que não foi observado com o tabagismo; provavelmente o uso dessas drogas pode levar a maior dano tecidual e deficiência da ação mucociliar, que é a primeira proteção do organismo quando os bacilos entram nas vias respiratórias.⁽³⁹⁾

A taxa esperada de pacientes SRs no Brasil é de 1,0% na população geral.⁽⁶⁾ Nas PPL constatou-se uma proporção de SRs 11,7 vezes maior que na população geral; porém, menor que a descrita em outros estudos no Brasil (20,6-36,1%).^(13,30,34) Isso pode ser explicado pelas precárias condições de infraestrutura das UP/Ps e os altos índices de tabagismo e de uso de drogas inaláveis.

Não há um consenso na literatura científica a respeito do mecanismo ideal para reconhecer as pessoas com maior chance de adoecer por tuberculose nas PPL.^(5,6,9,15,16) Entretanto, a identificação da tosse crônica é utilizada como um instrumento de triagem.^(15,16,36) Alguns autores relatam que somente esse sintoma não é relevante para a suspeição de tuberculose nessa população.⁽³⁸⁾ A busca de casos de tuberculose pulmonar deve incluir, preferencialmente, uma combinação de sintomas, ao invés de considerar somente a tosse crônica (febre, emagrecimento e astenia, por exemplo).^(30,40) A abordagem dos sintomas é o único instrumento de triagem disponível na maioria das localidades onde os recursos são limitados.^(5,6,8,15-18) Além disso, sintomas sugestivos de tuberculose podem não ser específicos onde há altas taxas de outras condições associadas com doenças respiratórias, como o tabagismo.⁽⁸⁾

Minas Gerais, a despeito de possuir a segunda maior população geral, apresenta a quarta menor taxa de incidência da doença do país. As UP/Ps selecionadas, possivelmente, não apresentam as taxas elevadas de prevalência de ILTB e de tuberculose ativa encontradas por outros autores devido ao contexto epidemiológico local.

O presente estudo tem como limitação o fato de a coleta de dados sobre a exposição e o desfecho ter ocorrido simultaneamente, dificultando o conhecimento da relação temporal existente entre eles e fornecendo uma visão estática da dimensão do problema. Outra

limitação foi que as taxas de incidência de ILTB e tuberculose doença não foram avaliadas.

Concluímos que a prevalência de ILTB foi alta entre as PPL das duas maiores UP/Ps de Minas Gerais e que estava associada ao relato de contato com pacientes com tuberculose dentro dessas unidades e ao uso de drogas inaláveis. Os achados indicam que é necessária a melhoria das condições de encarceramento e a utilização de outras estratégias, como a triagem por radiograma de tórax, para a descoberta de casos de tuberculose e a subsequente redução da infecção pelo *M. tuberculosis* no sistema penitenciário.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem aos participantes do Grupo de Pesquisa em Micobacterioses, às equipes do Laboratório de Pesquisa em Micobactérias da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais e do Laboratório Central de Saúde Pública do Estado de Minas Gerais, Instituto Octávio Magalhães, Fundação Ezequiel Dias (FUNED), às Secretarias de Estado de Saúde e Defesa Social do Governo de Minas Gerais e ao Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto da Faculdade de Medicina da mesma universidade federal.

REFERÊNCIAS

- World Health Organization. Global tuberculosis report 2015. Geneva: World Health Organization; 2015
- Brasil. Ministério da Saúde. Portal da Saúde [homepage on the Internet]. Brasília: Ministério da Saúde [cited 2013 Jan 31]. Programa Nacional de Controle da Tuberculose: Apresentação Padrão. Available from: http://portal.saude.gov.br/portal/saude/profissional/area.cfm?id_area=1527
- Organización Panamericana de la Salud (OPS). Plan Regional de Tuberculosis 2006-2015. Washington, DC: OPS; 2006.
- World Health Organization. Working together with businesses: guidance on TB and TB/HIV prevention, diagnosis, treatment and care in the workplace. Geneva: World Health Organization; 2012.
- Organización Panamericana de la Salud (OPS). Guía para el control de la tuberculosis en poblaciones privadas de libertad de América Latina y el Caribe. Washington, DC: OPS; 2008.
- Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde; 2011.
- Baassano I, Williams BG, Nunn P, Beggiato M, Fedeli U, Scano F. Tuberculosis incidence in prisons: a systematic review. *PLoS Med*. 2010;7(12):e1000381. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1000381>
- Bone A, Aerts A, Grzemska M, Kimerling M, Kluge H, Levy M, et al. Tuberculosis control in prisons; a manual for programme managers. Geneva: World Health Organization; 2000.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC); National Center for HIV/AIDS, Viral Hepatitis, STD, and TB Prevention. Prevention and control of tuberculosis in correctional and detention facilities: recommendations from CDC. Endorsed by the Advisory Council for the Elimination of Tuberculosis, the National Commission on Correctional Health Care, and the American Correctional Association. *MMWR Recomm Rep*. 2006;55(RR-9):1-44.
- Brasil. Ministério da Saúde. Portal da Saúde [homepage on the Internet]. Brasília: Ministério da Saúde [cited 2015 Dec 8]. Programa Nacional de Controle da Tuberculose: Apresentação Padrão. Available from: <http://portal.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/743-secretaria-svs>
- Aerts A, Haboubit M, Mschiladze L, Malakmadze N, Sadradze N, Menteshashvili O, et al. Pulmonary tuberculosis in prisons of the ex-USSR state Georgia: results of a nation-wide prevalence survey among sentenced inmates. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2000;4(12):1104-10.
- Nogueira PA, Abrahão RM. Tuberculosis infection and the length of stay of County Jails prisoners in the western sector of the city of São Paulo. *Rev Bras Epidemiol*. 2009;12(1):30-8. <http://dx.doi.org/10.1590/S1415-790X2009000100004>
- Carbone Ada S, Paião DS, Sgarbi RV, Lemos EF, Cazanti RF, Ota MM, et al. Active and latent tuberculosis in Brazilian correctional facilities: a cross-sectional study. *BMC Infect Dis*. 2015;15:24. <http://dx.doi.org/10.1186/s12879-015-0764-8>
- Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. This is a Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS) and the Centers for Disease Control and Prevention (CDC). This statement was endorsed by the Council of the Infectious Diseases Society of America. (IDSA), September 1999, and the sections of this statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(4 Pt 2):S221-47.
- Lönnroth K, Corbett E, Golub J, Godfrey-Faussett P, Uplekar M, Weil D, et al. Systematic screening for active tuberculosis: rationale, definitions and key considerations. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2013;17(3):289-98. <http://dx.doi.org/10.5588/ijtld.12.0797>
- Golub JE, Mohan CI, Comstock GW, Chaisson RE. Active case finding of tuberculosis: historical perspective and future prospects. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2005;9(11):1183-203.
- Légrand J, Sanchez A, Le Pont F, Camacho L, Larouze B. Modeling the impact of tuberculosis control strategies in highly endemic overcrowded prisons. *PLoS One*. 2008;3(5):e2100. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0002100>
- Kendig N. Tuberculosis control in prisons. *Int J Tuberc Lung Dis*. 1998;2(9 Suppl 1):S57-S63.
- Brasil. Ministério da Justiça. Departamento Penitenciário Nacional. Levantamento nacional de informações penitenciárias. Brasília: Ministério da Justiça; 2014. p. 17-21.
- Ministério Público do Estado de Minas Gerais. [homepage on the Internet]. Belo Horizonte: o Ministério [cited 2016 Apr 1]. Presídio Dutra Ladeira está proibido de receber novos presos até regularizar superlotação. Available from: <https://www.mpmg.mp.br/comunicacao/noticias/presidio-dutra-ladeira-esta-proibido-de-receber-novos-presos-ate-regularizar-superlotacao.htm.V7777mrLIV>
- Freitas CR. O cárcere feminino: do surgimento às recentes modificações introduzidas pela lei de execução penal. *Rev Fac Arnaldo Janssen Direito*. 2014;4(4):125-45.
- Ministério da Saúde. Instrução Normativa n. 1.626, de 10 de julho de 2007. Regulamenta os procedimentos e condutas para a abordagem consentida a usuários que procuram os serviços de saúde com vistas a realizar testes de HIV e outras DST, bem como aos que não comparecem ao tratamento já em curso. Brasília: Diário Oficial da União; 2007.
- Mayfield D, McLeod G, Hall P. The CAGE questionnaire: validation of a new alcoholism screening instrument. *Am J Psychiatry*. 1974;131(10):1121-3.
- Lobato MN, Leary LS, Simone PM. Treatment for latent TB in correctional facilities: a challenge for TB elimination. *Am J Prev Med*. 2003;24(3):249-53. [http://dx.doi.org/10.1016/S0749-3797\(02\)00583-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0749-3797(02)00583-4)
- Levy MH, Butler TG, Zhou J. Prevalence of Mantoux positivity and annual risk of infection for tuberculosis in New South Wales prisoners, 1996 and 2001. *N S W Public Health Bull*. 2007;18(7-8):119-24. <http://dx.doi.org/10.1071/NB07051>
- Carbonara S, Babudieri S, Longo B, Starnini G, Monarca R, Brunetti B, et al. Correlates of *Mycobacterium tuberculosis* infection in a prison population. *Eur Respir J*. 2005;25(6):1070-6. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.05.00098104>
- Marco A, Solé N, Orcau A, Escibano M, del Baño L, Quintero S, et al. Prevalence of latent tuberculosis in inmates recently incarcerated in a men's prison in Barcelona. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2012;16(1):60-4. <http://dx.doi.org/10.5588/ijtld.11.0007>
- Ritter C, Elger BS. Prevalence of positive tuberculosis skin tests during 5 years of screening in a Swiss remand prison. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2012;16(1):65-9. <http://dx.doi.org/10.5588/ijtld.11.0159>
- Ferreira MM, Ferrazoli L, Palaci M, Salles PS, Medeiros LA, Novaes P, et al. Tuberculosis and HIV infection among female inmates in

- São Paulo, Brazil: a prospective cohort study. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* 1996;13(2):177-83. <http://dx.doi.org/10.1097/00042560-199610010-00009>
30. Lemos AC, Matos ED, Bittencourt CN. Prevalence of active and latent TB among inmates in a prison hospital in Bahia, Brazil. *J Bras Pneumol.* 2009;35(1):63-8. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132009000100009>
 31. Estevan AO, Oliveira SM, Croda J. Active and latent tuberculosis in prisoners in the Central-West Region of Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2013;46(4):515-8. <http://dx.doi.org/10.1590/0037-8682-1441-2013>
 32. Menzies D, Gardiner G, Farhat M, Greenaway C, Pai M. Thinking in three dimensions: a web-based algorithm to aid the interpretation of tuberculin skin test results. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2008;12(5):498-505.
 33. Ruffino-Netto A. Interpretation of the tuberculin test [Article in Portuguese]. *Rev Saude Publica.* 2006;40(3):546-7. <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-89102006000300026>
 34. Kuhleis D, Ribeiro AWW, Costa ER, Cafrune PI, Schmid KB, Costa LL, et al. Tuberculosis in a southern Brazilian prison. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2012;107(7):909-15. <http://dx.doi.org/10.1590/S0074-02762012000700012>
 35. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Boletim Epidemiológico Aids e DST. Brasília: o Ministério; 2013.
 36. Reichard AA, Lobato MN, Roberts CA, Bazerman LB, Hammett TM. Assessment of tuberculosis screening and management practices of large jail systems. *Public Health Rep.* 2003;118(6):500-7. [http://dx.doi.org/10.1016/S0033-3549\(04\)50286-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0033-3549(04)50286-8)
 37. Smieja MJ, Marchetti CA, Cook DJ, Smail FM. Isoniazid for preventing tuberculosis in non-HIV infected persons. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(2):CD001363.
 38. Diuana V, Lhuillier D, Sánchez AR, Amado G, Araújo L, Duarte AM, et al. Health in the prison system: representations and practices by prison guards in Rio de Janeiro, Brazil [Article in Portuguese]. *Cad Saude Publica.* 2008;24(8):1887-96. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X2008000800017>
 39. Rich AR, editor. *The Pathogenesis of Tuberculosis.* Springfield: Charles C. Thomas Publisher; 1944.
 40. Cain KP, McCarthy KD, Heilig CM, Monkongdee P, Tasaneeyapan T, Kanara N, et al. An algorithm for tuberculosis screening and diagnosis in people with HIV. *N Engl J Med.* 2010;362(8):707-16. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0907488>



Anticorpos IgE específicos para superantígenos estafilocócicos: grau de sensibilização e associação com a gravidade da asma

José Elabras Filho^{1,2}, Fernanda Carvalho de Queiroz Mello², Omar Lupi^{1,3},
Blanca Elena Rios Gomes Bica¹, José Angelo de Souza Papi¹,
Alfeu Tavares França¹

1. Serviços de Imunologia Clínica e Reumatologia, Hospital Universitário Clementino Fraga Filho – HUCFF – Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ – Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
2. Instituto de Doenças do Tórax, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ – Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
3. Serviço de Dermatologia, Hospital Universitário Gaffrée e Guinle, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO – Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

Recebido: 12 janeiro 2016.

Aprovado: 7 julho 2016.

Trabalho realizado no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho – HUCFF – Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ – Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

RESUMO

Objetivo: Determinar a presença de anticorpos IgE específicos para superantígenos estafilocócicos e o grau de sensibilização mediada por esses, assim como se esses estão associados à gravidade da asma em pacientes adultos. **Métodos:** Estudo transversal incluindo asmáticos adultos em acompanhamento ambulatorial em um hospital universitário terciário no Rio de Janeiro (RJ). Os pacientes foram alocados consecutivamente em dois grupos de gravidade da asma segundo critérios da *Global Initiative for Asthma*: asma leve (AL), com asmáticos leves intermitentes ou persistentes, e asma moderada ou grave (AMG). Foram determinados os níveis séricos de anticorpos IgE antitoxinas estafilocócicas, e os resultados foram comparados por análise estatística.

Resultados: Foram incluídos 142 pacientes no estudo: 72 no grupo AL (mediana de idade = 46 anos; 59 do sexo feminino) e 70 do grupo AMG (mediana de idade = 56 anos; 60 do sexo feminino). Na amostra geral, 62 pacientes (43,7%) apresentaram resultados positivos para dosagens de anticorpos IgE antitoxinas estafilocócicas: enterotoxina (TX) A, em 29 (20,4%); TXB, em 35 (24,6%); TXC, em 33 (23,2%); e *toxic shock syndrome toxin* (TSST), em 45 (31,7%). As médias das dosagens séricas de anticorpos IgE específicos anti-TXA, TXB, TXC e TSST foram, respectivamente, de 0,96 U/I, 1,09 U/I, 1,21 U/I, e 1,18 U/I. Não houve diferença estatisticamente significativa dos resultados qualitativos ou quantitativos entre os grupos. **Conclusões:** A presença de anticorpos IgE séricos anti-TXA, TXB, TXC e TSST, foi detectada em 43,7% nessa amostra de pacientes, mas não houve associação estatisticamente significativa entre seus resultados qualitativos ou quantitativos e gravidade clínica da asma.

Descritores: Asma; Imunoglobulina E; Superantígenos; Toxinas bacterianas; *Staphylococcus aureus*.

INTRODUÇÃO

Staphylococcus aureus é uma bactéria Gram positiva, que pode colonizar a pele e o aparelho respiratório dos seres humanos, podendo essa colonização estar associada ou não a processos patológicos. Essa bactéria produz diversas toxinas relacionadas a sua capacidade de colonização e patogenicidade. As mais importantes são *toxic shock syndrome toxin* (TSST) e enterotoxina (TX) A, TXB, TXC, TXD, TXE, TXG, TXH e TXI, que apresentam atividades de superantígeno, pirogenicidade, e potencialização da letalidade de outras toxinas.⁽¹⁻³⁾

O papel de superantígeno das toxinas estafilocócicas consiste no estímulo direto de receptores MHC classe II e de células T, independentemente de apresentação antigênica por células apresentadoras de antígenos, estimulando a proliferação e a atividade de linfócitos T CD4 e CD8. Este mecanismo está relacionado ao agravamento das doenças alérgicas através da produção de IgE específicas para as toxinas, ou até mesmo por um

papel de atuação direta dessas sobre os mastócitos tissulares, levando à sua degranulação.⁽¹⁻³⁾

Na asma, as toxinas estafilocócicas também atuam como superantígenos, estimulando principalmente a proliferação e a atividade de linfócitos T CD4 e levando a um aumento da produção de IgE específicas para essas toxinas, que, através da sua ligação com mastócitos do trato respiratório, propiciariam uma reação de tipo alérgico. Essa reação levaria a liberação de mediadores, como histamina, cininas, fator de ativação plaquetária e metabólitos do ácido araquidônico (prostaglandinas e leucotrienos), além de quimiocinas, acarretando uma reação inflamatória tanto imediata como tardia, através do recrutamento e da ativação de neutrófilos e eosinófilos, e culminando com a piora da asma.⁽¹⁻³⁾

A participação dos superantígenos estafilocócicos tem sido cada vez mais evidenciada na dermatite atópica, na rinossinusite e na asma, e está correlacionada com a sua gravidade.⁽⁴⁻⁸⁾ Em relação a essa última, Kowalski

Endereço para correspondência:

José Elabras Filho. Serviço de Imunologia Clínica, Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rua Rodolpho Paulo Rocco, 255, Cidade Universitária, Ilha do Fundão, CEP 21941-913, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
Tel./Fax: 55 21 3938-2626. E-mail: elabrasfilho@terra.com.br ou elabrasfilho@hotmail.com
Apoio financeiro: Nenhum.

et al. observaram a presença de IgE anti-TXA, TXC e TSST em 89,7% de 237 asmáticos (dosagem média = $1,096 \pm 3,25$ kU/l); não houve diferença significativa na prevalência em relação à gravidade da asma, mas as dosagens foram maiores nos casos graves —asmáticos graves, 81,4% (dosagem média = $1,65 \pm 3,25$ kU/l) e asmáticos não graves, 69,2% (dosagem média = $0,54 \pm 0,72$ kU/l).⁽⁹⁾ Em um novo estudo (N = 210), os mesmos autores obtiveram resultados similares, com prevalências de 76,1% em asmáticos graves e 71,1% em asmáticos não graves, com níveis três vezes maiores naqueles graves.⁽¹⁰⁾ Bachert et al. detectaram um aumento significativo de IgE antitoxinas estafilocócicas em asmáticos graves versus leves e controles (N = 70).⁽¹¹⁾ Em um estudo mais recente (N = 387), o mesmo grupo observou um aumento significativo dessas em asmáticos graves não controlados (59,6%), versus asmáticos controlados (40,8%) e controles (13,0%). Dosagens de IgE antitoxinas estafilocócicas elevadas foram consideradas um fator de risco para asma (OR = 7,6) e para asma grave (OR = 11,09).⁽¹²⁾

Na América Latina, não existem dados publicados na literatura correlacionando a participação de superantígenos estafilocócicos com a gravidade da asma, o que nos motivou a realizar o presente estudo sobre tão importante questão. Investigamos uma população de asmáticos de um hospital universitário na cidade do Rio de Janeiro (RJ), sem fatores de risco para maior colonização ou infecção estafilocócica, a fim de correlacionar a presença e o grau de sensibilização mediada por IgE in vitro às toxinas estafilocócicas com a gravidade clínica da asma.

MÉTODOS

Pacientes

Estudo transversal, no qual foram incluídos pacientes adultos, de ambos os sexos, com diagnóstico clínico e funcional pulmonar de asma, e em tratamento ambulatorial no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, localizado na cidade do Rio de Janeiro (RJ). Os pacientes foram alocados de forma consecutiva, dentro do período entre 2009 e 2013, em dois grupos, de acordo com a sua gravidade clínica da asma, pelos critérios da *Global Initiative for Asthma*.⁽¹³⁻¹⁵⁾ O grupo AL consistiu de pacientes com asma leve intermitente ou persistente e o grupo AMG, de pacientes com asma moderada ou grave.

Segundo os critérios da *Global Initiative for Asthma*,⁽¹³⁻¹⁵⁾ a gravidade da asma pode ser avaliada de acordo com o tratamento necessário para o seu controle. A asma leve engloba os pacientes que utilizam somente medicamentos de alívio e/ou baixas doses de corticosteroides inalatórios ou de antagonistas de receptores de leucotrienos. Já a asma moderada inclui os que utilizam β_2 -agonistas de longa duração e corticosteroides inalatórios em doses baixas ou moderadas. A asma grave consiste de pacientes que fazem uso de β_2 -agonistas de longa duração e

corticosteroides inalatórios em doses elevadas e/ou outros medicamentos broncodilatadores e anti-inflamatórios para obter o controle da asma.

Os critérios de inclusão foram os seguintes: ser paciente adulto com diagnóstico clínico e funcional pulmonar de asma,^(16,17) independentemente da presença de rinite e de resultados positivos de testes cutâneos para aeroalérgenos.

Os critérios de exclusão foram os seguintes: presença de DPOC e/ou dermatite atópica; exacerbação da asma nas quatro semanas prévias; presença de infecção respiratória ou uso de antimicrobianos nas últimas seis semanas; uso de corticoterapia sistêmica por sete ou mais dias nas últimas quatro semanas; história de imunodeficiências, neoplasias, collagenoses, insuficiência renal, polipose nasossinusal, sinusopatias crônicas, fibrose cística ou bronquiectasias; gestação; tabagismo nos últimos doze meses; e recusa de participar do estudo ou de assinar o termo de consentimento livre e esclarecido.

O cálculo do tamanho amostral foi baseado em um estudo de Kowalski et al.⁽⁹⁾ e realizado por meio de um programa de cálculo estatístico específico (OpenEpi). Para uma relação pareada um a um, com um intervalo de confiança de 95% e um poder de 80%, foi estimada uma casuística total de 140 pacientes, 70 em cada grupo.

Procedimentos

Todos os pacientes foram submetidos a história clínica; exame físico; exames de rotina (hemograma, VHS, IgE total, parasitológico de fezes, e radiografia de tórax e dos seios da face); provas de função pulmonar (espirometria e PFE); testes cutâneos por punção com aeroalérgenos; e dosagem sérica de IgE antitoxinas estafilocócicas (TXA, TXB, TXC e TSST). Nas espirometrias foram utilizados espirômetros (Jaeger, Würzburg, Alemanha), respeitando as diretrizes da *American Thoracic Society*.^(16,17) e valores teóricos segundo Knudson et al.⁽¹⁸⁾ Foi compatível com asma a presença de obstrução e prova broncodilatadora positiva com reversão ou melhora significativa.^(16,17) Na avaliação do PFE, foram utilizados medidores de PFE (Mini-Wright AFS; Clement Clarke International, Essex, Inglaterra), segundo valores teóricos de Nunn e Gregg.⁽¹⁹⁾ Os testes cutâneos com aeroalérgenos foram realizados com a técnica de punção com antígenos padronizados.⁽²⁰⁾ Na dosagem das IgE antitoxinas estafilocócicas foi utilizado um sistema de imunoensaio (ImmunoCAP® 100; Phadia, Uppsala, Suécia).⁽²¹⁾ Valores superiores a 0,35 U/l foram considerados positivos.⁽²¹⁾

Análise estatística

Na comparação das variáveis numéricas foram utilizados os testes t de Student ou de Mann-Whitney, quando indicados, através da análise dos coeficientes de Kolmogorov-Smirnov e de Shapiro-Wilk. Na comparação das variáveis categóricas foram utilizados os testes do qui-quadrado ou de Fisher, quando indicados.

Foram considerados um poder de 80% e significância estatística com $p < 0,05$.

Aspectos éticos

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro. Todos os pacientes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido e, em caso de recusa a participar do estudo, não tiveram qualquer inconveniente ou prejuízo em relação ao seu tratamento. A confidencialidade dos dados e o anonimato dos pacientes foram assegurados na elaboração e no manuseio do banco de dados.

RESULTADOS

Foram estudados 142 pacientes; 72 alocados no grupo AL (17 com asma intermitente e 55 com asma persistente), e 70 no grupo AMG (53 asmáticos moderados e 17 asmáticos graves). A mediana das idades foi de 52,5 anos (46 e 56 anos, respectivamente, nos grupos AL e AMG), com preponderância do sexo feminino e de indivíduos brancos. Na amostra geral, a média do índice de massa corpórea (IMC) foi de

27,09 kg/m², 128 pacientes tinham rinite associada à asma, 131 tinham resultados positivos para teste cutâneo para aeroalérgenos, e 99 tinham antecedentes familiares de atopia. Somente 37 (26,1%) dos casos tinham antecedentes de tabagismo. A média do PFE em percentual do teórico foi de 72,59%, e as médias do VEF₁ em percentual do teórico pré-broncodilatador e pós-broncodilatador, respectivamente, foram de 71,55% e 81,48%. A média de eosinófilos foi de 4,4% e a de dosagem de IgE total foi de 574,92 UI/ml. Na Tabela 1 é demonstrada a distribuição das variáveis sociodemográficas e clínicas, e na Tabela 2 são evidenciadas as características funcionais pulmonares e laboratoriais observadas nos dois grupos.

Quanto à frequência de IgE antitoxinas estafilocócicas, 62 pacientes tiveram alguma dosagem positiva (43,7%), sendo 29 para TXA (20,4%), 35 para TXB (24,6%), 33 para TXC (23,2%) e 45 para TSST (31,7%). Foram obtidos, em média, os seguintes valores de dosagens: TXA = 0,96 U/I; TXB = 1,09 U/I; TXC = 1,21 U/I; e TSST = 1,18 U/I.

Como demonstrado nas Tabelas 3 e 4, não houve diferenças estatisticamente significativas entre os

Tabela 1. Características clínicas e sociodemográficas de acordo com a gravidade da asma nos pacientes estudados.^a

Características	Grupos		p*
	Asma leve (n = 72)	Asma moderada ou grave (n = 70)	
Idade, anos	45,51 ± 15,36	53,59 ± 12,82	< 0,0001
Peso, kg	66,17 ± 13,20	69,36 ± 15,03	0,2
Altura, cm	159,23 ± 8,00	157,1 ± 7,04	0,12
IMC, kg/m ²	26,15 ± 5,26	28,06 ± 5,51	0,03
Sexo			
Masculino	13 (18,1)	10 (14,3)	0,54
Feminino	59 (81,9)	60 (85,7)	
Raça			
Branca	57 (79,2)	52 (74,3)	0,49
Parda ou negra	15 (20,8)	18 (25,7)	
Presença de rinite	71 (98,6)	57 (81,4)	0,001
História familiar de atopia	52 (72,2)	47 (67,1)	0,51
História de tabagismo	17 (23,6)	20 (28,6)	0,5
Teste positivo para aeroalérgenos	69 (95,8)	62 (88,6)	0,1

IMC: índice de massa corpórea. ^aValores expressos em média ± dp ou n (%). *Testes t de Student (idade) e testes do qui-quadrado ou de Fisher (demais parâmetros).

Tabela 2. Características funcionais pulmonares e laboratoriais de acordo com a gravidade da asma nos pacientes estudados.^a

Características	Grupos		p*
	Asma leve (n = 72)	Asma moderada ou grave (n = 70)	
PFE, ml	339,38 ± 96,51	276,64 ± 102,11	< 0,0001
PFE, %	78,52 ± 20,40	66,48 ± 21,65	0,01
VEF ₁ pré-BD, %	80,03 ± 16,59	62,83 ± 21,88	< 0,0001
VEF ₁ pós-BD, %	90,28 ± 16,01	72,43 ± 23,01	< 0,0001
Eosinófilos, n	331,96 ± 252,94	283,84 ± 209,93	0,31
Eosinófilos, %	4,93 ± 3,63	4,03 ± 3,23	0,08
IgE, UI/ml	578,18 ± 728,68	571,57 ± 772,11	0,41

BD: broncodilatador. ^aValores expressos em média ± dp. *Teste t de Student ou de Mann-Whitney.

Tabela 3. Frequência de sensibilização de IgE mediada para toxinas estafilocócicas de acordo com a gravidade da asma nos pacientes estudados.

IgE	Resultados	Grupos				p*
		Asma leve (n = 72)		Asma moderada ou grave (n = 70)		
		n	%	n	%	
TXA	positivo	12	16,7	17	24,3	0,26
	negativo	60	83,3	53	75,7	
TXB	positivo	15	20,8	20	28,6	0,28
	negativo	57	79,2	50	71,4	
TXC	positivo	14	19,4	19	27,1	0,27
	negativo	58	80,6	51	72,9	
TSST	positivo	21	29,2	24	34,3	0,51
	negativo	51	70,8	46	65,7	
Alguma toxina	positivo	31	43,1	31	44,3	0,88
	negativo	41	56,9	39	55,7	

TXA: enterotoxina estafilocócica A; TXB: enterotoxina estafilocócica B; TXC: enterotoxina estafilocócica C; e TSST: *toxic shock syndrome toxin*. *Teste do qui-quadrado ou teste de Fisher.

Tabela 4. Concentrações de IgE antitoxinas estafilocócicas de acordo com a gravidade da asma nos pacientes estudados.

IgE	Grupos						p*
	Asma leve (n = 72)			Asma moderada ou grave (n = 70)			
	Média	dp	Mediana	Média	dp	Mediana	
TXA, U/l	1,07	0,72	0,91	0,88	0,66	0,69	0,41
TXB, U/l	1,41	1,66	0,74	0,84	0,44	0,67	0,7
TXC, U/l	1,16	1,14	0,5	1,25	0,98	0,71	0,43
TSST, U/l	1,33	1,04	0,75	1,06	0,74	0,85	0,9

TXA: enterotoxina estafilocócica A; TXB: enterotoxina estafilocócica B; TXC: enterotoxina estafilocócica C; e TSST: *toxic shock syndrome toxin*. *Teste do qui-quadrado ou de Mann-Whitney.

dois grupos quanto à frequência de sensibilização e às dosagens de IgE antitoxinas estafilocócicas avaliadas.

DISCUSSÃO

Os aspectos clínicos e sociodemográficos estudados apresentaram diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos em relação à faixa etária, ao IMC, e à prevalência de rinite. A faixa etária significativamente superior no grupo AMG pode ser decorrente da tendência de indivíduos mais velhos apresentarem asma mais grave, principalmente aqueles que têm o início da doença numa idade mais avançada.⁽¹³⁻¹⁵⁾ Já o IMC significativamente mais elevado também no grupo AMG é um achado compatível com a literatura, que considera a obesidade um fator de risco e de agravamento para a asma. Mais recentemente, mudanças no microbioma gastrointestinal e respiratório, causadas pela obesidade, vêm sendo relacionadas à etiopatogenia da asma associada a essa condição.^(13-15,22) A maior prevalência de rinite nos pacientes do grupo AL fala a favor de uma maior presença de atopia nesses pacientes, ao contrário dos demais do grupo AMG, o que corrobora o conceito de que asmáticos mais graves tendem a ter menos manifestações atópicas.⁽¹³⁻¹⁵⁾

Quanto aos parâmetros funcionais pulmonares avaliados, o PFE absoluto e em percentual do teórico estavam significativamente mais reduzidos no grupo

AMG, o mesmo ocorrendo com o VEF₁ em percentual do teórico antes e depois da prova broncodilatadora. Tais achados também são esperados e condizentes com os dados da literatura e mostram a concordância usualmente observada entre os parâmetros de gravidade clínicos e funcionais pulmonares.⁽¹³⁻¹⁵⁾

Dos 142 pacientes, 62 (43,7%) apresentaram positividade para alguma IgE antitoxina estafilocócica estudada, sendo mais prevalente a dosagem de IgE anti-TSST. Nossos resultados são distintos em relação a dois estudos da literatura e semelhantes a outros dois. Kowalski et al. observaram em um estudo uma prevalência de 89,7% em relação à positividade para IgE antitoxinas estafilocócicas em asmáticos graves e não graves e, num segundo estudo, prevalências de 76,1% em asmáticos graves refratários e de 71,1% em asmáticos não graves.^(9,10) Já Bachert et al. observaram num estudo valores de 38,1% em asmáticos, independentemente da gravidade, e de 62% em asmáticos graves e, num segundo estudo, valores de 59,6% em asmáticos graves não controlados e de 40,8% em asmáticos controlados; esses últimos valores sendo mais próximos dos nossos resultados.^(11,12)

Não incluímos no nosso estudo pacientes com infecções crônicas associadas ou outros processos facilitadores de colonização ou infecção por *S. aureus*, tais como polipose nasossinusal, bronquiectasias, bronquite crônica e dermatite atópica. Essas condições,

através de uma maior colonização ou infecção por essa bactéria, poderiam consequentemente levar a uma maior quantidade de suas toxinas no organismo, propiciando uma maior sensibilização mediada por IgE para esses antígenos; logo, não representando uma população de asmáticos de uma forma homogênea. Os estudos de Kowalski et al.^(9,10) e Bachert et al.^(11,12) não tiveram tais critérios de exclusão especificados em sua metodologia, além de incluir pacientes com sinusopatia crônica e polipose nasossinusal em suas casuísticas, como foi o caso do estudo mais recente de Kowalski et al.⁽¹⁰⁾ que, apesar disso, não observaram diferenças estatisticamente significativas nas dosagens entre asmáticos com e sem polipose. Tal fato pode justificar os distintos níveis de sensibilização observados quando comparamos nossos resultados com os dos dois grupos de autores supracitados. Além disso, características específicas da nossa população também podem ter influenciado os nossos resultados. Não existem estudos estimando a colonização por *S. aureus* na população brasileira; logo, não podemos no momento avaliar se a mesma é inferior ou não à da população europeia observada nos demais estudos. O mesmo vale para a presença ou não dessa bactéria no microbioma respiratório tanto de indivíduos saudáveis como de asmáticos. Também não podemos no momento precisar se os asmáticos no Brasil teriam uma menor resposta imunológica alérgica a essas toxinas estafilocócicas ou não, em comparação com pacientes das demais nacionalidades.

A frequência das IgE antitoxinas estafilocócicas estudadas não mostrou diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos. O mesmo ocorreu com suas dosagens. Nossos resultados são semelhantes qualitativamente, mas distintos quantitativamente, em relação aos estudos de Kowalski et al.^(9,10) que observaram dosagens significativamente maiores de IgE antitoxinas estafilocócicas em asmáticos graves. Já em relação aos estudos de Bachert et al.^(11,12) nossos resultados foram antagônicos em relação às duas comparações. Essas diferenças, ou seja, a

ausência de associações observadas, também podem ser justificadas pelos nossos critérios de exclusão, os quais não foram levados em consideração nos outros estudos, e por características específicas da nossa população, conforme já foi argumentado previamente.

Concluímos que, na população de asmáticos estudada, a presença de anticorpos IgE séricos antitoxinas estafilocócicas TXA, TXB, TXC e TSST foi detectada em 62 pacientes (43,7%) de um grupo de 142, e não houve associação da sua frequência e dosagem com a gravidade clínica da asma. Esses resultados são bastante relevantes, pois este é o primeiro estudo sobre esse tema na América Latina, o qual mostrou resultados distintos, com uma associação “negativa”, em relação a estudos europeus prévios.

Como limitações do presente estudo temos que considerar que o mesmo foi realizado em um único centro, em um hospital universitário de nível terciário e em uma única área demográfica do nosso país. O nosso objetivo principal foi avaliar a influência das dosagens de IgE antitoxinas estafilocócicas e sua associação com a gravidade da asma, não sendo este um estudo de prevalência populacional dessa sensibilização em asmáticos e em indivíduos saudáveis da nossa região. Para tal, necessitaríamos de uma casuística muito maior, o que não seria possível em um estudo unicêntrico. Daí, os dois grupos estudados dentro da nossa metodologia foram utilizados um como o controle do outro, sem utilizarmos um terceiro grupo de indivíduos saudáveis.

Novos estudos multicêntricos no Brasil e nos demais países da América Latina são necessários e devem ser realizados para permitir uma estimativa mais representativa e precisa da importância da sensibilização mediada por IgE às toxinas estafilocócicas como um fator agravante da asma, assim como determinar sua prevalência em asmáticos e indivíduos saudáveis. Tais estudos deverão incluir distintamente asmáticos que tenham ou não enfermidades associadas que possam levar a uma maior colonização ou infecção por *S. aureus*.

REFERÊNCIAS

- Dinges MM, Orwin PM, Schlievert PM. Exotoxins of *Staphylococcus aureus*. Clin Microbiol Rev. 2000;13(1):16-34, table of contents. <http://dx.doi.org/10.1128/CMR.13.1.16-34.2000>
- Bhatia A, Zahoor S. *Staphylococcus aureus* enterotoxins: a review. J Clin Diagn Res. 2007;1(3):188-97.
- Derycke L, Pérez-Novo C, Van Crombruggen K, Corriveau M, Bachert C. *Staphylococcus aureus* and Chronic Airway Disease. World Allergy Organ J. 2010;3(8):223-8. <http://dx.doi.org/10.1097/WOX.0b013e3181ecd8ae>
- Heaton TL, Mallo D, Venaille T, Holt P. *Staphylococcal* enterotoxin induced IL-5 stimulation as a cofactor in the pathogenesis of atopic disease: the hygiene hypothesis in reverse? Allergy. 2003;58(3):252-6. <http://dx.doi.org/10.1034/j.1398-9995.2003.00088.x>
- Bachert C, Zhang N, Patou J, Zele TV, Gevaert P. Role of *staphylococcal* superantigens in upper airway disease. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2008;8(1):34-8. <http://dx.doi.org/10.1097/ACI.0b013e3282f4178f>
- Pastacaldi C, Lewis P, Howarth P. *Staphylococci* and *staphylococcal* superantigens in asthma and rhinitis: a systematic review and meta-analysis. Allergy. 2011;66(4):549-55. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.2010.02502.x>
- Song WJ, Jo EJ, Lee JW, Kang HR, Cho SH, Min KU, et al. *Staphylococcal* enterotoxin specific IgE and asthma: a systematic review and meta-analysis. Asia Pac Allergy. 2013;3(2):120-6. <http://dx.doi.org/10.5415/apallergy.2013.3.2.120>
- Tomassen P, Jarvis D, Newson R, Van Ree R, Forsberg B, Howarth B, et al. *Staphylococcus aureus* enterotoxin-specific IgE is associated with asthma in the general population: a GA(2)LEN study. Allergy. 2013;68(10):1289-97. <http://dx.doi.org/10.1111/all.12230>
- Kowalski ML, Cieslak M, Perez-Novo C, Bachert C. Association of *Staphylococcus aureus* sensitization with severe asthma. J Allergy Clin Immunol. 2008;121(2) Suppl 1:S199. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2007.12.741>
- Kowalski ML, Cieslak M, Pérez-Novo C, Makowska JS, Bachert C. Clinical and immunological determinants of severe/refractory asthma (SRA): association with *Staphylococcal* superantigen-specific IgE antibodies. Allergy. 2011;66(1):32-8. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.2010.02379.x>
- Bachert C, Gevaert P, Howarth P, Holtappels G, van Cauwenberge P, Johansson SG. IgE to *Staphylococcus aureus* enterotoxins

- in serum is related to severity of asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;111(5):1131-2. [http://dx.doi.org/10.1016/S0091-6749\(03\)70044-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0091-6749(03)70044-X)
12. Bachert C, van Steen K, Zhang N, Holtappels G, Cattaert T, Maus B, et al. Specific IgE against *Staphylococcus aureus* enterotoxins: An independent risk factor for asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130(2):376-81.e8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2012.05.012>
 13. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma 2004. Bethesda: National Institutes of Health. National Heart, Lung and Blood Institute; 2004. p. 1-182.
 14. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma 2006. Bethesda: National Institutes of Health. National Heart, Lung and Blood Institute; 2006. p. 1-92.
 15. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma 2014. Bethesda: National Institutes of Health. National Heart, Lung and Blood Institute; 2014. p. 1-132.
 16. Standardization of Spirometry, 1994 Update. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;152(3):1107-36. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.152.3.7663792>
 17. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J.* 2005;26(2):319-38. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.05.00034805>
 18. Knudson RJ, Lebowitz MD, Holberg CJ, Burrows B. Changes in the normal maximal expiratory flow-volume curve with growth and aging. *Am Rev Resp Dis.* 1983;127(6):725-34.
 19. Nunn AJ, Gregg I. New regression equations for predicting peak expiratory flow in adults. *BMJ.* 1989;298(6680):1068-70. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.298.6680.1068>
 20. Malling HJ. Methods of skin testing. *Allergy.* 1993;48(Suppl 10):55-6. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.1993.tb04757.x>
 21. ImmunoCAP Phadia 100 Informative. Uppsala, Sweden: Phadia; 2009. p. 1-52.
 22. Cho Y, Shore SA. Obesity, Asthma, and the Microbiome. *Physiology (Bethesda).* 2016;31(2):108-16. <http://dx.doi.org/10.1152/physiol.00045.2015>



Travesseiro de gel com formato específico para o tratamento de apneia obstrutiva do sono com pressão positiva contínua nas vias aéreas

Adriana Salvaggio¹, Anna Lo Bue¹, Serena Iacono Isidoro¹, Salvatore Romano¹, Oreste Marrone¹, Giuseppe Insalaco¹

1. Consiglio Nazionale delle Ricerche, Istituto di Biomedicina ed Immunologia Molecolare "Alberto Monroy", Palermo, Itália.

Recebido: 15 janeiro 2016.

Aprovado: 31 maio 2016.

Trabalho realizado no Consiglio Nazionale delle Ricerche, Istituto di Biomedicina ed Immunologia Molecolare "Alberto Monroy", Palermo, Itália.

RESUMO

Objetivo: Determinar se o uso de um travesseiro de gel com recortes laterais para acomodar a máscara de *continuous positive airway pressure* (CPAP, pressão positiva contínua nas vias aéreas) e diminuir a temperatura em torno da cabeça melhora a eficácia do tratamento com auto-CPAP e a adesão dos pacientes ao tratamento. **Métodos:** Foram incluídos no estudo 23 pacientes consecutivos com apneia obstrutiva do sono que nunca haviam recebido tratamento com CPAP. Os pacientes receberam um aparelho de auto-CPAP com uma máscara apropriada e foram instruídos a usar CPAP durante 15 noites. Foram também instruídos a dormir com seu próprio travesseiro (o travesseiro controle) nas 5 primeiras noites e com um travesseiro de espuma ou um travesseiro de gel, ambos com recortes laterais, durante 5 noites consecutivas cada, em ordem aleatória. Depois da 15ª noite, os dados registrados nos aparelhos de auto-CPAP foram baixados e os pacientes determinaram seu grau de satisfação com cada travesseiro por meio de uma escala visual analógica. **Resultados:** Vinte e dois pacientes completaram o protocolo. Não houve diferenças entre os períodos durante os quais cada travesseiro foi usado quanto às pressões administradas, índice de apneia-hipopneia residual, vazamentos de ar e média de duração da CPAP. Os pacientes ficaram significativamente mais satisfeitos com o travesseiro de gel do que com o travesseiro controle e o travesseiro de espuma ($p = 0,022$ e $p = 0,004$, respectivamente), com correlação entre o grau de satisfação com o travesseiro de gel e a sonolência diurna excessiva ($r^2 = 0,19$; $p = 0,0443$). **Conclusões:** Em pacientes com apneia obstrutiva do sono tratados com CPAP nasal, o uso de um travesseiro de gel com recortes laterais aparentemente não tem nenhum impacto na eficácia do tratamento. No entanto, esses pacientes aparentemente preferem um travesseiro de gel a outros tipos de travesseiros.

Descritores: Sono; Pressão positiva contínua nas vias aéreas; Apneia do sono tipo obstrutiva; Máscaras.

INTRODUÇÃO

O sono representa um terço da vida humana. Além de melhorar o desempenho cognitivo, o estado de humor e a qualidade de vida, o sono de boa qualidade e de quantidade suficiente tem um grande impacto na saúde e na expectativa de vida.⁽¹⁾ Demonstrou-se que o sono de curta duração está relacionado com hipertensão, acidente vascular cerebral, diabetes e possivelmente outras doenças.⁽²⁾ O sono pode ser perturbado por condições ambientais, tais como ruído, temperatura e umidade, e pode ser influenciado por diversos distúrbios psiquiátricos, neurológicos ou clínicos.⁽³⁾ Um dos mais comuns transtornos do sono é a apneia obstrutiva do sono (AOS),⁽⁴⁾ que é caracterizada por episódios recorrentes de obstrução completa ou parcial das vias aéreas superiores durante o sono. A AOS pode causar sonolência diurna excessiva, além de predispor a diversas doenças e reduzir a expectativa de vida.^(5,6)

O tratamento de primeira linha da AOS é *continuous positive airway pressure* (CPAP, pressão positiva contínua nas vias aéreas) administrada durante o sono, geralmente

por meio de uma máscara nasal ou oronasal, a fim de manter as vias aéreas superiores totalmente abertas.⁽⁷⁾ Dentre os benefícios do tratamento com CPAP estão a resolução de distúrbios respiratórios e o aumento da quantidade de sono durante a aplicação de CPAP.⁽⁸⁾

Em muitos pacientes com AOS, a adesão ao tratamento com CPAP não é boa.⁽⁹⁾ Vários mecanismos podem ser responsáveis pelo vazamento de ar durante o tratamento com CPAP. Por exemplo, a abertura da boca pode levar a grandes vazamentos de ar, que por sua vez podem causar ressecamento da passagem oronasal, irritação ocular,⁽¹⁰⁾ aumento de ruído, mau funcionamento do aparelho (especialmente se for um aparelho de auto-CPAP) e, consequentemente, intolerância à terapia com pressão positiva nas vias aéreas. Os pacientes comumente se queixam de que o aparelho de CPAP é incômodo e impede que se movam livremente na cama. Na verdade, mudanças de postura corporal podem resultar em deslocamento da máscara e vazamento excessivo de ar caso a máscara atinja o travesseiro no qual a cabeça do paciente repousa.⁽¹¹⁾ Portanto, pode ser difícil mudar de posição na cama.

Endereço para correspondência:

Adriana Salvaggio. Consiglio Nazionale delle Ricerche, Istituto di Biomedicina ed Immunologia Molecolare "Alberto Monroy", Via Ugo La Malfa, 153, 90146, Palermo, Italia.
Tel.: 39 091 6809-143. E-mail: salvaggio@ibim.cnr.it
Apoio financeiro: Este estudo recebeu apoio financeiro da Technogel Italia S.r.l. e do Conselho Nacional de Pesquisa da Itália (Processos ME.P01.014.009 e ME.P01.014.002).

Além disso, movimentos da cabeça devem ser evitados, e isso pode aumentar a sensação de calor em torno da cabeça, o que pode aumentar ainda mais o desconforto do paciente e interromper o sono. O desconforto durante o sono pode levar os pacientes a remover a máscara de CPAP no início da noite, o que pode fazer com que os distúrbios respiratórios reapareçam. O uso de travesseiros confortáveis de formato apropriado durante a aplicação de CPAP pode minimizar os vazamentos de ar, melhorar a mobilidade dos pacientes, melhorar a qualidade do sono e aumentar o uso de CPAP, aumentando assim os benefícios do tratamento com CPAP.

Nossa hipótese foi a de que o uso de um travesseiro de gel que pudesse acomodar a máscara de CPAP quando os pacientes se deitassem de lado e que pudesse reduzir a temperatura e o suor da cabeça⁽¹²⁾ melhoraria a eficácia do tratamento com auto-CPAP e a adesão dos pacientes ao tratamento. Nosso objetivo principal foi determinar se o travesseiro com formato especial resultaria em menos vazamentos de ar durante a aplicação de auto-CPAP e menos distúrbios respiratórios, detectados automaticamente pelo aparelho. Um objetivo secundário foi determinar se pacientes com AOS tratados com auto-CPAP preferem travesseiros de gel com recortes laterais e se o uso desses travesseiros resultaria em maior adesão em curto prazo ao tratamento.

MÉTODOS

Indivíduos com 18 anos de idade ou mais encaminhados para nosso laboratório do sono com suspeita de AOS foram avaliados para inclusão no presente estudo. Gravações poligráficas cardiorrespiratórias noturnas foram realizadas fora de nossa instituição. Pacientes com AOS no mínimo moderada [índice de apneia-hipopneia (IAH) ≥ 15 eventos/h] foram aconselhados a iniciar o tratamento com CPAP e foram convidados a participar do estudo. Os 23 primeiros pacientes que concordaram em participar foram incluídos no estudo. Um paciente não completou o estudo. Todos os 23 moravam perto do laboratório do sono (isto é, a menos de 30 km de distância). O tamanho da amostra foi calculado para que tivesse poder suficiente para estimar a satisfação dos pacientes, expressa em forma de uma mudança de pelo menos 2 pontos na escala visual analógica (EVA), com poder de 90%, probabilidade de erro de 0,05 e $dp = 2$ para a mudança da pontuação na EVA. O protocolo do estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Palermo, em Palermo, na Itália. Todos os pacientes participantes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido.

Após a anamnese, todos os pacientes com transtornos psiquiátricos ou doenças que pudessem interferir nos desfechos do tratamento com CPAP foram excluídos, assim como o foram aqueles que não assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido. Foram também excluídos os pacientes com deficiências ou comorbidades que provavelmente dificultariam o seguimento de instruções: doença neuromuscular, doença psiquiátrica instável, comprometimento cognitivo, infarto do miocárdio, angina instável, insuficiência cardíaca, acidente vascular cerebral e doença pulmonar.

Travesseiros testados

Três travesseiros foram testados no presente estudo: o próprio travesseiro de cada paciente (travesseiro controle); um travesseiro de espuma (Technogel Italia S.r.l., Vicenza, Itália) e um travesseiro de gel feito com espuma viscoelástica e um gel de poliuretano estável sem plastificantes (Technogel Italia S.r.l.). Os dois últimos eram retangulares e apresentavam recortes laterais feitos especialmente para o tratamento com CPAP, e ambos mediam 66 cm de comprimento $\times$ 40 cm de largura $\times$ 14 cm de altura (Figura 1).

Protocolo

Em todos os pacientes, o índice de massa corporal foi calculado por meio da divisão do peso em quilogramas pela estatura em metros quadrados (kg/m^2). O grau subjetivo de sonolência foi avaliado por meio da Escala de Sonolência de Epworth.

As gravações poligráficas cardiorrespiratórias noturnas foram feitas com um gravador Somté (Compumedics Inc., Abbotsford, Austrália). O fluxo aéreo nasal foi detectado por meio de cânulas nasais e um transdutor de pressão. Os distúrbios respiratórios foram analisados manualmente. As apneias foram identificadas pela cessação do fluxo aéreo nasal durante pelo menos 10 s e foram consideradas obstrutivas quando os movimentos toracoabdominais persistiram. As hipopneias foram identificadas por uma diminuição da amplitude do sinal do fluxo aéreo $\geq 30\%$ durante pelo menos 10 s e uma diminuição da $\text{SaO}_2 > 3\%$.

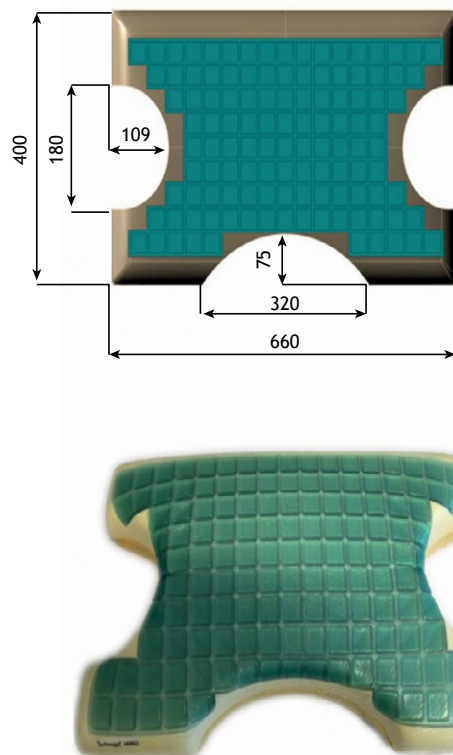


Figura 1. Características do travesseiro de gel usado no presente estudo. Todas as medidas estão expressas em mm.

O índice de eventos respiratórios foi calculado pelo número de apneias e hipopneias por hora de monitoramento. A porcentagem do tempo de sono com $\text{SaO}_2 < 90\%$ foi calculada automaticamente pelo software que acompanha o gravador Somté (Compumedics Inc.). Em conformidade com as recomendações da Academia Americana de Medicina do Sono, a AOS moderada foi caracterizada por um $\text{IAH} \geq 15$ eventos/h, ao passo que a AOS grave foi caracterizada por um $\text{IAH} > 30$ eventos/h, com predomínio de eventos obstrutivos.⁽¹⁰⁾

Após terem se adaptado a respirar durante o tratamento com CPAP, os pacientes receberam instruções a respeito de como operar o aparelho de auto-CPAP (S9; ResMed, Abingdon, Reino Unido) e foram instruídos a usá-lo em casa durante 15 noites.

Todos os pacientes foram informados do diagnóstico pela equipe médica, que, além de descrever a doença e as consequências do tratamento ineficaz, forneceu informações sobre o acompanhamento de pacientes com AOS. Em seguida, a equipe de enfermagem ajudou os pacientes a identificar a máscara mais adequada e realizou uma sessão matutina de instrução e treinamento a respeito do tratamento com CPAP. Além disso, os pacientes receberam um oxímetro para registro contínuo da SaO_2 noturna e um registrador de dados para monitorar a pressão, a temperatura e a umidade do ambiente. Os pacientes foram instruídos a dormir com o travesseiro controle durante as 5 primeiras noites e ou com o travesseiro de espuma ou com o travesseiro de gel durante as noites seguintes (da 6ª à 15ª). A ordem de uso dos dois últimos travesseiros foi aleatória; os pacientes usaram primeiro um depois o outro.

Os pacientes devolveram todos os instrumentos após a 15ª noite. Os dados registrados nos aparelhos de auto-CPAP foram baixados para que se avaliassem as pressões administradas, o IAH residual, os vazamentos de ar e a adesão ao tratamento com CPAP. Os registros da SaO_2 e das condições ambientais foram analisados. Os pacientes foram instruídos a avaliar sua experiência com cada um dos três travesseiros marcando um ponto em uma EVA que consistia em uma linha de 10 cm cujas extremidades correspondiam a insatisfação total (extremidade esquerda) e satisfação total (extremidade direita).

Análise estatística

As médias foram comparadas por meio do teste não paramétrico de Kruskal-Wallis. A regressão linear foi usada para avaliar as relações entre as variáveis. Os dados são apresentados em forma de média $\pm$ dp. Valores de $p < 0,05$ foram considerados significativos. A análise estatística foi realizada com o software JMP, versão 8.0 (SAS Institute Inc., Cary, NC, EUA).

RESULTADOS

Todos os pacientes completaram o protocolo, à exceção de um. As características dos 22 pacientes que completaram o protocolo são apresentadas na Tabela 1.

Não houve diferenças significativas entre os períodos durante os quais cada travesseiro foi usado quanto à temperatura, umidade ou pressão barométrica. No tocante aos desfechos do tratamento com auto-CPAP, os três períodos foram semelhantes quanto ao IAH residual, à pressão administrada e aos vazamentos de ar (Tabela 2). No entanto, o maior vazamento de ar ocorreu quando o único paciente que usou uma máscara oronasal dormiu com o travesseiro controle (21,6 l/min), e diminuiu significativamente com o uso do travesseiro de gel (6,0 l/min) e do travesseiro de espuma (7,2 l/min).

Não houve diferença entre os travesseiros quanto ao tempo de uso de auto-CPAP (Tabela 2), o qual não se correlacionou com a pontuação na EVA. A Figura 2 mostra a média da pontuação na EVA para cada tipo de travesseiro. O grau de satisfação com o travesseiro de gel foi significativamente maior do que com o travesseiro controle ($p = 0,022$) e o travesseiro de espuma ($p = 0,004$). Embora a pontuação na EVA relativa ao travesseiro de gel tenha se correlacionado significativamente com a sonolência diurna excessiva ($r^2 = 0,19$; $p = 0,0443$), a pontuação relativa aos demais travesseiros não o fez (Figura 3). Todos os participantes relataram um grau de satisfação > 5 com o travesseiro de gel.

DISCUSSÃO

Este é o primeiro estudo a examinar se um determinado formato de travesseiro feito de um determinado material

Tabela 1. Características da amostra e resultados das gravações poligráficas noturnas.^a

Masculino/feminino, n/n	Idade, anos	IMC, kg/m ²	IAH, n/h	TSat ₉₀ , %	Pontuação na ESE
19/3 ^b	53,3 $\pm$ 7,6	33,7 $\pm$ 6,5	47,1 $\pm$ 19,4	24,0 $\pm$ 23,6	10,3 $\pm$ 4,7

IMC: índice de massa corporal; IAH: índice de apneia-hipopneia; TSat₉₀: porcentagem de tempo de sono com $\text{SaO}_2 < 90\%$; e ESE: Escala de Sonolência de Epworth. ^aDados apresentados em forma de média $\pm$ dp, exceto onde indicado. ^bDados apresentados em forma de n.

Tabela 2. Dados baixados dos aparelhos de auto-CPAP.^a

Variável	Travesseiro controle	Travesseiro de espuma	Travesseiro de gel
IAH residual, n/h	3,7 $\pm$ 2,9	2,7 $\pm$ 1,9	2,7 $\pm$ 1,8
Pressão referente ao percentil 90, cmH ₂ O	12,3 $\pm$ 2,7	11,8 $\pm$ 2,8	12,2 $\pm$ 2,7
Vazamento de ar, l/m	10,4 $\pm$ 6,2	11,1 $\pm$ 8,5	10,8 $\pm$ 7,0
Média de tempo de uso, min/dia	395 $\pm$ 93	373 $\pm$ 74	386 $\pm$ 80

IAH: índice de apneia-hipopneia. ^aDados apresentados em forma de média $\pm$ dp.

relaciona-se com maior eficácia do tratamento com CPAP e maior adesão dos pacientes ao tratamento. O tratamento com CPAP desempenha um papel importante na melhoria do estado de saúde, no prolongamento da sobrevida⁽¹³⁾ e na melhoria da qualidade de vida em pacientes com AOS.⁽¹⁴⁾ Estudos recentes sugerem que é importante manter a CPAP até as últimas horas da noite, quando o sono *rapid eye movement* é mais abundante, já que os distúrbios respiratórios relacionados com o *rapid eye movement* são perigosos em virtude de suas consequências para a saúde.^(15,16) Portanto, são necessárias medidas destinadas a melhorar a adesão ao tratamento e sua eficácia.

Não foram encontradas diferenças entre o travesseiro de gel e o travesseiro controle quanto à eficácia do tratamento e à adesão em curto prazo ao tratamento. No entanto, o travesseiro de gel foi mais bem aceito pelos pacientes participantes.

Embora os recortes laterais no travesseiro tenham sido feitos para eliminar um dos fatores responsáveis por vazamentos de ar, eles nem reduziram os vazamentos de ar nem melhoraram os distúrbios respiratórios, além de não terem tido nenhum impacto no conforto dos pacientes. No entanto, na maioria de nossos pacientes, houve pouquíssimo vazamento de ar durante a noite e baixo IAH residual. É possível que isso tenha ocorrido em virtude das instruções minuciosas e da cuidadosa adaptação à CPAP antes do início do tratamento. Além disso, à exceção de um paciente, todos os demais participantes usaram máscara nasal, que lhes permitiu virar de lado facilmente sem aumento de vazamento de ar.

Pacientes com síndrome de AOS são geralmente capazes de alternar entre a máscara nasal e a máscara oronasal sem alterar a pressão do aparelho, embora haja diferenças individuais que podem ser clinicamente significativas. A maioria dos pacientes com síndrome de AOS prefere iniciar o tratamento com CPAP com uma máscara nasal. No entanto, em comparação com a titulação da CPAP

com máscara nasal, a titulação da CPAP com máscara oronasal é caracterizada por aumento do vazamento da máscara, aumento do distúrbio respiratório residual, aumento dos índices de despertares, diminuição do sono de ondas lentas e diminuição do tempo total de sono na noite de titulação.^(17,18) No presente estudo, o único paciente que usou CPAP por meio de uma máscara oronasal apresentou aumento do vazamento de ar ao usar o travesseiro controle; o vazamento de ar diminuiu

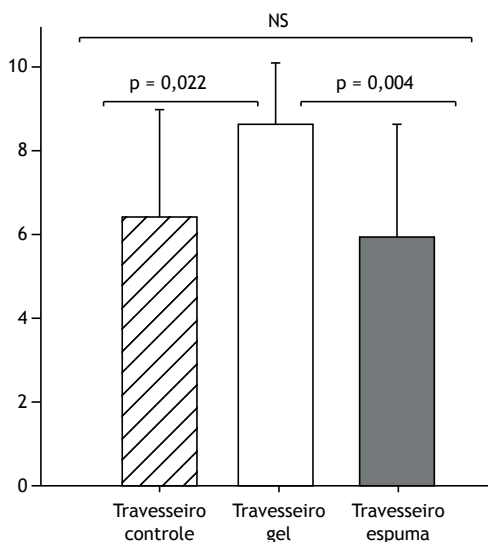


Figura 2. Grau de satisfação dos pacientes com os travesseiros testados (barras verticais), expresso pela pontuação obtida na escala visual analógica. Os dados são apresentados em forma de média ± dp. NS: não significativa.

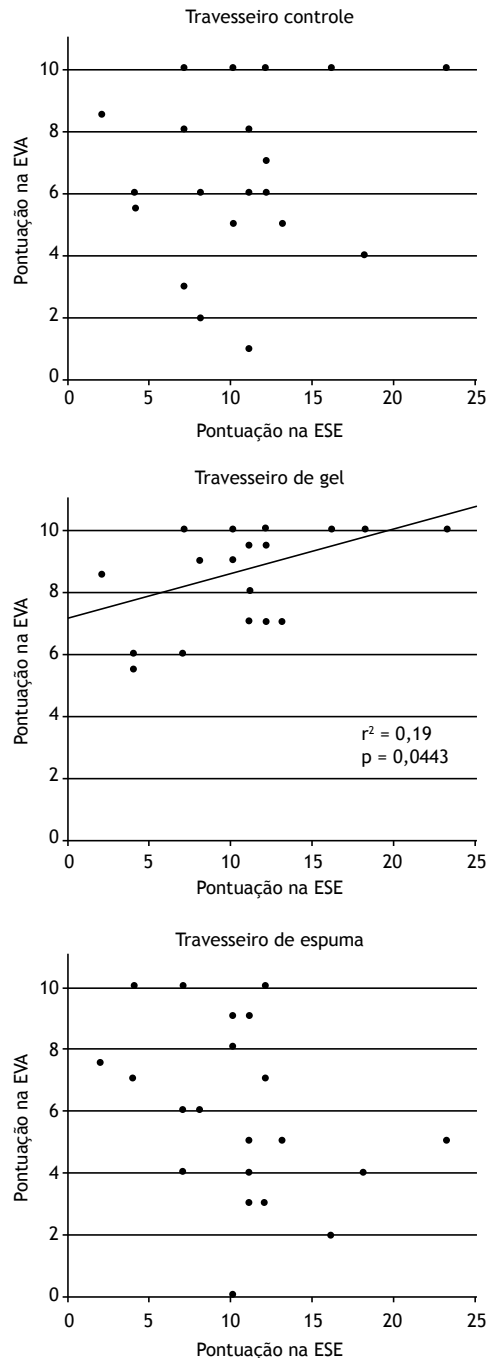


Figura 3. Regressão linear entre sonolência, expressa pela pontuação obtida na Escala de Sonolência de Epworth (ESE), e grau de satisfação dos pacientes com os travesseiros testados, expresso pela pontuação obtida na escala visual analógica (EVA).

consideravelmente com o uso do travesseiro de espuma e do travesseiro de gel. Portanto, é possível que travesseiros com formato especial sejam indicados para pacientes que recebam tratamento com CPAP por meio de uma máscara oronasal. Estudos com uma amostra adequada de pacientes tratados com CPAP por meio de máscara oronasal são necessários para testar essa hipótese.

Embora não tenha alterado a eficácia do tratamento com CPAP no presente estudo, o travesseiro de gel melhorou o conforto do sono, particularmente nos pacientes mais sonolentos. No entanto, o tempo de uso de CPAP tendeu a ser o mesmo, independentemente do tipo de travesseiro. Porém, cada travesseiro foi testado durante apenas 5 noites. Em longo prazo, o maior conforto pode resultar em maior tempo de sono e uso prolongado de CPAP. Com efeito, muitos pacientes com AOS dizem que removem a máscara de CPAP se acordam no meio da noite. Um maior grau de conforto durante a noite pode melhorar a continuidade do sono e a adesão ao tratamento em longo prazo. Não está claro por que os pacientes mais sonolentos no presente estudo foram os que mais gostaram do travesseiro de gel. Em pacientes com AOS, os mais sonolentos são aqueles que têm a pior qualidade de vida e que correm o maior risco de acidentes e consequências para a saúde, tais como hipertensão sistêmica.⁽¹⁹⁾ Com base em nossos achados, acreditamos que os pacientes com AOS mais sonolentos, nos quais a AOS é tipicamente mais grave, deveriam ser aconselhados a usar travesseiros de gel durante o tratamento com CPAP, na tentativa de melhorar a adesão ao tratamento.

Uma limitação do presente estudo é que apenas um participante usou máscara oronasal durante o tratamento com CPAP. Embora os dados relativos a esse paciente sugiram que travesseiros com recortes laterais tenham um papel benéfico no tratamento com CPAP, são necessários mais estudos. Outra limitação é que nos baseamos em dados baixados de aparelhos de auto-CPAP para avaliar a eficácia do tratamento. Dados desse tipo não podem ser reproduzidos de maneira exata por meio de avaliação direta; no entanto, segundo a *American Thoracic Society*, eles podem refletir os resultados da avaliação direta, particularmente quando indicam desfechos de tratamento muito bons ou muito ruins,⁽²⁰⁾ como foi o caso em nossos pacientes.

Em suma, em pacientes tratados com CPAP, a maioria dos quais usou máscara nasal, o uso de um travesseiro de gel criado para acomodar a máscara de CPAP não melhorou a eficácia do tratamento. No entanto, os pacientes preferiram o travesseiro de gel aos demais travesseiros testados, particularmente os mais sonolentos de nosso grupo de pacientes com AOS. Nossos dados não nos permitem tirar conclusões a esse respeito. Mais estudos são necessários para testar essa hipótese e determinar os benefícios em longo prazo de diferentes tipos de travesseiros.

AGRADECIMENTOS

Os autores gostariam de agradecer ao Sr. Giovanni Sciortino e ao Sr. Fabio Artisi o apoio técnico.

REFERÊNCIAS

1. Crawford-Achour E, Dauphinet V, Martin MS, Tardy M, Gonthier R, Barthelemy JC, et al. Protective Effect of Long-Term CPAP Therapy on Cognitive Performance in Elderly Patients with Severe OSA: The PROOF Study. *J Clin Sleep Med*. 2015;11(5):519-24. <http://dx.doi.org/10.5664/jcsm.4694>
2. Torres G, Sánchez-de-la-Torre M, Barbé F. Relationship Between OSA and Hypertension. *Chest*. 2015;148(3):824-32. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.15-0136>
3. Van Deun D, Verhaert V, Willemen T, Wuyts J, Verbraecken J, Exadaktylos V, et al. Biomechanics-based active control of bedding support properties and its influence on sleep. *Work*. 2012; 41 Suppl 1:1274-80.
4. Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol*. 2013;177(9):1006-14. <http://dx.doi.org/10.1093/aje/kws342>
5. Flemons WW. Clinical practice. Obstructive sleep apnea. *N Engl J Med*. 2002;347(7):498-504. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMc012849>
6. Stansbury RC, Strollo PJ. Clinical manifestations of sleep apnea. *J Thorac Dis*. 2015;7(9):E298-310.
7. Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ Jr, Friedman N, Malhotra A, Patil SP, et al. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med*. 2009;5(3):263-76.
8. Weaver TE, Maislin G, Dinges DF, Bloxham T, George CF, Greenberg H, et al. Relationship between hours of CPAP use and achieving normal levels of sleepiness and daily functioning. *Sleep*. 2007;30(6):711-9.
9. Wohlgenuth WK, Chirinos DA, Domingo S, Wallace DM. Attempters, adherers, and non-adherers: latent profile analysis of CPAP use with correlates. *Sleep Med*. 2015;16(3):336-42. <http://dx.doi.org/10.1016/j.sleep.2014.08.013>
10. Kadyan A, Asghar J, Dowson L, Sandramouli S. Ocular findings in sleep apnoea patients using continuous positive airway pressure. *Eye (Lond)*. 2010;24(5):843-50. <http://dx.doi.org/10.1038/eye.2009.212>
11. Collier D, Stanley D, Parthasarathy S. Effect of air leak on the performance of auto-PAP devices: a bench study. *Sleep Breath*. 2005;9(4):167-75. <http://dx.doi.org/10.1007/s11325-005-0032-z>
12. Heidinger F. Report of ergonomic functional testing of the microclimatic properties (temperature) of the Pillow DELUXE CO-MOLD H14. Warrgau: Ergonomie Institut München; 2014.
13. Young T, Finn L, Peppard PE, Szklo-Coxe M, Austin D, Nieto FJ, et al. Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin sleep cohort. *Sleep*. 2008;31(8):1071-8.
14. D'Ambrosio C, Bowman T, Mohsenin V. Quality of life in patients with obstructive sleep apnea: effect of nasal continuous positive airway pressure—a prospective study. *Chest*. 1999;115(1):123-9. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.115.1.123>
15. Grimaldi D, Beccuti G, Touma C, Van Cauter E, Mokhlesi. Association of obstructive sleep apnea in rapid eye movement sleep with reduced glycemic control in type 2 diabetes: therapeutic implications. *Diabetes Care*. 2014;37(2):355-63. <http://dx.doi.org/10.2337/dc13-0933>
16. Mokhlesi B, Finn LA, Hagen EW, Young T, Hla KM, Cauter EV, et al. Obstructive sleep apnea during REM sleep and hypertension. Results of the Wisconsin Sleep Cohort. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;190(10):1158-67. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201406-1136OC>
17. Bettinzioli M, Taranto-Montemurro L, Messineo L, Corda L, Redolfi S, Ferlita M, et al. Oronasal masks require higher levels of positive airway pressure than nasal masks to treat obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*. 2014;18(4):845-9. <http://dx.doi.org/10.1007/s11325-014-0954-4>
18. Teo M, Amis T, Lee S, Falland K, Lambert S, Wheatley J. Equivalence of nasal and oronasal masks during initial CPAP titration for obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep*. 2011;34(7):951-5. <http://dx.doi.org/10.5665/sleep.1134>
19. Bratton DJ, Stradling JR, Barbé F, Kohler M. Effect of CPAP on blood pressure in patients with minimally symptomatic obstructive sleep apnoea: a meta-analysis using individual patient data from four randomised controlled trials. *Thorax*. 2014;69(12):1128-35. <http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2013-204993>
20. Schwab RJ, Badr SM, Epstein LJ, Gay PC, Gozal D, Kohler M, et al. An official American Thoracic Society statement: continuous positive airway pressure adherence tracking systems. The optimal monitoring strategies and outcome measures in adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(5):613-20. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201307-1282ST>



Efeitos do indacaterol versus tiotrópio na tolerância ao exercício em pacientes com DPOC moderada: estudo cruzado randomizado piloto

Danilo Cortozi Berton¹, Álvaro Huber dos Santos², Ivo Bohn Jr.²,
Rodrigo Quevedo de Lima², Vanderléia Breda², Paulo José Zimmermann Teixeira^{2,3,4}

1. Programa de Pós-Graduação em Pneumologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS – Porto Alegre (RS) Brasil.
2. Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – UFCSPA – Porto Alegre (RS) Brasil.
3. Universidade Feevale, Novo Hamburgo (RS) Brasil.
4. Pavilhão Pereira Filho, Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.

Recebido: 6 janeiro 2016.

Aprovado: 31 maio 2016.

Trabalho realizado no Pavilhão Pereira Filho, Santa Casa de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.

RESUMO

Objetivo: Comparar um β_2 -agonista de longa duração administrado uma vez por dia (indacaterol 150 μ g) a um anticolinérgico de longa duração administrado uma vez por dia (tiotrópio 5 μ g) quanto a seus efeitos na resistência ao exercício (limite de tolerância, Tlim) em pacientes com DPOC moderada. Os desfechos secundários foram seus efeitos na hiperinsuflação pulmonar, na dispneia causada pelo exercício e na dispneia na vida diária. **Métodos:** Estudo piloto randomizado cruzado e simples cego com 20 pacientes (média de idade: 60,9 $\pm$ 10,0 anos; média do VEF₁: 69 $\pm$ 7% do previsto). Parâmetros espirométricos, pontuação no *Transition Dyspnea Index*, Tlim e dispneia aos esforços foram comparados após três semanas de cada tratamento (com uma semana de intervalo entre os tratamentos). **Resultados:** Dezenove pacientes completaram o estudo — um foi excluído por causa de exacerbação da DPOC. A melhora no Tlim tendeu a ser maior com tiotrópio do que com indacaterol (96 $\pm$ 163 s vs. 8 $\pm$ 82 s; p = 0,06). Em comparação com os valores basais, o Tlim melhorou significativamente com tiotrópio (aumentando de 396 $\pm$ 319 s para 493 $\pm$ 347 s; p = 0,010), mas não com indacaterol (aumentando de 393 $\pm$ 246 para 401 $\pm$ 254 s; p = 0,678). Não houve diferença entre os tratamentos quanto à melhora na pontuação na escala de dispneia de Borg e na insuflação pulmonar no “isotempo” e no pico do exercício. Também não houve diferenças significativas entre os tratamentos quanto à pontuação no *Transition Dyspnea Index* (1,5 $\pm$ 2,1 vs. 0,9 $\pm$ 2,3; p = 0,39). **Conclusões:** Em pacientes com DPOC moderada, o tiotrópio tende a melhorar o Tlim em comparação com o indacaterol. Não houve diferenças significativas entre os tratamentos quanto a seus efeitos na insuflação pulmonar, na dispneia durante o exercício e na dispneia na vida diária. São necessários mais estudos, com um número maior de pacientes, para confirmar nossos achados e explorar explicações mecanicistas. (ClinicalTrials.gov identifier: NCT01693003 [http://www.clinicaltrials.gov/])

Descritores: Doença pulmonar obstrutiva crônica; Exercício; Broncodilatadores.

INTRODUÇÃO

Demonstrou-se repetidas vezes que os broncodilatadores resultam em melhorias em longo prazo de desfechos clínicos (sintomas, capacidade de exercício e limitação do fluxo aéreo), além de serem atualmente considerados a base do tratamento da DPOC.⁽¹⁾ De acordo com diretrizes atuais, deve-se prescrever um broncodilatador de curta duração para todos os pacientes sintomáticos com DPOC para que seja usado conforme necessário. Um broncodilatador de longa duração deve ser adicionado e usado regularmente se os sintomas não forem adequadamente controlados com o uso do broncodilatador de curta duração ou se houver maior risco de desfechos ruins, tais como exacerbações frequentes e doença mais grave.^(1,2)

Até recentemente, era preferível usar um *long-acting anticholinergic* (LAMA, anticolinérgico de longa duração) a usar um *long-acting β_2 agonist* (LABA, β_2 -agonista de longa duração) porque a maioria dos efeitos dos LAMAs administrados uma vez por dia era aparentemente superior aos efeitos dos LABAs administrados duas vezes por

dia.⁽³⁻⁸⁾ O advento dos LABAs administrados uma vez por dia (ultra-LABAs) mudou isso; estudos comparando LAMAs administrados uma vez por dia a LABAs administrados uma vez por dia demonstraram os benefícios clínicos destes últimos.^(9,10) No entanto, nenhum estudo comparou LABAs administrados uma vez por dia a LAMAs administrados uma vez por dia quanto a desfechos clínicos durante o exercício, incluindo tolerância ao exercício, dispneia e hiperinsuflação dinâmica. Portanto, realizamos um estudo piloto cujo objetivo foi comparar um LABA administrado uma vez por dia (o indacaterol) a um LAMA administrado uma vez por dia (o tiotrópio) quanto a seus efeitos na tolerância ao exercício em pacientes com DPOC moderada. O indacaterol e o tiotrópio também foram comparados quanto a seus efeitos na hiperinsuflação pulmonar, na dispneia causada pelo exercício e na dispneia na vida diária.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo piloto randomizado cruzado fase IV, de dois períodos, controlado com placebo e simples

Endereço para correspondência:

Paulo José Zimmermann Teixeira. Pavilhão Pereira Filho, Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, UFCSPA, Avenida Independência, 155, CEP 93510-250, Porto Alegre, RS, Brasil.

Tel.: 55 51 3346-9513. Fax: 55 51 3346-9513. E-mail: paulozt@ufcspa.edu.br

Apoio financeiro: Este estudo recebeu apoio financeiro da Novartis.

cego (isto é, com mascaramento simples cego dos avaliadores dos desfechos), realizado em um único centro especializado em cuidados respiratórios.⁽¹¹⁾ O protocolo do estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da instituição.

Os pacientes foram aleatoriamente divididos em dois grupos: 1) três semanas de tratamento com 150 µg de indacaterol inalatório (Onbrize® Breezhaler®; Novartis, Basileia, Suíça) em cápsulas administradas por meio de um inalador de pó (IPo) e, em seguida, mais três semanas de tratamento com 5 µg de tiotrópio inalatório (Spiriva® Respimat®; Boehringer Ingelheim, Ingelheim, Alemanha) administrado por meio de um inalador de névoa suave (INS), com um intervalo de uma semana entre os dois períodos de tratamento; 2) três semanas de tratamento com 5 µg de tiotrópio inalatório (Spiriva® Respimat®; Boehringer Ingelheim) administrado por meio de um INS e, em seguida, mais três semanas de tratamento com 150 µg de indacaterol inalatório (Onbrize® Breezhaler®; Novartis) em cápsulas administradas por meio de um IPo, com um intervalo de uma semana entre os dois períodos de tratamento (Figura 1). Após uma visita de avaliação (no sétimo dia), todos os broncodilatadores de longa duração foram suspensos. Os pacientes foram autorizados a usar broncodilatadores de curta duração, sendo instruídos a usar dois jatos a cada 4 h como medicação de resgate. Também foram autorizados a usar corticosteroides inalatórios, contanto que a dose, o horário e a formulação permanecessem inalterados.

Na visita inicial, os pacientes foram submetidos a avaliação clínica, teste de função pulmonar e teste de exercício cardiopulmonar (TECP) incremental limitado por sintomas. Nas visitas de 1 a 4, os pacientes foram submetidos a TECP em velocidade constante até o limite de tolerância (Tlim), com ~80% da carga máxima atingida durante o TECP incremental. A falta de ar causada pela atividade física foi avaliada antes do tratamento por meio do *Baseline Dyspnea Index*

(BDI), e as mudanças na falta de ar diária foram avaliadas por meio do *Transition Dyspnea Index* (TDI),⁽¹²⁾ sendo registradas no fim de cada período de tratamento (Figura 1).

Pacientes

Foram incluídos pacientes com DPOC estável (VEF_1 /CVF < 0,7 e $50\% < VEF_1$ pós-broncodilatador < 80% do previsto) e longa história de tabagismo (> 20 anos-maço). Os critérios de exclusão foram os seguintes: doença cardiovascular ou neuromuscular que pudesse afetar a tolerância ao exercício; exacerbação recente (no último mês); oxigenoterapia de longa duração ou $SAO_2 < 90\%$ em repouso e tratamento com corticosteroides orais.

Procedimentos

Todos os testes espirométricos foram realizados com um pneumotacógrafo calibrado (Vmax29®; SensorMedics, Yorba Linda, CA, EUA). As variáveis espirométricas foram medidas na visita inicial (antes e 20 min depois da inalação de 400 µg de salbutamol por meio de um inalador pressurizado); nas visitas 1 e 3 (após uma semana sem broncodilatador de longa duração e antes do TECP) e nas visitas 2 e 4 (2 h após a administração dos medicamentos do estudo e antes do TECP). Um pletismógrafo corporal de volume constante (Vmax Autobox®; SensorMedics) foi usado para medir o VR, a capacidade residual funcional e a CPT. A DLCO foi medida pelo método da respiração única por meio de um sistema Vmax (SensorMedics). Todos os testes de função pulmonar foram realizados de acordo com as normas internacionais.⁽¹³⁻¹⁵⁾ As variáveis obtidas foram expressas em forma de valores absolutos e porcentagem do previsto.⁽¹⁶⁻¹⁸⁾

Todos os testes de exercício foram realizados em uma bicicleta ergométrica com freios eletromagnéticos (Corival; Lode, Groningen, Holanda), com um sistema computadorizado de TECP respiração a respiração

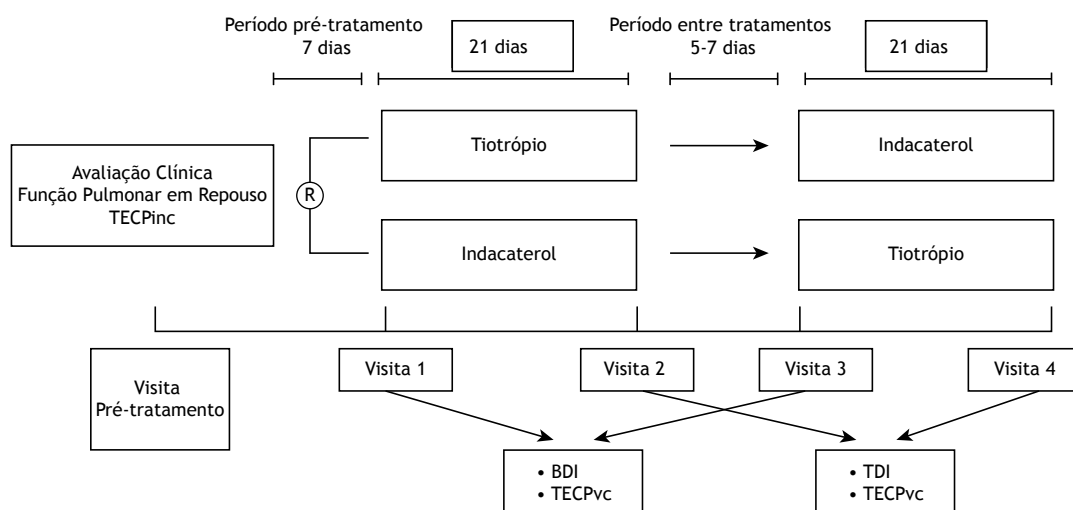


Figura 1. Fluxograma do desenho do estudo. TECPinc: teste de exercício cardiopulmonar incremental; TECPvc: teste de exercício cardiopulmonar em velocidade constante; BDI: *Baseline Dyspnea Index*; e TDI: *Transition Dyspnea Index*.

(Vmax29®; SensorMedics). A FC foi determinada a partir do intervalo R-R de um eletrocardiograma de 12 derivações, e a SaO_2 foi medida por meio de oximetria de pulso. Todas as variáveis do TECP foram apresentadas em forma de médias de 20 s. Os participantes classificaram sua falta de ar e esforço dos membros inferiores a cada 2 min por meio da escala de 0-10 de Borg.⁽¹⁹⁾ Durante o TECP incremental, a carga de trabalho foi aumentada a cada 1 min a partir de 2 min de pedaladas sem carga a 5-10 W/min até o Tlim. Os aumentos de carga incremental foram maiores nos pacientes com $\text{VEF}_1 > 1$ l. O TECP em velocidade constante foi realizado com pedaladas sem carga durante 2 min a 60 ± 5 rpm e, logo em seguida, pedaladas com carga de $\sim 80\%$ da carga máxima atingida durante o TECP incremental. Partido do pressuposto de que a CPT em repouso permanece constante durante o exercício, consideramos que as mudanças na capacidade inspiratória (CI) refletiam mudanças no volume pulmonar expiratório final, isto é, volume pulmonar expiratório final = CPT – CI.⁽²⁰⁾ As manobras de CI foram realizadas a cada 2 min. As respostas ao exercício foram comparadas no pico do exercício e no “isotempo”, isto é, o maior tempo de exercício comum a todos os TECP em velocidade constante realizados por um determinado indivíduo.

O BDI e o TDI foram usados para medir a dispneia na vida diária, e ambos têm três domínios: 1) prejuízo funcional, que determina o impacto da falta de ar na capacidade de realizar atividades; 2) magnitude da tarefa, que determina o tipo de tarefa que causa falta de ar e 3) magnitude do esforço, que estabelece o grau de esforço que resulta em falta de ar. Os pontos atribuídos a cada domínio do BDI variam de 0 (prejuízo muito grave) a 4 (nenhum prejuízo) e são somados para que se determine a pontuação total, que varia de 0 a 12. Os pontos atribuídos a cada domínio do TDI variam de –3 (grande deterioração) a +3 (grande melhora). A soma de todos os domínios produz a pontuação total, que varia de –9 a +9.⁽¹²⁾ A diferença clinicamente importante mínima para a pontuação obtida no TDI é 1.⁽²¹⁾

Segurança

As avaliações de segurança incluíram eventos adversos e eventos adversos graves no fim de cada período de tratamento. A correção do intervalo QT pela FC foi realizada por meio da correção de Bazett.

Análise estatística

Os dados são apresentados em forma de média $\pm$ dp ou mediana (variação), exceto onde indicado. Equações de estimação generalizadas foram usadas para determinar se houve diferenças significativas entre os tratamentos em diferentes visitas e momentos. Testes t pareados foram usados para comparar os pontos obtidos no TDI depois de cada tratamento e calcular o tamanho da amostra necessário para detectar uma diferença significativa ($p < 0,05$) entre os tratamentos no tocante à melhora na tolerância ao exercício (com

erro tipo II de 20%). O teste do qui-quadrado foi usado para comparar os dados categóricos. As diferenças foram consideradas significativas se $p < 0,05$.

RESULTADOS

Dos 69 pacientes que foram avaliados, 20 foram randomizados. Dos 20, 19 (95%) completaram o estudo. Um paciente (do grupo de pacientes selecionados para receber indacaterol primeiro) foi excluído por cauda de exacerbação da DPOC (durante o tratamento com indacaterol).

As características demográficas, antropométricas e clínicas basais dos pacientes estudados estão descritas na Tabela 1. A Figura 2 apresenta o fluxograma *Consolidated Standards of Reporting Trials* (CONSORT) do estudo.

Efeitos nas variáveis espirométricas e na dispneia na vida diária

Depois de três semanas de tratamento, o VEF_1 melhorou significativamente em ambos os grupos (Tabela 2). No entanto, além de ter resultado em maior melhora no VEF_1 , o indacaterol melhorou significativamente a CVF em comparação com o tiotrópio. Não houve diferenças significativas entre o indacaterol e o tiotrópio quanto à pontuação no TDI ($1,5 \pm 2,1$ vs. $0,9 \pm 2,3$; $p = 0,39$) ou à proporção de pacientes nos quais a pontuação no TDI foi ≥ 1 (58% vs. 37%; $p = 0,19$).

Efeitos na resposta ao exercício

A melhora no Tlim em comparação com os valores basais (o desfecho primário do estudo) tendeu a ser maior com o tiotrópio do que com o indacaterol (96 ± 163 s vs. 8 ± 82 s; $p = 0,06$; Figura 3). Além disso, o Tlim melhorou significativamente após o uso de tiotrópio (aumentando de 396 ± 319 s para 493 ± 347 s; $p = 0,010$), mas não após o uso de indacaterol (aumentando de 393 ± 246 s para 401 ± 254 s; $p = 0,678$). Estimou-se que seria necessária uma amostra de 28 indivíduos para detectar uma diferença significativa entre os dois tratamentos quanto à tolerância ao exercício.

Não houve diferenças entre os dois tratamentos no tocante à magnitude da melhora na pontuação obtida na escala de dispneia de Borg (tanto no isotempo como no pico do exercício) ou na hiperinsuflação pulmonar, estimada a partir de medições seriadas da CI (em repouso, no isotempo e no pico do exercício). A hiperinsuflação pulmonar melhorou significativamente com o uso dos broncodilatadores ($2,00 \pm 0,33$ l vs. $2,09 \pm 0,31$ l; $p = 0,03$) em todos os momentos analisados (isto é, em repouso, no isotempo e no pico do exercício). O mesmo ocorreu com a dispneia causada pelo exercício ($p = 0,067$).

Segurança

A incidência global de eventos adversos foi exatamente a mesma em ambos os grupos de tratamento (isto

é, 58%); a maioria dos eventos foi leve. Durante o estudo, não foram relatados eventos adversos graves (hospitalização ou morte). Não houve diferença entre o indacaterol e o tiotropio quanto a seus efeitos no intervalo QT corrigido em repouso (445 ± 48 ms vs.

439 ± 47 ms; $p > 0,05$); os valores pós-broncodilatador não foram diferentes dos valores basais (456 ± 34 ms).

DISCUSSÃO

Este foi um estudo piloto cujo objetivo foi coletar dados preliminares sobre os efeitos comparativos do indacaterol 150 µg (a dose mais baixa disponível na maioria dos países) e do tiotropio 5 µg na tolerância ao exercício em pacientes com DPOC moderada. Estudos anteriores^(22,23) demonstraram que, em comparação com placebo, o indacaterol 300 µg resulta em melhora significativa na tolerância ao exercício e na hiperinsuflação pulmonar em repouso e durante o exercício em pacientes com DPOC de moderada a grave. Surpreendentemente, o presente estudo mostrou que uma dose mais baixa de indacaterol (150 µg) em um subgrupo de pacientes com doença menos grave não aumentou a tolerância ao exercício em comparação com os valores basais. Por outro lado, o tiotropio 5 µg melhorou significativamente a tolerância ao exercício em comparação com os valores basais, um achado que está de acordo com os de estudos anteriores em que foram usados uma dose e um sistema de liberação diferentes (isto é, 18 µg de tiotropio administrado por meio de um IPo).⁽²⁴⁻²⁷⁾

No presente estudo, ambos os medicamentos resultaram em melhora significativa na hiperinsuflação pulmonar e na dispneia causada pelo exercício, conforme se relatou anteriormente a respeito do tiotropio (18 µg administrados por meio de um IPo)^(12,19-21) e do indacaterol (300 µg),^(17,18) sem diferença significativa entre os dois tratamentos. No entanto, é possível que nossa amostra não tenha sido grande o suficiente para detectar efeitos individuais dos medicamentos nas variáveis supracitadas ou diferenças entre os dois tratamentos.

Embora ambos os tratamentos tenham melhorado o VEF₁ em comparação com os valores basais, a magnitude da mudança foi maior com o indacaterol. Achados semelhantes foram descritos anteriormente.^(10,28) No tocante aos desfechos clínicos, é mais provável que se alcance uma melhora clinicamente relevante na pontuação total no TDI e no *Saint George's Respiratory Questionnaire* com o indacaterol 150 µg do que com o tiotropio 18 µg em pacientes com DPOC de moderada a grave.⁽²⁹⁾ No entanto, o tiotropio proporciona maior proteção contra as exacerbações.⁽³⁰⁾ No presente estudo, a melhora no VEF₁ foi maior com o indacaterol do que com o tiotropio (Tabela 2). No entanto, o indacaterol não melhorou a tolerância ao exercício, provavelmente porque restrições impostas à expansão do volume corrente pela hiperinsuflação pulmonar constituem o principal mecanismo relacionado com a dispneia e a capacidade de exercício, independentemente da magnitude da obstrução ao fluxo aéreo.^(20,26,31) Não obstante, é provável que nossa amostra não tenha sido grande o suficiente para detectar diferenças entre os dois tratamentos no tocante a essa variável fisiológica. Portanto, outros mecanismos para explicar a melhora na tolerância ao

Tabela 1. Características basais dos pacientes estudados (N = 19).^a

Variável	Resultado
Demografia e antropometria	
Idade, anos	60,9 ± 10,0
Masculino/feminino, n/n	9/10
IMC, kg/m ²	24,8 ± 3,5
Carga tabágica, anos-maço ^b	45 (6-108)
Função pulmonar	
Espirometria pré-BD	
VEF ₁ , l	1,86 ± 0,62
VEF ₁ , % do previsto	67,4 ± 8,6
CVF, l	3,26 ± 0,83
CVF, % do previsto	94,1 ± 10
VEF ₁ /CVF	57 ± 8
Espirometria pós-BD	
VEF ₁ , l	1,89 ± 0,58
VEF ₁ , % do previsto	68,7 ± 7,4
CVF, l	3,27 ± 0,8
CVF, % do previsto	94,6 ± 11,2
VEF ₁ /CVF	58 ± 8
Pletismografia	
CI, l	2,15 ± 0,9
CI, % do previsto	66,3 ± 20,5
CPT, l	5,67 ± 1,4
CPT, % do previsto	109,1 ± 12,7
CI/CPT	0,37 ± 0,1
VR, l	2,36 ± 0,73
VR, % do previsto	122,5 ± 33,6
DLCO, mmol/min/kPa	4,4 ± 1,4
DLCO, % do previsto	67,4 ± 18,3
Sintomas	
Pontuação na escala mMRC	2,3 ± 1,1
Pontuação no BDI	8,4 ± 2,4
Pico do TECP incremental	
VO ₂ , ml/min	1,083 ± 349
VO ₂ , % do previsto	74,7 ± 16,6
V _E , l	42,4 ± 14,9
V _E /VVM	0,69 ± 0,17
SaO ₂ , %	96 ± 2
FC, % do previsto	79 ± 12
VO ₂ /FC, ml/min/bpm	8,45 ± 2,12
Escala de Borg, pontuação relativa à dispneia ^b	4 (0,5-10)
Escala de Borg, pontuação relativa ao esforço dos membros inferiores ^b	7 (1-10)

^aValores expressos em forma de média ± dp, exceto onde indicado. ^bValores expressos em forma de mediana (variação). BD: broncodilatador; CI: capacidade inspiratória; mMRC: modificada do *Medical Research Council*; BDI: *Baseline Dyspnea Index*; TECP: teste de exercício cardiopulmonar; VO₂: consumo de oxigênio; V_E: ventilação minuto; e VVM: ventilação voluntária máxima.

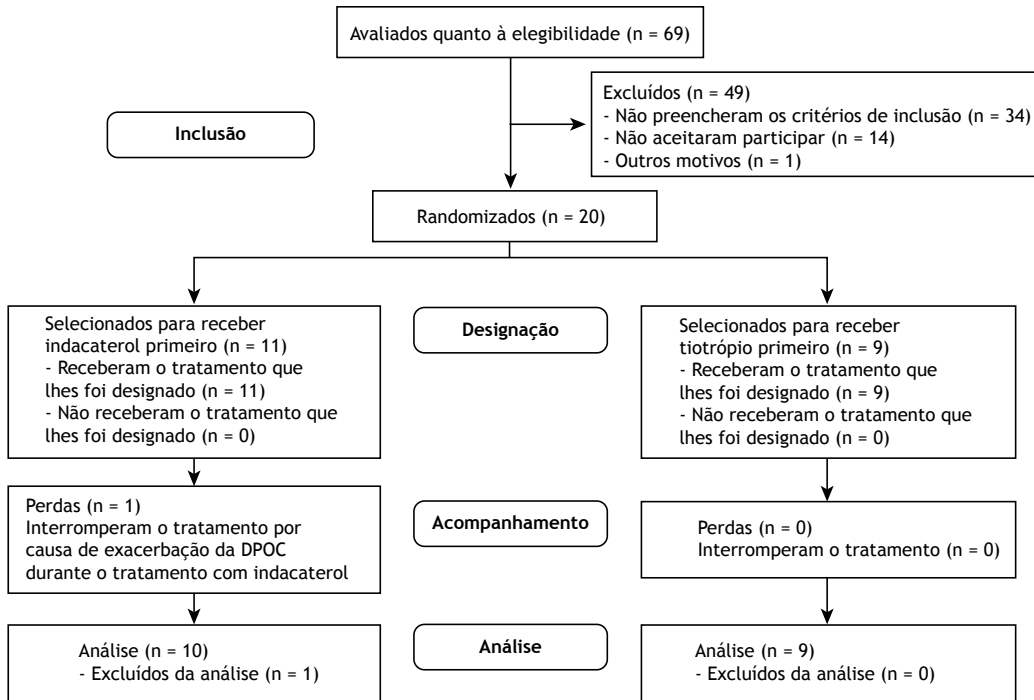


Figura 2. Fluxograma *Consolidated Standards of Reporting Trials* (CONSORT) do estudo.

Tabela 2. Parâmetros de função pulmonar antes e depois de três semanas de tratamento com indacaterol ou tiotrópio.^a

Variável	Indacaterol		Dif.	Tiotrópio		Dif.
	Pré-tratamento	Pós-tratamento		Pré-tratamento	Pós-tratamento	
VEF ₁ , l	1,62 ± 0,12	1,82 ± 0,12*	0,20	1,69 ± 0,13	1,79 ± 0,14*	0,10
VEF ₁ , % do previsto	56 ± 2	63 ± 2*	7 [†]	58 ± 2	61 ± 2	3
CVF, l	2,94 ± 0,2	3,15 ± 0,17*	0,21 [†]	3,06 ± 0,19	3,12 ± 0,2	0,06
CVF, % do previsto	80 ± 2	87 ± 2*	7 [†]	84 ± 2	86 ± 2	2
VEF ₁ /CVF, %	55,5 ± 2,0	57,6 ± 1,6*	2,1	55,0 ± 1,9	56,9 ± 1,9*	1,9

^aDados apresentados em forma de média ± ep. BD: broncodilatador; e Dif.: diferença entre as médias dos valores pós e pré-tratamento. *p < 0,05 pré-tratamento vs. pós-tratamento. [†]p < 0,05 comparação das mudanças com o tratamento.

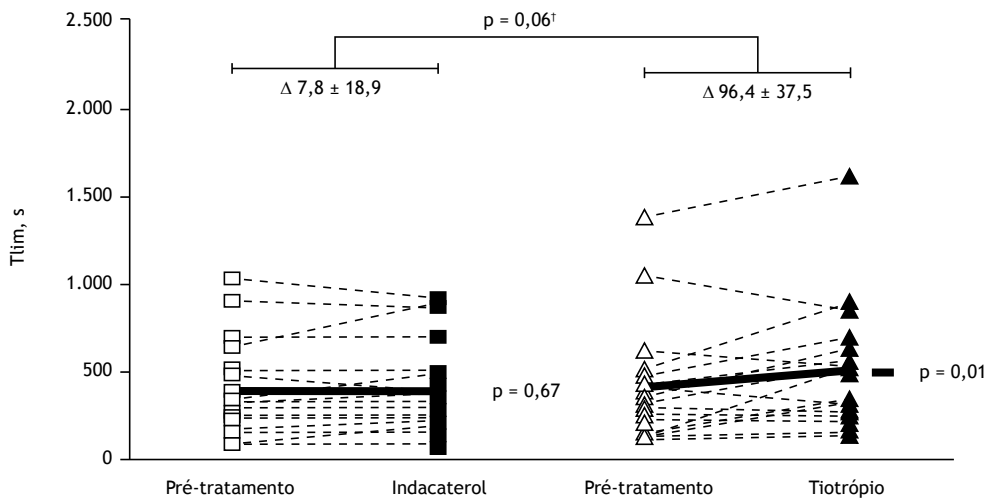


Figura 3. Valores individuais (linhas tracejadas) e médias (linhas contínuas) das mudanças no limite de tolerância (Tlim) basal durante o teste de exercício cardiopulmonar em velocidade constante após três semanas de tratamento com indacaterol (quadrados) ou tiotrópio (triângulos). *p < 0,05 relativamente aos valores basais. [†]p = 0,06 para a diferença entre os tratamentos.

exercício após o tratamento com tiotrópio devem ser considerados e investigados a fundo.⁽³²⁾ Por exemplo, não se pode descartar a possibilidade de que a maioria dos pacientes aleatoriamente incluídos em nossa pequena amostra fosse mais propensa a se beneficiar de uma classe farmacológica específica de broncodilatadores. Polimorfismos de receptores β_2 -adrenérgicos podem resultar em diferenças nas respostas farmacológicas aos broncodilatadores.^(33,34) São, portanto, necessários mais estudos, com mais pacientes. Se nossos achados forem confirmados, serão necessários estudos com poder adequado para investigar aspectos fisiológicos e mecanicistas moleculares.

O presente estudo tem limitações metodológicas que devem ser apontadas. Em primeiro lugar, como se trata de um estudo exploratório com um pequeno número de pacientes, os resultados devem ser interpretados com cautela. É possível que nossa amostra não tenha sido grande o suficiente para detectar diferenças em desfechos importantes, tais como dispneia e hiperinsuflação pulmonar, e nossos principais achados devem ser confirmados em estudos com um número maior de pacientes. Em segundo lugar, como o presente estudo envolveu apenas pacientes com DPOC moderada, os resultados não devem ser generalizados para pacientes com DPOC leve ou grave. Finalmente, foi usada uma dose baixa de indacaterol e uma dose completa de tiotrópio administrada por meio de um INS. A dose de indacaterol usada no presente estudo (isto é, 150 µg) não melhorou a tolerância ao exercício como o fez a

dose usada em outros estudos (isto é, 300 µg).^(22,23) De fato, já se demonstrou que o indacaterol é mais benéfico para a função pulmonar em repouso em doses mais elevadas (> 200 µg) do que em doses mais baixas (de 50 µg e 100 µg); no entanto, em comparação com placebo, mesmo doses mais baixas do medicamento resultam em melhoria significativa.⁽²⁸⁾ Por outro lado, demonstrou-se que 5 µg de tiotrópio administrado por meio de um INS e 18 µg do mesmo medicamento administrado por meio de um IPo são comparáveis no que tange a seus efeitos na função pulmonar^(35,36) e em desfechos clínicos (uso de medicação de resgate, óbito e taxa de exacerbação).⁽³⁰⁾ Como as doses de indacaterol aprovadas para uso em diferentes países variam de 75 µg a 300 µg e a única dose de tiotrópio administrado por INS aprovada para uso em pacientes com DPOC é de 5 µg, procuramos comparar doses que são mais comumente usadas na prática clínica.

Em suma, o tratamento com uma dose diária de 5 µg de tiotrópio resultou em melhora significativa na tolerância ao exercício em pacientes com DPOC moderada, ao passo que o tratamento com uma dose diária de 150 µg de indacaterol não. Não foram observadas diferenças significativas entre os dois tratamentos quanto a seus efeitos na hiperinsuflação pulmonar, na dispneia causada pelo exercício e na dispneia na vida diária. Mais estudos, com um número maior de pacientes, são necessários para confirmar nossos achados e explorar explicações mecanicistas.

REFERÊNCIAS

- Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(4):347-65. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201204-0596PP>
- Montes de Oca M, López Varela MV, Acuña A, Schiavi E, Rey MA, Jardim J, et al. ALAT-2014 Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Clinical Practice Guidelines: questions and answers. *Arch Bronconeumol*. 2015;51(8):403-16. <http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2014.11.017>
- Donohue JF, van Noord JA, Bateman ED, Langley SJ, Lee A, Witek TJ Jr, et al. A 6-month, placebo-controlled study comparing lung function and health status changes in COPD patients treated with tiotropium or salmeterol. *Chest*. 2002;122(1):47-55. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.122.1.47>
- Brusasco V, Hodder R, Miravittles M, Korducki L, Towse L, Kesten S. Health outcomes following treatment for six months with once daily tiotropium compared with twice daily salmeterol in patients with COPD. *Thorax*. 2003;58(5):399-404. Erratum in: *Thorax*. 2005;60(2):105. <http://dx.doi.org/10.1136/thorax.58.5.399>
- Briggs DD Jr, Covelli H, Lapidus R, Bhattacharya S, Kesten S, Cassino C. Improved daytime spirometric efficacy of tiotropium compared with salmeterol in patients with COPD. *Pulm Pharmacol Ther*. 2005;18(6):397-404. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pupt.2005.02.013>
- Hodder R, Kesten S, Menjoge S, Viel K. Outcomes in COPD patients receiving tiotropium or salmeterol plus treatment with inhaled corticosteroids. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2007;2(2):157-67.
- Santus P, Centanni S, Verga M, Di Marco F, Matera MG, Cazzola M. Comparison of the acute effect of tiotropium versus a combination therapy with single inhaler budesonide/formoterol on the degree of resting pulmonary hyperinflation. *Respir Med*. 2006;100(7):1277-81. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2005.10.008>
- van Noord JA, Aumann JL, Janssens E, Smeets JJ, Verhaert J, Disse B, et al. Comparison of tiotropium once daily, formoterol twice daily and both combined once daily in patients with COPD. *Eur Respir J*. 2005;26(2):214-22. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.05.00140404>
- Rodrigo GJ, Neffen H. Comparison of indacaterol with tiotropium or twice-daily long-acting β_2 -agonists for stable COPD: a systematic review. *Chest*. 2012;142(5):1104-10. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.11-2252>
- Vogelmeier C, Ramos-Barbon D, Jack D, Piggott S, Owen R, Higgins M, et al. Indacaterol provides 24-hour bronchodilation in COPD: a placebo-controlled blinded comparison with tiotropium. *Respir Res*. 2010;11:135. <http://dx.doi.org/10.1186/1465-9921-11-135>
- ClinicalTrials.gov [homepage on the Internet]. Bethesda: National Institutes of Health [cited 2015 Jan 14]. Indacaterol Versus Tiotropium on Dynamic Hyperinflation in COPD. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01693003>
- 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):751-8. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.85.6.751>
- Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005;26(2):319-38. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.05.00034805>
- Wanger J, Clausen JL, Coates A, Pedersen OF, Brusasco V, Burgos F, et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur Respir J*. 2005;26(3):511-22. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.05.00035005>
- Macintyre N, Crapo RO, Viegi G, Johnson DC, van der Grinten CP, Brusasco V, et al. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J*. 2005;26(4):720-35. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.05.00034905>
- 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>

17. Crapo RO, Morris AH, Clayton PD, Nixon CR. Lung volumes in healthy nonsmoking adults. *Bull Eur Physiopathol Respir.* 1982;18(3):419-25.
18. Crapo RO, Morris AH. Standardized single breath normal values for carbon monoxide diffusing capacity. *Am Rev Respir Dis.* 1981;123(2):185-9.
19. Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc.* 1982;14(5):377-81 <http://dx.doi.org/10.1249/00005768-198205000-00012>
20. O'Donnell DE. Hyperinflation, dyspnea, and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc.* 2006;3(2):180-4. <http://dx.doi.org/10.1513/pats.200508-093DO>
21. Jones PW, Beeh KM, Chapman KR, Decramer M, Mahler DA, Wedzicha JA. Minimal clinically important differences in pharmacological trials. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;189(3):250-5. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201310-1863PP>
22. O'Donnell DE, Casaburi R, Vincken W, Puente-Maestu L, Swales J, Lawrence D, et al. Effect of indacaterol on exercise endurance and lung hyperinflation in COPD. *Respir Med.* 2011;105(7):1030-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2011.03.014>
23. Beeh KM, Wagner F, Khindri S, Drollmann AF. Effect of indacaterol on dynamic lung hyperinflation and breathlessness in hyperinflated patients with COPD. *COPD.* 2011;8(5):340-5. <http://dx.doi.org/10.3109/15412555.2011.594464>
24. O'Donnell DE, Flüge T, Gerken F, Hamilton A, Webb K, Aguilaniu B, et al. Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoea and exercise tolerance in COPD. *Eur Respir J.* 2004;23(6):832-40. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.04.00116004>
25. Maltais F, Hamilton A, Marciniuk D, Hernandez P, Sciruba FC, Richter K, Kesten S, O'Donnell D. Improvements in symptom-limited exercise performance over 8 h with once-daily tiotropium in patients with COPD. *Chest.* 2005;128(3):1168-78. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.128.3.1168>
26. O'Donnell DE, Hamilton AL, Webb KA. Sensory-mechanical relationships during high-intensity, constant-work-rate exercise in COPD. *J Appl Physiol* (1985). 2006;101(4):1025-35. <http://dx.doi.org/10.1152/japplphysiol.01470.2005>
27. Verkindre C, Bart F, Aguilaniu B, Fortin F, Guérin JC, Le Merre C, et al. The effect of tiotropium on hyperinflation and exercise capacity in chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration.* 2006;73(4):420-7. <http://dx.doi.org/10.1159/000089655>
28. Rennard S, Bantje T, Centanni S, Chanez P, Chuchalin A, D'Urzo A, et al. A dose-ranging study of indacaterol in obstructive airways disease, with a tiotropium comparison. *Respir Med.* 2008;102(7):1033-44. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2008.02.001>
29. Buhl R, Dunn LJ, Disdier C, Lassen C, Amos C, Henley M, et al. Blinded 12-week comparison of once-daily indacaterol and tiotropium in COPD. *Eur Respir J.* 2011;38(4):797-803. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00191810>
30. Decramer ML, Chapman KR, Dahl R, Frith P, Devouassoux G, Fritscher C, et al. Once-daily indacaterol versus tiotropium for patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (INVIGORATE): a randomised, blinded, parallel-group study. *Lancet Respir Med.* 2013;1(7):524-33. [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(13\)70158-9](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(13)70158-9)
31. O'Donnell DE, Laveneziana P, Webb K, Neder JA. Chronic obstructive pulmonary disease: clinical integrative physiology. *Clin Chest Med.* 2014;35(1): 51-69. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccm.2013.09.008>
32. Trevelthick M, Clarke N, Strawbridge M, Yeadon M. Inhaled muscarinic antagonists for COPD—does an anti-inflammatory mechanism really play a role? *Curr Opin Pharmacol.* 2009;9(3):250-5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.coph.2009.02.003>
33. Wechsler ME, Lehman E, Lazarus SC, Lemanske RF Jr, Boushey HA, Deykin A, et al. beta-Adrenergic receptor polymorphisms and response to salmeterol. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173(5):519-26. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200509-1519OC>
34. Umeda N, Yoshikawa T, Kanazawa H, Hirata K, Fujimoto S. Association of beta2-adrenoreceptor genotypes with bronchodilatory effect of tiotropium in COPD. *Respirology.* 2008;13(3):346-52. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1843.2008.01259.x>
35. Wise RA, Anzueto A, Cotton D, Dahl R, Devins T, Disse B, et al. Tiotropium Respimat inhaler and the risk of death in COPD. *N Engl J Med.* 2013;369(16):1491-501. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1303342>
36. van Noord JA, Cornelissen PJ, Aumann JL, Platz J, Mueller A, Fogarty C. The efficacy of tiotropium administered via Respimat Soft Mist Inhaler or HandiHaler in COPD patients. *Respir Med.* 2009;103(1):22-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2008.10.002>



Existe razão para reabilitação pulmonar após o tratamento quimioterápico bem-sucedido para tuberculose?

Marcela Muñoz-Torrico¹, Adrian Rendon², Rosella Centis³, Lia D'Ambrosio^{3,4}, Zhenia Fuentes⁵, Carlos Torres-Duque⁶, Fernanda Mello⁷, Margareth Dalcolmo⁸, Rogelio Pérez-Padilla⁹, Antonio Spanevello^{10,11}, Giovanni Battista Migliori³

RESUMO

O papel da tuberculose como uma prioridade de saúde pública e a disponibilidade de ferramentas diagnósticas para avaliar o estado funcional (espirometria, pletismografia e DLCO), a gasometria arterial, a capacidade de realizar exercícios, as lesões (radiografia de tórax e TC) e a qualidade de vida justificam o esforço de se considerar o que deve ser feito quando os pacientes completam seu tratamento. Até onde sabemos, nenhuma revisão avaliou esse tópico de forma abrangente. Nosso objetivo foi revisar as evidências disponíveis e obter algumas conclusões sobre o futuro papel da fase de “tratamento pós-tuberculose”, que irá potencialmente impactar milhões de casos todos os anos. Realizou-se uma revisão não sistemática da literatura tendo como base uma pesquisa no PubMed usando palavras-chave específicas (várias combinações dos termos “tuberculose”, “reabilitação”, “tuberculose multirresistente”, “doença pulmonar”, “doença pulmonar obstrutiva”, e “medidas de volume pulmonar”). As listas de referências dos artigos principais foram recuperadas para melhorar a sensibilidade da busca. Foram selecionados manuscritos escritos em inglês, espanhol e russo. As principais áreas de interesse foram sequelas de tuberculose após diagnóstico e tratamento; “pulmão destruído”; avaliação funcional das sequelas; intervenções de reabilitação pulmonar (fisioterapia, oxigenoterapia de longo prazo e ventilação); e tuberculose multirresistente. As evidências encontradas sugerem que a tuberculose é definitivamente responsável por sequelas funcionais, principalmente causando um padrão obstrutivo na espirometria (mas também padrões restritivos e mistos) e que há razão para a reabilitação pulmonar. Fornecemos também uma lista de variáveis a serem discutidas em futuros estudos sobre reabilitação pulmonar em pacientes com sequelas pós-tuberculose.

Descritores: Tuberculose/complicações; Tuberculose/reabilitação; Tuberculose/terapia; Qualidade de vida; Diagnóstico por imagem; Testes de função respiratória.

INTRODUÇÃO

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estimou que 3,3% dos casos novos de tuberculose e 20% dos casos previamente tratados da doença em todo o mundo em 2014 se devem a cepas de *Mycobacterium tuberculosis* multidroga-resistentes (MDR). As mais altas prevalências de tuberculose MDR (TB-MDR) foram relatadas em países do leste Europeu e da Ásia central, embora taxas de prevalência relativamente altas tenham sido descritas na América Latina. Até hoje, o “recorde mundial” de prevalência de TB-MDR foi descrito na Bielorrússia (34% entre casos novos e 69% entre casos de retratamento), onde 29% dos casos são relatados como sendo de tuberculose extensivamente multidroga-resistente (TB-XDR).⁽¹⁾

Infelizmente, é bem sabido que os desfechos dos casos de TB-MDR e de TB-XDR (particularmente aqueles com padrão de resistência além da TB-XDR) são ruins, pois a taxa de sucesso do tratamento é de menos de 20% e as taxas de insucesso e óbito combinadas são de 49%.^(2,3)

A OMS publicou recentemente dois documentos centrais que abordam a importância crítica da prevenção do surgimento de resistência às drogas, ambos os quais sublinham a relevância do manejo adequado da TB-MDR.^(1,4-8) O quadro de ações da OMS “para a eliminação da tuberculose em países com baixa incidência” apresenta oito áreas de ação prioritárias, duas das quais são centradas na (ação #5) otimização do manejo da TB-MDR e no (ação #7) investimento em pesquisas sobre novas ferramentas

1. Clínica de Tuberculosis, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias – INER – Ciudad de México, México.
2. Centro de Investigación, Prevención y Tratamiento de Infecciones Respiratorias, Hospital Universitario, Universidad de Monterrey, Monterrey, México.
3. WHO Collaborating Centre for TB and Lung Diseases, Fondazione Salvatore Maugeri, Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico – IRCCS – Tradate, Italia.
4. Public Health Consulting Group SAGL, Lugano, Switzerland.
5. Servicio de Neumología, Hospital General Dr. José Ignacio Baldo, El Algodonal, Caracas, Venezuela.
6. Fundación Neumológica Colombiana, Universidad de La Sabana, Bogotá, Colombia.
7. Instituto de Doenças do Tórax, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
8. Centro de Referência Hélio Fraga, Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
9. Clínica del Sueño, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias – INER – Ciudad de México, México.
10. Unità di Pneumologia, Fondazione Salvatore Maugeri, Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico – IRCCS – Tradate, Italia.
11. Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università dell’Insubria, Varese, Italia.

Recebido: 28 julho 2016.

Aprovado: 1 setembro 2016.

Trabalho realizado no World Health Organization Collaborating Centre for Tuberculosis and Lung Diseases, Fondazione Salvatore Maugeri, Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico – IRCCS – Tradate, Italia.

Endereço para correspondência:

Giovanni Battista Migliori, World Health Organization Collaborating Centre for Tuberculosis and Lung Diseases, Fondazione Salvatore Maugeri, Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico, Via Roncaccio, 16, 21049, Tradate, Italia.

Tel.: 39 0331 829404. Fax: 39 0331 829402. E-mail: giovannibattista.migliori@fsm.it

Apoio financeiro: Nenhum.

diagnósticas e drogas.^(1,4,6,9) Porém, o foco científico e programático atualmente está no diagnóstico e tratamento da doença, enquanto o acompanhamento pós-cura é visto como uma abordagem para avaliar a proporção de recidiva, particularmente nos casos de TB-MDR/TB-XDR.

O papel da tuberculose como uma prioridade de saúde pública e a importância da disponibilidade de ferramentas diagnósticas para avaliar os pacientes de forma integral, por meio do estado funcional — via espirometria, pletismografia e DLCO — da gasometria arterial, da capacidade de realizar exercícios — via teste de caminhada de seis minutos (TC6) — da descrição das lesões — via radiografias de tórax (RxT) e TC — e da qualidade de vida (QV) — via *Saint George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ) — justificam o esforço de se considerar o que deve ser feito quando os pacientes completam seu tratamento com sucesso. Essa visão tem implicações éticas, clínicas, organizacionais, programáticas e econômicas.

Até onde sabemos, o acompanhamento de pacientes com tuberculose que completaram seu tratamento nunca foi revisado de forma abrangente na literatura. Portanto, o objetivo do presente estudo foi revisar as evidências disponíveis sobre o tema e obter algumas conclusões sobre o futuro papel da fase de "tratamento pós-tuberculose", o que irá potencialmente impactar milhões de casos todos os anos em todo o mundo.

MÉTODOS

Realizamos uma revisão não sistemática da literatura tendo como base uma pesquisa no PubMed usando palavras-chave específicas, incluindo várias combinações dos termos "tuberculose", "reabilitação", "TB-MDR", "doença pulmonar", "doença pulmonar obstrutiva" e "medidas de volume pulmonar". As listas de referências dos artigos principais foram recuperadas para melhorar a sensibilidade da busca. Foram selecionados manuscritos escritos em inglês, espanhol e russo. As principais áreas de interesse identificadas a fim de descrever o tema foram as seguintes:

1. Sequelas de tuberculose após diagnóstico e tratamento da doença
2. Pulmão destruído
3. Avaliação funcional das sequelas
4. Intervenções de reabilitação pulmonar (RP), tais como fisioterapia, oxigenoterapia domiciliar prolongada (ODP) e ventilação
5. TB-MDR

Após descrevermos cada uma dessas áreas de interesse, forneceremos um resumo das evidências compiladas a partir da busca na literatura (Tabela 1) e observações finais.

SEQUELAS DE TUBERCULOSE APÓS DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA DOENÇA

Embora o potencial papel da RP tenha sido claramente sublinhado em um estudo que discutiu o papel das

novas recomendações da OMS sobre esquemas mais curtos de tratamento,⁽¹⁰⁾ o conceito de que reabilitação é um componente do tratamento da tuberculose é tão antigo quanto o dos sanatórios.^(11,12) Em 1964, Chapman e Hollander escreveram que, com base em sua experiência com 454 pacientes com tuberculose ativa "colocados em um programa de exercício físico intensivo, combinado com tratamento quimioterápico," "o conceito de exercício mínimo e repouso prolongado no leito do hospital e de um período prolongado de convalescença após a alta não mais se justifica".⁽¹²⁾

Em 2006, um grupo de autores na Índia⁽¹³⁾ estudou prospectivamente a apresentação clínica e os preditores de desfecho em 116 pacientes com exacerbações agudas da DPOC que tiveram que ser internados em UTI e constatou que 28,4% dos mesmos já haviam tido tuberculose pulmonar. Entre esses pacientes, alguns necessitaram de ventilação mecânica invasiva e alguns morreram. Os autores concluíram que existia "uma relação intrigante" entre tabagismo, tuberculose pulmonar e DPOC "que merece ser estudada com mais profundidade."⁽¹³⁾

Em 2010, Jordan et al.⁽¹⁴⁾ escreveram que "a prevalência global de bronquiectasia, uma reconhecida sequela da tuberculose, é desconhecida, mas não é de forma alguma insignificante. A fisiopatologia da obstrução crônica ao fluxo aéreo em ambas as doenças é pouco compreendida, mas se associa com uma taxa acelerada de perda da função pulmonar."

Hassan e Al-Jahdali⁽¹⁵⁾ relataram que "além das agudas consequências clínicas, pacientes com tuberculose pulmonar podem ficar com significativas sequelas em longo prazo," "associadas com considerável morbidade, mortalidade e gasto em saúde", e comentaram que tanto anormalidades funcionais obstrutivas quanto restritivas estavam presentes.

Shah e Reed⁽¹⁶⁾ descreveram, entre as complicações mais comuns da tuberculose, "micetomas que se desenvolvem no interior de cavidades residuais de tuberculose, comprometimento da função pulmonar ou déficits neurológicos focais de tuberculomas," e, portanto, "os programas de saúde pública para tuberculose e os sistemas de saúde necessitam de recursos adicionais para proporcionar atendimento abrangente a tuberculose e pós-tuberculose."

Bansal e Prasad⁽¹⁷⁾ comentaram que "DPOC, doença pulmonar intersticial, tuberculose e câncer de pulmão juntos são as principais causas de morbidade e mortalidade," as quais estão "aumentando em todo o mundo"; também afirmaram que "fadiga precoce e falta de ar" tornam os pacientes "socialmente isolados e deprimidos". A incapacidade funcional e as hospitalizações repetidas reduzem a eficiência dos pacientes em casa e no trabalho, sendo associadas com maiores gastos e utilização dos sistemas de saúde, o que resulta em ônus socioeconômico. A RP, intervenção não farmacológica abrangente, multidisciplinar e baseada em evidências, surgiu como um padrão recomendado de cuidado em saúde para pacientes que sofrem

Tabela 1. Resumo dos principais estudos que realizaram avaliação funcional de pacientes com tuberculose pulmonar.

Autores, ano	Localização do estudo (nome) ^a	Participantes ^b (n)	Casos investigados	Investigações realizadas	Principais achados funcionais	Conclusões
Rhee et al., 2013 ⁽²¹⁾	Coreia do Sul	595	História de TBP	Espirometria; R _{XT} e TC	Número médio de lobos envolvidos: 2,59 ± 0,05. Espessamento pleural em 54,1% dos pacientes. Correlação significativa do número de lobos envolvidos com CVF ₁ (r = -0,24; p < 0,001) e VEF ₁ (r = -0,21; p < 0,001)	Diminuição da função pulmonar, exacerbações e declínio progressivo do VEF ₁ foram encontrados em pacientes com “pulmão destruído” por TBP.
Lee et al., 2003 ⁽²²⁾	Coreia do Sul	21 pacientes com CAO vs. 11 pacientes com DPOC	História de TBP	Espirometria	Pacientes com CAO causada por TBP vs. pacientes com DPOC: CVF (2,14 ± 0,73 l vs. 2,60 ± 0,69 l; p < 0,05); CVF% (57,97% ± 14,8% vs. 70,07% ± 14,8%; p < 0,01); e taxa de resposta / % de variação do VEF ₁ pós-broncodilatador significativamente menores em pacientes com CAO	Terapia broncodilatadora útil para tratar CAO
Báez-Saldaña et al., 2013 ⁽²³⁾	México	127	TBP curada	R _{XT} e espirometria	123 pacientes (96,85%) com anormalidades na R _{XT} ; grau de anormalidade na R _{XT} independentemente associado com diminuições da CVF (0,07 l; IC95%: -0,01 a -0,04); do VEF ₁ (0,07 l; IC95%: -0,10 a -0,05); da CVF% (2,48; IC95%: -3,45 a -1,50); e do VEF ₁ (2,92; IC95%: -3,87 a -1,97)	Resultados espirométricos associados com grau de anormalidade na R _{XT} avaliado por um método simples de pontuação
Willcox et al., 1989 ⁽²⁵⁾	EUA	71	História de TBP	Espirometria	48 (68%) com evidências de obstrução das vias aéreas	A TBP tratada é causa de CAO significativa.
Hnizdo et al., 2000 ⁽²⁶⁾	África do Sul	2.137 (1 episódio de TB); 366 (2 episódios de TB); e 96 (com 3 ou + episódios de TB)	História de TBP	Espirometria	Comprometimento crônico do fluxo aéreo (VEF ₁ < 80% do previsto) detectado em 18,4% (1 episódio de TB); 27,1% (2 episódios de TB); e 35,2% (3 ou + episódios de TB)	A TBP pode causar comprometimento crônico da função pulmonar, o qual aumenta incrementalmente com o número de episódios de TB.
Amaral et al., 2015 ⁽²⁷⁾	Multinacional (estudo BOLD) ^c	14.050	História autorrelatada de TB	Espirometria	Obstrução ao fluxo aéreo: ORa = 2,51 (IC95%: 1,83-3,42); e restrição ao fluxo aéreo: ORa = 2,13 (IC95%: 1,42-3,19)	História de TB associada tanto com obstrução ao fluxo aéreo quanto com restrição espirométrica
Jung et al., 2015 ⁽²⁸⁾	Coreia do Sul (KNHANES 2008-2012) ^c	14.967	História de TBP sem sequelas na R _{XT}	R _{XT} e espirometria	822 (5,5%) com história de TBP vs. 14.145 (94,5%) sem história de TB: CVF% (84,9 vs. 92,6), VEF ₁ (83,4 vs. 92,4), e VEF ₁ /CVF% (73,4 vs. 77,9); entre os indivíduos com R _{XT} normal, aqueles com história de TBP (296; 2,3%) apresentaram VEF ₁ e VEF ₁ /CVF% significativamente menores do que aqueles sem história de TB (90,9 vs. 93,4 e 76,6 vs. 78,4, respectivamente)	Indivíduos com TBP prévia, lesões inativas na R _{XT} ou sem sequelas de TB podem apresentar comprometimento da função pulmonar e aumento dos sintomas respiratórios.
Sallaja et al., 2015 ⁽²⁹⁾	Índia	56	TBP curada	Espirometria	Padrões obstrutivos, restritivos e mistos em 35 (62,50%), 9 (16,07%) e 12 (21,42%), respectivamente	A TBP causa comprometimento significativo da função pulmonar, predominantemente obstrução das vias aéreas resultante de destruição pulmonar e inflamação.
Peñafur-Yone et al., 2014 ⁽³⁰⁾	Camarões	177	TBP curada	Espirometria	Obstrução ao fluxo aéreo distal (FEF _{25-75%} < 65%) em 67 (62,9%); e pelo menos um sinal respiratório crônico em 110 (62,1%)	O FEF _{25-75%} < 65% é um instrumento útil para avaliar a obstrução ao fluxo aéreo distal pós-TB.
Ralph et al., 2013 ⁽³¹⁾	Papua Nova Guiné	200 pacientes com TBP vs. 40 indivíduos saudáveis	TB com baciloscopia positiva (exame direto do escarro)	Espirometria, TC6 e SGRQ	Média do VEF ₁ do previsto pré-tratamento (controles vs. pacientes com TBP) = 92 vs. 63 (p < 0,0001); DTc6 = 497 m vs. 408 m (p < 0,0001); SGRQ = 0 vs. 36,9 (p < 0,0001)	A detecção e o tratamento precoces da TB são fundamentais para minimizar o comprometimento residual.
Vecino et al., 2011 ⁽³²⁾	EUA	123	TBP com cultura positiva	Espirometria	Em pacientes com TBP, VEF ₁ pós-tratamento = 71 (p < 0,0001 vs. controles); DTc6 = 470 m (p = 0,02); e SGRQ = 4,3 (p < 0,0001).	O comprometimento pulmonar após o tratamento para TBP não apresentou associação com o tempo de atraso no diagnóstico e tratamento da TB e não se alterou de forma significativa durante o acompanhamento.

Tabela 1. Continuação...

Autores, ano	Localização do estudo (nome) ^a	Participantes ^b (n)	Casos investigados	Investigações realizadas	Principais achados funcionais	Conclusões
Lee et al., 2011 ⁽³³⁾	Coreia do Sul (KNHANS II 2001) ^c	3.687	Evidências de TB na RxT	RxT e espirometria	Evidências de TBP na RxT apresenta associação com obstrução ao fluxo aéreo (ORA = 2,56; IC95%: 1,84-3,56)	A TBP é um fator de risco independente para doença pulmonar obstrutiva em indivíduos que nunca fumaram.
Chung et al., 2011 ⁽³⁴⁾	Taiwan	115	TBP com cultura positiva	Espirometria	O nadir da função pulmonar ocorre aproximadamente 18 meses após a conclusão do tratamento; os fatores de risco para deterioração da função pulmonar foram baciloscopia de escarro positiva, extenso acometimento pulmonar, tratamento anti-TB prolongado e melhora reduzida na RxT após o tratamento.	Em pacientes com sintomas respiratórios significativos e múltiplos fatores de risco, testes de função pulmonar devem ser usados para monitorar a progressão do comprometimento funcional.
Lam et al., 2010 ⁽³⁵⁾	China (Guangzhou Biobank Cohort Study)	8.066 (73,6% de mulheres e 26,4% de homens)	Evidências sugestivas de TBP inativa na RxT	RxT e espirometria	A prevalência de TB prévia foi de 24,2%; a TBP prévia apresentou associação com obstrução ao fluxo aéreo (ORA = 1,37; IC95%: 1,13-1,67); o tabagismo não alterou essa relação.	A TB prévia é um fator de risco independente para obstrução ao fluxo aéreo, independentemente do status tabágico.
Baig et al., 2010 ⁽³⁶⁾	Paquistão	92	História de TBP com dispneia crônica aos esforços com ou sem tosse. Evidências de TBP inativa na RxT	Espirometria	26 (55,3%) com padrão obstrutivo [grave/estágio III em 18 (69,2%); moderado/estágio II em 6 (23,0%); leve/estágio I em 2 (5,9%)]; 14 (29,7%) com padrão restritivo; e 7 (14,8%) com padrão misto	A DPOC pode ocorrer como uma das complicações crônicas da TBP.
Pasipanodva et al., 2007 ⁽³⁷⁾	EUA	107 pacientes com TBP e 20 pacientes com ITBL	Pacientes com TBP com cultura positiva ou com TBP e TB extrapulmonar que haviam completado pelo menos 20 semanas de terapia	Espirometria	Sobreviventes de TBP têm maiores chances de apresentar resultados espirométricos anormais do que pacientes com ITBL (ORA = 5,4; IC95%: 2,98-9,68)	O comprometimento pulmonar após TB apresenta associação com incapacidade no mundo todo e requer estratégias de prevenção mais agressivas e avaliação pós-tratamento.
Menezes et al., 2007 ⁽³⁸⁾	México, Venezuela, Brasil, Uruguai, Chile (PLATINO) ^c	5.571	História autorrelatada de TBP	Espirometria	Obstrução ao fluxo aéreo em 30,7% da amostra; história de TBP apresenta associação com obstrução ao fluxo aéreo (ORA = 2,33; IC95%: 1,50-3,62)	História de TBP apresenta associação com obstrução ao fluxo aéreo.
de la Mora et al., 2015 ⁽³⁹⁾	México	70	TBP curada	Espirometria e CAT	Obstrução crônica não reversível em 24 (34,3%); média do VEF ₁ pós-broncodilatador = 1,32 ± 0,6 l e 57,30% ± 9,95% do previsto; escore do CAT = 15,1 ± 10,4	Anormalidades funcionais são frequentes em pacientes com TBP.
Di Naso et al., 2011 ⁽³³⁾	Brasil	37 (25 TBP-DS vs. 12 TBP-MDR)	TBP curada	RxT, espirometria, TC6 e manovacuometria	Distúrbio ventilatório combinado foi o mais prevalente em pacientes com TBP-MDR (9/12); o grupo TBP-MDR (vs. TBP-DS) apresentou valores significativamente menores de CVF% do previsto (43,58 ± 16,03 vs. 72,06 ± 14,95); VEF ₁ % do previsto (33,08 ± 15,64 vs. 66,13 ± 19,87); Pimáx (49,58 ± 12,55 cmH ₂ O vs. 68,40 ± 22,78 cmH ₂ O); PEmáx (59,08 ± 12,23 cmH ₂ O vs. 87,20 ± 27,30 cmH ₂ O); e DTC6 (334,75 ± 104,07 m vs. 484,21 ± 74,01 m)	Pacientes com TBP-MDR que realizaram múltiplos tratamentos apresentam comprometimento respiratório e funcional mais grave do que pacientes que receberam apenas um único tratamento.
de Vallière et al., 2004 ⁽³⁴⁾	África do Sul	33 TBP-MDR	TBP curada	RxT e espirometria	Cavitação estava presente em mais da metade dos pacientes. 31 (94%) com testes de função pulmonar anormais: padrão restritivo em 14 (42%); padrão combinado em 13 (39%); padrão obstrutivo em 4 (12%); e resultados espirométricos normais em 2 (6%)	O dano pulmonar residual em pacientes com TBP-MDR que completaram o tratamento é comum e extenso.

TBP: tuberculose pulmonar; RxT: radiografia de tórax; CAO: *chronic airway obstruction* (obstrução crônica ao fluxo aéreo); TB: tuberculose; ORA: *odds ratio* ajustada; TC6: teste de caminhada de seis minutos; SGRQ: *Saint George's Respiratory Questionnaire*; DTC6: distância percorrida no TC6; ITBL: infecção tuberculosa latente; CAT: *COPD Assessment Test* (Teste de Avaliação da DPOC); TBP-DS: TBP droga-sensível; e TBP-MDR: TBP multidroga-resistente. ^aBOLD: *Burden of Obstructive Lung Disease*; KNHANS: *Korean National Health and Nutrition Examination Surveys*; e PLATINO: *Proyecto Latinoamericano de Investigación en Obstrucción Pulmonar*. ^bTodos os estudos incluíram tanto homens quanto mulheres. ^cEstudos populacionais.

de doenças respiratórias. A RP é aconselhada para pacientes com condições pulmonares crônicas os quais apresentam dispneia ou outros sintomas respiratórios, redução da tolerância ao exercício, restrição de atividades ou comprometimento do estado de saúde apesar da melhor terapêutica medicamentosa possível. Pioneiros observaram há dois séculos que o exercício é um elemento importante no cuidado de pacientes com doenças pulmonares e cardíacas, especialmente na tuberculose.⁽¹⁷⁾

Em uma recente declaração da *American Thoracic Society* (ATS)/*European Respiratory Society* (ERS), assim como em uma diretriz da África do Sul para o manejo da DPOC, a tuberculose claramente está entre as doenças que necessitam do uso de RP.^(18,19)

"PULMÃO DESTRUÍDO"

O diagnóstico tardio é muitas vezes responsável por extensas lesões bilaterais, geralmente causadas por bronquiectasias, cicatrizes, deformação do parênquima, perda do volume pulmonar e espessamento pleural, que podem evoluir para o chamado "pulmão destruído" (Figura 1).⁽²⁰⁾

Dois estudos descreveram o efeito de "pulmão destruído" na função pulmonar de pacientes tratados para tuberculose pulmonar, ambos realizados na Coreia do Sul.^(21,22) Rhee et al.⁽²¹⁾ estudaram 595 pacientes com tuberculose de 21 hospitais entre 2005 e 2011. A extensão média das lesões era de $2,59 \pm 0,05$ lobos, e observou-se espessamento pleural em 54,1% dos pacientes. Vários parâmetros de função pulmonar estavam reduzidos (valores médios): CVF = $2,06 \pm 0,03$ l ($61,26\% \pm 0,79\%$ do previsto); VEF₁ = $1,16 \pm 0,02$ l ($49,05\% \pm 0,84\%$ do previsto); relação VEF₁/CVF = $58,0\% \pm 0,70\%$; resposta ao broncodilatador = $5,70\% \pm 0,34\%$; e número de exacerbações/ano = $0,40 \pm 0,04$. O número de lobos envolvidos



Figura 1. Radiografia de tórax de um homem de 39 anos de idade com história de tuberculose sensível a todas as drogas, tratada por seis meses em 2007. O paciente foi considerado curado. Mais tarde, relatou história de seis meses de tosse, dispneia leve, mas sem febre. Excluiu-se recidiva da tuberculose; baciloscopia e cultura do escarro foram negativas. A imagem mostra cavidade gigante no lobo superior direito e algumas alterações fibróticas.

correlacionou-se significativamente com a CVF, o VEF₁ e o número de exacerbações/ano. O uso de antagonistas muscarínicos de longa duração ou β_2 -agonistas de longa duração mais corticosteroides inalatórios alcançou efeitos broncodilatadores. O VEF₁ % inicial e o número de exacerbações durante o acompanhamento foram fatores independentes que afetaram a deterioração do VEF₁ na análise multivariada.

Lee et al.⁽²²⁾ investigaram a função pulmonar e a resposta pós-broncodilatador em 21 pacientes com obstrução crônica ao fluxo aéreo relacionada a "pulmão destruído" contra uma coorte de pacientes com DPOC pareados por sexo, idade e parâmetros de função pulmonar. Os valores médios da CVF (tanto em l quanto em % do previsto) dos pacientes com "pulmão destruído" foram significativamente menores do que os dos pacientes com DPOC ($2,14 \pm 0,73$ l vs. $2,60 \pm 0,69$ l e $57,9\% \pm 14,8\%$ vs. $70,0 \pm 14,8\%$, respectivamente). Os pacientes com tuberculose apresentaram CVF e VEF₁ pós-broncodilatador significativamente menores do que os pacientes com DPOC. Além disso, entre os pacientes com tuberculose, aqueles com sintomas de sibilância apresentaram FEF_{25-75%} significativamente menor e maior resistência das vias aéreas do que aqueles sem sibilância. Os pacientes com tuberculose e sibilância responderam melhor ao broncodilatador do que aqueles sem sibilância. Os autores concluíram que a terapia broncodilatadora pode ser útil nesses pacientes.

No México, 127 pacientes curados de tuberculose realizaram espirometria e RXT; 123 (96,85%) exibiram algum grau de anormalidade radiográfica.⁽²³⁾ A extensão do dano pulmonar foi medida dividindo-se o parênquima pulmonar em quatro quadrantes e atribuindo-se pontuação de 0 a 5; o número médio de anormalidades radiográficas foi de $6,45 \pm 4,14$. Nessa amostra, 30 pacientes (24%) apresentaram padrão espirométrico obstrutivo e 22 (17%), padrão restritivo; apenas 15 (12%) apresentaram resposta à prova broncodilatadora e 21 (17%) apresentaram SpO₂ < 90%. O modelo de regressão multilinear ajustado mostrou que o grau de anormalidade radiográfica se associou de forma independente com a diminuição dos valores absolutos da CVF (0,07 l; IC95%: -0,01 a -0,04) e do VEF₁ (0,07 l; IC95%: -0,10 a -0,05; $p < 0,001$); assim como de seus valores % do previsto (CVF = $2,48\%$; IC95%: -3,45 a -1,50; e VEF₁ = $2,92\%$; IC95%: -3,87 a -1,97). Esse estudo mostrou que os valores espirométricos se associaram com o grau de anormalidade radiográfica avaliado por um método simples de pontuação.

AValiação funcional das sequelas

Vários estudos investigaram a função pulmonar mecânica em pacientes com tuberculose (Figura 2).

Já em 1961, Hallet e Martin⁽²⁴⁾ descreveram a síndrome pulmonar obstrutiva difusa (medida via fluxo expiratório máximo) em 34% de 710 pacientes com tuberculose internados em um sanatório durante o período de um

ano. Os fatores significativamente associados com a incidência dessa síndrome foram idade, gravidade da tuberculose e algumas comorbidades (asma brônquica, malignidade pulmonar, resfriados do peito frequentes e prolongados e silicose). Os autores concluíram que a mensuração do fluxo expiratório máximo é uma ferramenta útil na determinação da doença pulmonar obstrutiva difusa.

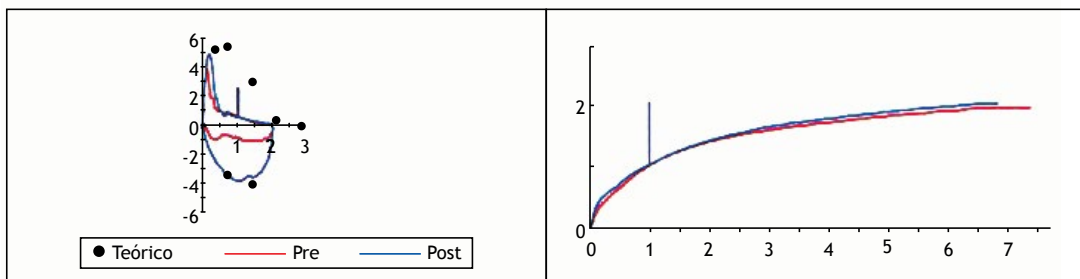
Willcox e Ferguson⁽²⁵⁾ investigaram 71 pacientes já tratados para tuberculose até 16 anos antes. Evidências de obstrução das vias aéreas foram encontradas em 48 (68%) dos pacientes. Identificou-se uma relação inversa entre a extensão da doença nas RxT originais e o VEF_1 . Os autores identificaram uma relação inversa semelhante da quantidade de escarro produzido com o VEF_1 e com a extensão da doença nas RxT. Os autores concluíram que a tuberculose tratada é uma causa da DPOC.

Em um grande estudo na África do Sul,⁽²⁶⁾ acompanhou-se uma coorte para estudar o efeito crônico da tuberculose pulmonar inicial e recorrente: 27.660 mineradores de ouro negros sul-africanos que tinham resultados de teste de função pulmonar confiáveis entre janeiro de 1995 e agosto de 1996 foram acompanhados retrospectivamente quanto à incidência da tuberculose até 1970. Nessa coorte de mineradores, 2.137, 366 e 96 haviam tido, respectivamente, um, dois e três ou mais episódios de tuberculose. O tempo médio entre o diagnóstico do último episódio de tuberculose e o teste de função pulmonar foi de 4,6 anos (variação: 1-372 meses). A perda da função pulmonar foi mais elevada nos primeiros 6 meses após o diagnóstico de tuberculose e se estabilizou após 12 meses, quando a perda foi considerada crônica. Os déficits médios estimados para o VEF_1 após um, dois e três ou mais episódios de tuberculose foram de 153 ml, 326 ml e 410 ml, respectivamente, enquanto os déficits correspondentes para a CVF foram de 96 ml, 286 ml e 345 ml. A perda da função pulmonar foi semelhante

em indivíduos HIV positivos e negativos. A proporção de indivíduos com comprometimento crônico do fluxo aéreo ($VEF_1 < 80\%$ do previsto) foi de 18,4%, 27,1% e 35,2%, respectivamente, naqueles com um, dois e três ou mais episódios de tuberculose. Os autores concluíram que a tuberculose pode causar comprometimento crônico da função pulmonar, o qual aumenta com o número de episódios da doença, e que o diagnóstico e tratamento precoces da tuberculose aliados à prevenção do HIV, exposição à poeira de sílica, silicose e pobreza são intervenções importantes.

Em um recente estudo transversal, populacional geral, multicêntrico,⁽²⁷⁾ a associação de história de tuberculose com obstrução ao fluxo aéreo e anormalidades espirométricas foi estudada em adultos. História autorrelatada de tuberculose se associou com obstrução ao fluxo aéreo (OR ajustada = 2,51; IC95%: 1,83-3,42) e com restrição espirométrica (OR ajustada = 2,13; IC95%: 1,42-3,19). Os autores concluíram que história de tuberculose se associou tanto com obstrução ao fluxo aéreo quanto com restrição espirométrica, e deve ser considerada como uma importante causa de doença obstrutiva e de comprometimento da função pulmonar, particularmente onde a tuberculose é comum.

Em um estudo realizado na Coreia do Sul entre 2008 e 2012,⁽²⁸⁾ o comprometimento da função pulmonar e a persistência dos sintomas respiratórios foram estudados em 14.967 adultos com e sem história de tuberculose pulmonar. Os adultos também foram divididos em dois grupos: aqueles com e aqueles sem sequelas residuais na RxT, a fim de se determinar os fatores de risco para obstrução ao fluxo aéreo. Na população estudada, 822 participantes (5,5%) haviam sido tratados para tuberculose pulmonar 29,0 anos (média) antes do início do estudo. Os indivíduos com história de tuberculose, quando comparados àqueles sem a mesma, apresentaram valores significativamente menores de CVF% (84,9 vs. 92,6), VEF_1 % (83,4 vs. 92,4) e VEF_1 /CVF% (73,4 vs. 77,9). Entre os 12.885



	Pre-Bronch			Post-Bronch		
	Real	Teórico	%Teórico	Real	%Teórico	%Cambio
--ESPIROMETRIA--						
FVC (L)	1.99	2.85	69	2.04	71	+2
FEV1 (L)	1.05	1.63	64	1.06	65	+1
FEV1/FVC (%)	53	71	74	52	73	-1

Figura 2. Espirometria do mesmo paciente mostrado na Figura 1. Relação VEF_1 /CVF abaixo de 70%. VEF_1 reduzido e sem resposta ao broncodilatador. CVF também reduzida. Detectou-se obstrução fixa das vias aéreas, e considerou-se restrição leve. O diagnóstico final foi o de sequelas pulmonares de tuberculose. Teórico: previsto; pre: pré; post: pós; pre-/post-bronch: pré-/pós-broncodilatador; real: observado; cambio: variação; espirometria: espirometria; FVC: CVF; FEV_1 : VEF_1 ; e FEV_1 /FVC: VEF_1 /CVF

indivíduos sem sequelas na RxT, aqueles com história de tuberculose pulmonar ($n = 296$; 2,3%) apresentaram valores significativamente menores de $VEF_1\%$ (90,9 vs. 93,4) e $VEF_1/CVF\%$ (76,6 vs. 78,4). Os indivíduos com história de tuberculose pulmonar, mas sem sequelas na RxT relataram uma frequência significativamente maior de tosse e de limitação das atividades físicas causada por sintomas pulmonares do que aqueles sem essa história ($p < 0,001$ para ambas). História de tuberculose pulmonar ($OR = 2,314$) juntamente com maior idade, sexo masculino, asma e tabagismo foram fatores de risco independente para obstrução ao fluxo aéreo. Por fim, o estudo sugeriu que lesões tuberculosas inativas na RxT ($OR = 2,3$) foram fatores de risco para obstrução ao fluxo aéreo em indivíduos com história de tuberculose pulmonar. Os autores concluíram que os pacientes tratados para tuberculose devem realizar testes de função pulmonar regularmente e parar de fumar a fim de prevenir doenças crônicas das vias aéreas.

Em um estudo recente,⁽²⁹⁾ 56 pacientes tratados para tuberculose e considerados curados realizaram espirometria simples, sendo registrados o VEF_1 , a CVF e a relação VEF_1/CVF pré- e pós-broncodilatador. Padrões obstrutivos, restritivos e mistos foram identificados em 62,50%, 16,07% e 21,42% dos pacientes, respectivamente.

Em um estudo transversal⁽³⁰⁾ envolvendo 177 indivíduos que já haviam sido tratados para tuberculose em Camarões entre 2012 e 2013, realizou-se espirometria a fim de avaliar o impacto clínico do $FEF_{25-75\%}$ reduzido. Obstrução ao fluxo aéreo distal foi definida por $FEF_{25-75\%} < 65\%$ e relação $VEF_1/CVF \geq 0,70$. Pelo menos um sinal respiratório crônico estava presente em 110 (62,1%) dos participantes, e obstrução ao fluxo aéreo distal foi identificada em 67 (62,9%). Duração dos sintomas antes do diagnóstico de tuberculose > 3 meses (OR ajustada = 2,91) e presença de obstrução ao fluxo aéreo distal ($OR = 2,22$) foram determinantes independentes que se associaram significativamente com sinais respiratórios persistentes. Os autores concluíram que $FEF_{25-75\%} < 65\%$ é um instrumento útil para avaliar a obstrução ao fluxo aéreo distal pós-tuberculose.

Em Papua Nova Guiné, atualmente uma região problemática em relação à TB-MDR, um estudo⁽³¹⁾ avaliou a morbidade durante o tratamento e a incapacidade pulmonar residual em pacientes com tuberculose pulmonar que realizaram espirometria, TC6 e avaliação da QV (SGRQ). Os autores avaliaram 200 pacientes com tuberculose pulmonar (no momento basal e após 6 meses de tratamento) e 40 voluntários saudáveis. A distância percorrida no TC6 (DTC6) foi de 497 m nos controles vs. 408 m nos pacientes com tuberculose no momento basal ($p < 0,0001$) e 470 m após 6 meses ($p = 0,02$), enquanto o escore do SGRQ foi de zero nos controles vs. 36,9 nos pacientes com tuberculose no momento basal ($p < 0,0001$) e 4,3 após 6 meses ($p < 0,0001$). O VEF_1 médio previsto foi de 92% nos controles vs. 63% entre os pacientes

com tuberculose no momento basal ($p < 0,0001$) e 71% após 6 meses ($p < 0,0001$). Após 6 meses de tratamento, 27% dos pacientes com tuberculose ainda apresentavam pelo menos comprometimento moderado a grave da função pulmonar, e 57% tinham sintomas respiratórios, embora a maioria deles tenha alcançado desfechos "bem-sucedidos" de tratamento e boa QV autorrelatada. Doença mais avançada no momento basal (maior tempo de doença e piores resultados na RxT no momento basal) e soropositividade para HIV predisseram incapacidade residual. Os autores concluíram que a detecção e o tratamento precoces da tuberculose são fundamentais para minimizar o comprometimento residual.

O comprometimento pós-tuberculose pulmonar foi estudado após 20 semanas de tratamento da tuberculose e novamente na ou após a conclusão do tratamento.⁽³²⁾ A mediana do intervalo entre a primeira e a segunda espirometria foi de 15 semanas. A variação média da CVF foi de $-0,02$ l (IC95%: $-0,09$ a $0,06$ l) e a da CVF% do previsto foi de $-0,02\%$ (IC95%: $-2,17\%$ a $2,12\%$), enquanto a variação média do VEF_1 foi de 0 l (IC95%: $-0,05$ a $0,06$ l) e a do $VEF_1\%$ do previsto foi de $-0,11\%$ (IC95%: $-1,82$ a $1,60\%$). O comprometimento pulmonar não se relacionou com atraso no diagnóstico ou tratamento da tuberculose, maior idade ou hábitos tabágicos.

A relação entre tuberculose prévia e risco de DPOC foi estudada na Coreia do Sul em uma investigação populacional⁽³³⁾ envolvendo 3.687 indivíduos submetidos a espirometria e RxT. Desses, 294 apresentaram evidências radiológicas de tuberculose prévia sem evidências de doença ativa. Evidências radiológicas de tuberculose prévia se associaram de forma independente com obstrução ao fluxo aéreo (OR ajustada = 2,56) após ajustes para sexo, idade e história de tabagismo. A tuberculose prévia continuou como fator de risco (OR ajustada = 3,13) com a exclusão dos fumantes eventuais ou indivíduos com lesões radiológicas avançadas. Entre os indivíduos que nunca fumaram, a proporção daqueles com tuberculose prévia na RxT aumentou à medida que a doença pulmonar obstrutiva tornou-se mais grave. Os autores concluíram que a tuberculose prévia é um fator de risco independente para DPOC, mesmo em indivíduos que nunca fumaram.

As tendências de deterioração da função pulmonar e os fatores de risco para a mesma foram estudados em 115 pacientes com tuberculose pulmonar após a conclusão do tratamento.⁽³⁴⁾ Um modelo utilizando o método *locally weighted scatterplot smoothing* foi elaborado para avaliar as tendências de alteração da função pulmonar. A mediana do intervalo entre o término do tratamento antituberculose e o teste de função pulmonar foi de 16 meses. O nadir da função pulmonar ocorreu aproximadamente 18 meses após a conclusão do tratamento. Os fatores de risco associados com a deterioração da função pulmonar incluíram baciloscopia de escarro positiva, extenso acometimento pulmonar antes do tratamento antituberculose, tratamento antituberculose prolongado e melhora

radiográfica reduzida após o tratamento. Os autores concluíram que o teste de função pulmonar deve ser utilizado como ferramenta de acompanhamento para monitorar a progressão do comprometimento funcional, especialmente nos primeiros 18 meses após a conclusão do tratamento antituberculose.

Um estudo na China⁽³⁵⁾ investigou a relação entre história de tuberculose, tabagismo e obstrução ao fluxo aéreo em uma amostra populacional de 8.066 participantes do *Guangzhou Biobank Cohort Study*. Os participantes realizaram espirometria, RxT e uma entrevista estruturada sobre estilo de vida e exposições. Tuberculose prévia foi definida como a presença de evidências radiológicas sugestivas de tuberculose inativa. Nessa amostra, 24,2% dos indivíduos apresentavam história de tuberculose. Após controle para sexo, idade e exposição ao tabagismo, a tuberculose prévia se manteve associada de forma independente com maior risco de obstrução ao fluxo aéreo (OR = 1,37; IC95%: 1,13-1,67). Ajustes adicionais para exposição a tabagismo passivo, combustível de biomassa ou poeira não alteraram essa associação. O tabagismo não modificou a associação entre tuberculose prévia e obstrução ao fluxo aéreo. Os autores concluíram que a tuberculose prévia é um fator de risco independente para obstrução ao fluxo aéreo, o que pode em parte explicar a alta prevalência de DPOC na China.

Em um estudo no Paquistão,⁽³⁶⁾ a prevalência de DPOC foi estudada em 47 pacientes previamente tratados para tuberculose pulmonar e com relato de dispneia crônica aos esforços sem outra causa aparente. Dos 47 pacientes, 26 (55,3%) apresentaram padrão obstrutivo na espirometria (grave em 18, moderado em 6 e leve em 2), enquanto 14 (29,7%) apresentaram padrão restritivo e 7 (14,8%), padrão misto obstrutivo e restritivo.

Em um estudo caso-controle,⁽³⁷⁾ a função pulmonar de 107 pacientes com tuberculose pulmonar que foram identificados prospectivamente e haviam completado pelo menos 20 semanas de terapia foi comparada à de 210 pacientes com infecção tuberculosa latente (ITBL). Comprometimento estava presente em 59% dos pacientes com tuberculose e em 20% dos controles com ITBL. Em comparação aos controles, os pacientes com tuberculose pulmonar apresentaram valores significativamente menores de CVF, VEF₁, relação VEF₁/CVF e FEF na fase expiratória média. Observou-se CV < 50% do previsto em 10 (9,40%) e 1 (0,53%) dos pacientes dos grupos tuberculose pulmonar e ITBL, respectivamente. Além disso, observou-se CV entre 20% e 50% do previsto em 42 (39%) e 36 (17%) dos pacientes dos mesmos grupos, respectivamente. Após ajuste para risco, os sobreviventes da tuberculose tiveram 5,4 vezes mais chance de apresentar resultados anormais no teste de função pulmonar do que os pacientes com ITBL ($p > 0,001$; IC95%: 2,98-9,68). Dano pulmonar foi mais comum em fumantes de cigarro; porém, após ajuste para fatores demográficos e outros fatores de risco, essa diferença não foi significativa. Os autores

concluíram que “a cura microbiológica é o início, não o fim da doença”.

Em um estudo populacional multicêntrico realizado em cinco cidades latino-americanas incluindo 5.571 indivíduos, história autorrelatada de tuberculose pulmonar associou-se claramente com diferentes graus de obstrução ao fluxo aéreo, definida por relação VEF₁/CVF pós-broncodilatador < 0,7. Nesse estudo, 30,7% dos indivíduos com história de tuberculose apresentavam obstrução ao fluxo aéreo vs. 13,6% daqueles sem essa história. A associação entre história autorrelatada de tuberculose e presença de obstrução ao fluxo aéreo permaneceu inalterada mesmo após ajustes para variáveis de confusão (OR ajustada = 2,33; IC95%: 1,50-3,62).⁽³⁸⁾

Em Tijuana, México,⁽³⁹⁾ 70 pacientes curados de tuberculose pulmonar foram avaliados a fim de se determinar a prevalência e a gravidade da DPOC e o impacto da mesma na QV. Entre esses pacientes, 24 (34,3%) apresentavam obstrução crônica não reversível ao fluxo aéreo (VEF₁ médio pós-broncodilatador = $1,3 \pm 0,6$ l). Além disso, os pacientes com obstrução crônica ao fluxo aéreo apresentaram escore de $15,1 \pm 10,4$ no teste de avaliação da DPOC — um escore ≥ 10 pontos indica impacto significativo na QV. Os autores concluíram que anormalidades funcionais são frequentes em pacientes com tuberculose, e aqueles com obstrução crônica ao fluxo aéreo são muitas vezes sintomáticos e sofrem um impacto significativo na QV.

INTERVENÇÕES DE RP

Os mecanismos por trás do dano pulmonar após tuberculose e o tratamento do mesmo foram descritos por Zhuk,⁽⁴⁰⁾ que sublinhou as vantagens da RP e identificou que aproximadamente 50% desses pacientes passam por programas de RP durante internações hospitalares na Rússia.

Em uma experiência no Japão,⁽⁴¹⁾ a eficácia da RP foi avaliada por um período médio de 3,9 semanas em 37 pacientes com sequelas de tuberculose pulmonar internados. O programa de RP incluía relaxamento, retraining respiratório, treinamento de exercício, treinamento muscular respiratório e apoio educacional. A CV média aumentou significativamente ($n = 37$), de 1,48 l para 1,59 l, enquanto o VEF₁ ($n = 37$) melhorou de 0,93 l para 1,02 l, assim como a PaO₂ ($n = 35$), de 67,1 Torr para 72,4 Torr. O ganho na DTC6 ($n = 29$) aumentou de 303 m para 339 m, e a P₁máx ($n = 17$) aumentou de 38,5 cmH₂O para 47,5 cmH₂O. Também houve melhora das atividades da vida diária, dos sintomas de dispneia e da QV. Os efeitos da RP foram independentes de cirurgia torácica prévia para tuberculose, padrão de comprometimento ventilatório, achados na RxT e grau de insuficiência respiratória. Os resultados do estudo sugerem que a RP é eficaz na melhora da função pulmonar, da tolerância ao exercício, dos sintomas e da QV em pacientes com sequelas de tuberculose pulmonar.

Um grupo de autores na Colômbia^(42,43) investigou os efeitos da RP na capacidade aeróbica e na QV relacionada à saúde em pacientes com sequelas de tuberculose pulmonar que participaram de um programa de RP de oito semanas em um hospital público. Os estudos adotaram um delineamento pré- e pós-teste sem grupo controle, com 8 participantes intencionalmente selecionados de um programa público. O programa incluía treinamento físico (fortalecimento de membros superiores e inferiores e componente aeróbico), educação sobre tuberculose e treinamento em atividades da vida diária. Estabeleceu-se um protocolo de treinamento para membros inferiores baseado em esteira, começando com carga de intensidade inicial de 60% e então aumentando até uma carga de 85%; o consumo de oxigênio no pico do exercício (VO_{2pico}) adotado foi de 90%. As sessões de treinamento foram realizadas três vezes por semana durante oito semanas; cada uma durava uma hora e incluía exame inicial, aquecimento, protocolo de exercícios e exercícios de alongamento. As medidas de desfecho (VO_{2pico} , DTC6 e dois questionários de QV — *Medical Outcomes Study 36-item Short-Form Health Survey* [SF-36] e SGRQ) foram realizadas antes da primeira sessão de treinamento e após oito semanas. Comparando os resultados basais e finais, observou-se que o VO_{2pico} aumentou em 1,7 ml/kg/min ($p = 0,039$) e que a DTC6 aumentou em 63,6 m ($p = 0,014$). Os escores dos questionários de QV também aumentaram: o escore do domínio físico do SF-36 aumentou em 6,98 pontos ($p = 0,039$), enquanto o escore do SGRQ aumentou em 13 pontos ($p = 0,039$). Os autores concluíram que o programa de RP nessa amostra de pacientes com sequelas de tuberculose pulmonar resultou em melhora significativa tanto da capacidade aeróbica quanto da QV.

Um estudo cego, aleatorizado e controlado foi realizado em uma clínica em Khayelitsha, Western Cape, África do Sul, para avaliar os efeitos de um programa domiciliar de RP de seis semanas em pacientes em tratamento para tuberculose pulmonar.⁽⁴⁴⁾ O programa incluía mensurações basais e pós-reabilitação da função pulmonar (espirometria), da tolerância ao exercício (TC6 e escala de esforço de Borg) e da QV relacionada à saúde (questionário *EuroQoL-5 Dimensions* — EQ-5D) em 34 pacientes em tratamento ambulatorial para tuberculose e em 33 controles. Quando comparados aos controles, houve melhora da função pulmonar (VEF_1 e CVF), da tolerância ao exercício e da QV nos pacientes com tuberculose, embora não tenha sido alcançada significância estatística ao final do programa de RP de seis semanas. Os autores concluíram que a razão para o uso de um programa de RP para pacientes com tuberculose pulmonar é válida e que são necessárias mais evidências.

Em um ensaio aberto, prospectivo, não aleatorizado durante um período de nove semanas realizado no Japão,⁽⁴⁵⁾ o efeito da RP em pacientes com afecções pulmonares pós-tuberculose foi comparado ao efeito da mesma em pacientes com DPOC. O grupo

pós-tuberculose era composto por 32 pacientes (25 dos quais haviam sido submetidos a toracoplastia; idade média = 71 ± 5 anos; e VEF_1 médio = $0,84 \pm 0,29$ l) que foram comparados a 32 pacientes com DPOC pareados por idade e VEF_1 (controles). Primeiramente, os dois grupos foram comparados em relação à tolerância ao exercício (TC6). Os pacientes foram então treinados para passar por um programa de RP de nove semanas. A avaliação das melhoras foi feita por meio de classificações clínicas da dispneia, de um escore de atividades diárias e dos resultados do TC6. Quando do pareamento por idade e VEF_1 , a DTC6 não diferiu entre os grupos estudo e controle. Após o programa de RP, observou-se melhora significativa nos dois grupos em relação à escala de dispneia do *Medical Research Council*, ao *transition dyspnea index* e aos escores de atividades diárias, assim como na DTC6 — grupo estudo = 42 m ($p < 0,01$) vs. grupo controle = 47 m ($p < 0,01$). O ganho nos vários parâmetros foi comparável entre os grupos. Os autores concluíram que o programa de RP é benéfico tanto para pacientes com afecções pulmonares pós-tuberculose quanto para pacientes com DPOC se a gravidade da incapacidade for semelhante.

ODP E VENTILAÇÃO

A importância da ODP foi investigada no Japão, juntamente com a relevância da tuberculose como doença que requer reabilitação pós-tratamento.⁽⁴⁶⁾ Também foi estudada a importância da ventilação para melhorar o desempenho de pacientes com sequelas de tuberculose.

Em um estudo envolvendo 7 pacientes com sequelas de tuberculose pulmonar e distúrbio ventilatório restritivo grave,⁽⁴⁷⁾ aplicou-se ventilação com pressão positiva intermitente nasal (VPPIN) durante o exercício para determinar se a gasometria arterial, a falta de ar e a resistência (*endurance*) poderiam ser melhoradas. Os autores relataram que a VPPIN prolongou significativamente o tempo de resistência (*endurance*) e reduziu a falta de ar em todos os pacientes, assim como melhorou significativamente a gasometria arterial.

Yang et al.⁽⁴⁸⁾ descreveram os efeitos positivos do suporte ventilatório com um ventilador do tipo poncho (*wraparound*) e ventilação com pressão positiva intermitente por bocal em uma paciente de 44 anos de idade acometida por grave doença pulmonar restritiva secundária a esmagamento do nervo frênico direito/pneumoperitônio e pneumonectomia esquerda/decoração para tuberculose bilateral nos lobos superiores. A paciente desenvolveu dispneia, coriza e sonolência. Com o auxílio de dois dispositivos respiratórios, a paciente conseguiu completar sua educação, se casar e levar uma vida plena na comunidade.

FISIOTERAPIA

Em 2004, Strelis et al.⁽⁴⁹⁾ propuseram um método baseado em massagem de vibração para prevenir complicações pós-ressecção precoces após intervenções

cirúrgicas por tuberculose. O método incluía o uso de um aparelho de vibromassagem que permitia fisioterapia sistêmica envolvendo vibroacupressão elétrica de toda a circunferência do tórax. Nesse estudo caso-controle,⁽⁴⁹⁾ complicações pós-ressecção precoces foram observadas significativamente com menos frequência no grupo estudo do que no grupo controle (60 vs. 50 pacientes). O procedimento reduziu a probabilidade de desenvolvimento de uma série de complicações pleuropulmonares (atelectasia, pneumonia inespecífica, cavidade pleural residual pós-ressecção e fistulas brônquicas) e melhorou o estado funcional dos pacientes.

TB-MDR

A maioria dos estudos incluídos no presente artigo de revisão relatou casos de tuberculose droga-sensível. Apenas três estudos discutiram intervenções de RP em pacientes com TB-MDR.

Em um estudo transversal no Brasil,⁽⁵⁰⁾ a função respiratória, a capacidade funcional e a QV foram investigadas em 18 pacientes que tinham sido tratados para TB-MDR pulmonar por 18 meses ou mais. Os indivíduos passaram pelas seguintes avaliações: espirometria forçada, R_{xT}, TC6, bioimpedância elétrica, P_{Imáx} e P_{Emáx}. Também preencheram um questionário de QV relacionada à saúde. A avaliação espirométrica mostrou que 78% dos indivíduos apresentavam padrões ventilatórios anormais. Todos os indivíduos apresentavam redução significativa da P_{Imáx} e da P_{Emáx}, apesar de o estado nutricional estar dentro dos parâmetros de normalidade. Em 72% dos indivíduos, a DTC6 foi menor do que se esperava, e lesões residuais estavam presentes em 100%, enquanto 78% relataram piora da QV. Os autores concluíram que pacientes curados de TB-MDR apresentam comprometimento da função respiratória, assim como leve redução da capacidade funcional e da QV, sugerindo que uma parte desses pacientes pode necessitar de RP.

Em um estudo transversal na Índia,⁽⁵¹⁾ 130 pacientes com TB-MDR que haviam iniciado tratamento foram avaliados entre 2002 e 2006. Durante o período do estudo, 24 pacientes morreram, e 63 (59%) puderam ser rastreados, 51 dos quais estavam vivos. Esses pacientes haviam completado um período pós-tratamento médio de 24,0 ± 14,7 meses (variação, 6-63 meses), 40 (78%) apresentavam sintomas respiratórios persistentes, e 50 (98%) apresentavam sequelas residuais na R_{xT} (40% das quais eram graves). Resultados anormais no teste de função pulmonar foram observados em 45 (96%) dos pacientes, predominantemente com comprometimento ventilatório do tipo misto em 31 (66%), padrão restritivo puro em 9 (19%) e padrão obstrutivo puro em 5 (11%).

Os autores concluíram que comprometimento funcional e lesões radiológicas são comuns nos pacientes após a conclusão do tratamento para TB-MDR.

Em um relato de caso na Colômbia,⁽⁵²⁾ um paciente com TB-MDR passou por um programa de RP. Após a conclusão do programa, houve melhora na DTC6 (de

240 m para 350 m), no escore da escala de dispneia do *Medical Research Council* (de 4 para 1) e na escala de Borg (de 7 para 0). Além disso, a força muscular em membros superiores e inferiores aumentou de 3 para 4. Os autores concluíram que um período de RP com duração de 8-10 semanas foi suficiente para melhorar a funcionalidade do paciente.

Um estudo transversal realizado no Brasil⁽⁵³⁾ comparou alterações funcionais e respiratórias entre pacientes com um único episódio de tuberculose e pacientes com TB-MDR que haviam tido múltiplos episódios antes de receberem tratamento eficaz. O grupo TB-MDR apresentou valores significativamente menores de CVF (72,06% ± 14,95% vs. 43,58% ± 16,03% do previsto), VEF₁ (66,13% ± 19,87% vs. 33,08% ± 15,64% do previsto) e DTC6 (484,21 m ± 74,01 m vs. 334,75 m ± 104,07 m). O estudo⁽⁵³⁾ demonstrou a existência de limitações funcionais significativas nos pacientes com TB-MDR que haviam realizado vários tratamentos de tuberculose e reforçou a importância de se evitar o abandono do tratamento e subsequentes esquemas de resgate.

Em um estudo na Província de Limpopo, África do Sul,⁽⁵⁴⁾ 33 pacientes com TB-MDR realizaram espirometria: 14 (42%) apresentaram padrão restritivo, 4 (12%), doença obstrutiva, e 13 (39%), padrão combinado, embora não tenham sido realizados outros estudos para corroborar a presença de restrição. Na análise de regressão linear, VEF₁ e CVF (ambos em % do previsto) associaram-se negativamente com o tempo entre o primeiro diagnóstico de tuberculose e a conclusão do tratamento (tempo médio, 51,8 meses). Os autores concluíram que dano residual pulmonar em pacientes com TB-MDR é comum e que grandes esforços devem ser feitos para garantir diagnóstico e tratamento rápidos.⁽⁵⁴⁾

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente revisão das evidências disponíveis na literatura sugere que a tuberculose é definitivamente responsável por sequelas na função pulmonar, a maioria das quais causam padrão obstrutivo, embora padrões restritivos e mistos também estejam presentes.

Infelizmente, poucos são os estudos disponíveis na literatura que investigaram a fisiopatologia da obstrução, a potencial necessidade de RP e os efeitos de um programa de RP. A maioria dos estudos investigou o estado funcional por meio da espirometria, alguns deles por meio da pletismografia, enquanto evidências baseadas em medida da DLCO, gasometria arterial, testes de caminhada e QV carecem de comprovação científica.

A grande maioria dos estudos disponíveis incluiu pacientes com tuberculose droga-sensível. Detalhes sobre as características da tuberculose raramente são completos; particularmente, informações sobre a confirmação microbiológica dos casos (cultura ou, pelo menos, baciloscopia do escarro) raramente são relatadas, pois a maioria dos estudos tende a enfatizar os aspectos fisiopatológicos dos pacientes estudados. Não

encontramos nenhum estudo no qual o diagnóstico de tuberculose tenha sido baseado em testes moleculares rápidos, tais como o teste Xpert™ MTB/RIF até hoje.⁽⁵⁵⁾

Pouquíssimos estudos relataram casos de TB-MDR, e não encontramos nenhum estudo que tenha investigado se existe alguma diferença em sequelas entre casos de tuberculose droga-sensível e casos de TB-MDR. Pacientes com TB-MDR necessitam de um período muito mais longo de tratamento (18-24 meses em comparação aos 6 meses para casos de tuberculose droga-sensível) e geralmente completaram mais de um tratamento prévio com drogas antituberculoze de primeira ou segunda linha. O impacto do esquema mais curto para tuberculose (conhecido como o esquema Bangladesh), que tem duração comparável à do esquema para tuberculose droga-sensível (9 meses), não pôde ser avaliado pois foi recomendado pela OMS apenas em maio de 2016.^(10,56,57)

É interessante que, embora todos os estudos tenham identificado que a tuberculose desempenha um papel significativo na deterioração da função pulmonar, o papel adicional do tabagismo como fator que leva a comprometimento adicional da função pulmonar precisa ser mais estudado.

Recomenda-se que qualquer avaliação futura das sequelas de tuberculose e de TB-MDR inclua informações completas sobre

- a) As características dos pacientes (idade, sexo, etnia, etc.)
- b) Uma descrição completa da doença, incluindo história de tratamentos prévios, estado bacteriológico, padrão de resistência às drogas e história de tratamento atual (drogas e esquema) com ênfase em eventos adversos e seu manejo
- c) Uma descrição completa do estado fisiopatológico dos pacientes, incluindo espirometria (e resposta ao broncodilatador), avaliação dos volumes pulmonares (pletismografia ou outros), DLCO, gasometria arterial, TC6, avaliação radiológica (idealmente incluindo RxT) e QV avaliada com um instrumento geral e um instrumento respiratório específico (SGRQ ou outros)
- d) Razão e consistência do plano de RP proposto, com claras comparações pré- e pós-teste e avaliação de custos
- e) Idealmente, novos estudos devem incluir o número de pacientes que necessitam de RP, pois isso ajudará a estimar a necessidade de planejamento da RP

AGRADECIMENTOS

O presente artigo de revisão foi desenvolvido dentro do projeto colaborativo *Latinoamérica sin Tuberculosis* (LATSINTB) da *Asociación Latinoamericana del Tórax* (ALAT)/ERS.

REFERÊNCIAS

- World Health Organization. Global tuberculosis report 2015. WHO/HTM/TB/2015.22. Geneva: World Health Organization; 2015.
- Migliori GB, Sotgiu G, Gandhi NR, Falzon D, DeRiemer K, Centis R, et al. Drug resistance beyond extensively drug-resistant tuberculosis: individual patient data meta-analysis. *Eur Respir J*. 2013;42(1):169-79. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00136312>
- Sotgiu G, Mauch V, Migliori GB, Benedetti A. Evidence-based, agreed-upon health priorities to remedy the tuberculosis patient's economic disaster. *Eur Respir J*. 2014;43(6):1563-6. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00064314>
- Lönnroth K, Migliori GB, Abubakar I, D'Ambrosio L, de Vries G, Diel R, et al. Towards tuberculosis elimination: an action framework for low-incidence countries. *Eur Respir J*. 2015;45(4):928-52. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00214014>
- D'Ambrosio L, Dara M, Tadolini M, Centis R, Sotgiu G, van der Werf MJ, et al. Tuberculosis elimination: theory and practice in Europe. *Eur Respir J*. 2014;43(5):1410-20. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00198813>
- Migliori GB, Zellweger JP, Abubakar I, Ibraim E, Caminero JA, De Vries G, et al. European union standards for tuberculosis care. *Eur Respir J*. 2012;39(4):807-19. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00203811>
- Schito M, Migliori GB, Fletcher HA, McNerney R, Centis R, D'Ambrosio L, et al. Perspectives on Advances in Tuberculosis Diagnostics, Drugs, and Vaccines. *Clin Infect Dis*. 2015;61 Suppl 3:S102-18. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/civ609>
- Falzon D, Jaramillo E, Schünemann HJ, Arentz M, Bauer M, Bayona J, et al. WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: 2011 update. *Eur Respir J*. 2011;38(3):516-28. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00073611>
- Pontali E, Sotgiu G, D'Ambrosio L, Centis R, Migliori GB. Bedaquiline and multidrug-resistant tuberculosis: a systematic and critical analysis of the evidence. *Eur Respir J*. 2016;47(2):394-402. <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.01891-2015>
- Sotgiu G, Tiberi S, D'Ambrosio L, Centis R, Zumla A, Migliori GB. WHO recommendations on shorter treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Lancet*. 2016;387(10037):2486-7 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30729-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30729-2)
- DANIELS M. Tuberculosis in Europe during and after the second world war. *Br Med J*. 1949;2(4637):1135-40. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.2.4637.1135>
- CHAPMAN CE, HOLLANDER AG. TUBERCULOSIS AND REHABILITATION: DYNAMIC PHYSICAL RESTORATION OF PATIENTS WITH ACTIVE DISEASE. *Calif Med*. 1964;100:88-91.
- Mohan A, Premanand R, Reddy LN, Rao MH, Sharma SK, Kamity R, et al. Clinical presentation and predictors of outcome in patients with severe acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease requiring admission to intensive care unit. *BMC Pulm Med*. 2006;6:27. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2466-6-27>
- Jordan TS, Spencer EM, Davies P. Tuberculosis, bronchiectasis and chronic airflow obstruction. *Respirology*. 2010;15(4):623-8. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1843.2010.01749.x>
- Hassan IS, Al-Jahdali HH. Obstructive airways disease in patients with significant post-tuberculous lung scarring. *Saudi Med J*. 2005;26(7):1155-7.
- Shah M, Reed C. Complications of tuberculosis. *Curr Opin Infect Dis*. 2014;27(5):403-10. <http://dx.doi.org/10.1097/QCO.0000000000000090>
- Bansal V, Prasad R. Pulmonary rehabilitation in chronic respiratory diseases. *Indian J Chest Dis Allied Sci*. 2014;56(3):147-8.
- Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, ZuWallack R, Nici L, Rochester C, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(8):e13-64. Erratum in: *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189(12):1570. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201309-1634ST>
- Abdool-Gaffar MS, Ambaram A, Ainslie GM, Bolliger CT, Feldman C, Geffen L, et al. Guideline for the management of chronic obstructive pulmonary disease—2011 update. *S Afr Med J*. 2011;101(1 Pt 2):63-73.
- Subotic D, Yablonskiy P, Sulis G, Cordos I, Petrov D, Centis R, et al. Surgery and pleuro-pulmonary tuberculosis: a scientific literature review. *J Thorac Dis*. 2016;8(7):E474-85. <http://dx.doi.org/10.21037/jtd.2016.05.59>
- Rhee CK, Yoo KH, Lee JH, Park MJ, Kim WJ, Park YB, et al. Clinical

- characteristics of patients with tuberculosis-destroyed lung. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2013;17(1):67-75. <http://dx.doi.org/10.5588/ijtld.12.0351>
22. Lee JH, Chang JH. Lung function in patients with chronic airflow obstruction due to tuberculous destroyed lung. *Respir Med*. 2003;97(11):1237-42. [http://dx.doi.org/10.1016/S0954-6111\(03\)00255-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0954-6111(03)00255-5)
 23. Báez-Saldaña R, López-Arteaga Y, Bizarrón-Muro A, Ferreira-Guerrero E, Ferreyra-Reyes L, Delgado-Sánchez G, et al. A novel scoring system to measure radiographic abnormalities and related spirometric values in cured pulmonary tuberculosis. *PLoS One*. 2013;8(11):e78926. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0078926>
 24. HALLETT WY, MARTIN CJ. The diffuse obstructive pulmonary syndrome in a tuberculosis sanatorium. I. Etiologic factors. *Ann Intern Med*. 1961;54:1146-55. <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-54-6-1146>
 25. Willcox PA, Ferguson AD. Chronic obstructive airways disease following treated pulmonary tuberculosis. *Respir Med*. 1989;83(3):195-8. [http://dx.doi.org/10.1016/S0954-6111\(89\)80031-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0954-6111(89)80031-9)
 26. Hnizdo E, Singh T, Churchyard G. Chronic pulmonary function impairment caused by initial and recurrent pulmonary tuberculosis following treatment. *Thorax*. 2000;55(1):32-8. <http://dx.doi.org/10.1136/thorax.55.1.32>
 27. Amaral AF, Coton S, Kato B, Tan WC, Studnicka M, Janson C, et al. Tuberculosis associates with both airflow obstruction and low lung function: BOLD results. *Eur Respir J*. 2015;46(4):1104-12. <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.02325-2014>
 28. Jung JW, Choi JC, Shin JW, Kim JY, Choi BW, Park IW. Pulmonary Impairment in Tuberculosis Survivors: The Korean National Health and Nutrition Examination Survey 2008-2012. *PLoS One*. 2015;10(10):e0141230. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0141230>
 29. Sailaja K, Nagasreedhar Rao H. Study of pulmonary function impairment by spirometry in post pulmonary tuberculosis. *J Evolution Med Dent Sci*. 2015;4(42):7365-70. <http://dx.doi.org/10.14260/jemds/2015/1068>
 30. Pefura-Yone EW, Kengne AP, Tagne-Kamdem PE, Afane-Ze E. Clinical significance of low forced expiratory flow between 25% and 75% of vital capacity following treated pulmonary tuberculosis: a cross-sectional study. *BMJ Open*. 2014;4(7):e005361. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2014-005361>
 31. Ralph AP, Kenangalem E, Waramori G, Pontororing GJ, Sandjaja, Tjitra E, et al. High morbidity during treatment and residual pulmonary disability in pulmonary tuberculosis: under-recognised phenomena. *PLoS One*. 2013;8(11):e080302. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0080302>
 32. Vecino M, Pasipanodya JG, Slocum P, Bae S, Munguia G, Miller T, et al. Evidence for chronic lung impairment in patients treated for pulmonary tuberculosis. *J Infect Public Health*. 2011;4(5-6):244-52. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jiph.2011.08.005>
 33. Lee SW, Kim YS, Kim DS, Oh YM, Lee SD. The risk of obstructive lung disease by previous pulmonary tuberculosis in a country with intermediate burden of tuberculosis. *J Korean Med Sci*. 2011;26(2):268-73. <http://dx.doi.org/10.3346/jkms.2011.26.2.268>
 34. Chung KP, Chen JY, Lee CH, Wu HD, Wang JY, Lee LN, et al. Trends and predictors of changes in pulmonary function after treatment for pulmonary tuberculosis. *Clinics (Sao Paulo)*. 2011;66(4):549-56. <http://dx.doi.org/10.1590/S1807-59322011000400005>
 35. Lam KB, Jiang CQ, Jordan RE, Miller MR, Zhang WS, Cheng KK, et al. Prior TB, smoking, and airflow obstruction: a cross-sectional analysis of the Guangzhou Biobank Cohort Study. *Chest*. 2010;137(3):593-600. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.09-1435>
 36. Baig IM, Saeed W, Khalil KF. Post-tuberculous chronic obstructive pulmonary disease. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2010;20(8):542-4.
 37. Pasipanodya JG, Miller TL, Vecino M, Munguia G, Garmon R, Bae S, et al. Pulmonary impairment after tuberculosis. *Chest*. 2007;131(6):1817-24. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.06-2949>
 38. Menezes AM, Hallal PC, Perez-Padilla R, Jardim JR, Muiño A, Lopez MV, et al. Tuberculosis and airflow obstruction: evidence from the PLATINO study in Latin America. *Eur Respir J*. 2007;30(6):1180-5. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00083507>
 39. de la Mora IL, Martínez-Oceguera D, Laniado-Laborin R. Chronic airway obstruction after successful treatment of tuberculosis and its impact on quality of life. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2015;19(7):808-10. <http://dx.doi.org/10.5588/ijtld.14.0983>
 40. Zhuk NA. Respiratory function rehabilitation: a component of treatment for tuberculosis [Article in Russian]. *Probl Tuberk Bolezn Legk*. 2007;(6):25-8.
 41. Tada A, Matsumoto H, Soda R, Endo S, Kawai H, Kimura G, et al. Effects of pulmonary rehabilitation in patients with pulmonary tuberculosis sequelae [Article in Japanese]. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi*. 2002;40(4):275-81.
 42. Rivera Motta JA, Wilches EC, Mosquera RP. Pulmonary rehabilitation on aerobic capacity and health-related quality of life in patients with sequelae of pulmonary TB [abstract]. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193:A2321.
 43. Rivera JA, Wilches-Luna EC, Mosquera R, Hernandez NL, Hernandez Orobio OM. Pulmonary rehabilitation on aerobic capacity and health-related quality of life in patients with sequelae of pulmonary TB [abstract]. *Physiotherapy*. 2015;101;(Suppl 1):e1288. <http://dx.doi.org/10.1016/j.physio.2015.03.1203>
 44. de Grass D, Manie S, Amosun SL. Effectiveness of a home-based pulmonary rehabilitation programme in pulmonary function and health related quality of life for patients with pulmonary tuberculosis: a pilot study. *Afr Health Sci*. 2014;14(4):866-72. <http://dx.doi.org/10.4314/ahs.v14i4.14>
 45. Ando M, Mori A, Esaki H, Shiraki T, Uemura H, Okazawa M, et al. The effect of pulmonary rehabilitation in patients with post-tuberculosis lung disorder. *Chest*. 2003;123(6):1988-95. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.123.6.1988>
 46. Kida K, Motegi T, Ishii T, Hattori K. Long-term oxygen therapy in Japan: history, present status, and current problems. *Pneumonol Alergol Pol*. 2013;81(5):468-78.
 47. Tsuboi T, Ohi M, Chin K, Hirata H, Otsuka N, Kita H, et al. Ventilatory support during exercise in patients with pulmonary tuberculosis sequelae. *Chest*. 1997;112(4):1000-7. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.112.4.1000>
 48. Yang GF, Alba A, Lee M. Respiratory rehabilitation in severe restrictive lung disease secondary to tuberculosis. *Arch Phys Med Rehabil*. 1984;65(9):556-8.
 49. Strelis AA, Strelis AK, Roskoshnykh VK. Vibration massage in the prevention of postresection complications and in the clinical rehabilitation of patients with pulmonary tuberculosis after surgical interventions [Article in Russian]. *Probl Tuberk Bolezn Legk*. 2004;(11):29-34.
 50. Godoy MD, Mello FC, Lopes AJ, Costa W, Guimarães FS, Pacheco AG, et al. The functional assessment of patients with pulmonary multidrug-resistant tuberculosis. *Respir Care*. 2012;57(11):1949-54. <http://dx.doi.org/10.4187/respcare.01532>
 51. Singla N, Singla R, Fernandes S, Behera D. Post treatment sequelae of multi-drug resistant tuberculosis patients. *Indian J Tuberc*. 2009;56(4):206-12.
 52. Wilches EC, Rivera JA, Mosquera R, Loaiza L, Obando L. Pulmonary rehabilitation in multi-drug resistant tuberculosis (TB MDR): a case report. *Colomb Med*. 2009;40(4):436-41.
 53. Di Naso FC, Pereira JS, Schuh SJ, Unis G. Functional evaluation in patients with pulmonary tuberculosis sequelae [Article in Portuguese]. *Rev Port Pneumol*. 2011;17(5):216-21. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rppneu.2011.06.010>
 54. de Vallière S, Barker RD. Residual lung damage after completion of treatment for multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2004;8(6):767-71.
 55. Weyer K, Mirzayev F, Migliori GB, Van Gemert W, D'Ambrosio L, Zignol M, et al. Rapid molecular TB diagnosis: evidence, policy making and global implementation of Xpert MTB/RIF. *Eur Respir J*. 2013;42(1):252-71. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00157212>
 56. World Health Organization. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis 2016 update. WHO/HTM/TB/2016.04. Geneva: World Health Organization; 2016
 57. Sotgiu G, Tiberi S, D'Ambrosio L, Centis R, Alifanar JW, Caminero JA, et al. Faster for less: the new 'shorter' regimen for multidrug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J*. 2016. Epub 2016 Sep 1. pii: ERJ-01249-2016. <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.01249-2016>



Vasculatura brônquica proeminente, hemoptise e opacidades em vidro fosco bilaterais em uma jovem com estenose mitral

Fabian Aigner¹, Rudolf Speich¹, Macé Matthew Schuurmans¹

Uma mulher de 22 anos de idade apresentava hemoptise e dispneia (frequência respiratória, 38 ciclos/min; saturação periférica de oxigênio, 81%; pró-peptídeo natriurético cerebral, 2.073 ng/l), em conjunto com crepitações inspiratórias bilaterais e sopro cardíaco diastólico murmurar sobre o ápice. A imagem de TC de tórax mostrou consolidações multifocais cercadas por opacidades em vidro fosco, predominantemente nos lobos superiores (Figura 1), e sem embolia pulmonar. A broncoscopia não mostrou sangue endobrônquico mas uma vasculatura brônquica proeminente à esquerda (Figura 2). O LBA continha consistentemente sangue (90% de macrófagos alveolares com acúmulo de hemossiderina). A ecocardiografia detectou estenose mitral grave com a morfologia clássica de "bastão de hóquei" do folheto

anterior e regurgitação aórtica leve. A pressão média da arterial pulmonar foi de 48 mmHg, e a pressão de oclusão da artéria pulmonar era de 32 mmHg. A reconstrução da válvula mitral foi realizada.

A estenose mitral pode provocar hemoptise.⁽¹⁾ A dilatação da vasculatura brônquica pode ser o primeiro sinal de pressão atrial esquerda elevada. O plexo venoso brônquico resultante da circulação arterial brônquica é ligado à circulação venosa pulmonar. Dois terços do sangue do plexo venoso retorna para as veias pulmonares e, em seguida, para o átrio esquerdo.^(2,3) Um aumento na pressão venosa pulmonar conduz a um fluxo reverso do sangue das veias pulmonares para o plexo venoso brônquico, visível como vasculatura brônquica ingurgitada.

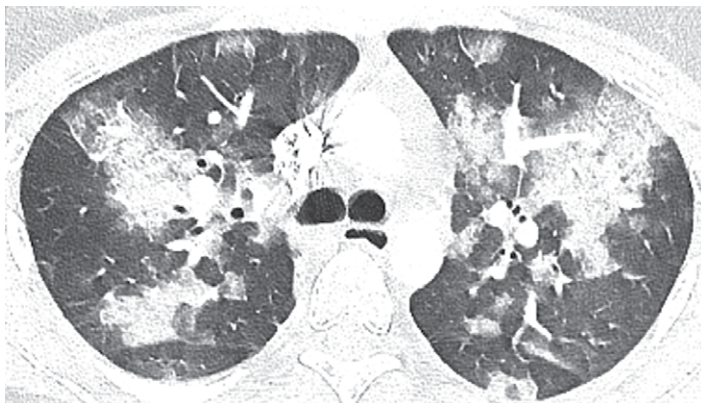


Figura 1. TC de tórax ao nível da carina principal evidenciando consolidações bilaterais cercadas por opacidades em vidro fosco.

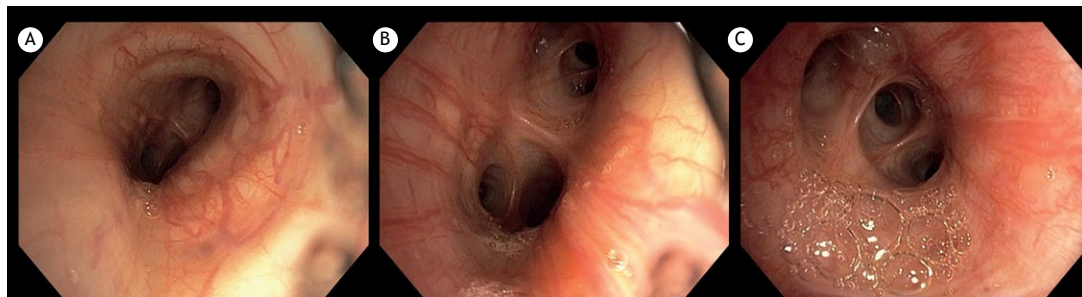


Figura 2. Em A, imagem de fibrobroncoscopia do bronco esquerdo principal. Em B, uma visão mais ampliada da carina do lobo superior secundário esquerdo. Em C, um close-up do bronco superior esquerdo mostrando a língua e segmentos do lobo superior esquerdo. A mucosa brônquica está edemaciada e contém uma rede de vasos sanguíneos proeminentes. Os vasos estão dilatados e ingurgitados em uma extensão variável. Em alguns locais, os vasos estão focalmente distribuídos, embora a maioria das partes da mucosa brônquica exiba uma rede vascular densa e parcialmente confluyente.

LEITURAS RECOMENDADAS

1. Wood P. An appreciation of mitral stenosis. I. Clinical features. Br Med J. 1954;1(4870):1051-63; contd. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.1.4870.1051>
2. Ohmichi M, Tagaki S, Nomura N, Tsunematsu K, Suzuki A. Endobronchial changes in chronic pulmonary venous hypertension. Chest. 1988;94(6):1127-32. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.94.6.1127>
3. Baile EM. The anatomy and physiology of the bronchial circulation. J Aerosol Med. 1996;9(1):1-6. <http://dx.doi.org/10.1089/jam.1996.9.1>

1. Division of Pulmonology, University Hospital Zurich, Zurich, Switzerland. E-mail: mace.schuurmans@usz.ch



Usos da sala híbrida em cirurgia torácica: de procedimentos multidisciplinares à cirurgia toracoscópica videoassistida guiada por imagem

Ricardo Mingarini Terra^{1,2}, Juliano Ribeiro Andrade², Alessandro Wasum Mariani^{1,2}, Rodrigo Gobbo Garcia², Jose Ernesto Succ^{2,3}, Andrey Soares^{2,4}, Paulo Marcelo Zimmer²

1. Disciplina de Cirurgia Torácica, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
2. Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo (SP) Brasil.
3. Disciplina de Tórax, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
4. Centro Paulista de Oncologia, São Paulo (SP) Brasil.

Recebido: 23 julho 2015.

Aprovado: 9 maio 2016.

Trabalho realizado no Hospital Israelita Albert Einstein e Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

INTRODUÇÃO

A sala híbrida (SH) poder ser definida como uma sala cirúrgica de alta complexidade, com estrutura completa para procedimentos minimamente invasivos, como os videoassistidos e robóticos, complementada por recursos imagiológicos, como angiografia, ultrassonografia, TC e/ou ressonância magnética.⁽¹⁾ Tais recursos permitem a aquisição de imagens intraoperatórias auxiliando o planejamento e a execução dos procedimentos minimamente invasivos. Nesse contexto, a integração da imagem com a cirurgia é maximizada, aumentando muito a precisão desses procedimentos.⁽²⁾ Em algumas especialidades, como neurocirurgia,⁽³⁾ cirurgia cardíaca⁽⁴⁾ e cirurgia vascular,⁽⁵⁾ a importância da SH está bem estabelecida, permitindo diversos procedimentos compostos, como, por exemplo, angioplastia percutânea somada a revascularização do miocárdio em um mesmo tempo anestésico. Contudo, o papel da SH em outras especialidades ainda está por ser definido.

A cirurgia torácica é uma especialidade que também poderá se beneficiar do uso da SH. O uso crescente da videotoracoscopia e da cirurgia robótica associado ao diagnóstico frequente das lesões semissólidas, que são de difícil palpação/visualização intraoperatória, é um contexto no qual a integração de métodos de imagem na sala cirúrgica pode ser muito útil. Poucas séries têm reportado o uso da SH nessas circunstâncias; todavia, seus resultados são promissores.

O objetivo do presente artigo foi, através do relato de três casos, exemplificar alguns dos potenciais usos da SH em cirurgia torácica: a realização de múltiplos

RESUMO

O conceito de sala híbrida traduz a união de um aparato cirúrgico de alta complexidade com recursos radiológicos de última geração (ultrassom, TC, radioscopia e/ou ressonância magnética), visando a realização de procedimentos minimamente invasivos e altamente eficazes. Apesar de bem estabelecido em outras especialidades, como neurocirurgia e cirurgia cardiovascular, o uso da sala híbrida ainda é pouco explorado na cirurgia torácica. Nosso objetivo foi discutir as aplicações e as possibilidades abertas por essa tecnologia na cirurgia torácica através do relato de três casos.

Descritores: Cirurgia torácica videoassistida; Broncoscopia; Toracoscopia; Radiologia intervencionista.

procedimentos diagnósticos e terapêuticos no mesmo tempo cirúrgico e a localização intraoperatória de nódulos além da definição de margens de ressecção.

RELATO DE CASOS

Caso 1

Homem de 73 anos, tabagista, com massa em lobo superior direito associada a linfonodomegalia mediastinal. O quadro radiológico era compatível com neoplasia primária do pulmão; porém, em biópsia aspirativa endoscópica do linfonodo subcarinal, surgiu a dúvida de tratar-se de uma lesão granulomatosa. Portanto, optou-se por biópsia transtorácica da massa pulmonar, assim como por biópsia dos linfonodos mediastinais por mediastinoscopia e, conforme o resultado da análise intraoperatória, seria realizado também o implante de cateter central de longa permanência para quimioterapia. O paciente foi encaminhado à SH para a realização sequencial dos procedimentos. Utilizou-se intubação orotraqueal seletiva, acesso venoso periférico de grosso calibre e sonda vesical de demora. O paciente foi posicionado inicialmente em decúbito lateral direito para a realização de biópsia percutânea guiada por arco (Artis Zeego; Siemens, Munique, Alemanha) na modalidade tomografia, com agulha tipo *tru-cut*, pela equipe da radiologia intervencionista. A análise anatomopatológica do fragmento retirado demonstrou tratar-se de um carcinoma. Então, o paciente foi reposicionado em decúbito dorsal para a mediastinoscopia com biópsia da lesão guiada pelo mesmo arco na modalidade radioscopia; o exame da biópsia de congelamento confirmou carcinoma epidermoide no linfonodo

Endereço para correspondência:

Ricardo M. Terra. Instituto do Coração, HC-FMUSP, Avenida Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 33, Bloco II, Sala 9, Cerqueira César, CEP 05403-000, São Paulo, SP, Brasil.
Tel.: 55 11 2661-5248 ou 55 11 2661-5000. E-mail: rmterra@uol.com.br
Apoio financeiro: Nenhum.

da cadeia infracarinal. Frente ao diagnóstico de câncer de pulmão (estágio N2), seguimos com o implante de cateter para a quimioterapia utilizando novamente o arco na modalidade radioscopia.

A utilização da SH no caso aqui descrito permitiu que todos os procedimentos fossem realizados de forma sequencial, no mesmo ambiente, sem a necessidade de transporte. Além disso, teríamos a flexibilidade de acrescentar a lobectomia pulmonar caso a massa pulmonar fosse positiva para neoplasia e fosse negativa para o mediastino. Planejávamos utilizar o arco na modalidade tomografia durante a mediastinoscopia para auxiliar a localização intraoperatória da lesão mediastinal. Entretanto, o tamanho vertical do sistema de videomediastinoscopia impediu o livre giro do arco, necessário para gerar a imagem tomográfica, sendo possível apenas o uso da radioscopia, que dispensa o giro completo do arco.

Caso 2

Homem de 62 anos com antecedente de câncer de reto metastático para fígado ao diagnóstico. Foi tratado com quimioterapia neoadjuvante, seguida de ressecção de uma lesão hepática e ablação de outra. Sequencialmente recebeu quimioterapia concomitante à radioterapia na lesão retal, seguida de ressecção do tumor no reto. Por fim, recebeu quimioterapia adjuvante até completar 12 ciclos, incluindo o tratamento inicial. Após 18 meses do diagnóstico, evoluiu com duas lesões pulmonares no lobo superior esquerdo, sugestivas de metástases. Essas lesões permaneceram estáveis por mais de 6 meses. Após esse período, apresentaram um discreto crescimento e uma nova imagem surgiu no lobo inferior direito. O paciente foi considerado para metastasectomia pulmonar; porém, desejava que a cirurgia fosse realizada de forma minimamente invasiva. A lesão do lado direito era profunda; logo, seria inviável sua ressecção por videotoracoscopia sem uma lobectomia. Após uma reunião multidisciplinar, optamos por realizar ablação por radiofrequência à direita e videotoracoscopia à esquerda. Os procedimentos foram realizados na SH com o paciente sob anestesia geral e intubação orotraqueal seletiva. O paciente foi posicionado inicialmente em decúbito lateral esquerdo para a radioablação à direita com sonda de radioablação (ACT2030; Covidien, Boulder, CO, EUA) guiada por arco (Artis Zeego) na modalidade tomografia, que correu sem intercorrências. Na sequência, o paciente foi posicionado em decúbito lateral direito e foi realizada videotoracoscopia à esquerda. Um dos nódulos foi identificado na superfície pulmonar; o outro, devido a sua maior profundidade, foi identificado no intraoperatório com o auxílio do arco na modalidade tomografia, técnica essa que recebeu de alguns autores a denominação de *image-guided video-assisted thoracoscopic surgery*⁽⁶⁾ (iVATS, Figura 1). O exame anatomopatológico das duas lesões ressecadas confirmou tratar-se de adenocarcinoma metastático de origem colorretal, ambos com margens livres.

A disponibilidade da SH permitiu não só a programação dos procedimentos minimamente invasivos em um só tempo, mas também possibilitou uma fácil e segura localização da lesão um pouco mais profunda à esquerda, através do uso de iVATS.

Caso 3

Mulher de 57 anos, tabagista (40 anos-maço), apresentou, em TC de coronárias, o achado de um nódulo semissólido de 1,7 cm com componente sólido de 3 mm. Após 3 meses, esse componente sólido aumentou para 5 mm (Figura 2A). A lesão situava-se próxima à transição entre o segmento superior do lobo inferior esquerdo e a pirâmide basal. Por tratar-se de uma lesão profunda e predominantemente em padrão de vidro despolido, esperava-se dificuldades em sua localização intraoperatória, bem como no estabelecimento da margem da ressecção. Para tanto, foi planejada a marcação do nódulo com lipiodol (Guerbet, Villepinte, França) tornando-o radiopaco, permitindo sua identificação radiológica durante a ressecção.⁽⁷⁾ Na SH a paciente foi submetida a anestesia geral com intubação orotraqueal seletiva e posicionada em decúbito lateral direito, já na posição cirúrgica. O radiologista intervencionista identificou o nódulo pelo tomógrafo e realizou injeção de 0,3 ml de lipiodol, resultando em excelente visualização radioscópica e tomográfica do mesmo (Figura 2B). A seguir, foi introduzido um fio metálico para auxiliar na orientação quanto à anatomia da superfície pulmonar. Foi então realizada toracotomia poupadora de músculo no 5º espaço intercostal e procedeu-se a segmentectomia anômica do segmento superior do lobo inferior esquerdo, incluindo parte dos segmentos basais, e linfadenectomia hilar. A linha de ressecção intersegmentar foi sendo desenvolvida por grampeamento, orientando-se pela imagem radiopaca obtida no tomógrafo e na radioscopia (Figura 2C), visando incluir todo o nódulo com margem adequada (Figuras 2D e 2E). A cirurgia e a anestesia correram sem intercorrências, e a paciente foi extubada ao final do procedimento. O exame anatomopatológico revelou adenocarcinoma lepidico com margem mínima de 15 mm.

A utilização dos recursos de imagem da SH e a marcação do nódulo com lipiodol foi eficaz em guiar não só a localização do nódulo mas também da margem de ressecção. A adição do lipiodol foi eficiente, permitindo boa identificação do nódulo e nos pareceu mais vantajosa do que apenas o uso de fio metálico, visto que esse frequentemente se desloca durante a mobilização do pulmão e não sinaliza ao cirurgião a posição exata da lesão.

DISCUSSÃO

Nessa experiência inicial com a SH tivemos bons resultados; todavia, é importante ressaltar que existe uma curva de aprendizado com a utilização de seus recursos. Primeiramente, a utilização do equipamento de imagem é um desafio para os radiologistas, visto que a interface é um pouco diferente daquela habitualmente

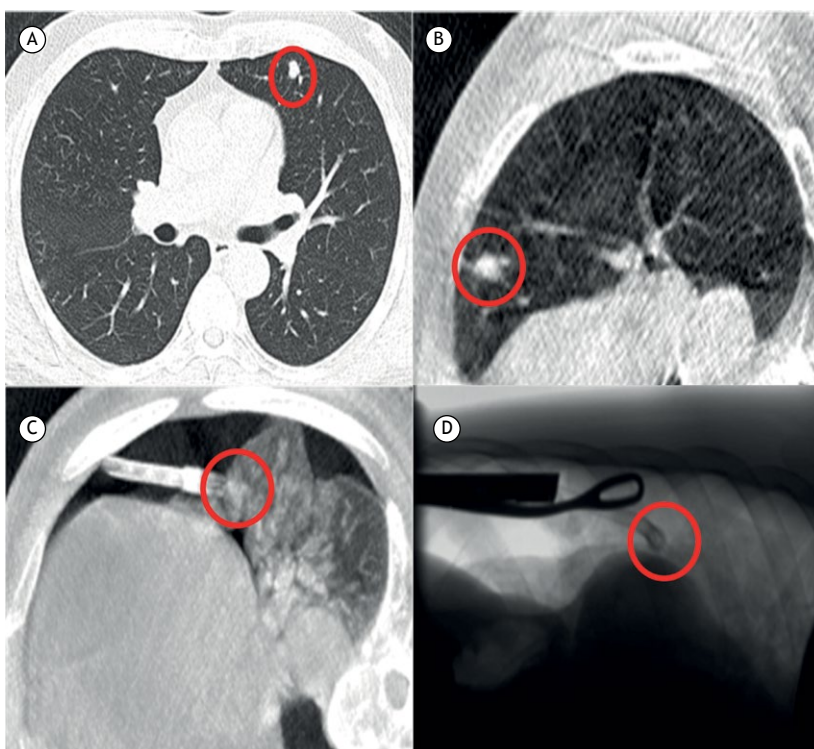


Figura 1. Caso 2. Em A, imagem de TC pré-operatória. Em B, imagem de TC intraoperatória com identificação do nódulo com pulmão expandido. Em C, imagem de TC intraoperatória com identificação do nódulo com pulmão colapsado. Em D, radioscopia intraoperatória com pinça posicionada garantindo a margem em relação ao nódulo previamente localizado.

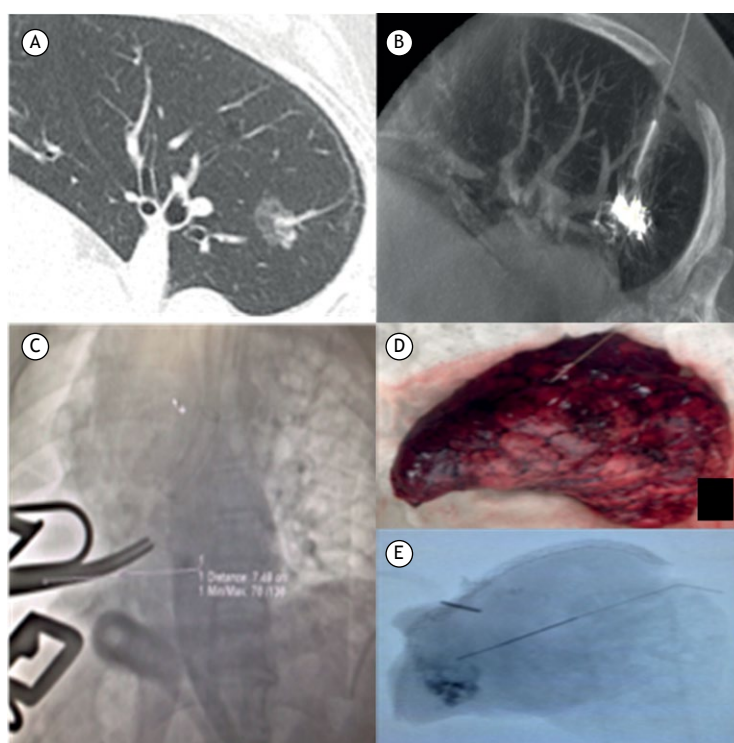


Figura 2. Caso 3. Em A, imagem de TC evidenciando nódulo semissólido. Em B, imagem de TC intraoperatória com marcação do nódulo com lipiodol. Em C, radioscopia intraoperatória com pinça garantindo a margem em relação ao nódulo marcado. Em D, fotografia da peça cirúrgica, retirada do segmento superior do lobo inferior. Em E, radiografia da peça cirúrgica com identificação do nódulo marcado com margem adequada.

encontrada nos serviços de radiologia intervencionista. Segundo, o posicionamento do paciente, equipamentos e profissionais exige um cuidado específico,⁽⁸⁾ uma vez que a rotação do arco deve ser considerada. Os braços do paciente devem ser posicionados fechados de forma a não ultrapassar a largura da mesa cirúrgica, e o uso de coxins é essencial, pois a mesa cirúrgica é reta e muito limitada em sua mobilização. Finalmente, como em qualquer procedimento cirúrgico, um maior número de casos aumentaria a consistência e a eficiência dos procedimentos; consequentemente, diminuiria o tempo de sala, que foi relativamente longo para os exemplos mencionados aqui.

Certamente o fator decisivo para o sucesso desses casos foi a integração entre as equipes cirúrgica, anestésica e radiológica. Somente após intensa discussão das necessidades e contribuições de cada equipe conseguimos avançar na realização dos procedimentos. O maior exemplo certamente é o posicionamento, pois

a posição inicialmente mais adequada para a cirurgia não servia para a radiologia. A primeira modificação da posição preocupou a equipe anestésica, que estava atenta para lesões. Novas discussões foram realizadas a cada adaptação até que a posição que fosse aprovada por todos.

Concluindo, nos três casos aqui relatados, o uso da SH foi viável e parece ter facilitado a execução dos procedimentos. Sobretudo, através desses casos, pudemos vislumbrar potenciais usos da SH na cirurgia torácica, em particular, a possibilidade de realizar procedimentos diagnósticos e terapêuticos no mesmo ambiente e a possibilidade de ressecar lesões muito pequenas de forma precisa. No contexto atual de aumento do uso de ressecções sublobares minimamente invasivas e de aumento do diagnóstico precoce do câncer de pulmão por programas de rastreamento, os recursos oferecidos pela SH são promissores e merecem investigação científica.

REFERÊNCIAS

1. Ng I. Integrated intra-operative room design. *Acta Neurochir Suppl.* 2011;109:199-205. http://dx.doi.org/10.1007/978-3-211-99651-5_31
2. Scolozzi P, Schouman T. Interventional multidimodal hybrid unit: from pre-operative planning to immediate post-operative control [Article in French]. *Rev Stomatol Chir Maxillofac.* 2012;113(2):115-23. <http://dx.doi.org/10.1016/j.stomax.2012.01.009>
3. Yao C, Liu Y, Yao J, Zhuang D, Wu J, Qin Z, et al. Augment low-field intra-operative MRI with preoperative MRI using a hybrid non-rigid registration method. *Comput Methods Programs Biomed.* 2014;117(2):114-24. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmpb.2014.07.013>
4. Harskamp RE, Puskas JD, Tjissen JG, Walker PF, Liberman HA, Lopes RD, et al. Comparison of hybrid coronary revascularization versus coronary artery bypass grafting in patients ≥65 years with multivessel coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 2014;114(2):224-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2014.04.028>
5. Varu VN, Greenberg JI, Lee JT. Improved efficiency and safety for EVAR with utilization of a hybrid room. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2013;46(6):675-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejvs.2013.09.023>
6. Finley RJ, Clifton J, Mayo J. Image-guided video-assisted thoracoscopic resection of small peripheral lung nodules. *Adv Surg.* 2005;39:263-84. <http://dx.doi.org/10.1016/j.yasu.2005.03.001>
7. Kim YD, Jeong YJ, I H, Cho JS, Lee JW, Kim HJ, et al. Localization of pulmonary nodules with lipiodol prior to thoracoscopic surgery. *Acta Radiol.* 2011;52(1):64-9. <http://dx.doi.org/10.1258/ar.2010.100307>
8. Hemingway M, Kilfoyle M. Safety planning for intraoperative magnetic resonance imaging. *AORN J.* 2013;98(5):508-24. <http://dx.doi.org/10.1016/j.aorn.2013.09.002>



Uma massa torácica incomum: oleotórax

Bruno Hochhegger¹, Gláucia Zanetti², Edson Marchiori²

AO EDITOR:

Gostaríamos de relatar um caso de oleotórax unilateral, que gerou grandes dificuldades diagnósticas e foi inicialmente interpretado como sendo uma massa pulmonar, provavelmente de origem neoplásica. Uma mulher de 84 anos de idade apresentava tosse seca havia quatro meses. A radiografia de tórax revelou uma massa no hemitórax direito (Figura 1A). Em virtude de suspeita de câncer de pulmão, a paciente foi submetida a TC, e as imagens revelaram uma massa heterogênea

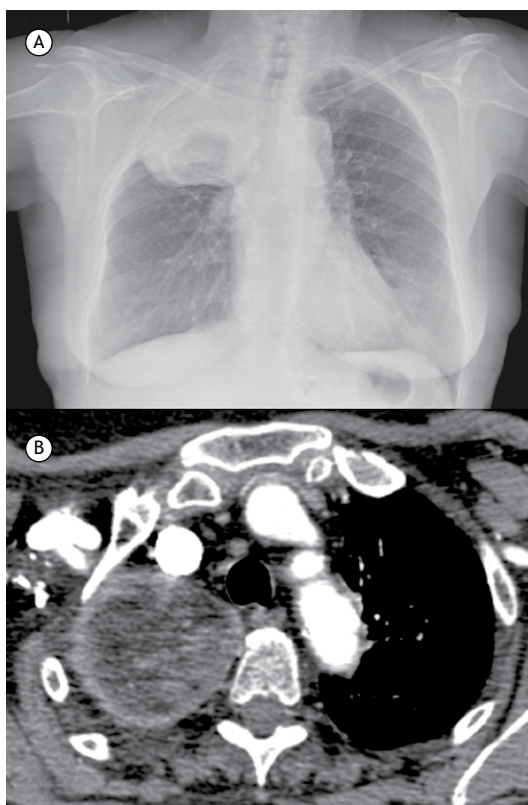


Figura 1. Em A, radiografia de tórax mostrando uma massa na região apical do hemitórax direito. Em B, TC axial mostrando que a massa era heterogênea e bem delimitada, sem evidências de invasão parietal.

localizada posteriormente no hemitórax superior direito (Figura 1B). O líquido pleural viscoso aspirado era óleo mineral. Ao aprofundarmos a discussão do caso, a paciente lembrou-se vagamente de ter recebido tratamento para tuberculose e injeção de óleo 60 anos atrás.

O oleotórax, a instilação intra ou extrapleural de óleo mineral ou vegetal no espaço pleural, foi amplamente usado desde as primeiras décadas do século XX até o fim da década de 1940. O oleotórax era uma forma de colapsoterapia usada para inibir a multiplicação e a disseminação de *Mycobacterium tuberculosis* pulmonar. Além de exercer um efeito de massa no pulmão adjacente, essas substâncias eram cáusticas e produziam pleurite obliterativa, o que justificava seu uso em empiemas tuberculosos. A quantidade de óleo usada variava amplamente (de 100 a 2.000 ml). Recomendava-se que a terapia durasse até 2 anos, com a remoção do óleo em seguida.⁽¹⁻⁵⁾ No entanto, perdas de seguimento eram frequentes em casos de pacientes assintomáticos, e o óleo não era removido, como aconteceu no caso aqui relatado.

A permanência do óleo pode resultar em diversas complicações, algumas das quais ocorrem décadas mais tarde. Dentre as complicações em longo prazo do oleotórax estão fístula broncopleural, fístula pleurocutânea, obstrução das vias aéreas, empiema tuberculoso recorrente, abscesso na parede torácica e desconforto respiratório em virtude de uma massa em expansão. O oleotórax extrapleural resulta em menos complicações do que o pleural. Com o advento da quimioterapia antituberculose eficaz, a técnica foi abandonada na década de 1950.⁽²⁻⁵⁾ O achado tomográfico mais característico de oleotórax é uma coleção pleural encapsulada com três níveis: um nível superior com ar, um nível intermediário com conteúdo lipídico (–30 a –150 unidades Hounsfield) e um nível inferior com densidades positivas.⁽³⁻⁵⁾

Pode-se chegar ao diagnóstico de oleotórax a partir de imagens de TC, e o reconhecimento desse padrão é importante porque o paciente pode não saber os detalhes da intervenção antecedente realizada há muitos anos ou não se lembrar deles. Em suma, o oleotórax deve ser incluído no diagnóstico diferencial de massas torácicas, particularmente em pacientes idosos.

REFERÊNCIAS

1. López Riobos C, Zamora García E, García Castillo E. Bilateral Oleothorax. Arch Bronconeumol. 2016;52(4):218. <http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2014.12.013>
2. Hutton L. Oleothorax: expanding pleural lesion. AJR Am J Roentgenol. 1984;142(6):1107-10. <http://dx.doi.org/10.2214/ajr.142.6.1107>
3. Hochhegger B, Zanetti G, Marchiori E. Oleothorax simulating pulmonary neoplasm. Ann Thorac Surg. 2013;95(5):1807. <http://dx.doi.org/10.1016/j.athoracsurg.2012.09.076>
4. Fahy RJ, Morales J, King M. Late reactivation of tuberculosis in an oleothorax. J Thorac Imaging. 2004;19(1):35-7. <http://dx.doi.org/10.1097/00005382-200401000-00006>
5. Freedman BJ, McCarthy DM, Feldman F, Feirt N. Fatty infiltration of osseous structures: a long-term complication of oleothorax—case report. Radiology. 1999;210(2):515-7. <http://dx.doi.org/10.1148/radiology.210.2.r99fe42515>

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

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



Um caso raro de pneumonia hemorrágica por *Cladosporium cladosporioides*

Sérgio Grava^{1,2}, Francisco Antonio Dias Lopes³, Rodrigo Silva Cavallazzi⁴, Melyssa Fernanda Norman Negri Grassi⁵, Terezinha Inez Estivalet Svidzinski^{1,2,5}

AO EDITOR:

Recentemente, uma carta publicada na *European Respiratory Review* chamou atenção para uma infecção pulmonar causada por *Cladosporium cladosporioides* em uma mulher imunocompetente.⁽¹⁾ Com base nessa interessante nota, conseguimos diagnosticar um caso de hemorragia alveolar por *C. cladosporioides* em um paciente previamente hígido, reforçando a importância desse fungo no trato respiratório. Até onde sabemos, este é o primeiro caso de pneumonia hemorrágica por *C. cladosporioides* e o segundo relato de infecção do parênquima pulmonar associada a *C. cladosporioides* em um paciente não imunocomprometido, cujo principal sintoma era hemoptise.

Relatamos o caso de um paciente ambulatorial de 59 anos de idade, do sexo masculino, que apresentava hemoptise há duas semanas. Era tabagista ativo com carga tabágica de 25 anos-maço. Estava trabalhando em um restaurante no Japão há 5 anos e relatava ter ingerido um grande número de amendoins crus pouco antes dos episódios de hemoptise. Voltou para o Brasil para investigação desse sintoma. Ao exame clínico, apresentava-se em bom estado geral, sem febre e sem desconforto respiratório. Ausculta clara; a radiografia de tórax revelou opacidades no lobo superior direito, enquanto a TC de tórax mostrou uma grande opacidade com halo em vidro fosco no segmento posterior do lobo superior direito (Figuras 1A e 1B). Os exames imunológicos foram normais, e a sorologia para HIV foi negativa. A fibrobroncoscopia revelou sangue no brônquio do lobo superior direito; o líquido de LBA era sanguinolento, e a cultura do mesmo foi negativa para bactérias e fungos. Foi iniciado tratamento com amoxicilina/clavulanato por sete dias; não foi observada nenhuma diferença clínica. Duas semanas depois, o paciente apresentava dispneia, sibilância, tosse e aumento da hemoptise. Uma biópsia pulmonar cirúrgica foi realizada, e o exame histopatológico do espécime revelou hemorragia alveolar. A cultura dos fragmentos de biópsia foi realizada utilizando-se dez tubos contendo ágar Sabouraud-glicose sem cicloheximida, os quais foram incubados no escuro a 25°C e examinados diariamente. Quatorze dias depois, houve crescimento de uma cultura pura que se apresentava como colônias verde-escuras com reverso preto. Ensaios de microcultura mostraram conidióforos com ramificações terminais e laterais, permitindo a identificação do fungo como *C. cladosporioides* (Figuras 1C e 1D). Não houve crescimento de nenhum tipo de bactéria nas culturas.

O paciente foi tratado com itraconazol (400 mg/dia). Em dois meses, houve melhora clínica com remissão da dispneia, da hemoptise e da tosse, assim como melhora radiológica (Figura 1E). Após 3 anos de seguimento, as radiografias revelaram boa resolução (Figura 1F), e, até o momento da redação desta carta, não houve recidiva clínica.

A hemoptise é mais comumente causada por infecções bacterianas ou por fungos como *Aspergillus* spp. *Exophiala dermatitidis* é um fungo demáceo que foi descrito em um caso de hemoptise.⁽²⁾ Porém, *Cladosporium* spp. aparentemente ainda não foram relatados como causa de hemoptise. *Cladosporium* spp. são fungos demáceos que são encontrados em uma grande variedade de habitats; podem ser isolados de alimentos, como amendoim.⁽³⁾ São fungos saprófitas, embora possam causar infecções oportunistas em humanos. Esse gênero já foi isolado de feo-hifomicoses subcutâneas,⁽⁴⁾ de ceratomicoses⁽⁵⁾ e de líquido cefalorraquidiano.⁽⁶⁾ Especificamente em relação ao trato respiratório humano, estudos relataram *Cladosporium* spp. associados a pneumonite de hipersensibilidade,⁽⁷⁾ bola fúngica pulmonar,⁽⁸⁾ obstrução do brônquio principal esquerdo⁽⁹⁾ e lesão intrabrônquica.⁽¹⁰⁾ Recentemente, *C. cladosporioides* foi isolado de parênquima pulmonar.⁽¹⁾

O mecanismo de patogenicidade pelo qual esse fungo causa doença ainda não está claro. Aparentemente, partículas do fungo chegam aos pulmões por inalação, pois *C. cladosporioides* está presente na microflora do amendoim.⁽³⁾ É possível que a melanina, que está presente nos fungos dematiáceos, permita a manutenção do fungo no tecido pulmonar. É uma vantagem protetora contra células fagocíticas durante a reação oxidativa.

Inicialmente, suspeitamos de pneumonia bacteriana, mas antibioticoterapia prévia tinha sido administrada sem remissão dos sintomas clínicos. Além disso, a investigação laboratorial do líquido de LBA foi negativa para bactérias. Porém, a Figura 1B mostra opacidade com halo em vidro fosco em uma área limitada do pulmão direito, compatível com pneumonia e hemorragia alveolar. Portanto, com base nos aspectos clínicos e radiológicos, assim como nas culturas de fragmentos de biópsia cirúrgica positivas para *C. cladosporioides*, decidimos iniciar o tratamento com itraconazol, a droga de escolha para infecções causadas por fungos dematiáceos.^(1,10) Houve uma resposta excelente ao tratamento, e nossos achados reforçam a preocupação que Castro et al.⁽¹⁾ relataram, de que a feo-hifomicose pulmonar é um desafio para o clínico e merece atenção. Parece que infecções do trato respiratório por *Cladosporium*

1. Centro Universitário Cesumar – Unicesumar – Maringá (PR) Brasil.

2. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade Estadual de Maringá, Maringá (PR) Brasil.

3. Hospital Paraná, Maringá (PR) Brasil.

4. University of Louisville School of Medicine, Louisville (KY) USA.

5. Laboratório de Micologia Médica, Departamento de Análises Clínicas, Universidade Estadual de Maringá, Maringá (PR) Brasil.

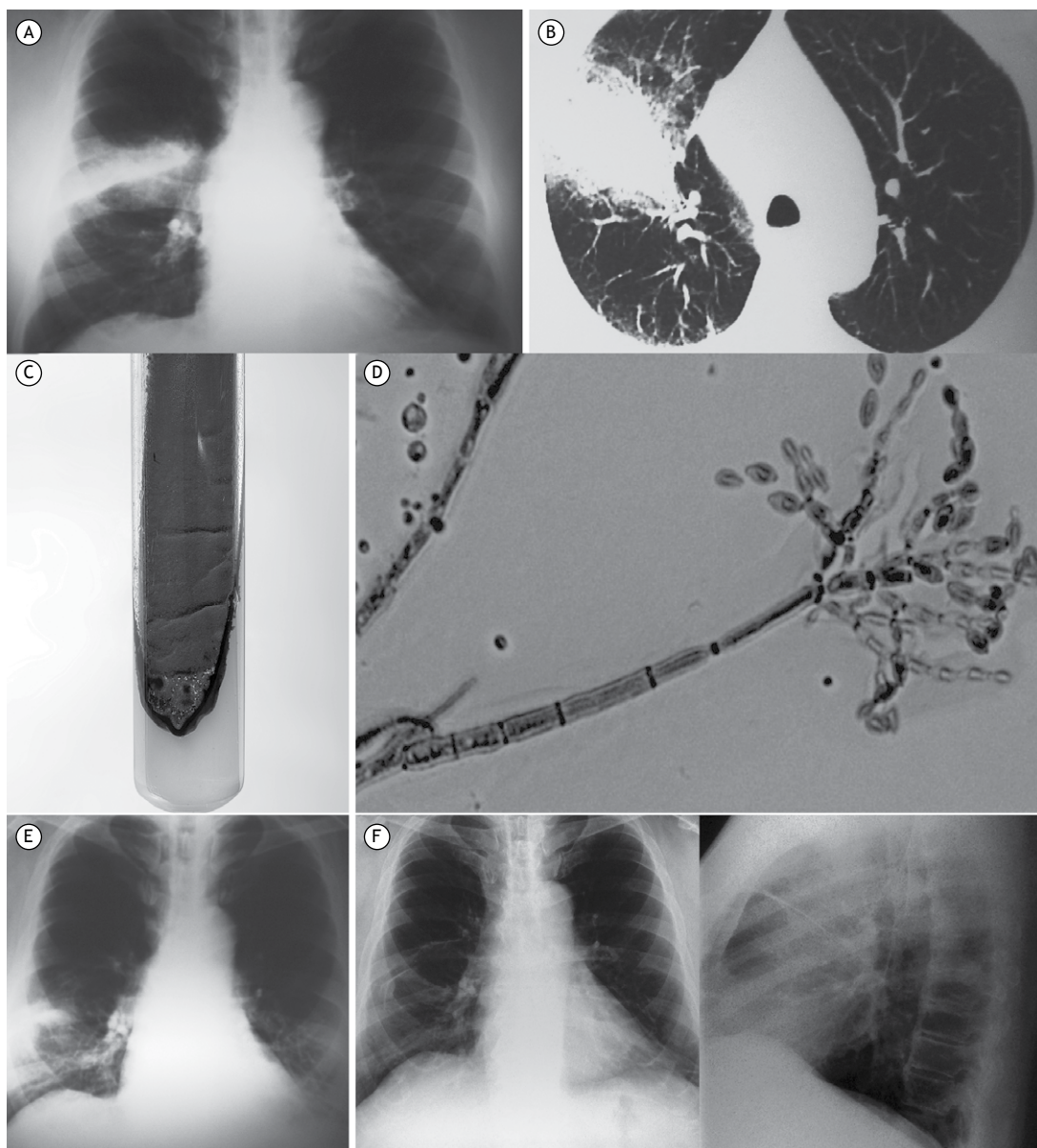


Figura 1. Em A, radiografia de tórax, realizada antes do tratamento, mostrando opacidades no lobo superior direito. Em B, TC de tórax, realizada antes do tratamento com itraconazol, mostrando opacidade com halo em vidro fosco no lobo superior direito. Em C, colônia de *Cladosporium cladosporioides* em cultura de fragmento de biópsia pulmonar mostrando características microscópicas típicas de *C. cladosporioides*. Em D, fotomicrografia da cultura micológica em lâmina de vidro corada com azul-algodão (aumento, 400×). Em E, radiografia de tórax mostrando boa resolução após dois meses de tratamento com itraconazol. Em F, radiografias de tórax de controle, realizadas três anos depois, mostrando resolução completa da infecção.

spp. têm sido identificadas com frequência cada vez maior. As manifestações clínicas são muito semelhantes às das infecções bacterianas, e o clínico deve diferenciar um tipo de infecção do outro, diagnosticá-lo e tratá-lo adequadamente.

AGRADECIMENTOS

Este estudo recebeu apoio financeiro da Fundação Araucária e do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

REFERÊNCIAS

1. Castro AS, Oliveira A, Lopes V. Pulmonary phaeohyphomycosis: a challenge to the clinician. *Eur Respir Rev.* 2013; 22(128):187-8. <http://dx.doi.org/10.1183/09059180.00007512>
2. Barenfanger J, Ramirez F, Tewari RP, Eagleton L. Pulmonary phaeohyphomycosis in a patient with hemoptysis. *Chest.* 1989;95(5):1158-60. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.95.5.1158>

3. Ismail MA. Deterioration and spoilage of peanuts and desiccated coconuts from two sub-Saharan tropical East African countries due to the associated mycobiota and their degradative enzymes. *Mycopathologia*. 2001;150(2):67-84. <http://dx.doi.org/10.1023/A:1010863507652>
4. Sang H, Zheng XE, Zhou WQ, He W, Lv GX, Shen YN, et al. A case of subcutaneous phaeohyphomycosis caused by *Cladosporium cladosporioides* and its treatment. *Mycoses*. 2012;55(2):195-7.
5. Chew FL, Subrayan V, Chong PP, Goh MC, Ng KP. *Cladosporium cladosporioides* keratomycosis: a case report. *Jpn J Ophthalmol*. 2009;53(6):657-9. <http://dx.doi.org/10.1007/s10384-009-0722-3>
6. Kantarcioglu AS, Yücel A, de Hoog GS. Case report. Isolation of *Cladosporium cladosporioides* from cerebrospinal fluid. *Mycoses*. 2002;45(11-12):500-3.
7. Chiba S, Okada S, Suzuki Y, Watanuki Z, Mitsuishi Y, Igusa R, et al. *Cladosporium* species-related hypersensitivity pneumonitis in household environments. *Intern Med*. 2009;48(5):363-7. <http://dx.doi.org/10.2169/internalmedicine.48.1811>
8. Kwon-Chung KJ, Schwartz IS, Rybak BJ. A pulmonary fungus ball produced by *Cladosporium cladosporioides*. *Am J Clin Pathol*. 1975;64(4):564-8. <http://dx.doi.org/10.1093/ajcp/64.4.564>
9. Feldman GJ. Mucoid lesion obstructing left main bronchus associated with isolation of *Cladosporium* fungal species. *J Bronchol*. 1999;6(3):183-5. <http://dx.doi.org/10.1097/00128594-199907000-00009>
10. Yano S, Koyabashi K, Kato K. Intrabronchial lesion due to *Cladosporium sphaerospermum* in a healthy, non-asthmatic woman. *Mycoses*. 2003;46(8):348-50. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1439-0507.2003.00885.x>



Tomografia computadorizada cervical em pacientes com apneia obstrutiva do sono: influência da elevação postural na avaliação do volume das vias aéreas superiores

Shailendra Singh Rana¹, Om Prakash Kharbanda¹

Lemos com grande interesse o artigo de Souza et al.,⁽¹⁾ no qual os autores descreveram o uso de TC cervical em pacientes com apneia obstrutiva do sono (AOS) e a influência da elevação da cabeça na avaliação do volume das vias aéreas superiores. Parabenizamos os autores pela escolha de um tema tão significativo e pelo uso da TC de feixe cônico. Em seu estudo,⁽¹⁾ as imagens de TC foram obtidas com a cabeça do paciente em duas posições diferentes (neutra e com 44° de inclinação). A polissonografia foi usada para diagnosticar os pacientes com AOS. Durante a polissonografia, o canal do transdutor de pressão nasal ou o canal do termistor (oral ou nasal) são usados para monitorar o fluxo de ar oriundo da cavidade nasal. A cavidade nasal é limitada anteriormente pelas narinas e posteriormente pela borda posterior do septo nasal (coanas).⁽²⁾ A via aérea nasal compreende quase dois terços da resistência das vias aéreas durante

a respiração normal,⁽³⁾ e o ingurgitamento dos vasos sanguíneos dos cornetos, desvio de septo, pólipos e outras anormalidades da mucosa causadas por inflamação crônica pioram a obstrução nasal.⁽⁴⁾

A definição anatômica de via aérea superior inclui tanto a faringe como a cavidade nasal.⁽⁵⁾ A presença concomitante de obstrução nasal e obstrução da orofaringe dobra o risco de AOS em comparação com a ausência de obstrução nasal.⁽⁶⁾ No estudo de Souza et al.,⁽¹⁾ o volume das vias aéreas foi medido desde o palato duro até a base da epiglote por meio de imagens de TC, o que significa que o volume nasal não foi considerado. Essas limitações metodológicas do estudo resultam em uma representação errônea no título do estudo e na discussão dos resultados. Talvez os autores queiram se debruçar sobre essa inconsistência em benefício dos leitores.

REFERÊNCIAS

1. Souza FJ, Evangelista AR, Silva JV, Périco GV, Madeira K. Cervical computed tomography in patients with obstructive sleep apnea: influence of head elevation on the assessment of upper airway volume. J Bras Pneumol. 2016;42(1):55-60. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37562016000000092>
2. Jaeger JM, Blank RS. Essential anatomy and physiology of the respiratory system and the pulmonary circulation. In: Slinger P, editor. Principles and Practice of Anesthesia for Thoracic Surgery. New York: Springer; 2011. p. 51-69. http://dx.doi.org/10.1007/978-1-4419-0184-2_4
3. FERRIS BG Jr, MEAD J, OPIE LH. PARTITIONING OF RESPIRATORY FLOW RESISTANCE IN MAN. J Appl Physiol. 1964;19:653-8.
4. Georgalas C. The role of the nose in snoring and obstructive sleep apnoea: an update. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2011;268(9):1365-73. <http://dx.doi.org/10.1007/s00405-010-1469-7>
5. Morris IR. Functional anatomy of the upper airway. Emerg Med Clin North Am. 1988;6(4):639-69.
6. Liistro G, Rombaux P, Belge C, Dury M, Aubert G, Rodenstein DO. High Mallampati score and nasal obstruction are associated risk factors for obstructive sleep apnoea. Eur Respir J. 2003; 21(2):248-52. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.03.00292403>

RESPOSTA DOS AUTORES

Fábio José Fabrício de Barros Souza¹, Anne Rosso Evangelista², Juliana Veiga Silva², Grégory Vinícius Périco³, Kristian Madeira^{4,5}

Em nosso artigo sobre TC cervical em pacientes com AOS, avaliamos que houve um aumento do volume da via aérea de 7,9 cm³ (17,5%) quando comparamos o posicionamento da cabeça dos pacientes de forma neutra com o de uma inclinação de 44°. ⁽¹⁾ Os resultados encontrados são fidedignos e apresentaram diferenças estatísticas significativas, apesar de o número de pacientes ter sido pequeno. ⁽¹⁾ No título do artigo reforçamos que o estudo foi realizado por análise tomográfica cervical e que não descrevemos o uso de TC com análise nasal. Trabalhos apresentados sobre a avaliação do volume de via aérea na discussão também utilizaram como corte anatômico por métodos de imagem a porção que vai do palato duro até a base da epiglote para a análise de intervenção com um aparelho intraoral, com cirurgia de avanço maxilomandibular e com pressão positiva contínua nas vias aéreas. ⁽¹⁾ O embasamento clínico vem de um estudo realizado previamente e citado em nosso artigo sobre a redução do índice de apneia e hipopneia quando a polissonografia basal e a polissonografia com elevação da cabeceira da cama foram comparados. ⁽¹⁾ As hipóteses levantadas para a explicação funcional são de que a elevação postural pode contribuir para essa determinação, evitando o deslocamento do fluido rostral e a queda da língua, reduzindo a resistência das vias aéreas superiores (VAS), modificando a

pressão crítica de fechamento, interferindo no fator gravitacional e mudando a atividade neuromuscular. ⁽¹⁾

A "viaerologia", tão discutida pelo eterno Professor Bruno Carlos Palombini como uma visão clínica integradora de subespecialidades dentro das áreas de pneumologia, otorrinolaringologia, gastroenterologia e medicina do sono, defende a influência anatômica e funcional como um todo. ⁽²⁾ Desse modo, doenças como a AOS apresentam características fenotípicas multifatoriais, as quais não esgotamos e que não foram investigadas na sua totalidade em nosso artigo.

A influência da cavidade nasal para pacientes com AOS é de extrema importância na análise clínica e nos índices de apneia e hipopneia. Os fatores anatômicos nasais, bem citados na sua correspondência, podem causar resistência significativa e ser um fator de contribuição na AOS. Não há descrição na literatura de avaliações nasais por imagem sem inclinação e com inclinação postural em pacientes com AOS. A maioria dos estudos que analisaram a volumetria das VAS por imagem e que avaliaram intervenções terapêuticas determinou o setor anatômico similar ao escolhido em nosso estudo. Acreditávamos também ser interessante analisar o volume das VAS em um local com maior colapsabilidade, como já demonstrado em avaliações tomográficas com pacientes sentados e deitados, nas quais o maior grau de variação mediante a posição foi a orofaringe. ⁽³⁾ Alterações anatômicas com obstrução nasal fixa, como desvio septal e pólipos, provavelmente devem variar pouco com a mudança postural. No entanto, pacientes com edema intranasal podem obter benefícios também com a inclinação cervical, sendo essa uma hipótese interessante a ser determinada em novas pesquisas.

REFERÊNCIAS

1. Souza FJ, Evangelista AR, Silva JV, Périco GV, Madeira K. Cervical computed tomography in patients with obstructive sleep apnea: influence of head elevation on the assessment of upper airway volume. *J Bras Pneumol*. 2016;42(1):55-60. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37562016000000092>
2. Palombini BC. Uma visão integradora. In: Palombini BC, Porto NS, Araújo E, Godoy DV, editors. *Doenças das vias aéreas: uma visão clínica integradora (Viaerologia)*. 1st ed. Rio de Janeiro: Revinter; 2001. p. 3-8.
3. Sutthiprapaporn P, Tanimoto K, Ohtsuka M, Nagasaki T, Iida Y, Katsumata A. Positional changes of oropharyngeal structures due to gravity in the upright and supine positions. *Dentomaxillofac Radiol*. 2008;37(3):130-5. <http://dx.doi.org/10.1259/dmfr/31005700>

1. Disciplina de Pneumologia, Curso de Medicina, Universidade do Extremo Sul Catarinense – UNESC – Criciúma (SC) Brasil.
2. Curso de Medicina, Universidade do Extremo Sul Catarinense – UNESC – Criciúma (SC) Brasil.
3. Unidade Radiológica Criciúma, Criciúma (SC) Brasil.
4. Disciplina de Bioestatística, Curso de Medicina, Universidade do Extremo Sul Catarinense – UNESC – Criciúma (SC) Brasil.
5. Laboratório de Epidemiologia, Curso de Medicina, Universidade do Extremo Sul Catarinense – UNESC – Criciúma (SC) Brasil.



Reabilitação pulmonar em DPOC grave com hiperinsuflação: algumas percepções sobre desempenho ao exercício

Luiz Alberto Forgiarini Junior¹, Antonio Matias Esquinas²

Gostaríamos de destacar a importância do estudo intitulado "Desempenho ao exercício e diferenças na resposta fisiológica à reabilitação pulmonar em doença pulmonar obstrutiva crônica grave com hiperinsuflação",⁽¹⁾ publicado recentemente no JBP. Os autores avaliaram o impacto da reabilitação pulmonar na tolerância ao exercício em DPOC grave com hiperinsuflação. Esse estudo mostrou melhora no consumo de oxigênio, redução da produção de dióxido de carbono e diminuição do impulso respiratório; porém, os pacientes com hiperinsuflação pós-exercício não melhoraram seu desempenho máximo. Parabenizamos os autores pelos importantes achados, mas algumas questões-chave precisam ser levadas em conta para uma adequada extrapolação clínica.

Em primeiro lugar, não está claro se esses pacientes com hiperinsuflação após o exercício apresentavam ou não fraqueza muscular periférica antes da reabilitação pulmonar. Em segundo lugar, nos perguntamos se a hiperinsuflação foi significativamente maior nesses pacientes quando comparados aos que responderam à reabilitação pulmonar. Nessa linha, uma possível ferramenta de avaliação seria a prensão palmar, conforme demonstrado por Burtin et al.,⁽²⁾ que avaliaram pacientes com DPOC e mostraram o que poderia ser uma ferramenta associada ao prognóstico de mortalidade nessa população. Em terceiro lugar, os autores avaliaram a parede torácica com a utilização de pletismografia optoeletrônica; porém, os músculos respiratórios não foram avaliados

diretamente, o que seria um fator interessante já que existem estudos demonstrando que a sensação de dispnéia pode estar associada à fraqueza muscular respiratória, e o treinamento desses músculos, associado à reabilitação pulmonar, resulta em redução dos índices de dispnéia.⁽³⁾ Consideramos que alternativas para pacientes com DPOC e hiperinsuflação crônica após o exercício e submetidos a programa de reabilitação pulmonar devem ser avaliadas nessa população. Como exemplo, Monteiro et al.⁽⁴⁾ mostraram que o uso de pressão positiva expiratória nas vias aéreas em pacientes com DPOC moderada a grave pode reduzir a hiperinsuflação dinâmica após exercício submáximo. De maneira semelhante, Wibmer et al.⁽⁵⁾ avaliaram os volumes pulmonares em pacientes com DPOC submetidos a exercício com o uso de pressão positiva expiratória via máscara nasal; os autores demonstraram uma redução significativa da hiperinsuflação dinâmica durante exercício de caminhada.

Devemos destacar a importância do estudo de Albuquerque et al.,⁽¹⁾ uma vez que pacientes com DPOC e hiperinsuflação pós-exercício são uma realidade na reabilitação ambulatorial, e o conhecimento adequado da resposta ao tratamento é de grande importância para que novos estudos com foco em ações que possam aliviar essa condição possam ser realizados. Além disso, novos ensaios clínicos prospectivos precisam confirmar tais dados.

REFERÊNCIAS

1. Albuquerque AL, Quaranta M, Chakrabarti B, Aliverti A, Calverley PM. Exercise performance and differences in physiological response to pulmonary rehabilitation in severe chronic obstructive pulmonary disease with hyperinflation. *J Bras Pneumol.* 2016;42(2):121-9. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37562015000000078>
2. Burtin C, Ter Riet G, Puhan MA, Waschki B, Garcia-Aymerich J, Pinto-Plata V, et al. Handgrip weakness and mortality risk in COPD: a multicentre analysis. *Thorax.* 2016;71(1):86-7. <http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2015-207451>
3. Beaumont M, Mialon P, Le Ber-Moy C, Lochon C, Péran L, Pichon R, et al. Inspiratory muscle training during pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease: A randomized trial. *Chron Respir Dis.* 2015;12(4):305-12. <http://dx.doi.org/10.1177/1479972315594625>
4. Monteiro MB, Berton DC, Moreira MA, Menna-Barreto SS, Teixeira PJ. Effects of expiratory positive airway pressure on dynamic hyperinflation during exercise in patients with COPD. *Respir Care.* 2012;57(9):1405-12. <http://dx.doi.org/10.4187/respcare.01481>
5. Wibmer T, Rüdiger S, Heitner C, Kropf-Sanchen C, Blanta I, Stoiber KM, et al. Effects of nasal positive expiratory pressure on dynamic hyperinflation and 6-minute walk test in patients with COPD. *Respir Care.* 2014;59(5):699-708. <http://dx.doi.org/10.4187/respcare.02668>

1. Programa de Pós-Graduação em Reabilitação e Inclusão e Programa de Pós-Graduação em Biociências e Reabilitação, Curso de Fisioterapia, Centro Universitário Metodista, Instituto Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil
2. Unidad de Terapia Intensiva y de Ventilación no Invasiva, Hospital Morales Meseguer. Murcia, España.

RESPOSTA DOS AUTORES

Andre Luis Pereira de Albuquerque^{1,2},
Marco Quaranta³, Biswajit Chakrabarti⁴,
Andrea Aliverti³, Peter M. Calverley⁴

Agradecemos os comentários de Forgiarini Junior e Esquinas, justamente por discutir tópicos extremamente relevantes sobre a chance de sucesso da reabilitação cardiopulmonar na DPOC grave. Como bem colocado pelos colegas, pacientes com DPOC mais avançada podem ter também fraqueza muscular periférica, o que pode ser um fator limitante no ganho de desempenho máximo com a reabilitação cardiopulmonar. Em nosso estudo, os pacientes com DPOC sem melhoras já apresentavam maiores valores de fadiga/cansaço de membros inferiores mesmo antes da intervenção, quando comparados àqueles que obtiveram melhoras. Além disso, o nível de cansaço não foi reduzido após o treinamento nos pacientes não responsivos à reabilitação. Realmente, é de se supor que o envolvimento da musculatura esquelética periférica naqueles pacientes não esteja restrito somente aos membros inferiores, mas também aos membros superiores.⁽¹⁾ Com isso, a avaliação com *handgrip* pode identificar pacientes potencialmente menos responsivos em relação à capacidade de exercício após a reabilitação cardiopulmonar.

Considerando ainda a repercussão de vários órgãos como fatores limitantes na DPOC, não houve avaliação estática ou dinâmica dos músculos ventilatórios em nosso estudo. Certamente, a fraqueza ventilatória pode ser um fator adicional na maior sensação de dispneia, como levantado pelos colegas. Entretanto, nesse tipo de pacientes, um dos grandes problemas é a ineficiência mecânica secundária ao aprisionamento aéreo dinâmico ao esforço, pela qual, mesmo com uma geração de força pelos músculos ventilatórios, não há um ganho proporcional de fluxo ventilatório. Como resultado, há uma fadiga principalmente inspiratória nessa condição de ineficiência e com alta demanda ventilatória.⁽²⁾ Sem dúvida, terapias complementares que reduzam o aprisionamento aéreo e resultem em maior tolerância ao esforço durante a reabilitação, como no uso de ventilação não invasiva, mencionada pelos colegas, devem ser consideradas para tais grupos de pacientes com DPOC grave, principalmente para aqueles com hiperinsuflação pulmonar ao repouso.

Concordamos plenamente que futuros estudos atuando sobre esses múltiplos fatores limitantes na DPOC são de extrema importância⁽³⁾ para que nossos pacientes consigam atingir menor sensação de dispneia e maior capacidade de esforço em suas atividades diárias.

REFERÊNCIAS

1. Maltais F, Decramer M, Casaburi R, Barreiro E, Burelle Y, Debigaré R, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update on limb muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189(9): e15-62. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201402-0373ST>
2. O'Donnell DE, Hamilton AL, Webb KA. Sensory-mechanical relationships during high-intensity, constant-work-rate exercise in COPD. *J Appl Physiol* (1985). 2006;101(4):1025-35. <http://dx.doi.org/10.1152/jappphysiol.01470.2005>
3. O'Donnell DE, Laveneziana P, Webb K, Neder JA. Chronic obstructive pulmonary disease: clinical integrative physiology. *Clin Chest Med*. 2014;35(1):51-69. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccm.2013.09.008>

1. Disciplina de Pneumologia, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
2. Núcleo Avançado de Tórax, Laboratório de Função Pulmonar, Hospital Sírio-Libanês, São Paulo (SP) Brasil.
3. TBM Lab, Dipartimento di Elettronica, Informazione e Bioingegneria, Politecnico di Milano, Milano, Italia.
4. Clinical Sciences Centre, Aintree University Hospital, Liverpool, United Kingdom.



O Jornal Brasileiro de Pneumologia (J Bras Pneumol) ISSN-1806-3713, publicado bimestralmente, é órgão oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia destinado à publicação de trabalhos científicos referentes à Pneumologia e áreas correlatas.

Todos os manuscritos, após análise inicial pelo Conselho Editorial, serão avaliados por revisores qualificados, sendo o anonimato garantido em todo o processo de julgamento. Os artigos podem ser submetidos em português, espanhol ou inglês. Na versão eletrônica do Jornal (www.jornaldepneumologia.com.br, ISSN-1806-3756) todos os artigos serão disponibilizados tanto em língua latina como em inglês. A impressão de figuras coloridas é opcional e os custos relativos a esse processo serão transferidos aos autores. Favor entrar em contato com a secretaria do Jornal para esclarecimentos adicionais.

O Jornal Brasileiro de Pneumologia apóia as políticas para registro de ensaios clínicos da Organização Mundial da Saúde (OMS) e do *International Committee of Medical Journal Editors* (ICMJE), reconhecendo a importância dessas iniciativas para o registro e divulgação internacional de informações sobre estudos clínicos em acesso aberto. Sendo assim, somente serão aceitos para publicação ensaios clínicos que tenham recebido um número de identificação em um dos Registros de Ensaios Clínicos validados pelos critérios estabelecidos pela OMS e ICMJE. O número de identificação deverá ser registrado ao final do resumo.

Apresentação e submissão dos manuscritos

Os manuscritos deverão ser obrigatoriamente encaminhados via eletrônica a partir da própria *home-page* do Jornal. As instruções estão disponíveis no endereço www.jornaldepneumologia.com.br/sgp. Pedem-se aos autores que sigam rigorosamente as normas editoriais da revista, particularmente no tocante ao número máximo de palavras, tabelas e figuras permitidas, bem como às regras para confecção das referências bibliográficas. Com exceção de trabalhos de excepcional complexidade, a revista considera 8 o número máximo aceitável de autores. No caso de maior número de autores, enviar carta a Secretaria do Jornal descrevendo a participação de cada um no trabalho. Com exceção das unidades de medidas, siglas e abreviaturas devem ser evitadas ao máximo, devendo ser utilizadas apenas para termos consagrados. Estes termos estão definidos na Lista de Abreviaturas e Acrônimos aceitos sem definição, disponível no site da revista. Quanto a outras abreviaturas, sempre defini-las na primeira vez em que forem citadas, por exemplo: proteína C reativa (PCR). Com exceção das abreviaturas aceitas sem definição, elas não devem ser utilizadas nos títulos e evitadas no resumo dos manuscritos. Ao longo do texto evitar a menção ao nome de autores, dando-se sempre preferência às citações numéricas apenas. Quando os autores mencionarem qualquer substância ou equipamento inusitado, deverão incluir o modelo/número do catálogo, o nome do fabricante, a cidade e o país, por exemplo: "... esteira ergométrica (modelo ESD-01; FUNBEC, São Paulo, Brasil)

..." No caso de produtos provenientes dos EUA e Canadá, o nome do estado ou província também deverá ser citado; por exemplo: "... tTG de fígado de porco da Guiné (T5398; Sigma, St. Louis, MO, EUA) ...". A não observância das instruções redatoriais implicará na devolução do manuscrito pela Secretaria da revista para que os autores façam as correções pertinentes antes de submetê-lo aos revisores. Os conceitos contidos nos manuscritos são de responsabilidade exclusiva dos autores. Instruções especiais se aplicam para confecção de Suplementos Especiais e Diretrizes, e devem ser consultadas pelos autores antes da confecção desses documentos na *homepage* do jornal. A revista reserva o direito de efetuar nos artigos aceitos adaptações de estilo, gramaticais e outras.

A página de identificação do manuscrito deve conter o título do trabalho, em português e inglês, nome completo e titulação dos autores, instituições a que pertencem, endereço completo, inclusive telefone, fax e e-mail do autor principal, e nome do órgão financiador da pesquisa, se houver.

Resumo: Deve conter informações facilmente compreendidas, sem necessidade de recorrer-se ao texto, não excedendo 250 palavras. Deve ser feito na forma estruturada com: Objetivo, Métodos, Resultados e Conclusões. Quando tratar-se de artigos de Revisão e Relatos de Casos o Resumo não deve ser estruturado. Para Comunicações Breves não deve ser estruturado nem exceder 100 palavras.

Abstract: Uma versão em língua inglesa, correspondente ao conteúdo do Resumo deve ser fornecida.

Descritores e Keywords: Devem ser fornecidos de três a seis termos em português e inglês, que definam o assunto do trabalho. Devem ser baseados nos DeCS (Descritores em Ciências da Saúde), publicados pela Bireme e disponíveis no endereço eletrônico: <http://decs.bvs.br>, enquanto os *keywords* em inglês devem ser baseados nos MeSH (*Medical Subject Headings*) da *National Library of Medicine*, disponíveis no endereço eletrônico <http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>.

Artigos originais: O texto deve ter entre 2000 e 3000 palavras, excluindo referências e tabelas. Deve conter no máximo 5 tabelas e/ou figuras. O número de referências bibliográficas não deve exceder 30. A sua estrutura deve conter as seguintes partes: Introdução, Métodos, Resultados, Discussão, Agradecimentos e Referências. A seção Métodos deverá conter menção a aprovação do estudo pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos, ou pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Animais, ligados a Instituição onde o projeto foi desenvolvido. Ainda que a inclusão de subtítulos no manuscrito seja aceitável, o seu uso não deve ser excessivo e deve ficar limitado às sessões Métodos e Resultados somente.

Revisões e Atualizações: Serão realizadas a convite do Conselho Editorial que, excepcionalmente, também poderá aceitar trabalhos que considerar de interesse. O texto não deve ultrapassar 5000 palavras, excluindo referências e tabelas. O número total de ilustrações e tabelas não deve

ser superior a 8. O número de referências bibliográficas deve se limitar a 60.

Ensaio pictórico: Serão igualmente realizados a convite, ou após consulta dos autores ao Conselho Editorial. O texto não deve ultrapassar 3000 palavras, excluídas referências e tabelas. O número total de ilustrações e tabelas não deve ser superior a 12 e as referências bibliográficas não devem exceder 30.

Relatos de Casos: O texto não deve ultrapassar 1500 palavras, excluídas as referências e figuras. Deve ser composto por Introdução, Relato do Caso, Discussão e Referências. Recomenda-se não citar as iniciais do paciente e datas, sendo mostrados apenas os exames laboratoriais relevantes para o diagnóstico e discussão. O número total de ilustrações e/ou tabelas não deve ser superior a 3 e o limite de referências bibliográficas é 20. Quando o número de casos exceder 3, o manuscrito será classificado como **Série de Casos**, e serão aplicadas as regras de um artigo original.

Comunicações Breves: O texto não deve ultrapassar 1500 palavras, excluindo as referências e tabelas. O número total de tabelas e/ou figuras não deve exceder 2 e o de referências bibliográficas 20. O texto deverá ser confeccionado de forma corrida.

Carta ao Editor: Serão consideradas para publicação contribuições originais, comentários e sugestões relacionadas à matéria anteriormente publicada, ou a algum tema médico relevante. Serão avaliados também o relato de casos incomuns. Deve ser redigida de forma sucinta, corrida e sem o item introdução. Não deve apresentar resumo/abstract e nem palavras-chave/keywords. Não deve ultrapassar 1000 palavras e ter no máximo duas figuras e/ou tabelas. Admitimos que as figuras sejam subdivididas em A, B, C e D, mas que se limitem apenas duas. As referências bibliográficas devem se limitar a dez.

Correspondência: Serão consideradas para publicação comentários e sugestões relacionadas a matéria anteriormente publicada, não ultrapassando 500 palavras no total.

Imagens em Pneumologia: o texto deve ser limitado ao máximo de 200 palavras, incluindo título, texto e até 3 referências. É possível incluir até o máximo de 3 figuras, considerando-se que o conteúdo total será publicado em apenas uma página.

Tabelas e Figuras: Tabelas e gráficos devem ser apresentados em preto e branco, com legendas e respectivas numerações impressas ao pé de cada ilustração. As tabelas e figuras devem ser enviadas no seu arquivo digital original, as tabelas preferencialmente em arquivos Microsoft Word e as figuras em arquivos Microsoft Excel, Tiff ou JPG.

Legendas: Legendas deverão acompanhar as respectivas figuras (gráficos, fotografias e ilustrações) e tabelas. Cada legenda deve ser numerada em algarismos arábicos, correspondendo a suas citações no texto. Além disso, todas as abreviaturas e siglas empregadas nas figuras e tabelas devem ser definidas por extenso abaixo das mesmas.

Referências: Devem ser indicadas apenas as referências utilizadas no texto, numeradas com algarismos arábicos e na ordem de entrada. A apresentação deve seguir o formato "*Vancouver Style*", atualizado em outubro de 2004, conforme os exemplos abaixo. Os títulos dos periódicos devem ser abreviados de acordo com a *List of*

Journal Indexed in Index Medicus, da *National Library of Medicine* disponibilizada no endereço: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/journals/loftext.noprov.html> Para todas as referências, cite todos os autores até seis. Acima desse número, cite os seis primeiros autores seguidos da expressão et al.

Exemplos:

Artigos regulares

1. Neder JA, Nery LE, Castelo A, Andreoni S, Lerario MC, Sachs AC et al. Prediction of metabolic and cardiopulmonary responses to maximum cycle ergometry: a randomized study. *Eur Respir J*. 1999;14(6):304-13.
2. Capelozzi VL, Parras ER, Ab'Saber AM. Apresentação anatomopatológica das vasculites pulmonares. *J Bras Pneumol*. 2005;31 Supl 1:S9-15.

Resumos

3. Rubin AS, Hertz J, Souza FJFB, Moreira JS. Eficácia imediata do formoterol em DPOC com pobre reversibilidade [resumo]. *J Bras Pneumol*. 2006;32 Supl 5:S219.

Capítulos de livros

4. Queluz T, Andres G. Goodpasture's syndrome. In: Roitt IM, Delves PJ, editors. *Encyclopedia of immunology*. London: Academic Press; 1992. p. 621-3.

Teses

5. Martinez TY. Impacto da dispnéia e parâmetros funcionais respiratórios em medidas de qualidade de vida relacionada a saúde de pacientes com fibrose pulmonar idiopática [tese]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; 1998.

Artigos publicados na internet

6. Aboud S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. *Am J Nurs [serial on the Internet]*. 2002 [cited 2002 Aug 12];102(6):[about 3 p.]. Available from: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm>

Homepages/endereços eletrônicos

7. Cancer-Pain.org [homepage on the Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc., c2000-01 [updated 2002 May 16; cited 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.cancer-pain.org/>

Outras situações

Situações não contempladas pelas Instruções aos Autores deverão seguir as recomendações contidas em *International Committee of Medical Journal Editors. Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals. Updated February 2006*. Disponível em <http://www.icmje.org/>.

Toda correspondência deve ser enviada para:

Prof. Dr. Rogério Souza

Editor-Chefe do Jornal Brasileiro de Pneumologia
SCS - Quadra 01 - Bloco K - salas 203/204 -
Ed. Denasa. Asa Sul - Brasília/DF - 70398-900.
Telefones/Fax: 0xx61-3245-1030,
0xx61-3245-6218, 0800 61 62 18

Email do Jornal Brasileiro de Pneumologia:

jpnemo@jornaldepneumologia.com.br
(Assistente Editorial - Luana Campos)

NACIONAIS

XXXVIII Congresso Brasileiro de Pneumologia e Tisiologia

XI Congresso Luso-Brasileiro de Pneumologia

XIV Congresso Brasileiro de Endoscopia Respiratória

Data: 11 a 15 de outubro de 2016

Local: Rio de Janeiro - RJ

Informações: eventos@sbpt.org.br

Fone: 0800 61 6218

XVII Curso Nacional de Atualização em Pneumologia

Data: 20 a 22 de abril de 2017

Local: Othon Palace Copacabana - Rio de Janeiro/RJ

Informações: 0800616218 ou eventos@sbpt.org.br

XX Congresso da Sociedade Brasileira de Cirurgia Torácica

Data: 03 a 06 de maio de 2017

Local: Windsor Barra - Rio de Janeiro/RJ

Organização: Método Eventos

Informações: Beatriz Lemgruber (21) 25485141

INTERNACIONAIS

ATS 2017

Data: 19-24 de Maio de 2017

Local: Washington, D.C/USA

Informações: www.thoracic.org

SEPAR 2017

Data: 2-5 de junho de 2017

Local: Madrid Marriott Auditorium Hotel & Conference Center, Madrid/Espanha

Informações: www.separ.es

ERS 2017

Data: 09-13 de Setembro de 2017

Local: Milão, Itália

Informações: www.ersnet.org

CHEST 2017

Data: 28/10 a 01 de novembro de 2017

Local: Toronto/Canadá

Informações: www.chestnet.org



TESTES DE FUNÇÃO PULMONAR? **Easy**

EasyOne



EasyOne PRO



SWISS
MADE

- **ESPIRÔMETRO DIGITAL**
- **ULTRASSÔNICO**
- **CALIBRAÇÃO ANUAL GRATUITA**
- **NÃO PRECISA DE SERINGA DE CALIBRAÇÃO**

Portátil, pesa 300 gramas, cabe no bolso, uso independente do computador. 400 exames com 2 pilhas alcalinas tamanho AA. 4 tipos de testes pulmonares: capacidade vital forçada (FVC), FVC com alça inspiratória (FVL), capacidade vital lenta (SVC) e ventilação voluntária máxima (MVV).

Programa EasyWare com atualização gratuita vitalícia.

Gera relatórios em qualquer impressora.

Memoriza mais de 500 exames no easyone e memória ilimitada no PC.

Exames em tempo real com visualização do sopro no pc.

- **SISTEMA PORTÁTIL DE ANÁLISES RESPIRATÓRIAS**
- **INCLUI ESPIROMETRIA E TESTES DE CAPACIDADE PULMONAR POR DIFUSÃO DE MONÓXIDO DE CARBONO (DLCO)**

Segue as diretrizes da ATS, simples, eficiente, rápido e confiável. Não necessita de gases de calibração.

Realiza um teste completo de DLCO em apenas 3 minutos.

Sem manutenção preventiva, limpeza de sensores, troca de gases, tempo aquecimento e problemas de qualidade.

Tela colorida sensível ao toque.

Manual de operação em português acessível pela tela do aparelho.

Preparado para possível módulo de expansão com a medição da capacidade residual funcional (FRC).

Chegou SYMBICORT® SPRAY.

Eficácia com rápido início de ação para o tratamento de manutenção da Asma e DPOC¹⁻⁵

Symbicort®
fumarato de
formoterol diidratado/
budesonida

Spray



TRUPO SGLER BRASIL

1670056 - Produzido em Abril/2016

Referências:

1. Lindberg A, Szalai Z, Pullerits T, et al. Fast onset of effect of budesonide/formoterol versus salmeterol/fluticasone and salbutamol in patients with chronic obstructive pulmonary disease and reversible airway obstruction. *Respirology* 2007 Sep;12(5): 732-9. 2. Tashkin DP, Rennard SI, Martin P, et al. Efficacy and safety of budesonide+formoterol in one pressurized metered dose inhaler in patients with moderate to very severe chronic obstructive pulmonary disease. Results of a 6-month randomized clinical trial. *Drugs* 2008;68(14): 1975-2000. 3. Rennard SI, Tashkin DP, McElhatten J, et al. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol in one hydrofluoroalkane pressurized metered-dose inhaler in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from a 1-year randomized controlled clinical trial [supplementary material]. *Drugs*. 2009;69(5):549-65. doi: 10.2165/00003495-200969050-00004. 4. Hampel FC, Martin P, Mezzanotte W S. Early bronchodilatory effects of budesonide/formoterol pMDI compared with fluticasone/salmeterol DPI and albuterol pMDI: 2 randomized controlled trials in adults with persistent asthma previously treated with inhaled corticosteroids. *Journal of Asthma* 2008; 45: 265-272. 5. Bula: do produto.

SYMBICORT® SPRAY 6/100 mcg/inalação e SYMBICORT® SPRAY 6/200 mcg/inalação (fumarato de formoterol di-hidratado/budesonida) suspensão aerossol. **Indicações:** SYMBICORT® SPRAY está indicado no tratamento da asma nos casos em que o uso de uma associação (corticosteroide inalatório com um beta-2 agonista de ação prolongada) é apropriado e no tratamento regular de pacientes adultos com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) de moderada a grave, com sintomas frequentes e histórico de exacerbações. **Contraindicações:** Hipersensibilidade à budesonida, ao formoterol ou a outros componentes da fórmula. **Cuidados e Advertências:** É recomendado que a dose seja titulada quando o tratamento de longo prazo é descontinuado e este não deve ser interrompido abruptamente. Para minimizar o risco de candidíase orofaríngea, o paciente deve ser instruído a lavar a boca com água após administrar as inalações de SYMBICORT® SPRAY. Uma deterioração súbita e progressiva do controle da asma é um risco potencial e o paciente deve procurar suporte médico. Pacientes que necessitaram de terapia corticosteroide de alta dose emergencial ou tratamento prolongado de altas doses recomendadas de corticosteroides inalatórios podem exibir sinais e sintomas de insuficiência adrenal quando expostos a situações de estresse grave. Administração de corticosteroide sistêmico adicional deve ser considerada durante situações de estresse ou cirurgia eletiva. SYMBICORT® SPRAY deve ser administrado com cautela em pacientes com graves alterações cardiovasculares (incluindo anomalias do ritmo cardíaco), diabetes mellitus, hipocalcemia não tratada ou tireotoxicidade. Pacientes com prolongamento do intervalo QTc devem ser cuidadosamente observados (para maiores informações vide bula completa do produto). Estudos clínicos e meta-análises indicaram que o tratamento da DPOC com corticosteroides pode levar a um risco aumentado de pneumonia. No entanto, o risco absoluto para a budesonida é pequeno. Não foi estabelecida uma relação causal com os produtos contendo budesonida. Gravidez: categoria C de risco de gravidez. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. A administração de SYMBICORT® SPRAY em mulheres lactantes deve ser apenas considerada se os benefícios esperados para a mãe superarem qualquer possível risco para a criança (para maiores informações vide bula completa do produto). **Interações medicamentosas:** o metabolismo da budesonida é mediado principalmente pela CYP3A4, uma subfamília do citocromo P450. Portanto, inibidores desta enzima, como o cetoconazol ou suco de grapefruit (pomelo), podem aumentar a exposição sistêmica à budesonida. A cimetidina apresenta um leve efeito inibidor sobre o metabolismo hepático da budesonida. Fármacos como a procainamida, fenotiazina, agentes antihistamínicos (terfenadina), inibidor da monoaminoxidase (MAO) e antidepressivos tricíclicos foram relacionados com um intervalo QTc prolongado e um aumento do risco de arritmia ventricular. Os bloqueadores beta-adrenérgicos (incluindo os colírios oftálmicos) podem atenuar ou inibir o efeito do formoterol (para maiores informações vide bula completa do produto). **Reações adversas:** as reações adversas que foram associadas à budesonida ou ao formoterol são apresentadas a seguir. Comum: palpitações, candidíase na orofaringe, cefaléia, tremor, leve irritação na garganta, tosse, rouquidão. Incomum: taquicardia, náusea, câibras musculares, tontura, agitação, ansiedade, nervosismo e perturbações do sono (para outras reações adversas, vide bula completa do produto). Posologia: a dose de SYMBICORT® SPRAY deve ser individualizada conforme a gravidade da doença. Quando for obtido o controle da asma, a dose deve ser titulada para a menor dose que permita manter um controle eficaz dos sintomas. ASMA: SYMBICORT® SPRAY 6/100 mcg/inalação: Adultos (a partir de 18 anos de idade): 2 inalações uma ou duas vezes ao dia. Em alguns casos, uma dose máxima de 4 inalações duas vezes ao dia pode ser requerida como dose temporária de manutenção durante a piora da asma. Adolescentes (12-17 anos): 2 inalações uma ou duas vezes ao dia. Durante a piora da asma a dose pode temporariamente ser aumentada para o máximo de 4 inalações duas vezes ao dia. Crianças (6-11 anos): 2 inalações duas vezes ao dia. Dose máxima diária: 4 inalações. SYMBICORT® SPRAY 6/200 mcg/inalação: Adultos (a partir de 18 anos de idade): 2 inalações uma ou duas vezes ao dia. Em alguns casos, uma dose máxima de 4 inalações duas vezes ao dia pode ser requerida como dose temporária de manutenção durante a piora da asma. Adolescentes (12-17 anos): 2 inalações uma ou duas vezes ao dia. Durante a piora da asma a dose pode temporariamente ser aumentada para o máximo de 4 inalações duas vezes ao dia. DPOC: SYMBICORT® SPRAY 6/200 mcg/inalação: Adultos (a partir de 18 anos de idade): 2 inalações duas vezes ao dia. Dose máxima diária: 4 inalações. Não foram estabelecidas a segurança e eficácia de SYMBICORT® SPRAY 6/100 mcg/inalação para o tratamento de DPOC. Instruções de Uso: vide bula completa do produto. **Superdose:** A superdosagem de formoterol irá provavelmente provocar efeitos típicos dos agonistas beta-2-adrenérgicos: tremor, cefaléia, palpitações e taquicardia. Poderá igualmente ocorrer hipotensão, acidose metabólica, hipocalcemia e hiperglicemia. Pode ser indicado um tratamento de suporte e sintomático. A administração de uma dose de 90 mcg durante três horas em pacientes com obstrução brônquica aguda e quando administrada três vezes ao dia como um total de 54 mcg/dia por 3 dias para a estabilização asmática não suscitou quaisquer problemas de segurança. Não é esperado que uma superdosagem aguda da budesonida, mesmo em doses excessivas, constitua um problema clínico. Quando utilizado cronicamente em doses excessivas, podem ocorrer efeitos glicocorticosteroides sistêmicos (para informações de superdosagem grave vide bula completa do produto). **Apresentações:** SYMBICORT® SPRAY 6/100 mcg/inalação: Suspensão aerossol 6/100 mcg/inalação em embalagem com 1 tubo contendo 120 doses. SYMBICORT® SPRAY 6/200 mcg/inalação: Suspensão aerossol 6/200 mcg/inalação em embalagem com 1 tubo contendo 120 doses. USO ADULTO E PEDIÁTRICO (vide posologia e bula completa). VIA INALATÓRIA. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO. Para maiores informações, consulte a bula completa do produto. Tel. SAC: 0800-0145578. www.astrazeneca.com.br SYMBICORT® SPRAY MS - 1.618.0250 (SYM_SPR002_min).

CONTRAINDICAÇÕES: HIPERSENSIBILIDADE À BUDESONIDA, AO FORMOTEROL OU A OUTROS COMPONENTES DA FÓRMULA. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** OS BLOQUEADORES BETA-ADRENÉRGICOS (INCLUINDO OS COLÍRIOS OFTÁLMICOS) PODEM ATENUAR OU INIBIR O EFEITO DO FORMOTEROL.

SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.

MATERIAL DESTINADO AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE.

SAC
Serviço de
Atendimento
ao Cliente
0800 014 5578

AstraZeneca do Brasil Ltda.
Rod. Raposo Tavares km 26,9
06707-000 | Cotia | SP | Brasil
SAC 0800 014 55 78
www.astrazeneca.com.br

fazbem
O PROGRAMA DE SAÚDE E BEM-ESTAR

**Informações
Médicas AZ**
0800 014 55 77
info.med@astrazeneca.com
Informação baseada em evidência

AstraZeneca