



Jornal Brasileiro de **Pneumologia**

www.jbp.org.br

Volume 43, Número 1

janeiro | fevereiro
2017

DESTAQUE

Mortalidade em asma

**Suporte respiratório
extracorpóreo**

**Impacto da
tuberculose na
função pulmonar**



**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.43, número 1, p. 1-80 janeiro/fevereiro 2017

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
Andre 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 - Canadá
Emílio Pizzichini - Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis - SC
Fábio Biscegli Jatene - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP
Frank McCormack - University of Cincinnati School of Medicine, Cincinnati, OH - USA
Geraldo Lorenzi Filho - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP
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
Luíz 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 Tuder - 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

SciELO
Brazil

INDEX COPERNICUS
INTERNATIONAL

latindex



SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

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

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

E-mail: sbpt@sbpt.org.br

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

Diretoria da SBPT (Biênio 2017-2018):

Presidente: Fernando Luiz Cavalcanti Lundgren - PE

Secretário Geral: Benedito Francisco Cabral Júnior - DF

Diretora Financeira: Simone Chaves Fagundes - RS

Diretora de Assuntos Científicos: Ana Luisa Godoy Fernandes - SP

Diretora de Comunicação: Fernanda Miranda de Oliveira - GO

Diretora de Ensino e Exercício Profissional: Irma de Godoy - SP

Diretor de Defesa Profissional: Marcelo Gervilla Gregório - SP

Presidente do Congresso SBPT 2018: Marcelo Fouad Rabahi - GO

Presidente SBPT - Eleito para o biênio 2018 - 2019: José Miguel Chatkin - RS

Editor chefe do Jornal Brasileiro de Pneumologia: Rogério de Souza - SP

CONSELHO FISCAL (Biênio 2017-2018)

Efetivos: Ronaldo Rangel Travassos Júnior - PB, Eduardo Felipe Barbosa Silva - DF, Filadélfia Passos Travassos Martins - CE

Membros Suplentes: Leandro Genehr Fitscher - RS, Ciléa Aparecida Victória Martins - ES, Eduardo Pamplona Bethlem - RJ

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 Hochhegger - 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 Micoses - Mauro Gomes - SP

Pleura - Roberta Karla Barbosa de Sales - SP

Relações Internacionais - José Roberto de Brito Jardim - SP

Tabagismo - Luiz Carlos Corrêa da Silva - RS

Terapia Intensiva - Marco Antônio Soares Reis - MG

Tuberculose - Fernanda Carvalho de Queiroz Mello - RJ

SECRETARIA ADMINISTRATIVA DO JORNAL BRASILEIRO DE PNEUMOLOGIA

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

Assistente Editorial: Luana Maria Bernardes Campos.

E-mail: jpnepumo@jornaldepnemologia.com.br

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

Distribuição: Gratuita para sócios da SBPT e bibliotecas

Impresso em papel livre de ácidos

Expediente

APOIO:
Ministério da
Educação

Ministério da
Ciência, Tecnologia
e Inovação

GOVERNO FEDERAL
BRASIL
PAÍS RICO É PAÍS SEM POBREZA



Jornal Brasileiro de Pneumologia

Publicação Bimestral J Bras Pneumol. v.43, número 1, p. 1-80 janeiro/fevereiro 2017

EDITORIAL

1 - Como a anemia pode influenciar negativamente as trocas gasosas?

Roberta Pulcheri Ramos

3 - Busca pela terapia personalizada para o tabagismo

Ilka Lopes Santoro

EDUCAÇÃO CONTINUADA: IMAGEM

4 - Sinal do halo

Edson Marchiori, Bruno Hochhegger, Gláucia Zanetti

EDUCAÇÃO CONTINUADA: METODOLOGIA CIENTÍFICA

5 - Tipos de desfecho em pesquisa clínica

Juliana Carvalho Ferreira, Cecília Maria Patino

ARTIGO ORIGINAL

6 - Tabagismo em mulheres profissionais do sexo: prevalência e variáveis associadas

Ligia Lopes Devóglgio, José Eduardo Corrente, Maria Helena Borgato, Ilda de Godoy

14 - Utilização de cateter pleural de longa permanência para o tratamento definitivo de derrame pleural neoplásico

Fernando Conrado Abrão, Igor Renato Louro Bruno de Abreu, Maria Gabriela Cavalcanti, José Franklin Soares Pompa-Filho

18 - Sobrecarga do cuidador familiar: a sobrecarga de cuidar de pacientes com câncer de pulmão, de acordo com o estágio do câncer e a qualidade de vida do paciente

Eliana Lourenço Borges, Juliana Franceschini, Luiza Helena Degani Costa, Ana Luisa Godoy Fernandes, Sérgio Jamnik, Ilka Lopes Santoro

24 - Tendências da mortalidade da asma nas faixas etárias de 0 a 4 anos e 5 a 34 anos no Brasil

Gustavo Silveira Graudenz, Dominique Piacenti Carneiro, Rodolfo de Paula Vieira

32 - Relação da mobilidade diafragmática com função pulmonar, força muscular respiratória, dispneia e atividade física de vida diária em pacientes com DPOC

Flávia Roberta Rocha, Ana Karla Vieira Brüggemann, Davi de Souza Francisco, Caroline Semprebom de Medeiros, Danielle Rosal, Elaine Paulin

38 - Comprometimento da função pulmonar após tratamento para tuberculose: o resultado final da doença?

Mikhail Ivanovich Chushkin, Oleg Nikolayevich Ots

Sumário



Jornal Brasileiro de Pneumologia

Publicação Bimestral J Bras Pneumol. v.43, número 1, p. 1-80 janeiro/fevereiro 2017

44 - Fenótipos de asma em crianças e adolescentes de baixa renda: análise de agrupamentos

Anna Lucia Barros Cabral, Andrey Wirgues Sousa, Felipe Augusto Rodrigues Mendes, Celso Ricardo Fernandes de Carvalho

COMUNICAÇÃO BREVE

51 - Relação da tuberculose com multimorbidade e redes sociais

Hiram Valenzuela-Jiménez, Edgar Fabian Manrique-Hernández, Alvaro Javier Idrovo

SÉRIE DE CASOS

54 - Manifestações respiratórias na doença de Pompe de início tardio: uma série de casos no Brasil

Bruna de Souza Sixel, Luanda Dias da Silva, Nicolette Celani Cavalcanti, Glória Maria Cardoso de Andrade Penque, Sandra Lisboa, Dafne Dain Gandelman Horovitz, Juan Clinton Llerena Jr

ARTIGO DE REVISÃO

60 - Suporte respiratório extracorpóreo em pacientes adultos

Thiago Gomes Romano, Pedro Vitale Mendes, Marcelo Park, Eduardo Leite Vieira Costa

IMAGENS EM PNEUMOLOGIA

71 - Angiossarcoma epitelióide primário da parede torácica complicando um fibrotórax calcificado e simulando empiema necessitatis

Luis Gorospe, Ana Patricia Ovejero-Diaz, Amparo Benito-Berlinches

RELATO DE CASO

72 - Fibroelastose pleuroparenquimatosa: relato de dois casos no Brasil

Paula Silva Gomes, Christina Shiang, Gilberto Szarf, Ester Nei Aparecida Martins Coletta, Carlos Alberto de Castro Pereira

CORRESPONDÊNCIA

76 - Ecobroncoscopia radial para o diagnóstico de lesões pulmonares periféricas

Juliana Guarize, Stefano Donghi, Maurício Guidi Saueressig

77 - Resposta dos autores

Marcia Jacomelli, Sergio Eduardo Demarzo, Paulo Francisco Guerreiro Cardoso, Addy Lidvina Mejia Palomino, Viviane Rossi Figueiredo

ERRATAS



Como a anemia pode influenciar negativamente as trocas gasosas?

Roberta Pulcheri Ramos¹

O oxigênio é o principal componente utilizado pelos tecidos para a obtenção de energia. A sua disponibilidade adequada no ar inspirado associada à preservação da relação entre ventilação e perfusão pulmonar (\dot{V}/\dot{Q}) são os determinantes primordiais para o aporte desse gás ao sangue. Entretanto, o fornecimento periférico é dependente de um efetivo transporte até a mitocôndria tecidual; para esse fim, a hemoglobina é seu importante carreador. De fato, sem ela, o débito cardíaco deveria aumentar até 20 vezes para atender às demandas metabólicas de repouso, o que certamente impossibilitaria a vida.⁽¹⁾

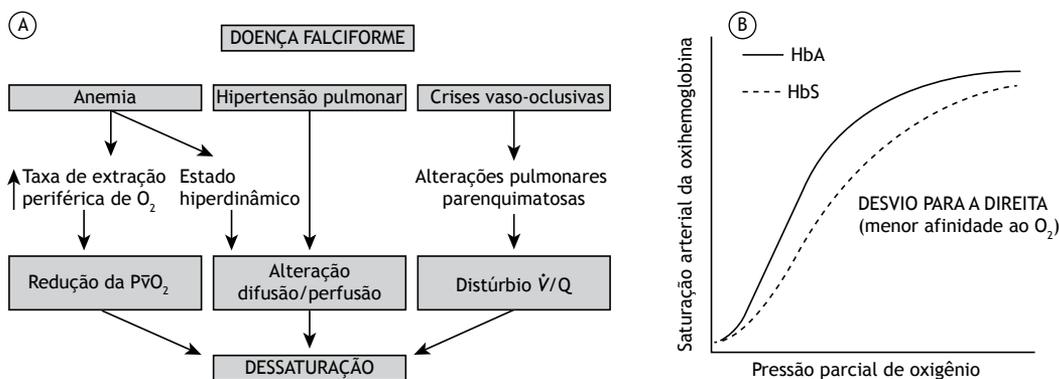
A saturação arterial da oxi-hemoglobina (HbO_2) representa a taxa global de ocupação dos locais de ligação ao oxigênio na hemoglobina. Em pacientes com anemia crônica, essa proporção geralmente está dentro dos limites de referência, assim como a quantidade de oxigênio dissolvida no sangue. Entretanto, o conteúdo arterial de oxigênio (que depende essencialmente do grau de saturação e da concentração de hemoglobina) está reduzido. Isso culmina em uma oferta tecidual inadequada, principalmente em situações de elevada demanda, como o esforço físico. Como mecanismos compensatórios, tais pacientes podem apresentar respostas cardiovasculares hiperdinâmicas e aumento da taxa de extração periférica de oxigênio.⁽²⁾ Assim, a redução da pressão parcial de oxigênio no sangue venoso misto pode contribuir para a dessaturação da HbO_2 arterial durante o esforço, especialmente em portadores de doenças cardiopulmonares crônicas.

Adicionalmente aos mecanismos acima, a curva de dissociação da hemoglobina também se destaca como

um importante contribuinte para as alterações de trocas gasosas. Nesse contexto, ressaltam-se os pacientes com doença falciforme: de maneira interessante, já foi demonstrado que a hemoglobina S apresenta desvio de sua curva de dissociação para a direita.^(3,4) Apesar de ser um mecanismo "protetor", por favorecer a liberação de oxigênio aos tecidos, pode contribuir para menor HbO_2 arterial apresentada por esses pacientes, principalmente no esforço, em função da baixa afinidade ao oxigênio dessa hemoglobina. Além disso, não se pode ignorar a influência das alterações parenquimatosas secundárias aos fenômenos vaso-oclusivos no comprometimento das trocas gasosas intrapulmonares, especialmente em portadores de longa data.^(5,6) Entretanto, as anormalidades funcionais respiratórias na fase inicial da doença são pouco descritas na literatura.

No número anterior à presente edição do JBP, Vieira et al.⁽⁷⁾ avaliaram crianças e adolescentes com doença falciforme por meio de espirometria e teste de caminhada de seis minutos. Um dado relevante foi a elevada frequência de alterações de trocas gasosas durante o esforço: 52% dos pacientes apresentaram um declínio significativo na saturação da HbO_2 avaliada por oximetria de pulso (SpO_2) ao final do teste de caminhada. Esse achado foi frequente mesmo em pacientes com espirometria normal.

À vista disso, é necessário ressaltar o possível comprometimento da circulação pulmonar. De fato, um estudo brasileiro recentemente demonstrou que a hipertensão pulmonar (HP) é uma importante complicação da doença falciforme.⁽⁸⁾ Evidenciou-se que pacientes com HP, mesmo pós-capilar, apresentam pior tolerância ao esforço, apesar



Fatores contribuintes: Desvio da CDH, aumento de COHb e MetHb

Figura 1. Em A, fatores possivelmente associados à dessaturação na doença falciforme. Destaca-se que a hipertensão pulmonar nesses pacientes geralmente apresenta um estado hemodinâmico de baixa resistência vascular pulmonar e elevado débito cardíaco, sendo pouco provável que contribua para a redução da $P\dot{V}O_2$. Em B, representação gráfica da curva de dissociação da hemoglobina (Hb) A e S. O desvio para a direita reflete uma redução da afinidade ao oxigênio. $P\dot{V}O_2$: pressão parcial de oxigênio no sangue venoso misto; \dot{V}/\dot{Q} : ventilação/perfusão; CDH: curva de dissociação da oxi-hemoglobina; COHb: carboxi-hemoglobina; e MetHb: meta-hemoglobina.

1. Disciplina de Pneumologia, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

de apresentarem débito cardíaco preservado ou, até mesmo, aumentado. No estudo de Vieira et al.,⁽⁷⁾ a ausência de avaliação ecocardiográfica é uma limitação que impede a identificação de outros fatores associados à dessaturação. Na HP por alto débito, o elevado fluxo pulmonar pode contribuir para alterações de difusão/perfusão que são intensificadas pelo desvio à direita da curva de dissociação da hemoglobina e por distúrbio (\dot{V}/Q) associado (Figura 1).

Além da impossibilidade de avaliação ecocardiográfica, o estudo apresenta outras limitações, como ausência

de medidas de volumes pulmonares, DLCO e análise sanguínea de gases arteriais. Entretanto, o estudo é importante por demonstrar as características da doença numa amostra no Brasil. É importante destacar que os dados são discrepantes da literatura, pois apresentou maior frequência de redução da SpO_2 ao esforço que em estudos prévios.^(9,10) Assim, os autores atentam para a necessidade de avaliação funcional em portadores de doença falciforme desde a infância. Encoraja-se o acompanhamento desses indivíduos em uma coorte prospectiva para que possíveis implicações prognósticas sejam identificadas.

REFERÊNCIAS

1. Neder JA, Nery LE, editors. Fisiologia clínica do exercício: teoria e prática. São Paulo: Artes Médicas; 2004.
2. Pianosi P, D'Souza SJ, Charge TD, Béland MJ, Esseltine DW, Coates AL. Cardiac output and oxygen delivery during exercise in sickle cell anemia. *Am Rev Respir Dis.* 1991;143(2):231-5. <https://doi.org/10.1164/ajrccm/143.2.231>
3. Becklake MR, Griffiths SB, McGregor M, Goldman HI, Schreve JP. Oxygen dissociation curves in sickle cell anemia and in subjects with the sickle cell trait. *J Clin Invest.* 1955;34(5):751-5. <https://doi.org/10.1172/JCI103129>
4. Rackoff WR, Kunkel N, Silber JH, Asakura T, Ohene-Frempong K. Pulse oximetry and factors associated with hemoglobin oxygen desaturation in children with sickle cell disease. *Blood.* 1993;81(12):3422-7.
5. Kassim AA, Payne AB, Rodeghier M, Macklin EA, Strunk RC, DeBaun MR. Low forced expiratory volume is associated with earlier death in sickle cell anemia. *Blood.* 2015;126(13):1544-50. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-05-644435>
6. Knight-Madden JM, Forrester TS, Lewis NA, Greenough A. The impact of recurrent acute chest syndrome on the lung function of young adults with sickle cell disease. *Lung.* 2010;188(6):499-504. <https://doi.org/10.1007/s00408-010-9255-2>
7. Vieira AK, Alvim CG, Carneiro MC, Ibiapina CC. Pulmonary function in children and adolescents with sickle cell disease: have we paid proper attention to this problem? *J Bras Pneumol.* 2016;42(6):409-415. <http://dx.doi.org/10.1590/s1806-37562016000000057> <https://doi.org/10.1590/s1806-37562016000000057>
8. Fonseca GH, Souza R, Salemi VM, Jardim CV, Gualandro SF. Pulmonary hypertension diagnosed by right heart catheterisation in sickle cell disease. *Eur Respir J.* 2012;39(1):112-8. <https://doi.org/10.1183/09031936.00134410>
9. Campbell A, Minniti CP, Nouraie M, Arteta M, Rana S, Onyekwere O, et al. Prospective evaluation of haemoglobin oxygen saturation at rest and after exercise in paediatric sickle cell disease patients. *Br J Haematol.* 2009;147(3):352-9. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2009.07854.x>
10. Waltz X, Romana M, Lalanne-Mistrih ML, Machado RF, Lamarre Y, Tarer V, et al. Hematologic and hemorheological determinants of resting and exercise-induced hemoglobin oxygen desaturation in children with sickle cell disease. *Haematologica.* 2013;98(7):1039-44. <https://doi.org/10.3324/haematol.2013.083576>



Busca pela terapia personalizada para o tabagismo

Ilka Lopes Santoro¹

Muito embora a prevalência do tabagismo no Brasil esteja diminuindo nessas últimas décadas,⁽¹⁾ o tabaco é uma droga classificada como lícita; portanto, a epidemia dessa doença neurocomportamental, causada pela dependência de nicotina, provavelmente ainda perdurará por muitas décadas.⁽²⁾ Como qualquer epidemia, se faz necessário conhecer o comportamento da doença em diferentes grupos da população para delinear estratégias eficazes de controle e tratamento.

Nesse sentido, é importante enfatizar que estamos na era das terapias personalizadas, sendo fundamental estabelecer uma classificação de risco para cada subgrupo de doentes, de maneira a esboçar quais serão as estratégias terapêuticas a serem estabelecidas a cada um deles. Primeiramente, existem fortes evidências de que as mulheres são afetadas diferentemente pelo tabaco do que os homens, pois são mais aderentes ao vício tabagístico. Isso ocorre especialmente naquelas mais vulneráveis e naquelas em desvantagens pela baixa renda ou pelo baixo nível educacional.⁽³⁻⁵⁾ Um segundo aspecto a ser ressaltado é que o vício do tabagismo em mulheres pode ser potencializado mais pelo contexto sensorial e social do que pela dependência à nicotina, o que significa dizer que, diferentemente do sexo masculino, as mulheres buscam o tabaco em situações induzidas pelos sentimentos negativos, ou então pela busca de redução de estresse ou de controle de peso.⁽⁶⁾

Procurando essa avaliação epidemiológica, o artigo intitulado "Tabagismo em mulheres profissionais do sexo: prevalência e variáveis associadas",⁽⁷⁾ publicado no presente número do JBP, tem como foco um subgrupo específico da população brasileira que se encaixa perfeitamente entre as mulheres mais vulneráveis ao vício. Os autores foram muito felizes ao escolherem este objeto de

"Parar de fumar é a coisa mais fácil de ser feita no mundo. Eu sei pois já o fiz milhares de vezes."

Mark Twain

estudo para descrever as características e a prevalência do tabagismo nesse subgrupo da população, sendo que essa prevalência se mostrou muito alta em comparação com a da média nacional (71,1% vs. 10,4%).

Além disso, os autores buscaram entender o padrão do uso do tabaco, descrevendo a idade precoce de início do vício, o alto consumo diário da droga, com alto nível de dependência à nicotina, e o baixo nível de motivação para a cessação do tabagismo. Foi verificado também se havia associações entre o tabagismo e os distúrbios de humor (ansiedade, depressão e estresse referido).

Ainda, embora intervenções governamentais — como o aumento de preço do maço de cigarros por meio do aumento de tributos — tenham reduzido a venda de tabaco em 32%, verificou-se que o comércio paralelo, ilícito, de venda de cigarros oriundos do Paraguai é uma prática habitual no subgrupo em questão.

Em conclusão, é importante salientar que, ao se estabelecer o comportamento das mulheres profissionais do sexo em relação ao uso do tabaco, o estudo de Devóglia et al.⁽⁷⁾ levanta uma questão fundamental, que é o planejamento estruturado, especificamente delineado, para atuar nesse subgrupo de maior risco. Assim, não só a abordagem cognitiva comportamental e a utilização de farmacoterapia deverão ser contempladas, mas também o uso da estratégia de redução de danos, no sentido de melhorar a qualidade de vida dessas mulheres. Além disso, algumas particularidades desse subgrupo deverão ser contemporizadas, como a redução dos fatores de risco modificáveis (uso de álcool e de drogas ilícitas), que também são muito prevalentes, bem como a necessidade de estabelecer políticas de controle do contrabando de cigarros.

REFERÊNCIAS

1. Levy D, de Almeida LM, Szklo A. The Brazil SimSmoke policy simulation model: the effect of strong tobacco control policies on smoking prevalence and smoking-attributable deaths in a middle income nation. *PLoS Med.* 2012;9(11):e1001336. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001336>
2. Silva LC, Araujo AJ, Queiroz ÂM, Sales MD, Castellano MV; Comissão de Tabagismo da SBPT. Smoking control: challenges and achievements. *J Bras Pneumol.* 2016;42(4):290-8. <https://doi.org/10.1590/S1806-37562016000000145>
3. Higgins ST, Kurti AN, Redner R, White TJ, Gaalema DE, Roberts ME, et al. A literature review on prevalence of gender differences and intersections with other vulnerabilities to tobacco use in the United States, 2004-2014. *Prev Med.* 2015;80:89-100. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2015.06.009>
4. Partnership for a Tobacco-free Main [webpage in the Internet]. Augusta: Maine Center for Disease Control and Prevention [cited 2017 Jan 1]. US Department of Health and Human Services. Women and Smoking: a Report of the Surgeon General. 2002 [Adobe Acrobat document, 686p.]. Available from: http://www.tobaccofreemaine.org/channels/providers/documents/WomenandSmoking_000.pdf
5. Lombardi EM, Prado GF, Santos Ude P, Fernandes FL. Women and smoking: risks, impacts, and challenges. *J Bras Pneumol.* 2011;37(1):118-28. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132011000100017>
6. Japuntich SJ, Gregor K, Pineles SL, Gradus JL, Street AE, Prabhala R, et al. Deployment stress, tobacco use, and postdeployment posttraumatic stress disorder: Gender differences. *Psychol Trauma.* 2014;8(2):123-6. <https://doi.org/10.1037/tra0000093>
7. Devóglia LL, Corrente JE, Borgato MH, Godoy I. Smoking among female sex workers: prevalence and associated variables. *J Bras Pneumol.* 2017;43(1):6-13.



Sinal do halo

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

Paciente masculino, 49 anos, tabagista (90 anos-maço), com queixas vagas de dispneia. Exames laboratoriais normais. A sorologia para HIV foi negativa. A TC do tórax evidenciou um nódulo com sinal do halo no lobo inferior do pulmão esquerdo (Figura 1). As sorologias para fungos foram negativas.

O sinal do halo é um achado tomográfico não específico, caracterizado pela presença de um halo de opacidade em vidro fosco circundando um nódulo ou, menos frequentemente, uma massa ou uma área de consolidação arredondada.

Na maior parte dos casos, o halo em vidro fosco é causado por hemorragia perinodular. Por exemplo, na aspergilose angioinvasiva (AAI) o nódulo representa um infarto pulmonar secundário à angioinvasão pelo fungo, e o halo resulta de hemorragia alveolar perinodular. Em outros processos infecciosos, o halo se deve à infiltração inflamatória perilesional. Nos adenocarcinomas, o halo ocorre por proliferação das células tumorais ao longo dos septos alveolares, preservando a arquitetura pulmonar (crescimento lepidico). O mesmo aspecto pode ser observado em algumas metástases de adenocarcinomas (principalmente originadas no tubo digestivo ou no pâncreas).

Uma informação útil para a abordagem diagnóstica inicial é se o paciente é imunocompetente ou imunocomprometido. Em pacientes imunodeficientes, predominam as causas infecciosas, especialmente as doenças fúngicas invasivas, como AAI. Assim, na presença de neutropenia febril,

especialmente em pacientes com doenças hematológicas malignas ou após transplante de medula óssea, a causa mais importante é a AAI. Nesses casos, o achado do sinal do halo é considerado uma evidência precoce de AAI mesmo antes da positividade dos testes sorológicos, permitindo, segundo alguns autores, o início da terapia antifúngica. Esse diagnóstico precoce é fundamental, uma vez que a doença está associada a elevadas taxas de mortalidade. Em pacientes imunocompetentes, especialmente aqueles assintomáticos e fumantes, a causa mais importante é o carcinoma brônquico, especialmente do tipo adenocarcinoma lepidico (antigo carcinoma bronquíolo-alveolar). Devem também ser consideradas no diagnóstico diferencial as metástases hemorrágicas, particularmente aquelas relacionadas a angiossarcomas e coriocarcinomas, assim como linfomas, sarcoma de Kaposi e vários tipos de infecções bacterianas (tuberculose e actinomicose), fúngicas (candidíase, mucormicose, criptococose, histoplasmose e paracoccidioidomicose), e virais (citomegalovírus, herpes e varicela), além de processos de outras etiologias, como sarcoidose, granulomatose com poliangeíte (granulomatose de Wegener) e pneumonia em organização.

Assim, embora o sinal do halo seja um achado inespecífico, com amplo diagnóstico diferencial, a correlação entre os dados clínicos, os exames laboratoriais e os achados tomográficos associados pode estreitar bastante o diagnóstico, embora, em muitos casos, o diagnóstico final seja histopatológico. Em nosso paciente, a biópsia demonstrou adenocarcinoma com crescimento lepidico.

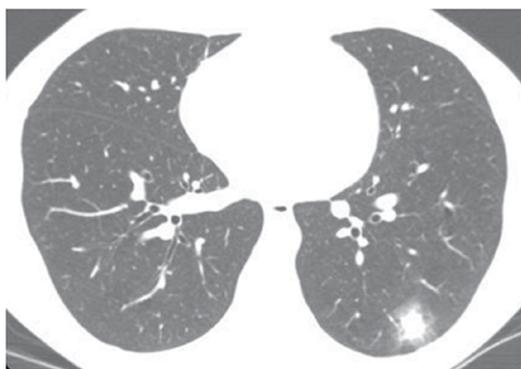


Figura 1. TC com janela para o pulmão, ao nível dos lobos inferiores, evidenciando nódulo com densidade de partes moles no lobo inferior esquerdo, circundado por um halo de opacidade em vidro fosco (sinal do halo).

LEITURA RECOMENDADA

Fraser RS, Müller NL, Colman NC, Pare PD, editors. *Diagnosis of Diseases of the Chest*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 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.



Tipos de desfecho em pesquisa clínica

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

CENÁRIO PRÁTICO

Em um ensaio randomizado para avaliar a eficácia de uma nova droga para hipertensão arterial pulmonar (HAP), os pacientes foram randomizados para receber a nova droga ou um placebo. O desfecho primário composto foi o tempo até o primeiro evento relacionado à HAP (piora dos sintomas, início de tratamento com prostanoides, transplante pulmonar ou septostomia atrial) ou óbito. Os desfechos secundários incluíram alterações na distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos (DTC6) e eventos adversos.

DEFINIÇÕES

Desfechos (também denominados eventos) são variáveis que são monitorizadas durante um estudo para documentar o impacto que uma dada intervenção ou exposição tem na saúde de uma dada população. Exemplos típicos de desfechos são cura, piora clínica e mortalidade. O desfecho primário é a variável que é a mais relevante para responder a questão da pesquisa. Idealmente, essa deve ser centrada no paciente (por exemplo, um desfecho que seja relevante ao paciente, como qualidade de vida e sobrevida).

Desfechos secundários são desfechos adicionais monitorados para auxiliar a interpretação dos resultados do desfecho primário: em nosso exemplo, um aumento na DTC6 está inversamente associado à necessidade de transplante pulmonar. Eles também podem fornecer dados preliminares para um estudo mais abrangente. Por exemplo, um ensaio preliminar que utilize a DTC6 como desfecho primário pode incluir a mortalidade como um desfecho secundário se o poder do estudo para detectar uma diferença na mortalidade seja baixo. Embora pesquisadores possam ser tentados a monitorar vários desfechos, o esforço e o custo para monitorar vários desfechos podem ser proibitivos. Portanto, é essencial decidir qual(is) desfecho(s) serão monitorados (Tabela 1).

Desfechos substitutos são biomarcadores designados para substituir um desfecho clínico, por exemplo, a DTC6 como um marcador de gravidade da HAP. Desfechos substitutos são tipicamente variáveis contínuas e ocorrem antes do desfecho, reduzindo custos, duração e tamanho do estudo. Eles são normalmente utilizados como o desfecho primário em ensaios clínicos em fase I e II. Entretanto, podem levar a falsas interpretações da eficácia da intervenção se o substituto não for um bom preditor do desfecho clínico.

Desfechos compostos envolvem múltiplas variáveis. Em nosso cenário prático, o desfecho primário era composto por vários desfechos clínicos relacionados à progressão da doença. Os desfechos compostos têm a vantagem de aumentar o poder do estudo quando cada um dos eventos é raro e quando os eventos são competitivos (pacientes que morrem não podem receber um transplante pulmonar). Entretanto, a interpretação dos resultados pode ser enganosa: se a intervenção reduz a ocorrência do desfecho composto, isso não necessariamente significa que ela reduziu a ocorrência de todos os seus componentes.

CONSIDERAÇÕES IMPORTANTES

- Os desfechos do estudo devem ser definidos a priori (antes que o pesquisador veja os resultados), a fim de evitar o risco de se tirar conclusões falsas por testar cada variável possível até que uma seja estatisticamente significativa.
- O cálculo do tamanho da amostra deve ser realizado para detectar um efeito clinicamente relevante da intervenção no desfecho primário, embora cálculos possam também ser feitos para variáveis de desfecho secundárias, que podem aumentar o tamanho amostral mas também aumentar a validade do ensaio.
- Mais importante: a escolha do desfecho mais adequado deve ser baseada na pergunta do estudo e na hipótese correspondente.

Tabela 1. Tipos de desfecho.

Desfechos	Centrados no paciente	Compostos	Substitutos
Asma	Controle da asma (questionário)	Hospitalização ou um declínio > 20% no controle de asma	VEF ₁ , pico de fluxo, eosinófilos
HAP	Sobrevida em 2 anos	Transplante pulmonar ou óbito	DTC6, PSAP
SARA	Sobrevida hospitalar	Tempo até extubação ou traqueotomia	Relação PaO ₂ /FiO ₂ , dias livres de ventilação

HAP: hipertensão arterial pulmonar; DTC6: distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos; e PSAP: pressão sistólica da artéria pulmonar.

LEITURAS RECOMENDADAS

1. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, Delcroix M, Galiè N, Ghofrani HA, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2013;369(9):809-18. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1213917>
2. Haynes B, Sackett DL, Guyatt GH, Tugwell P. The tactics of performing therapeutic trials. In: Haynes B, Sackett DL, Guyatt GH, Tugwell P. *Clinical Epidemiology: How to Do Clinical Practice Research*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins, 2005.
3. Patino CM, Ferreira JC. Developing research questions that make a difference. *J Bras Pneumol*. 2016;42(6):403. <http://dx.doi.org/10.1590/s1806-37562016000000354>

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.



Tabagismo em mulheres profissionais do sexo: prevalência e variáveis associadas

Ligia Lopes Devóglgio¹, José Eduardo Corrente², Maria Helena Borgato³, Ilda de Godoy³

1. Departamento de Saúde Coletiva, Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Botucatu (SP) Brasil.
2. Departamento de Bioestatística, Instituto de Biociências de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Botucatu (SP) Brasil.
3. Departamento de Enfermagem, Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Botucatu (SP) Brasil.

Recebido: 31 maio 2016.

Aprovado: 31 outubro 2016.

Trabalho realizado no Departamento de Enfermagem, Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Botucatu (SP) Brasil.

RESUMO

Objetivo: Avaliar a prevalência de tabagismo e variáveis associadas em mulheres profissionais do sexo (MPS). **Métodos:** Estudo de corte transversal quantitativo com MPS na cidade de Botucatu (SP), as quais completaram um questionário sociodemográfico, incluindo informações sobre tabagismo, estágio motivacional para cessação do tabagismo e grau de dependência da nicotina, assim como a Escala de Estresse Percebido e a Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão. **Resultados:** Foram incluídas 83 MPS. A média de idade foi de 26,8 anos. Entre as participantes, 58 (69,8%) possuíam pelo menos o ensino médio, apenas 26 (31,3%) residiam em Botucatu, 59 (71,1%) eram fumantes, 5 (6,0%) eram ex-fumantes, 74 (89,2%) faziam uso de bebidas alcoólicas e 43 (51,8%) faziam uso de algum tipo de drogas. A maioria foi classificada com grau de estresse médio, 51 (61,4%) apresentaram nível de ansiedade possível ou provável, e 57 (68,7%) tiveram resultado improvável para depressão. O nível de dependência da nicotina foi elevado entre as fumantes. Dessas, a maioria não tinha intenção de parar de fumar. Houve associações do tabagismo com o consumo de drogas ilícitas ($p = 0,0271$) e com o uso de bebidas alcoólicas ($p < 0,0001$); porém, não houve associações do tabagismo com as questões de humor e nem da idade da iniciação tabágica com o tempo que trabalhavam como MPS ($p = 0,4651$). **Conclusões:** A prevalência de tabagismo entre as MPS estudadas se mostrou muito elevada quando comparada à da média nacional de mulheres (8,3%). Evidenciou-se que MPS estão expostas a diversos fatores de risco inerentes da própria profissão, sendo a redução de danos uma estratégia importante a ser trabalhada.

Descritores: Mulheres; Hábito de fumar; Profissionais do sexo; Prevalência; Fatores de risco.

INTRODUÇÃO

De acordo com a Organização Mundial de Saúde, o tabagismo deixou de ser considerado um hábito e passou a ser considerado uma doença, uma verdadeira epidemia, que pode ser completamente evitável. Atualmente morrem 5,4 milhões de pessoas todos os anos, e estima-se que, se não houver mudanças significativas, em 2030, esse número chegará a 8 milhões e que 80% dos tabagistas se encontrarão em países em desenvolvimento (de baixa e média renda).^(1,2)

Atualmente, a prevalência do tabagismo entre os homens é maior do que entre as mulheres, visto que essas iniciaram o uso do tabaco mais tardiamente. Porém, observa-se que, ao longo das últimas décadas, tem ocorrido um pequeno declínio na curva dos homens fumantes, enquanto, em relação às mulheres, essa curva vem aumentando, revertendo-se a ideia de o tabagismo ser uma epidemia masculina.⁽²⁻⁴⁾

Dados apontam que 22% da população mundial fumam cigarros, sendo aproximadamente 820 milhões de homens e 176 milhões de mulheres. O tabaco é responsável por até 34% das mortes entre os homens e 22% entre as mulheres; no Brasil esses índices são mais baixos (12,8%

e 9,4%, respectivamente).⁽²⁾ A Organização Mundial de Saúde estima que, se nada for feito, o tabagismo entre as mulheres deverá dobrar em todo o mundo entre os anos de 2005 e 2025.⁽⁵⁾

Alguns países desenvolvidos, como os EUA e Austrália, têm monitorado as tendências de uso do tabaco segundo a ocupação do indivíduo, com o intuito de auxiliar na identificação dos grupos ocupacionais que necessitam de prioridade nas intervenções de controle e cessação do tabagismo. Um trabalho realizado no Brasil buscou descrever essa relação, e, assim como nos países mencionados, percebeu-se que a prevalência do tabagismo é maior em indivíduos que ocupam cargos com exigência de menor nível de escolaridade e de maior esforço braçal.⁽⁶⁾

Apesar de o tema da prostituição ser pouco discutido nos dias atuais, esse ainda é um fenômeno presente na sociedade brasileira e em diversos países em todo o mundo.⁽⁷⁾ São diversos os fatores determinantes da prostituição, sejam eles econômicos, como a migração para centros urbanos, a falta de emprego, o grande número de mães solteiras com dificuldades em criar seus filhos, as condições de vida subumanas, a baixa escolaridade, a falta de perspectiva; ou psicológicos, como as carências

Endereço para correspondência:

Ligia Lopes Devóglgio. Rua Doutor José Barbosa de Barros, 1540, bloco 07, apto. 404, Jardim Paraíso, CEP 18610-307, Botucatu, SP, Brasil.
Tel.: 55 14 99617-8653. E-mail: ligia_lopes15@hotmail.com
Apoio financeiro: Nenhum.

afetivas, os traumas que marcaram a infância ou adolescência e a falta de apoio familiar.⁽⁸⁾ Fatores esses que muitas vezes podem estar associados ao consumo de tabaco e de outras drogas nessa população.

Estudos mostram que essas mulheres estão expostas constantemente a diversos fatores de risco, como a vulnerabilidade social, a submissão e, sobretudo, o uso abusivo de drogas lícitas e ilícitas, por sentirem dificuldades na manutenção da qualidade de vida, acabam adotando atitudes prejudiciais à saúde, o que evidencia a necessidade de intervenções relacionadas aos mais diversos aspectos da saúde.^(7,9)

Conhecer o perfil dos usuários, como a prevalência e os níveis de consumo do tabaco por faixa etária, sexo, renda, entre outros, também é um fator muito importante, pois é por meio desses dados que os profissionais de saúde poderão planejar ações de prevenção mais eficazes em determinadas populações. Por todos esses motivos, têm-se estudado a prevalência, o perfil dos fumantes, as motivações desses para cessar o fumo e as consequências do tabaco em diversos países do mundo, pois esses dados nos ajudam a compreender melhor a epidemia mundial do tabagismo.^(1,10)

Portanto, o presente estudo teve como objetivo avaliar a prevalência do tabagismo e analisar a associação entre o tabagismo e as demais variáveis em mulheres profissionais do sexo (PS).

MÉTODOS

Trata-se de um estudo quantitativo, exploratório, transversal e analítico. A pesquisa foi realizada no município de Botucatu, localizado na região central do estado de São Paulo, com uma população estimada de 137.899 habitantes.⁽¹¹⁾ Utilizou-se como referência a área de abrangência da Unidade Básica de Saúde no bairro Cecap, região caracterizada por ser um dos principais pontos de prostituição da cidade. Foram realizadas visitas em dois locais de trabalho cadastrados no município.

Foram aplicados formulários em 83 mulheres PS. A amostra foi calculada tendo por base um estudo realizado em 2008 com 102 mulheres PS no município de Botucatu, que evidenciou que o consumo de tabaco nessa população foi elevado, correspondendo a 68,6% (70 mulheres).⁽¹²⁾

Para chegarmos a esses pontos de prostituição, inicialmente, entramos em contato com o programa municipal de doenças sexualmente transmissíveis/AIDS, atuante no município, o qual realiza visitas a diversos grupos populacionais vulneráveis a essas doenças, dentre estes, o grupo das mulheres PS. Após esse contato, acompanhadas dos agentes de saúde, realizamos as primeiras visitas aos locais de trabalho das mulheres PS e, em seguida, fomos retornando sozinhas aos locais de prostituição, a fim de atingir o número da amostra.

Foram realizadas inúmeras visitas aos locais de trabalho dessas mulheres e, por tratar-se de uma

população de difícil acesso por ter receio em participar de pesquisas, as entrevistas foram solicitadas e realizadas em seus ambientes de trabalho. Algumas PS se recusaram a participar da pesquisa por medo de serem descobertas pelas suas famílias, mesmo quando explicávamos que manteríamos o sigilo de seus nomes.

A coleta de dados foi realizada no período entre fevereiro e novembro de 2014. Para todas as mulheres que aceitaram participar do estudo, foram aplicados formulários de identificação e de avaliação da tabagista, foi feita também a identificação do estágio motivacional para cessação do tabagismo, através do modelo transteórico de DiClemente e Prochaska,⁽¹³⁾ que descreve a prontidão para mudar de acordo com os estágios pelos quais o indivíduo tem vivido e que são classificados da seguinte maneira: pré-contemplação: não há intenção de cessar o tabagismo nos próximos seis meses; contemplação: há intenção de cessar o tabagismo nos próximos seis meses, porém sem data marcada; preparação: pretende cessar nos próximos trinta dias; ação: cessou o tabagismo há seis meses ou menos; e manutenção: cessou o tabagismo há mais de seis meses. Também foram aplicadas a Escala de Estresse Percebido⁽¹⁴⁾ e a Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão,⁽¹⁵⁾ com o objetivo de avaliar as questões emocionais dessas mulheres.

As mulheres PS foram avaliadas quanto às características do tabagismo através de um formulário específico, baseado em outros estudos, contendo questões quanto a história tabágica, presença de doenças relacionadas, história social e familiar, fatores relacionados à iniciação do tabagismo e carga tabágica, com o objetivo de traçar seu perfil tabagista.⁽¹⁰⁾ Perguntamos também se elas faziam uso concomitante de outras drogas, sejam elas lícitas (bebidas alcoólicas) ou ilícitas, com o intuito de evitar a interpretação de possíveis vieses. A carga tabágica foi calculada através do número de cigarros fumados por dia, dividido por 20 (quantidade de cigarros em um maço), e o resultado foi multiplicado pelo número de anos durante os quais as mulheres usavam tabaco, chegando ao número de anos-maço. Para avaliar o grau de dependência foi utilizado o teste de Fagerström para a dependência de nicotina.^(16,17)

Para a análise dos dados, inicialmente criou-se um banco de dados no programa Excel e, em seguida, foram calculadas as medidas descritivas para as variáveis quantitativas, com o cálculo de média e desvio-padrão e frequências e proporções para as variáveis qualitativas. As associações entre as variáveis qualitativas foram obtidas utilizando-se o teste do qui-quadrado ou o teste exato de Fisher. As comparações de médias foram feitas utilizando ANOVA seguida do teste de Tukey para variáveis com mais de duas categorias.

Em todos os testes foi fixado o nível de significância de 5% ou o valor de p correspondente. Todas as análises foram feitas através do programa *Statistical Analysis System*, versão 9.3 (SAS Institute, Cary, NC, EUA) com o auxílio do estatístico responsável pelo estudo.

O estudo foi aprovado pela Secretaria Municipal de Saúde de Botucatu e pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista conforme a Resolução no. 466/13 do Conselho Nacional de Saúde (Protocolo no. 711.738).

RESULTADOS

Fizeram parte do estudo 83 mulheres PS. A média de idade foi de $26,8 \pm 6,3$ anos (variação, 18-48 anos). A maioria ($n = 58$; 69,8%) possuía pelo menos o ensino médio, 78 (94,0%) viviam só, e 49 (59,0%) tinham filhos (média = $2,04 \pm 1,3$ filhos). A média do tempo de atuação como PS foi de $3,7 \pm 5,0$ anos. A renda mensal média foi de R\$ 3.708,33 \pm R\$ 3.001,58 (variação, R\$ 500,00-R\$ 17.000,00) sendo que algumas citaram não saber quanto ganham pelo pouco tempo de serviço. Trata-se de uma população flutuante; apenas 26 (31,3%) delas possuíam moradia fixa no município de Botucatu (SP).

A prevalência de tabagismo foi de 71,1% ($n = 59$), sendo que 6,0% ($n = 5$) eram ex-fumantes. O uso de drogas lícitas e ilícitas mostrou-se prevalente nas PS; 74 (89,2%) das mulheres fazem uso de algum tipo de bebida alcoólica e 43 (51,8%) faziam uso de algum tipo

de droga ilícita, tais como maconha (36,1%), cocaína (34,9%) e crack (3,6%). Além disso, 65 (78,3%) não praticam atividades físicas. A distribuição das características gerais está apresentada na Tabela 1.

Em relação à história tabágica das fumantes, a idade média na qual começaram a fumar foi de $16,0 \pm 4,5$ anos. Das 59 mulheres fumantes, 81,4% revelaram fumar todos os dias, e 88,1% trazem a fumaça sempre; a média do número de cigarros consumidos por dia foi de $22,3 \pm 20,0$, correspondendo a aproximadamente $8,6 \pm 8,2$ maços por semana, gerando um custo mensal de R\$ 139,56 \pm R\$ 115,25. A carga tabágica nesse grupo de mulheres foi, em média, de $11,9 \pm 14,1$ anos-maço. A prevalência de dependência elevada ou muito elevada, determinada pela escala de Fagerström, foi de 47,4%.

Ao analisarmos a idade da iniciação do tabagismo com o tempo que trabalham como PS, vimos que não houve uma associação ($p = 0,4651$); portanto, a maioria das mulheres já fumava antes mesmo de trabalharem como PS.

O estágio motivacional para cessação do tabagismo foi maior na pré-contemplação, em 40,6%, e todas as ex-fumantes encontravam-se na fase de manutenção.

Tabela 1. Distribuição das características gerais das profissionais do sexo estudadas ($N = 83$).^a

Características gerais	Resultados
Idade, anos	26,8 \pm 6,3 (18-48)
Tempo de atuação como PS, anos	3,7 \pm 5,0 (0,0027-15,0000)
Renda mensal, R\$	3.708,33 \pm 3.001,58 (500,00-17.000,00)
Nº de filhos	2,04 \pm 1,30 (1-7)
Escolaridade	
Ensino fundamental incompleto	11 (13,3)
Ensino fundamental completo	14 (16,9)
Ensino médio incompleto	24 (28,9)
Ensino médio completo	28 (33,7)
Ensino superior incompleto	5 (6,0)
Ensino superior completo	1 (1,2)
Situação conjugal	
Amasiada	4 (4,8)
Casada	1 (1,2)
Divorciada	3 (3,6)
Solteira	74 (89,2)
Viúva	1 (1,2)
História tabágica	
Fumantes	59 (71,1)
Ex-fumantes	5 (6,0)
Não fumantes	19 (22,9)
Tem filhos	49 (59,0)
Prática atividade física	18 (21,7)
É usuária de	
Bebidas alcoólicas	74 (89,2)
Cocaína	29 (34,9)
Crack	3 (3,6)
Maconha	30 (36,1)
Outras drogas	43 (51,8)

PS: profissionais do sexo. ^aValores expressos em média \pm dp (mínimo-máximo) ou em n (%).

Tabela 2. História tabágica das fumantes estudadas (N = 59).^a

História tabágica	Resultados
Idade ao início do tabagismo, anos	16,1 ± 4,5 (8-30)
Cigarros/dia	22,3 ± 20,0 (2-120)
Maços/semana	8,6 ± 8,2 (0,25-42,00)
Custo mensal, R\$	139,56 ± 115,25 (2,00-675,00)
Quantas vezes conseguiu parar de fumar	1,6 ± 0,9 (1-3)
Tempo máximo sem fumar, anos	0,6 ± 0,4 (0,0082-1,0000)
Carga tabágica, anos-maço	11,9 ± 14,1 (0,25-27,0)
Tipo de fumante	
Diário	48 (81,4)
Fim de semana	0 (0,0)
Ocasional	11 (18,6)
Traga a fumaça	
Sempre	52 (88,1)
Nunca	2 (3,4)
Às vezes	5 (8,5)
Nível de dependência	
Muito baixo	20 (33,9)
Baixo	5 (8,5)
Médio	6 (10,2)
Elevado	16 (27,1)
Muito elevado	12 (20,3)
Já tentou parar de fumar	32 (54,2)
Sintomas de abstinência nas que tentaram a cessação (n = 32)	
Irritação	21 (65,6)
Insônia	5 (15,6)
Tristeza	6 (18,8)
Agitação	12 (37,5)
Lentidão	1 (3,1)
Perda de concentração	1 (3,1)
Aumento de apetite	20 (62,5)
Utilizou algum recurso para cessação	30 (6,3)
Estágio motivacional	
Pré-Contemplação	26 (40,6)
Contemplação	15 (23,5)
Preparação	18 (28,1)

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

Tabela 3. História tabágica das ex-fumantes estudadas (N = 5).^a

História tabágica	Resultados
Idade ao início do tabagismo, anos	14,4 ± 2,5 (12-18)
Tempo de tabagismo, anos	11,4 ± 7,4 (0,25-17,0)
Idade à cessação do tabagismo, anos	25,8 ± 8,0 (16-37)
Tempo como ex-fumante, anos	4,4 ± 2,7 (1-7)
Cigarros/dia	33,0 ± 29,1 (5-80)
Maços/semana	11,6 ± 10,1 (2-15)
Carga tabágica, anos-maço	25,0 ± 29,7 (0,25-36,00)

^aValores expressos em média ± dp (mínimo-máximo).

Esses dados estão apresentados na Tabela 2. Nesse grupo, todas faziam uso do cigarro normal; além desse, 11 (18,6%) fumavam cigarro com sabor, 5 (8,5%) fumavam cigarro de palha, 5 (8,5%) fumavam narguilé e 2 (3,4%) fumavam cigarro eletrônico.

Das 32 mulheres (54,2%) que já haviam tentado parar de fumar, 21 (65,6%) relataram terem se sentido

mais irritadas durante o período de abstinência, e 20 (62,5%) referiram aumento do apetite. Dessas 32 mulheres, 30 (93,7%) não utilizaram nenhum recurso para tentar parar de fumar.

Dentre as fumantes, 43 (72,9%) iniciaram o consumo de tabaco por vontade própria e não porque alguém as ofereceu, tendo como fator de influência os pais

Tabela 4. Escore da Escala de Estresse Percebido e classificação da Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão na amostra estudada (N = 83).^a

Escores	Status tabágico	Resultados				p
EEP	Fumantes	23,4 ± 4,59				0,4301
	Não fumantes	22,1 ± 4,34				
	Ex-fumantes	24,8 ± 7,46				
Classificação da EHAD		Improvável	Possível	Provável	TOTAL	
Ansiedade	Fumantes	21 (25,3)	12 (14,5)	26 (31,3)	59 (71,1)	0,3715
	Não fumantes	10 (12,1)	5 (6,0)	4 (4,8)	19 (22,9)	
	Ex-fumantes	1 (1,2)	1 (1,2)	3 (3,6)	5 (6,0)	
	Total	32 (38,6)	18 (21,7)	33 (39,7)	83 (100)	
Depressão	Fumantes	23 (51,8)	8 (9,7)	8 (9,7)	59 (71,1)	0,4299
	Não fumantes	12 (14,5)	5 (6,0)	2 (2,4)	19 (22,9)	
	Ex-fumantes	2 (2,4)	2 (2,4)	1 (1,2)	5 (6,0)	
	Total	57 (68,7)	15 (18,1)	11 (13,2)	83 (100)	

EEP: Escala de Estresse Percebido; e EHAD: Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão. ^aValores expressos em média ± dp ou em n (%).

Tabela 5. Distribuição da frequência de dispneia na amostra estudada (N = 83).

Status tabágico	Dispneia			Total n (%)	p
	Sim n (%)	Não n (%)			
Fumantes	27 (32,5)	32 (38,6)		59 (71,1)	0,4515
Não fumantes	2 (2,44)	17 (20,5)		19 (22,9)	< 0,0001
Ex-fumantes	3 (3,6)	2 (2,4)		5 (6,0)	1,0000
Total	32 (38,5)	51 (61,5)		83 (100,0)	

(em 13,6%), amigos (em 55,4%) e a curiosidade em consumir cigarro (em 79,7%). Antes de comprar cigarros, algumas PS relataram que os conseguiam com familiares (em 20,3%) ou com amigos (em 42,4%).

A distribuição da história tabágica das mulheres PS fumantes está apresentada na Tabela 2. Em relação à história tabágica das ex-tabagistas, a idade média na qual começaram a fumar foi de 14 ± 2,5 anos, fumaram, em média, durante 11,4 ± 7,4 anos e pararam de fumar por volta dos 25,8 ± 8,0 anos. A média do número de cigarros que consumiam por dia era de 33,0 ± 29,1, correspondendo a, aproximadamente, 11,6 ± 10,1 maços por semana. A carga tabágica nesse grupo de mulheres foi, em média, de 25,0 ± 29,7 anos-maço. A distribuição da história tabágica das mulheres PS ex-fumantes está apresentada na Tabela 3.

O grau de estresse foi definido como médio entre as tabagistas, ex-tabagistas e não tabagistas, através da Escala de Estresse Percebido,⁽¹⁴⁾ que pode variar entre zero e 40 (esse último representa o estresse percebido), não havendo diferenças significativas entre os três grupos de mulheres, conforme apresentado na Tabela 4.

Em relação à classificação dos escores da Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão,⁽¹⁵⁾ também não foram encontradas diferenças estatísticas significativas entre os três grupos de mulheres, sendo que 51 (61,4%) das mulheres apresentaram escores relativos ao nível de ansiedade possível ou provável, enquanto, para a depressão, 57 (68,7%) apresentaram o nível improvável. Os dados estão apresentados na Tabela 4.

Em relação aos sintomas respiratórios apresentados no momento do estudo, dispneia apareceu com maior frequência (em 38,5%), seguido de tosse (em 26,5%), palpitação (em 25,3%), dor torácica (em 22,9%), tontura (em 22,9%), expectoração (em 20,5%) e chiado (em 14,5%). Entre as mulheres que não apresentaram dispneia, as associações foram significativamente diferentes somente em relação às não fumantes (p < 0,0001); portanto, o uso do tabaco, no presente estudo, não esteve associado a esse sintoma respiratório, conforme os resultados apresentados na Tabela 5.

As fumantes apresentaram um maior consumo de drogas ilícitas (p = 0,0271), sendo significante o não consumo de cocaína nas não fumantes (p = 0,0094) e ex-fumantes (p = 0,0114), assim como menos uso de maconha entre as não fumantes (p < 0,0001). Houve um maior consumo de álcool entre as fumantes (p < 0,0001) e não fumantes (p < 0,0001). Os dados estão apresentados na Tabela 6.

Acredita-se também que, por tratar-se de uma população que deve consumir bebidas alcoólicas, visto que os donos das boates impõem essa condição, a bebida não esteve relacionada apenas às fumantes mas também às não fumantes.

DISCUSSÃO

A prevalência do uso de tabaco em mulheres PS (71,1%) se mostrou muito superior quando comparada à da média nacional da população em geral (10,4%) e especificamente em mulheres, que foi de 8,3% em

Tabela 6. Uso de drogas ilícitas, cocaína, maconha e bebidas alcoólicas na amostra estudada (N = 83).

Uso de drogas ilícitas				
Status tabágico	Sim n (%)	Não n (%)	Total n (%)	p
Fumantes	36 (43,3)	23 (27,7)	59 (71,1)	0,0271
Não fumantes	6 (7,2)	13 (15,8)	19 (22,9)	0,0515
Ex-fumantes	1 (1,2)	4 (4,8)	5 (6,0)	0,2019
Total	43 (51,7)	40 (48,3)	83 (100,0)	
Uso de cocaína				
Status tabágico	Sim n (%)	Não n (%)	Total n (%)	p
Fumantes	24 (28,9)	35 (42,2)	59 (71,1)	0,0656
Não fumantes	5 (6,0)	14 (16,9)	19 (22,9)	0,0094
Ex-fumantes	0	5 (6,0)	5 (6,0)	0,0114
Total	29 (34,9)	54 (65,1)	83 (100,0)	
Uso de maconha				
Status tabágico	Sim n (%)	Não n (%)	Total n (%)	p
Fumantes	27 (32,5)	32 (38,6)	59 (71,1)	0,4615
Não fumantes	2 (2,4)	17 (20,5)	19 (22,9)	< 0,0001
Ex-fumantes	1 (1,2)	4 (4,8)	5 (6,0)	0,2059
Total	30 (36,1)	53 (63,9)	83 (100,0)	
Uso de bebidas alcoólicas				
Status tabágico	Sim n (%)	Não n (%)	Total n (%)	p
Fumantes	54 (65,1)	5 (6,0)	59 (71,1)	< 0,0001
Não fumantes	16 (19,3)	3 (3,6)	19 (22,9)	< 0,0001
Ex-fumantes	4 (4,8)	1 (1,2)	5 (6,0)	0,2059
Total	74 (89,2)	9 (10,8)	83 (100,0)	

2014.⁽¹⁸⁾ Porém, quando essa prevalência é comparada à de outro estudo com mulheres PS, se mostrou equivalente (68,6% de fumantes, 84,3% de usuárias de bebidas alcoólicas e 42,2% de usuárias de drogas ilícitas).⁽¹²⁾ Concluímos que, entre as fumantes, o nível de dependência da nicotina é elevado e que na maioria dessas não há intenção de parar de fumar.

Corroborando os achados do estudo, no Brasil, a média da idade do início de experimentação de cigarros é de 15,9 anos, e a média de consumo é de 14,1 cigarros por dia.⁽¹⁹⁾ Entre as PS tabagistas o consumo foi um pouco maior, 22,3 cigarros por dia. Um estudo realizado em cinco países da Europa encontrou uma média de idade mais elevada, de 18,2 anos entre as mulheres,⁽²⁰⁾ constatando a atual mudança da epidemia do tabagismo de países desenvolvidos para países em desenvolvimento.

A dispneia foi o sintoma respiratório mais relatado em nossa pesquisa, mas não houve sua associação com as tabagistas. Uma pesquisa realizada com fumantes e não fumantes também encontrou uma prevalência mais elevada dos sintomas respiratórios entre os tabagistas; porém, não houve diferenças significativas entre os grupos em relação à dispneia.⁽²¹⁾

A marca de cigarros mais consumida pelas PS (em 41,4%) é produzida no Paraguai e vendida de forma ilegal; portanto, não se cobram impostos sobre essa marca de cigarros, tendo essa então um valor muito

abaixo do mercado, sendo vendida por até R\$ 2,50, fato esse que pode favorecer o aumento de consumo nessa população: o baixo custo e o fácil acesso. Com a política de controle do tabagismo no Brasil, os impostos sobre os cigarros aumentaram em 116% no período entre 2006 e 2013, e, como consequência direta, houve uma queda de 32% nas vendas de cigarros.⁽²²⁾ Atualmente, o Brasil propôs um protocolo de rastreamento do tabaco entre os países do MERCOSUL; a ideia é ter controle sobre a quantidade produzida e os locais em que são vendidos, a fim de combater o comércio ilegal de cigarros, que têm se mostrado alto.⁽²³⁾

As mulheres apresentaram diversos sintomas de abstinência, sendo a irritabilidade e o aumento do apetite dois deles; outros estudos revelaram que esses fatores, além de aumentarem as chances de recaída, dificultam a cessação do tabagismo na mulher.^(24,25)

Estudos também confirmam a influência de familiares e amigos como fator determinante no momento de iniciação do consumo do cigarro, que ocorre geralmente no período da adolescência; a curiosidade também aparece como um fator motivador para o consumo.^(19,24-26)

Observamos que o consumo de bebidas alcoólicas e de drogas ilícitas é alto nesse grupo. Em relação ao consumo de bebidas alcoólicas, o consumo foi maior entre fumantes e ex-fumantes e, em relação ao consumo de drogas ilícitas (cocaína, crack e maconha) houve significância nesses dois grupos em comparação com

as não fumantes; portanto, podemos sugerir que o consumo de tabaco esteja associado ao consumo de drogas ilícitas.

O tabagismo é classificado como fator de risco para o envolvimento com outras drogas e é visto como antecessor ao envolvimento com drogas ilícitas, como a maconha, a cocaína e o crack. Em uma revisão bibliográfica, verificou-se que foi possível identificar uma relação positiva entre o consumo de cigarro e de cocaína. Em tabagistas, o número de cigarros fumados sob o efeito de cocaína é maior, tornando-se essencial a inserção do tratamento do tabagismo concomitante ao tratamento da dependência de outras substâncias.^(27,28)

E em relação às bebidas alcoólicas, os estudos não são muito conclusivos, visto que alguns estudos quantitativos trazem essa associação de forma positiva, dizendo que os consumidores de álcool são mais propensos a consumir e, futuramente, desenvolver a dependência do cigarro, enquanto outros estudos não mostram uma correlação entre o uso de ambos.⁽²⁹⁻³¹⁾

Quando analisamos a ansiedade, a depressão e o estresse percebido, não houve diferenças significativas entre as mulheres; portanto, ser tabagista não esteve associado a nenhum desses sintomas. Entretanto, pudemos constatar que a ansiedade foi um sintoma

prevalente na maioria das PS e que pode estar ligada à própria profissão e ao ambiente de trabalho, já que não está associada apenas às tabagistas. A associação entre essas questões emocionais e o tabagismo é bastante complexa; estudos indicam que o tabagismo é um fator de risco para transtornos de ansiedade⁽³²⁾ e a associação entre ambos é mais forte do que em relação à depressão; porém, acredita-se na hipótese de que essas questões emocionais surgiram antes mesmo do consumo de cigarros.⁽³³⁾

Por estarem expostas a diversos fatores de risco, como o consumo de drogas lícitas e ilícitas, concluímos que a redução de danos seria uma estratégia importante a ser trabalhada nesse grupo de mulheres que vivem em uma situação de vulnerabilidade. Entendemos a redução de danos como uma estratégia de intervenção tardia, de baixa exigência, a qual se enquadra no nível da prevenção terciária, pois não se estabelece como meta inicial a abstinência do uso da droga, mas sim a minimização de suas consequências.⁽³⁴⁾ A redução de danos consiste em intervenções singulares direcionadas a fornecer informação, educação e aconselhamento sobre os possíveis riscos e danos relacionados ao consumo de drogas lícitas e ilícitas, priorizando a qualidade de vida dos usuários,⁽³⁵⁾ como é o caso da população estudada.

REFERÊNCIAS

- World Health Organization. WHO Report on the Global Tobacco Epidemic, 2008. The MPOWER package. Geneva: World Health Organization; 2008.
- Eriksen M, Mackay J, Schluger N, Gomestapeh FI, Drope J. The Tobacco Atlas. 5th ed. Atlanta, GA: American Cancer Society; New York, NY: World Lung Foundation; 2015.
- Silva VL, Romero LC. Programa nacional de combate ao fumo: plano de trabalho para o período 1988-2000. *Rev Bras Cancerol.* 1988;34(4):245-54.
- Regueira G, Suárez-Lugo N, Jakimczuk S. Tobacco control strategies from a gender perspective in Latin America [Article in Spanish]. *Salud Publica Mex.* 2010;52 Suppl 2:S315-20. <https://doi.org/10.1590/S0036-36342010000800029>
- World Health Organization. WHO Report on the Global Tobacco Epidemic, 2013. Enforcing bans on tobacco advertising, promotion and sponsorship. Geneva: World Health Organization; 2013.
- Barros AJ, Cascaes AM, Wehrmeister FC, Martínez-Mesa J, Menezes AM. Tobacco smoking in Brazil: regional inequalities and prevalence according to occupational characteristics [Article in Portuguese]. *Cien Saude Colet.* 2011;16(9):3707-16. <https://doi.org/10.1590/S1413-81232011001000008>
- Passos AD, Figueiredo JF. Risk factors for sexually transmitted diseases in prostitutes and transvestites in Ribeirão Preto (SP), Brazil [Article in Portuguese]. *Rev Panam Salud Publica.* 2004;16(2):95-101. <https://doi.org/10.1590/S1020-49892004000800004>
- Andrade MC. Mulheres prostituídas [monograph on the Internet]. São Paulo: Editora Mandruvá; 2002 [cited 2014 Feb 4]. Available from: <http://www.hottopos.com/seminario/sem2/cris1.htm>
- Salmeron NA, Pessoa TA. Sex workers: socioepidemiologic profile and measurements of harm reduction [Article in Portuguese]. *Acta Paul Enferm.* 2012;25(4):549-54. <https://doi.org/10.1590/S0103-21002012000400011>
- Santos JD, Silveira DV, Oliveira DF, Caiassa WT. Instruments used to evaluate smoking habits: a systematic review [Article in Portuguese]. *Cien Saude Colet.* 2011;16(12):4707-20. <https://doi.org/10.1590/S1413-81232011001300020>
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística [homepage on the Internet]. São Paulo: IBGE; c2014 [cited 2014 Oct 2]. [Cidades@-São Paulo: Botucatu. \[about 3 screens\]. Available from: http://cidades.ibge.gov.br/xtras/perfil.php?lang=&codmun=350750&search=||info%r%E1ficos:-informa%E7%F5es-completas](http://cidades.ibge.gov.br)
- Dal Pogetto MR. Prevalência das doenças sexualmente transmissíveis em mulheres profissionais do sexo do município de Botucatu/SP [dissertation]. Botucatu: Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista; 2010.
- DiClemente CC, Prochaska JO. Self-change and therapy change of smoking behavior: a comparison of processes of change in cessation and maintenance. *Addict Behav.* 1982;7(2):133-42. [https://doi.org/10.1016/0306-4603\(82\)90038-7](https://doi.org/10.1016/0306-4603(82)90038-7)
- Reis RS, Hino AA, Añez CR. Perceived stress scale: reliability and validity study in Brazil. *J Health Psychol.* 2010;15(1):107-14. <https://doi.org/10.1177/1359105309346343>
- Marcolino JA, Mathias LA, Piccinini Filho L, Guaratini AA, Suzuki FM, Alli LA. Hospital Anxiety and Depression Scale: a study on the validation of the criteria and reliability on preoperative patients. *Rev Bras Anestesiol.* 2007;57(1):52-62. <https://doi.org/10.1590/S0034-70942007000100006>
- Caram LM, Ferrari R, Tanni SE, Coelho LS, Godoy Id, Martin Rdos S, et al. Characteristics of smokers enrolled in a public smoking cessation program. *J Bras Pneumol.* 2009;35(10):980-5. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132009001000006>
- Heatherton TF, Kozlowski LT, Frecker RC, Fagerström KO. The Fagerström Test for Nicotine Dependence: a revision of the Fagerström Tolerance Questionnaire. *Br J Addict.* 1991;86(9):1119-27. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.1991.tb01879.x>
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância de Doenças e Agravos não Transmissíveis e Promoção de Saúde. *Vigilante Brasil 2014: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico.* Brasília: Ministério da Saúde; 2015.
- Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva [homepage on the Internet]. Rio de Janeiro: INCA; c2014 [cited 2014 Dec 17]. Agência de notícias: Jovem não está nem aí para cigarro; [about 2 screens]. Available from: http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/agencia/noticias/site/home/noticias/2013/jovem_nao_esta_nem_ai_para_cigarro

20. Oh DL, Heck JE, Dresler C, Allwright S, Haglund M, Del Mazo SS, et al. Determinants of smoking initiation among women in five European countries: a cross-sectional survey. *BMC Public Health*. 2010;10:74. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-10-74>
21. Santos LL, Ormond LS, Macedo MC, Dias CM, Macedo LB. Sinais e sintomas respiratórios, grau de dependência ao fumo e nível de atividade física em tabagistas. *ASSOBRAFIR Cienc*. 2013;4(2):27-37.
22. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. [homepage on the Internet]. Rio de Janeiro: INCA; c2014 [cited 2014 Dec 17]. Agência de Notícias: Pesquisa internacional constata que elevação de impostos é uma das mais eficazes políticas para diminuir acesso ao cigarro; [about 3 screens]. Available from: http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/agencianoticias/site/home/noticias/2014/pesquisa_internacional_constata_que_elevacao_de_impostos_e_uma_das_mais_eficazes_politicas_para_diminuir_acesso_ao_cigarro
23. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. [homepage on the Internet]. Rio de Janeiro: INCA; c2016 [cited 2016 Aug 2]. Agência de Notícias: Brasil propõe rastreamento do tabaco no Mercosul para evitar comércio ilegal. [internet]. [about 2 screens]. Available from: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/agencianoticias/site/home/noticias/2016/brasil-propoe-rastreamento-do-tabaco-no-mercosul-para-evitar-comercio-ilegal>
24. Borges MT, Barbosa RH. Gender signs on female smoking: a sociological approach to women's cigarette smoking [Article in Portuguese]. *Cien Saude Colet*. 2009;14(4):1129-39. <https://doi.org/10.1590/S1413-81232009000400019>
25. Lombardi EM, Prado GF, Santos Ude P, Fernandes FL. Women and smoking: risks, impacts, and challenges. *J Bras Pneumol*. 2011;37(1):118-28. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132011000100017>
26. Eckerdt Nda S, Corradi-Webster CM. Meanings about smoking for women participant in a group for smokers [Article in Portuguese]. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2010;18 Spec No:641-7.
27. Ribeiro-Andrade EH, Gomes GL. Tabaco e drogadição: o cigarro como preditivo a novas e/ou mais graves adicções. In: *Proceedings of the II Congresso Internacional Interdisciplinar em Sociais e Humanidades* (Coninter); 2013 Oct 8-11: Belo Horizonte, Brasil; 2013.
28. Gúths PB. Prontidão para mudança em usuários de crack e cocaína que consomem tabaco e que estão em tratamento em uma comunidade terapêutica [dissertation]. Porto Alegre: Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul; 2012.
29. Guimarães VV, Florindo AA, Stopa SR, César CL, Barros MB, Carandina L, et al. Alcohol abuse and dependence in adults in the State of São Paulo, Brazil [Article in Portuguese]. *Rev Bras Epidemiol*. 2010;13(2):314-25. <https://doi.org/10.1590/S1415-790X2010000200013>
30. Cardoso DB, Coelho AP, Rodrigues M, Petroianu A. Factors related to smoking and its interruption [Article in Portuguese]. *Rev Med (Sao Paulo)*. 2010;89(2):76-82. <https://doi.org/10.11606/issn.1679-9836.v89i2p76-82>
31. Berto SJ, Carvalhaes MA, Moura EC. Smoking associated with other behavioral risk factors for chronic non-communicable diseases [Article in Portuguese]. *Cad Saude Publica*. 2010;26(8):1573-82. <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2010000800011>
32. Moylan S, Jacka FN, Pasco JA, Berk M. Cigarette smoking, nicotine dependence and anxiety disorders: a systematic review of population-based, epidemiological studies. *BMC Med*. 2012;10:123. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-10-123>
33. Mykletun A, Overland S, Aarø LE, Liabø HM, Stewart R. Smoking in relation to anxiety and depression: evidence from a large population survey: the HUNT study. *Eur Psychiatry*. 2008;23(2):77-84. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2007.10.005>
34. Machado LV, Boarini ML. Drug policies in Brazil: the harm reduction strategy [Article in Portuguese]. *Psicol Cienc Prof*. 2013;33(3):580-95. <https://doi.org/10.1590/S1414-98932013000300006>
35. Brasil. Ministério da Saúde. Biblioteca Virtual em Saúde [homepage on the Internet]. Brasília: o Ministério; c2016 [cited 2016 Aug 1]. Portaria Nº 1.028, de 1º de julho de 2005: Determina que as ações que visam à redução de danos sociais e à saúde, decorrentes do uso de produtos, substâncias ou drogas que causem dependência, sejam reguladas por esta Portaria. Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2005/prt1028_01_07_2005.html



Utilização de cateter pleural de longa permanência para o tratamento definitivo de derrame pleural neoplásico

Fernando Conrado Abrão^{1,2}, Igor Renato Louro Bruno de Abreu^{1,2},
Maria Gabriela Cavalcanti¹, José Franklin Soares Pompa-Filho¹

1. Departamento de Cirurgia Torácica, Hospital Santa Marcelina, São Paulo (SP) Brasil.
2. Centro de Oncologia, Hospital Alemão Oswaldo Cruz, São Paulo (SP) Brasil.

Recebido: 4 fevereiro 2016.

Aprovado: 15 agosto 2016.

Trabalho realizado no Departamento de Cirurgia Torácica, Hospital Santa Marcelina, e no Centro de Oncologia, Hospital Alemão Oswaldo Cruz, São Paulo (SP) Brasil.

RESUMO

Objetivo: Avaliar a segurança e a viabilidade do uso de cateter pleural de longa permanência (CPLP) em pacientes com derrame pleural neoplásico (DPN). **Métodos:** Dados referentes a pacientes com DPN que receberam CPLP entre janeiro de 2014 e julho de 2015 foram colhidos prospectivamente. Todos os pacientes que receberam CPLP tinham expectativa de vida > 30 dias, em conformidade com as diretrizes de tratamento de DPN da Sociedade Torácica Britânica. Foram colhidos dados sobre sexo, idade, índice de massa corporal, local do câncer primário, tempo de drenagem com o CPLP, complicações relacionadas com o CPLP, tempo de internação hospitalar, recidiva do derrame pleural e ocorrência de pleurodese espontânea. **Resultados:** Dezenove pacientes receberam CPLP durante o período de estudo. A mediana de sobrevida global após a inserção do CPLP foi de 145 dias. A mediana de tempo de acompanhamento dos pacientes sobreviventes foi de 125 dias (variação: 53-485 dias), e a mediana de tempo decorrido entre a inserção e a remoção do cateter foi de 31 dias (variação: 2-126 dias). Houve complicações relacionadas com o CPLP em 5 pacientes (26,2%) e pleurodese espontânea em 8 (42,0%). Nesses 8 pacientes, o CPLP foi retirado entre os dias 30 e 126 em 4, e a pleurodese espontânea ocorreu nos primeiros 30 dias em 4. **Conclusões:** O uso de CPLP parece ser viável e seguro em pacientes com DPN.

Descritores: Derrame pleural maligno; Sobrevida; Cuidados paliativos.

INTRODUÇÃO

Ainda não se sabe qual é a melhor maneira de prevenir o acúmulo de líquido pleural em casos de derrame pleural neoplásico (DPN). Os dois principais procedimentos disponíveis são a pleurodese e a colocação de um cateter pleural de longa permanência (CPLP).⁽¹⁾ Diversos estudos, incluindo dois ensaios randomizados,⁽²⁻⁵⁾ demonstraram que essas duas técnicas proporcionam benefícios semelhantes; elas reduzem o tempo de internação hospitalar e previnem novos procedimentos pleurais. Além disso, a Sociedade Torácica Britânica recomenda o uso de CPLP em pacientes com encarceramento pulmonar.⁽¹⁾ Assim, o CPLP tem sido amplamente usado nos Estados Unidos, Canadá e Europa.⁽²⁻⁵⁾

Embora não haja relatos sobre o uso de CPLP no Brasil, o CPLP aumentaria as opções de tratamento definitivo de DPN no país, diminuindo o tempo de internação de alguns pacientes, o que teria um impacto positivo significativo no Sistema Único de Saúde, além de ser uma opção para os pacientes que não queiram se submeter à pleurodese. Isso é particularmente importante quando se leva em conta que a maioria desses pacientes tem uma expectativa de vida limitada, e sua qualidade de vida pode, portanto, ser preservada se permanecerem em regime ambulatorial. No entanto, o uso de CPLP implica drenagem em casa. É, portanto, necessário que pacientes e cuidadores compreendam as diretrizes

técnicas e identifiquem sinais de complicações infecciosas. Diante desse desafio, optamos por oferecer a pleurodese a pacientes com re-expansão pulmonar completa. O objetivo do presente estudo foi avaliar a segurança e a viabilidade do uso de CPLP, incluindo apenas pacientes com encarceramento pulmonar.

MÉTODOS

Dados referentes a pacientes com DPN que receberam CPLP entre janeiro de 2014 e julho de 2015 foram colhidos prospectivamente. O estudo foi aprovado pela junta institucional de revisão, e todos os pacientes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido.

No presente estudo, o DPN foi caracterizado pela presença de células malignas no líquido pleural ou de infiltração pleural neoplásica identificada por meio de avaliação anatomopatológica. Todos os pacientes que receberam CPLP apresentavam DPN sintomático e encarceramento pulmonar, e sua expectativa de vida era superior a 30 dias, em conformidade com as diretrizes de tratamento de DPN da Sociedade Torácica Britânica.⁽¹⁾ O critério de expectativa de vida e a seleção de pacientes foram orientados pela escala do *Eastern Cooperative Oncology Group*⁽³⁾ e definidos após uma discussão multidisciplinar envolvendo as equipes de oncologia e cuidados paliativos. Foram incluídos no estudo pacientes em quimioterapia, pacientes internados e pacientes ambulatoriais. Foram

Endereço para correspondência:

Fernando Conrado Abrão. Rua Sousa Ramos, 144, apto. 03, CEP 04120-080, São Paulo, SP, Brasil.

Tel.: 55 11 98225-5088. E-mail: fernandocabrao@uol.com.br

Apoio financeiro: Nenhum.

excluídos os pacientes nos quais a toracoscopia era a única abordagem razoável para estabelecer o diagnóstico, assim como o foram aqueles nos quais a ultrassonografia torácica em decúbito lateral revelou volume insuficiente para que se realizasse anestesia local com segurança e aqueles com empiema pleural.

Os CPLP foram inseridos por meio da técnica rotineira de Seldinger,⁽²⁾ guiada por ultrassonografia. A primeira drenagem foi realizada com um coletor a vácuo pelos pacientes e seus cuidadores após terem sido treinados pela equipe médica. Esse treinamento e a primeira drenagem foram realizados imediatamente após o procedimento em nossa unidade pós-operatória.

A drenagem pleural com o coletor a vácuo foi realizada a cada três dias (máximo de 1 l/dia de drenagem). O CPLP foi retirado quando o débito de drenagem foi inferior a 250 ml em três drenagens consecutivas e a radiografia de tórax não mostrou sinais de novo acúmulo de líquido na cavidade pleural. Não foram usados agentes esclerosantes nesses pacientes. Nos casos em que a radiografia mostrou sinais de novo acúmulo de líquido na cavidade pleural, os pacientes sintomáticos foram submetidos a drenagem pleural com um dreno de pequeno calibre (14 French) e o CPLP foi retirado.

O acompanhamento dos pacientes foi realizado durante as consultas ambulatoriais no sétimo dia pós-operatório e, após essa consulta, as seguintes foram mensais até a remoção do CPLP ou a morte do paciente. Foram colhidos dados sobre sexo, idade, índice de massa corporal, local do câncer primário, tempo de drenagem com o CPLP, complicações relacionadas com o CPLP, tempo de internação, recidiva do derrame pleural e ocorrência de pleurodese espontânea (PE).

A recidiva foi caracterizada pela necessidade de uma nova abordagem: toracocentese, drenagem pleural ou drenagem com pleurodese. A PE foi caracterizada pela remoção do cateter sem a necessidade de nenhuma outra intervenção em virtude de derrame durante a vida do paciente. As complicações relacionadas com o CPLP foram graduadas de acordo com a classificação de complicações cirúrgicas elaborada por Dindo et al.⁽⁶⁾: grau I — eventos de baixo risco, sem necessidade de terapia; grau II — necessidade de intervenção farmacológica; grau III — necessidade de intervenção cirúrgica ou radiológica; grau IV — complicação potencialmente mortal; grau V — morte.

RESULTADOS

Dezenove pacientes receberam CPLP durante o período de estudo. A Tabela 1 mostra as características dos pacientes e dos cateteres, e a Figura 1 mostra um fluxograma dos desfechos dos pacientes que fizeram parte do estudo. A mediana de tempo de sobrevivência global a partir da inserção do CPLP foi de 145 dias em nossa série. A mediana de tempo de acompanhamento dos pacientes sobreviventes foi de 125 dias (variação: 53-485 dias), e a mediana de tempo decorrido entre

a inserção e a remoção do cateter foi de 31 dias (variação: 2-126 dias).

Dos 19 cateteres inseridos, 2 foram retirados até o quarto dia pós-operatório em virtude de pneumotórax e deslocamento do dreno, respectivamente. Dos 17 pacientes restantes, apenas 2 (10,5%) apresentaram recidiva do derrame pleural. Um foi submetido a toracocentese e o outro, a drenagem, 162 e 76 dias após a inserção do cateter, respectivamente.

Houve PE em 8 (42%) dos 19 pacientes, inclusive nos 2 pacientes cujos CPLP foram retirados até o quarto dia pós-operatório. Em 4 desses 8 pacientes, o CPLP foi retirado entre os dias 30 e 126, e, nos outros 4, houve PE nos primeiros 30 dias. Dos 8 pacientes nos quais houve PE, 6 tinham câncer de mama. Houve PE em apenas 1 dos 7 pacientes com câncer de pulmão.

Houve complicações relacionadas com o CPLP em 5 pacientes (26,2%). Por meio da classificação de complicações cirúrgicas,⁽⁶⁾ classificamos as complicações em grau II e grau III em 1 e 4 pacientes, respectivamente. Não houve complicações graves (grau IV ou V). Um paciente apresentou empiema e foi tratado com antibióticos; o CPLP foi mantido até que a infecção tivesse resolvido. Houve dois casos de pneumotórax ipsilateral relacionado com perfuração pulmonar em virtude do CPLP, um dos quais foi tratado com suplementação de oxigênio e sucção por pressão negativa aplicada ao sistema de drenagem do CPLP. No entanto, o outro paciente necessitou de substituição do CPLP por um cateter de drenagem do tipo *pigtail* no segundo dia após a inserção do CPLP. Houve deslocamento do dreno em 2 pacientes. Em um deles, foi preciso retirar o CPLP e realizar drenagem pleural com um dreno de pequeno

Tabela 1. Características dos pacientes (N = 19) e variáveis relacionadas com os cateteres pleurais de longa permanência usados no estudo.^a

Variável	Resultado
Paciente	
Idade, anos	60 [27-84]
Sexo	
Feminino	14 (73,6)
Masculino	5 (26,3)
Local do câncer primário	
Mama	8 (42,1)
Pulmão	7 (37,0)
Linfoma	2 (10,5)
Próstata	1 (5,2)
Sarcoma	1 (5,2)
CPLP	
Tempo decorrido até a retirada do CPLP, dias	31 [2-126]
Pleurodese espontânea	6 (31,5)
Complicações	
Deslocamento do cateter	2 (10,5)
Pneumotórax	2 (10,5)
Empiema	1 (5,2)

CPLP: cateter pleural de longa permanência. ^aValores expressos em forma de n (%) ou mediana [variação].

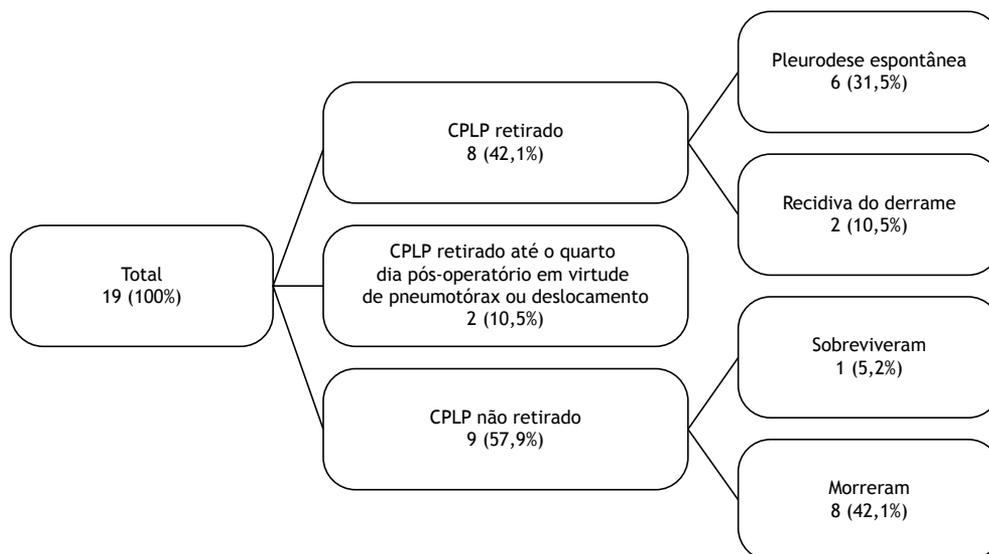


Figura 1. Fluxograma dos desfechos dos pacientes (N = 19). CPLP: cateter pleural de longa permanência.

calibre. No outro, o deslocamento ocorreu no momento em que os critérios de retirada do CPLP haviam sido preenchidos. Não houve complicações mecânicas, tais como obstrução do CPLP, e nenhum dos CPLP teve de ser retirado por causa de dor.

DISCUSSÃO

O uso crescente de CPLP ao longo da última década demonstra o desejo dos clínicos e pacientes de usar técnicas paliativas minimamente invasivas para o tratamento de DPN. A literatura também mostra isso.^(2,3) As diretrizes atuais recomendam o uso de pleurodese com suspensão de talco em solução salina como terapia de primeira linha para DPN; o uso de CPLP é considerado um tratamento de segunda linha ou fica reservado para pacientes com re-expansão pulmonar incompleta.⁽¹⁾ No entanto, em 2012, os resultados de um estudo sugeriram que tanto a pleurodese com talco como a colocação de um CPLP são tratamentos iniciais eficazes para o alívio dos sintomas em casos de DPN.⁽³⁾ Portanto, demonstrou-se que o uso de CPLP é uma alternativa que favorece o tratamento domiciliar de pacientes com DPN que não queiram se submeter a procedimentos mais invasivos, tais como a pleurodese. Pelo que sabemos, este é o primeiro relato de tratamento definitivo de DPN com CPLP no Brasil. Nossos resultados iniciais sugerem que, no contexto do Sistema Único de Saúde, o uso de CPLP pode ser uma opção terapêutica segura para o tratamento definitivo de DPN e, ao mesmo tempo, reduzir o tempo de internação hospitalar.

A palição eficaz é uma das medidas de desfecho mais importantes em casos de DPN. Infelizmente, não temos os dados para mostrar o grau de palição. Não obstante, dos 17 pacientes de nossa amostra nos quais o dreno não foi retirado logo em virtude de complicações, 15 (88,3%) não necessitaram de novos procedimentos pleurais, o que sugere uma correlação razoável com

o controle dos sintomas. Quatro estudos também demonstraram que poucos pacientes que receberam CPLP necessitaram de procedimentos subsequentes de drenagem pleural, com uma taxa combinada de insucesso de apenas 8,9%; houve insucesso em 21 dos 236 pacientes tratados com CPLP.^(2,3,7,8) No entanto, Davies et al. identificaram uma frequência maior de insucesso do tratamento com CPLP; em uma amostra composta por 51 pacientes, 12 (23%) foram readmitidos no hospital para a realização de nova drenagem ou em virtude de complicações relacionadas com o dreno, embora esses pacientes tenham passado uma mediana de apenas 1 dia (intervalo interquartil: 0-3 dias) no hospital para a realização da drenagem ou em virtude das complicações relacionadas com o dreno.⁽³⁾

Na literatura, a taxa de complicações relacionadas com o uso de CPLP varia de 6% a 22%.⁽⁹⁻¹⁸⁾ Muitas dessas complicações (celulite e obstrução do cateter, por exemplo) são menores. No presente estudo, a taxa de complicações foi de 26,2%, todas as complicações foram tratadas por meio de procedimentos simples, e não houve complicações graves. Outra observação importante é que nenhum dos CPLP teve de ser retirado por causa de dor.

Em contraste com a aparentemente alta taxa de palição, a taxa de PE foi de 42% em nossa série. Nosso resultado inicial está de acordo com os dados da literatura; em uma recente revisão sistemática do uso de CPLP em pacientes com DPN, relatou-se uma taxa de PE de 45,6%,⁽¹⁹⁾ ao passo que em outro estudo relatou-se uma taxa de PE de 26%.⁽²⁰⁾ No tocante aos preditores de PE, Warren et al.⁽¹⁵⁾ relataram que pacientes com neoplasias mamárias ou ginecológicas apresentaram taxas mais altas de PE, ao passo que Suzuki et al.⁽²⁰⁾ relataram que o tipo de câncer não foi um preditor significativo de PE. Em nosso estudo, os pacientes com câncer de mama apresentaram a maior taxa de PE (75%). No entanto, em virtude do pequeno tamanho de nossa amostra, não foi possível

confirmar a influência que o local do câncer primário ou qualquer outra variável teve sobre a PE.

O presente estudo tem algumas limitações. Não realizamos uma análise de custos, que é importante no tocante aos sistemas públicos de saúde. Penz et al. relataram que o uso de CPLP é menos caro que a pleurodese com talco em pacientes cuja sobrevida esperada é de ≤ 14 semanas.⁽²¹⁾ Além disso, não realizamos uma avaliação objetiva da qualidade de vida por meio de questionários. No entanto, como

mencionamos anteriormente, o grau de palição pareceu-nos adequado, já que 88,3% dos pacientes não necessitaram de novos procedimentos terapêuticos para o DPN. Finalmente, embora tenhamos analisado uma pequena amostra de pacientes, nosso verdadeiro objetivo foi analisar nossa experiência inicial. Com base em nossos resultados, devem-se realizar estudos mais robustos a respeito do uso de CPLP.

Concluimos que o uso de CPLP parece ser viável e seguro em pacientes com DPN.

REFERÊNCIAS

1. Roberts ME, Neville E, Berrisford RG, Antunes G, Ali NJ; BTS Pleural Disease Guideline Group. Management of a malignant pleural effusion: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010. *Thorax*. 2010;65 Suppl 2:i32-40. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2010.136994>
2. Putnam JB Jr, Light RW, Rodriguez RM, Ponn R, Olak J, Pollak JS, et al. A randomized comparison of indwelling pleural catheter and doxycycline pleurodesis in the management of malignant pleural effusions. *Cancer*. 1999;86(10):1992-9. [http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0142\(19991115\)86:10<1992::AID-CNCR16>3.0.CO;2-M](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1097-0142(19991115)86:10<1992::AID-CNCR16>3.0.CO;2-M)
3. Davies HE, Mishra EK, Kahan BC, Wrightson JM, Stanton AE, Guhan A, et al. Effect of an indwelling pleural catheter vs chest tube and talc pleurodesis for relieving dyspnea in patients with malignant pleural effusion: the TIME2 randomized controlled trial. *JAMA*. 2012;307(22):2383-9. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2012.5535>
4. Demmy TL, Gu L, Burkhalter JE, Toloza EM, D'Amico TA, Sutherland S, et al. Optimal management of malignant pleural effusions (results of CALGB 30102). *J Natl Compr Canc Netw*. 2012;10(8):975-82.
5. Lee YC, Fysh ET. Indwelling pleural catheter: changing the paradigm of malignant effusion management. *J Thorac Oncol*. 2011;6(4):655-7. <http://dx.doi.org/10.1097/JTO.0b013e3182114aa0>
6. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg*. 2004;240(2):205-13. <http://dx.doi.org/10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae>
7. Fysh ET, Waterer GW, Kendall PA, Bremmer PR, Dina S, Geelhoed E, et al. Indwelling pleural catheters reduce inpatient days over pleurodesis for malignant pleural effusion. *Chest*. 2012;142(2):394-400. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.11-2657>
8. Hunt BM, Farivar AS, Vallières E, Louie BE, Aye RW, Flores EE, et al. Thoracoscopic talc versus tunneled pleural catheters for palliation of malignant pleural effusions. *Ann Thorac Surg*. 2012;94(4):1053-7; discussion 1057-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.athoracsur.2012.01.103>
9. Putnam JB Jr, Walsh GL, Swisher SG, Roth JA, Suell DM, Vaporciyan AA, et al. Outpatient management of malignant pleural effusion by a chronic indwelling pleural catheter. *Ann Thorac Surg*. 2000;69(2):369-75. [http://dx.doi.org/10.1016/S0003-4975\(99\)01482-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0003-4975(99)01482-4)
10. Pollak JS, Burdige CM, Rosenblatt M, Houston JP, Hwu WJ, Murren J. Treatment of malignant pleural effusions with tunneled long-term drainage catheters. *J Vasc Interv Radiol*. 2001;12(2):201-8. [http://dx.doi.org/10.1016/S1051-0443\(07\)61826-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1051-0443(07)61826-0)
11. Musani AI, Haas AR, Seijo L, Wilby M, Serman DH. Outpatient management of malignant pleural effusions with small-bore, tunneled pleural catheters. *Respiration*. 2004;71(6):559-66. <http://dx.doi.org/10.1159/000081755>
12. Tremblay A, Michaud G. Single-center experience with 250 tunneled pleural catheter insertions for malignant pleural effusion. *Chest*. 2006;129(2):362-8. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.129.2.362>
13. Tremblay A, Mason C, Michaud G. Use of tunneled catheters for malignant pleural effusions in patients fit for pleurodesis. *Eur Respir J*. 2007;30(4):759-62. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00164706>
14. Qureshi RA, Collinson SL, Powell RJ, Froeschle PO, Berrisford RG. Management of malignant pleural effusion associated with trapped lung syndrome. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2008;16(2):120-3. <http://dx.doi.org/10.1177/021849230801600208>
15. Warren WH, Kalimi R, Khodadadian LM, Kim AW. Management of malignant pleural effusions using the Pleur(x) catheter. *Ann Thorac Surg*. 2008;85(3):1049-55. <http://dx.doi.org/10.1016/j.athoracsur.2007.11.039>
16. Warren WH, Kim AW, Liptay MJ. Identification of clinical factors predicting Pleur(x) catheter removal in patients treated for malignant pleural effusion. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008;33(1):89-94. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejcts.2007.10.002>
17. Sioris T, Sihvo E, Salo J, Räsänen J, Knuutila A. Long-term indwelling pleural catheter (PleurX) for malignant pleural effusion unsuitable for talc pleurodesis. *Eur J Surg Oncol*. 2009;35(5):546-51. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejso.2008.06.009>
18. Bazerbashi S, Villaquiran J, Awan M, Unsworth-White MJ, Rahamim J, Marchbank A. Ambulatory intercostal drainage for the management of malignant pleural effusion: a single center experience. *Ann Surg Oncol*. 2009;16(12):3482-7. <http://dx.doi.org/10.1245/s10434-009-0691-2>
19. Van Meter M, McKee KY, Kohlwees RJ. Efficacy and safety of tunneled pleural catheters in adults with malignant pleural effusions: a systematic review. *J Gen Intern Med*. 2011;26(1):70-6. <http://dx.doi.org/10.1007/s11606-010-1472-0>
20. Suzuki K, Servais EL, Rizk NP, Solomon SB, Sima CS, Park BJ, et al. Palliation and pleurodesis in malignant pleural effusion: the role for tunneled pleural catheters. *J Thorac Oncol*. 2011;6(4):762-7. <http://dx.doi.org/10.1097/JTO.0b013e31820d614f>
21. Penz ED, Mishra EK, Davies HE, Manns BJ, Miller RF, Rahman NM. Comparing cost of indwelling pleural catheter vs talc pleurodesis for malignant pleural effusion. *Chest*. 2014;146(4):991-1000. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.13-2481>



Sobrecarga do cuidador familiar: a sobrecarga de cuidar de pacientes com câncer de pulmão, de acordo com o estágio do câncer e a qualidade de vida do paciente

Eliana Lourenço Borges¹, Juliana Franceschini¹, Luiza Helena Degani Costa¹, Ana Luisa Godoy Fernandes¹, Sérgio Jamnik¹, Ilka Lopes Santoro¹

1. Divisão Respiratória, Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP – São Paulo (SP) Brasil.

Recebido: 13 junho 2016.

Aprovado: 12 setembro 2016.

Trabalho realizado na Divisão Respiratória, Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP – São Paulo (SP) Brasil.

RESUMO

Objetivo: Pacientes com câncer de pulmão vivenciam diferentes sentimentos e reações, dependendo de sua formação familiar, social, cultural e religiosa, que são fonte de grande sofrimento, não só para os pacientes mas também para seus cuidadores familiares. Este estudo objetivou avaliar o impacto do estágio do câncer de pulmão e da qualidade de vida (QV) dos pacientes com câncer de pulmão na sobrecarga do cuidador.

Métodos: Estudo prospectivo transversal. Díades paciente-cuidador foram selecionadas consecutivamente e solicitadas a preencher a *Hospital Anxiety and Depression Scale* e o *Medical Outcomes Study 36-item Short-Form Health Survey* (SF-36). Os cuidadores familiares também preencheram a *Caregiver Burden Scale*. Utilizou-se a modelagem de grupos para identificar pacientes com câncer em estágio inicial ou avançado (IA a IIIA vs. IIIB a IV) mais QV não comprometida ou comprometida (pontuação total no SF-36 > 50 vs. ≤ 50). As díades paciente-cuidador foram estratificadas em quatro grupos: câncer em estágio inicial+QV não comprometida; câncer em estágio avançado+QV não comprometida; câncer em estágio inicial+QV comprometida; e câncer em estágio avançado+QV comprometida. **Resultados:** Foram incluídas 91 díades paciente-cuidador. A maioria dos pacientes era do sexo masculino e grande fumante. Os cuidadores familiares eram mais jovens e predominantemente do sexo feminino. A sobrecarga, QV, nível de ansiedade e nível de depressão dos cuidadores foram mais afetados pela QV dos pacientes do que pelo estágio do câncer de pulmão. Os cuidadores familiares dos pacientes com QV comprometida apresentaram maior mediana de sobrecarga do que os dos pacientes com QV não comprometida, independentemente do estágio da doença. **Conclusões:** A sobrecarga do cuidador é mais afetada pela QV do paciente do que pelo estágio do câncer de pulmão.

Descritores: Neoplasias pulmonares; Qualidade de vida; Cuidadores; Ansiedade; Depressão; Efeitos psicossociais da doença.

INTRODUÇÃO

Avanços nas estratégias de diagnóstico e tratamento do câncer de pulmão (CP), juntamente com o aumento da população de idosos, resultaram na mudança do tratamento hospitalar para ambulatorial, acentuando a importância dos cuidadores familiares.⁽¹⁻³⁾ Apesar dos avanços no tratamento, pacientes que enfrentam um diagnóstico de CP vivenciam diferentes sentimentos e reações, dependendo de sua formação familiar, que são sem dúvida fonte de grande sofrimento, não só para o paciente mas também para os cuidadores familiares.⁽³⁾

Os cuidadores familiares geralmente são parentes, parceiros ou amigos próximos que têm um relacionamento pessoal significativo com o paciente e fornecem uma ampla gama de assistência à pessoa com uma condição crônica ou incapacitante, como o CP.⁽²⁾ Espera-se que os cuidadores familiares auxiliem os pacientes em todos os aspectos de suas vidas, o que pode variar desde ajudar em atividades básicas de vida diária até fornecer

apoio emocional, social e financeiro.^(4,5) Nesse cenário, as sobrecargas do cuidado familiar podem incluir não só tarefas físicas mas também sofrimento emocional, uma vez que os cuidadores tendem a negligenciar suas próprias necessidades em favor do paciente.⁽⁶⁾

Apesar da crescente atenção dada a cuidadores e famílias na literatura sobre o câncer, alguns profissionais da saúde ainda desconhecem o fato de que pacientes e cuidadores têm uma relação de interdependência, em termos de qualidade de vida (QV), e portanto não abordam as necessidades dos cuidadores como parte da estratégia terapêutica.^(7,8) Além disso, muito do conhecimento atual sobre a experiência dos cuidadores familiares é derivado de impressões clínicas e não de pesquisa.

Sugere-se que a sobrecarga dos cuidadores familiares de pacientes com câncer pode variar de acordo com o estágio da doença e poderia depender de fatores relacionados à condição do paciente. Embora alguns estudos tenham abordado a QV e a sobrecarga de cuidadores familiares de

Endereço para correspondência:

Ilka Lopes Santoro. Divisão Respiratória, Universidade Federal de São Paulo, Rua Botucatu, 740, 3º andar, CEP 04023-062, São Paulo, SP, Brasil.
Tel.: 55 11 5576-4238. E-mail: isantor@unifesp.br or ilkasantor@gmail.com
Apoio financeiro: Nenhum.

pacientes com CP, apenas alguns estudos relacionaram esses aspectos à percepção que os pacientes têm de sua própria QV relacionada à saúde.^(2,3,6) Portanto, o objetivo do presente estudo foi avaliar o impacto do estágio do CP e da QV do paciente com CP na sobrecarga do cuidador familiar.

MÉTODOS

Participantes e desenho do estudo

Realizamos um estudo prospectivo transversal para identificar as características da sobrecarga do cuidador familiar. Díades paciente-cuidador foram selecionadas consecutivamente no Ambulatório de Oncologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de São Paulo, localizado na cidade de São Paulo (SP), quando vieram para a avaliação de rotina antes do início do tratamento. Foram incluídas apenas as díades paciente-cuidador em que tanto o paciente quanto o cuidador aceitaram participar. O estudo foi aprovado pela junta institucional de revisão local, e todos os participantes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido.

Os pacientes elegíveis tinham diagnóstico clínico e histológico de CP e pontuação maior ou igual a 20 no *Mini-Mental State Examination*.⁽⁹⁾ Além disso, os cuidadores familiares foram considerados elegíveis se tivessem mais de 18 anos de idade, tivessem pontuação maior ou igual a 20 no *Mini-Mental State Examination*.⁽⁹⁾ e fossem vistos pelo paciente como seu principal cuidador (o parente mais envolvido nos cuidados atuais).

Agrupamento por estágio do câncer/QV

Para a comparação das variáveis dos pacientes e dos seus cuidadores familiares, a amostra foi estratificada. Para esse processo, utilizamos o estágio da doença e a QV dos pacientes, sendo que esta foi avaliada por meio do *Medical Outcomes Study 36-item Short-Form Health Survey* (SF-36).⁽¹⁰⁾ Utilizou-se a modelagem de grupos para identificar pacientes com câncer em estágio inicial ou avançado (IA a IIIA vs. IIIB a IV) mais QV não comprometida ou comprometida (pontuação total no SF-36 > 50 vs. ≤ 50). Portanto, as díades paciente-cuidador foram estratificadas em quatro grupos (Figura 1):

- Câncer em estágio inicial mais QV não comprometida
- Câncer em estágio avançado mais QV não comprometida

- Câncer em estágio inicial mais QV comprometida
- Câncer em estágio avançado mais QV comprometida

Coleta de dados e procedimentos

Preencheu-se um formulário estruturado abordando características sociodemográficas e o índice de Karnofsky dos pacientes. As características e as variáveis relacionadas à doença estudadas incluíram sexo, idade (em anos), tabagismo (nunca fumou/fumou alguma vez na vida), tipo histológico do câncer (células escamosas, adenocarcinoma ou outro), estágio do CP⁽¹¹⁾ e tratamento (sim/não). As características dos cuidadores familiares incluíram sexo, idade (em anos), tabagismo (nunca fumou/fumou alguma vez na vida), escolaridade, horas/dia fornecendo cuidados diretos e relação com o paciente (filho/a, cônjuge ou outra). As díades paciente-cuidador foram solicitadas a preencher a *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS)⁽¹²⁾ e o SF-36 em locais separados, de modo que as informações e as respostas não fossem compartilhadas nem influenciadas pelo outro participante. Além disso, os cuidadores familiares também preencheram a *Caregiver Burden Scale* (CBS).⁽¹³⁾

O sofrimento psicológico foi avaliado por meio da HADS, que é um instrumento de 14 itens com duas dimensões (7 itens cada) que avaliam sintomas de ansiedade e depressão. Cada item é pontuado em uma escala de 4 pontos, de 0 (não presente) a 3 (considerável), totalizando uma pontuação máxima possível de 21.⁽¹²⁾ A HADS foi validada como um instrumento de triagem para uso no Brasil.⁽¹⁴⁾ A probabilidade de os participantes sofrerem de ansiedade ou depressão foi estabelecida de acordo com limiares predeterminados para cada uma das dimensões: uma pontuação < 8 foi considerada indicativa de diagnóstico improvável; pontuações entre 8 e 11 foram consideradas indicativas de diagnóstico possível; e pontuações > 11 foram consideradas indicativas de diagnóstico altamente provável de depressão, ansiedade ou ambas.⁽¹⁵⁾ Para a análise estatística, as pontuações foram transformadas em variável dicotômica: diagnóstico provável (≥ 8) ou improvável (< 8) de ansiedade ou depressão.

A QV relacionada à saúde foi avaliada por meio do SF-36, que já foi traduzido para o português e validado para uso no Brasil.⁽¹⁰⁾ Ele consiste em 11 itens com um total de 36 diferentes respostas possíveis, que são agrupadas em oito domínios principais: capacidade funcional, aspectos físicos, dor corporal, estado geral de saúde, vitalidade, aspectos sociais, função emocional e

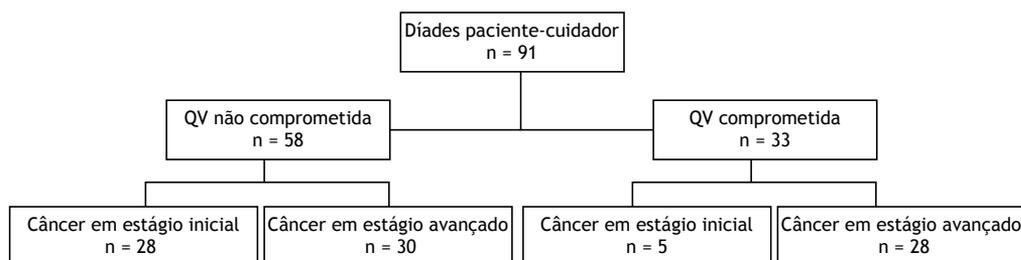


Figura 1. Algoritmo para as díades paciente-cuidador na modelagem de grupos de acordo com a estratificação do estágio da doença e da qualidade de vida (QV) do paciente.

saúde mental.⁽¹⁶⁾ Para cada dimensão, as questões são codificadas, as pontuações são somadas, e a pontuação geral é transformada em uma pontuação de 0 (pior QV) a 100 pontos (melhor QV). Embora não haja acordo quanto ao ponto de corte ideal a ser utilizado, uma revisão da precisão da pontuação individual total no SF-36 constatou que o melhor equilíbrio entre sensibilidade e especificidade foi alcançado utilizando-se 50 como ponto de corte. Portanto, uma pontuação total no SF-36 ≤ 50 identificaria QV comprometida.

A versão da CBS validada para uso no Brasil foi aplicada para avaliar a sobrecarga do cuidador familiar associada à deficiência funcional e comportamental do paciente.⁽¹³⁾ É uma escala de autorrelato de 22 itens com cinco dimensões: tensão geral, isolamento, desapontamento, envolvimento emocional e ambiente. Essa ferramenta é medida em uma escala Likert de 4 pontos, que varia de 1 (nunca) a 4 (quase sempre), na qual uma alta pontuação total representa uma alta sobrecarga. A sobrecarga do cuidador foi estratificada em dois níveis: mínimo (de 0 a 20 pontos na pontuação total) e considerável (de 21 a 60 pontos).⁽¹⁷⁾

Análise estatística

Para o cálculo do tamanho da amostra, levamos em consideração o fato de que um estudo relatou que 16% dos cuidadores de pacientes com DPOC apresentaram pontuação total na CBS acima de 26 pontos.⁽¹⁸⁾ Supondo-se que 36% dos cuidadores de pacientes com CP apresentassem resultados semelhantes na CBS, seriam necessárias 82 díades paciente-cuidador para um erro tipo I de 5% e um poder de 80%.

Para as análises estatísticas, estratificamos as díades paciente-cuidador em quatro grupos de acordo com o estágio do CP e a QV dos pacientes. Foram realizadas análises descritivas para cada grupo a fim de explorar as relações entre todas as variáveis demográficas, psicológicas e clínicas. O teste do qui-quadrado ou o teste exato de Fisher foi utilizado para as variáveis categóricas. As variáveis contínuas foram analisadas por meio do teste t de Student, do teste de Kruskal-Wallis ou do teste de Mann-Whitney, dependendo da distribuição da variável.

Os níveis de significância foram estabelecidos em $p < 0,05$, e os dados foram analisados com o programa IBM SPSS Statistics, versão 19 (IBM Corporation, Armonk, NY, EUA).

RESULTADOS

Características dos participantes

Um total de 91 díades paciente-cuidador preencheram os critérios de inclusão. A maioria dos pacientes (56%) era homem, e a grande maioria (77%) era grande fumante (mediana da carga tabágica, 50 anos-maço [intervalo interquartil: 30-70]). Embora 64% dos pacientes apresentassem doença localmente avançada ou metastática, eles mostraram um bom nível de desempenho (mediana do índice de Karnofsky = 90). O tipo histológico predominante (em 52%) foi o adenocarcinoma.

Em geral, os cuidadores familiares eram mais jovens do que os pacientes ($47,6 \pm 13,2$ anos vs. $65,2 \pm 11,1$ anos), eram predominantemente do sexo feminino (84%) e nunca haviam fumado (61%). A maioria (63%) possuía escolaridade alta (mais de 12 anos de estudo). De acordo com os próprios cuidadores familiares, quase metade deles era de filhas de seus pacientes. A mediana (intervalo interquartil) do tempo de cuidado diário foi de 4 h (2-10 h).

Análise das características dos pacientes e cuidadores familiares segundo a modelagem de grupos

A Tabela 1 mostra as características das díades paciente-cuidador, estratificadas em quatro grupos: câncer em estágio inicial+QV não comprometida ($n = 28$), câncer em estágio avançado+QV não comprometida ($n = 30$), câncer em estágio inicial+QV comprometida ($n = 5$) e câncer em estágio avançado+QV comprometida ($n = 28$).

Entre os pacientes, a proporção de homens foi significativamente maior no grupo câncer em estágio inicial+QV não comprometida do que nos outros grupos. O índice de Karnofsky mudou de acordo com a QV e o estágio da doença; foi significativamente maior no grupo câncer em estágio inicial+QV não comprometida do que no grupo câncer em estágio avançado+QV comprometida. Não foram encontradas diferenças entre os quatro grupos de pacientes quanto a escolaridade, tabagismo, tipo histológico e status de tratamento. Além disso, o tempo que os cuidadores familiares passavam fornecendo cuidados diretos aos pacientes foi significativamente maior no grupo câncer em estágio avançado+QV comprometida do que no grupo câncer em estágio inicial+QV não comprometida. Não foram encontradas diferenças entre os quatro grupos de cuidadores familiares quanto a sexo, idade, escolaridade, tabagismo e tipo de relação entre cuidador e paciente.

Entre os cuidadores familiares de pacientes com câncer em estágio avançado, os que cuidavam de pacientes com QV comprometida apresentaram sobrecarga do cuidador significativamente maior, piores sintomas de ansiedade/depressão e pior QV do que os cuidadores de pacientes com QV não comprometida (Figura 2). Além disso, os cuidadores de pacientes com câncer em estágio inicial+QV não comprometida apresentaram menor nível de sobrecarga do cuidador do que os de pacientes com câncer em estágio avançado+QV comprometida.

DISCUSSÃO

Neste estudo, aplicou-se uma estratégia de multiavaliação para medir a sobrecarga do cuidador por meio da investigação da QV, ansiedade e depressão das perspectivas dos pacientes e dos cuidadores familiares ao mesmo tempo. A sobrecarga do cuidador, assim como sua QV, ansiedade e depressão, foi mais afetada pela QV dos pacientes do que pelo estágio do CP. Nesse sentido, os cuidadores dos pacientes com QV comprometida apresentaram maior sobrecarga do cuidador independentemente do estágio da

Tabela 1. Características dos pacientes e cuidadores de acordo com a modelagem de grupos utilizada no estudo (estágio da doença e qualidade de vida dos pacientes).^a

Variáveis	Grupos de pacientes				p*
	EI + QV-NC n = 28	EA + QV-NC n = 30	EI + QV-C n = 5	EA + QV-C n = 28	
Pacientes					
Sexo masculino	22 (78)	13 (43)	2 (40)	14 (50)	0,03
Idade, anos	68,0 ± 8,2	64,2 ± 11,8	62,6 ± 12,9	64,1 ± 12,6	NS
Índice de Karnofsky	91,4 ± 6,5	85,7 ± 7,3	80,0 ± 18,7	80,7 ± 11,2	< 0,001
Em tratamento	23 (82)	23 (77)	3 (60)	15 (54)	0,09
Escolaridade, anos					
≤ 9	22 (79)	19 (63)	4 (100)	24 (86)	NS
> 9	6 (21)	11 (37)	0 (0)	4 (14)	
Tabagismo					
Nunca fumou	3 (11)	6 (20)	2 (40)	10 (36)	NS
Fumou alguma vez na vida	25 (89)	24 (80)	3 (60)	18 (64)	
Carga tabágica, anos-maço	50,5 ± 36,3	35,6 ± 33,6	52,8 ± 61,2	29,9 ± 30,5	NS
Tipo histológico					
Células escamosas	10 (36)	10 (33)	2 (40)	8 (28)	NS
Adenocarcinoma	14 (50)	16 (54)	1 (20)	16 (57)	
Outros	4 (14)	4 (13)	2 (40)	4 (15)	
Cuidadores					
Grupos de pacientes					
	EI + QV-NC	EA + QV-NC	EI + QV-C	EA + QV-C	
Sexo feminino	25 (89)	24 (80)	4 (80)	23 (82)	NS
Idade, anos	48,8 ± 9,5	45,3 ± 14,7	39,8 ± 10,8	50,4 ± 14,7	NS
Escolaridade, anos					
≤ 9	10 (36)	10 (33)	0 (0)	13 (47)	NS
> 9	18 (64)	20 (67)	5 (100)	15 (53)	
Tabagismo					
Nunca fumou	15 (54)	20 (67)	3 (60)	18 (64)	NS
Fumou alguma vez na vida	13 (46)	10 (33)	2 (40)	10 (36)	
Carga tabágica, anos-maço	7,6 ± 15,4	9,4 ± 17,3	6,2 ± 3,3	4,9 ± 11,0	NS
Relação entre cuidador e paciente					
Filho(a)	16 (57)	13 (43)	4 (80)	12 (44)	NS
Cônjuge	10 (36)	10 (33)	0 (0)	8 (28)	
Irmão(ã)	2 (7)	7 (24)	1 (20)	8 (28)	
Cuidados diretos, h/dia					
< 4	24 (86)	14 (47)	3 (60)	12 (43)	0,004
≥ 4	4 (14)	16 (53)	2 (40)	16 (57)	

EI: (câncer em) estágio inicial; QV: qualidade de vida; NC: não comprometida; EA: (câncer em) estágio avançado; C: comprometida; e NS: não significativo. ^aValores expressos em n (%) ou média ± dp. *Teste do qui-quadrado e *one-way* ANOVA.

doença. Portanto, a QV do paciente tem um impacto significativo na sobrecarga do cuidador.^(19,20) Outra maneira de interpretar esses resultados é reconhecer que a estratificação dos pacientes segundo o estágio do câncer (inicial e avançado) é uma forma excessivamente simplista de se definir as situações das díades paciente-cuidador. No presente estudo, o preditor mais importante de sobrecarga do cuidador familiar foi a pontuação do paciente no SF-36. A relação entre a QV do paciente e a sobrecarga do cuidador reflete um círculo vicioso. ^(21,22) Embora muitos pacientes com QV comprometida necessitem de cuidados diários ininterruptos, os cuidadores familiares estão enfrentando problemas e tarefas para as quais eles não possuem qualificação ou formação. Além disso, os cuidadores

familiares têm que lidar com suas próprias limitações físicas e problemas médicos. Isso assoberba o cuidador, que acaba fornecendo ajuda insuficiente, o que leva a maior comprometimento da QV do paciente e aumenta sua dependência.^(23,24) Ademais, alguns autores relatam a presença de sintomas mais intensos de ansiedade nos cuidadores de pacientes com câncer em estágio avançado.^(20,25) Embora o aumento da ansiedade do cuidador tenda a se associar à percepção do mesmo sobre a evolução da doença,⁽⁸⁾ no presente estudo, o nível de ansiedade do cuidador não foi um fator de risco para o aumento da sobrecarga do mesmo. Isso pode estar relacionado à tendência de os cuidadores subestimarem sua percepção da ansiedade. Vale ressaltar a cultura entre os cuidadores brasileiros;

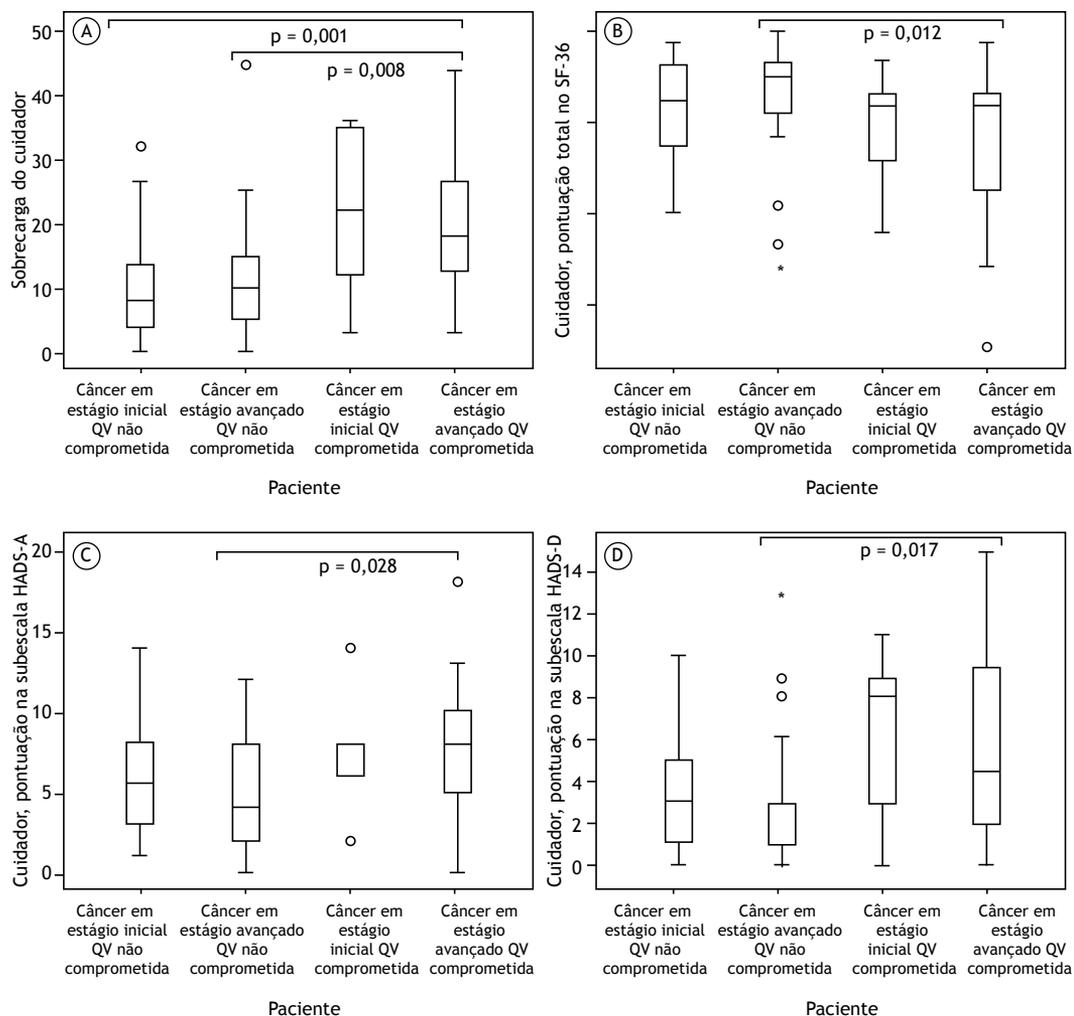


Figura 2. Distribuição da sobrecarga do cuidador (em A), pontuação total dos cuidadores no SF-36 (em B), pontuação dos cuidadores na subescala HADS-A (em C) e pontuação dos cuidadores na subescala HADS-D (em D) de acordo com a modelagem de grupos adotada no estudo. QV: qualidade de vida; SF-36: *Medical Outcomes Study 36-item Short-Form Health Survey*; HADS: *Hospital Anxiety and Depression Scale*; A: ansiedade; e D: depressão. *Testes de Kruskal-Wallis e *post hoc* de Dunn.

acreditamos que sua maior preocupação seja atender às necessidades e expectativas do paciente em detrimento de suas próprias necessidades.

Também é importante destacar o fato de que a proporção de fumantes e a carga tabágica dos mesmos entre cuidadores familiares de pacientes com CP são quase 10 vezes menores do que as observadas entre os pacientes das díades. Esse resultado pode estar relacionado às políticas antitabagismo cada vez mais intensivas implementadas nos últimos 10 anos no Brasil.

No presente estudo, quase metade dos cuidadores familiares estava tomando conta dos pacientes durante mais de 4 h/dia (28 h/semana), que é mais do que as 24,4 h/semana relatadas pela *National Alliance for Caregiving*.⁽²⁶⁾ Como exposto acima, os cuidadores familiares relataram maior sobrecarga de cuidados quando a QV dos pacientes piorou; por outro lado, o número de horas/dia fornecendo cuidados diretos foi maior entre os cuidadores cujos pacientes tinham câncer em estágio avançado, independentemente

da QV do paciente. Sabe-se que o tratamento do câncer é um caminho árduo, composto por frequentes intervenções cirúrgicas ou clínicas e múltiplas internações, bem como por grande estresse físico e emocional.⁽¹⁹⁾ Consequentemente, não importa o quão bem e independente o paciente esteja no momento do diagnóstico, ele eventualmente necessitará de um cuidador para ajudá-lo ao longo da trajetória da doença.^(21,27,28)

Um valor tradicional brasileiro é o de que as famílias assumem a responsabilidade pelo cuidado de seus membros idosos. Embora essa situação implique custos mais baixos, as políticas de apoio e os serviços de cuidados paliativos multidisciplinares não fornecem apoio suficiente a essas famílias. Além disso, a grande maioria dos cuidadores familiares não está preparada para fornecer cuidados, tendo pouco conhecimento sobre a doença e sua evolução.⁽²⁹⁾

Algumas limitações do nosso estudo devem ser ressaltadas. Em primeiro lugar, trata-se de um estudo

transversal, e, consequentemente, os resultados devem ser interpretados com cautela. O desenho do estudo não permitiu determinar a estabilidade do envolvimento do cuidador familiar ao longo do tempo. Mais estudos são necessários para investigar o efeito em longo prazo da QV do paciente na sobrecarga do cuidador familiar. Em segundo lugar, embora um grupo de familiares possa estar compartilhando tarefas e tomando decisões sobre o tratamento, o que pode ter algumas implicações na sobrecarga do cuidador, não consideramos múltiplos cuidadores na presente análise. Apesar dessas limitações, nosso estudo tem relevância para a perspectiva clínica de que o cuidador familiar pode assumir mais autonomia em vez de ser um participante passivo na estrutura do processo de cuidados. A interação entre médicos, famílias e pacientes, baseada na comunicação eficaz, é crucial para a melhora da QV e a redução da sobrecarga do cuidador.

Encoraja-se a realização de pesquisas futuras sobre habilidades práticas, comportamentais e de autocuidado para que pacientes e cuidadores possam lidar com o CP com sucesso e com mais facilidade. É crucial que se desenvolvam esforços para aliviar a sobrecarga do cuidador por meio da criação de uma estrutura para ajudar a promover relações de apoio nas quais tanto o paciente quanto o cuidador se beneficiem. Portanto, pretendemos desenvolver uma abordagem de apoio individual e multidisciplinar para fortalecer a confiança do cuidador na prestação dos cuidados, o que aumentará a qualidade dos mesmos. Como existe uma relação dinâmica entre a sobrecarga e a satisfação do cuidar, essa estrutura pode fornecer expectativas realistas para os cuidadores.

Em suma, os resultados do nosso estudo sugerem que a sobrecarga do cuidador é mais afetada pela QV dos pacientes do que pelo estágio do CP.

REFERÊNCIAS

- Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin.* 2014;64(1):9-29. <http://dx.doi.org/10.3322/caac.21208>
- Blum K, Sherman DW. Understanding the experience of caregivers: a focus on transitions. *Semin Oncol Nurs.* 2010;26(4):243-58. <http://dx.doi.org/10.1016/j.soncn.2010.08.005>
- Hirdes JP, Freeman S, Smith TF, Stolee P. Predictors of caregiver distress among palliative home care clients in Ontario: evidence based on the interRAI Palliative Care. *Palliat Support Care.* 2012;10(3):155-63. <http://dx.doi.org/10.1017/S1478951511000824>
- Adelman R, Tmanova LL, Delgado D, Dion S, Lachs MS. Caregiver burden: a clinical review. *JAMA.* 2014;311(10):1052-60. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2014.304>
- Schubart JR, Kinzie MB, Farace E. Caring for the brain tumor patient: family caregiver burden and unmet needs. *Neuro Oncol.* 2008;10(1):61-72. <http://dx.doi.org/10.1215/15228517-2007-040>
- Stajduhar KI. Burdens of family caregiving at the end of life. *Clin Invest Med.* 2013;36(3):E121-6.
- Grant M, Sun V, Fujinami R, Sidhu R, Otis-Green S, Juarez G, et al. Family caregiver burden, skills preparedness, and quality of life in non-small cell lung cancer. *Oncol Nurs Forum.* 2013;40(4):337-46. <http://dx.doi.org/10.1188/13.ONF.337-346>
- Costa-Reguena G, Cristófol R, Cañete J. Caregivers' morbidity in palliative care unit: predicting by gender, age, burden and self-esteem. *Support Care Cancer.* 2012;20(7):1465-70. <http://dx.doi.org/10.1007/s00520-011-1233-6>
- Crum RM, Anthony JC, Bassett SS, Folstein MF. Population-based norms for the Mini-Mental State Examination by age and educational level. *JAMA.* 1993;269(18):2386-91. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.1993.03500180078038>
- Ciconelli RM, Ferraz MB, Santos W, Meinão I, Quaresma MR. Tradução para a língua portuguesa e validação do questionário genérico de avaliação da qualidade de vida SF-36 (Brasil SF-36). *Rev Bras Reumatol.* 1999;39(3):143-50.
- Edge S, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, editors. *AJCC Cancer Staging Manual.* 7th edition. New York: Springer-Verlag; 2010.
- Bjelland I, Dahl AA, Haug TT, Neckelmann D. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review. *J Psychosom Res.* 2002;52(2):69-77. [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3999\(01\)00296-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3999(01)00296-3)
- Medeiros MM, Ferraz MB, Quaresma M, Menezes AP. Adaptation and validation of the caregiver burden scale to Brazilian cultural milieu [Article in Portuguese]. *Rev Bras Reumatol.* 1998;38(4):193-9.
- Botega NJ, Bio MR, Zomignani MA, Garcia C Jr, Pereira WA. Mood disorders among inpatients in ambulatory and validation of the anxiety and depression scale HAD [Article in Portuguese]. *Rev Saude Publica.* 1995;29(5):355-63.
- Price MA, Butow PN, Costa DS, King MT, Aldridge LJ, Fardell JE, et al. Prevalence and predictors of anxiety and depression in women with invasive ovarian cancer and their caregivers. *Med J Aust.* 2010;193(5 Suppl):S52-7.
- Franceschini J, Santos AA, El Mouallem I, Jamnik S, Uehara C, Fernandes AL, et al. Assessment of the quality of life of patients with lung cancer using the Medical Outcomes Study 36-item Short-Form Health Survey [Article in Portuguese]. *J Bras Pneumol.* 2008;34(6):387-93. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132008000600009>
- Elmstahl S, Malmberg B, Annerstedt L. Caregiver's burden of patients 3 years after stroke assessed by a novel caregiver burden scale. *Arch Phys Med Rehabil.* 1996;77(2):177-82. [http://dx.doi.org/10.1016/S0003-9993\(96\)90164-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0003-9993(96)90164-1)
- Pinto RA, Holanda MA, Medeiros MM, Mota RM, Pereira ED. Assessment of the burden of caregiving for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med.* 2007;101(11):2402-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2007.06.001>
- Palos GR, Mendoza TR, Liao KP, Anderson KO, Garcia-Gonzalez A, Hahn K, et al. Caregiver symptom burden: the risk of caring for an underserved patient with advanced cancer. *Cancer.* 2010;117(5):1070-9. <http://dx.doi.org/10.1002/ncr.25695>
- Ellis J. The impact of lung cancer on patients and carers. *Chron Respir Dis.* 2012;9(1):39-47. <http://dx.doi.org/10.1177/1479972311433577>
- Glajchen M. Physical well-being of oncology caregivers: an important quality-of-life domain. *Semin Oncol Nurs.* 2012;28(4):226-35. <http://dx.doi.org/10.1016/j.soncn.2012.09.005>
- Nijboer C, Tempelaar R, Sanderma R, Triemstra M, Spruijt RJ, van den Bos GA. Cancer and caregiving: the impact on the caregiver's health. *Psychooncology.* 1998;7(1):3-13. [http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-1611\(199801\)02:1<3::AID-PON320>3.0.CO;2-5](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1099-1611(199801)02:1<3::AID-PON320>3.0.CO;2-5)
- O'Hara RE, Hull JG, Lyons KD, Bakitas M, Hegel MT, Li Z, et al. Impact on caregiver burden of a patient-focused palliative care intervention for patients with advanced cancer. *Palliat Support Care.* 2010;8(4):395-404. <http://dx.doi.org/10.1017/S1478951510000258>
- Harding R, Higginson IJ, Donaldson N. The relationship between patient characteristics and carer psychological status in home palliative cancer care. *Support Care Cancer.* 2010;11(10):638-43. <http://dx.doi.org/10.1007/s00520-003-0500-6>
- Burridge LH, Barnett AG, Clavarino AM. The impact of perceived stage of cancer on carers' anxiety and depression during the patients' final year of life. *Psychooncology.* 2009;18(6):615-23. <http://dx.doi.org/10.1002/pon.1435>
- National Alliance for Caregiving; American Association of Retired Persons Public Policy Institute. *Caregiving in the U. S. 2015 Report.* Chicago (IL): University of Illinois; 2015.
- Murray SA, Kendall M, Boyd K, Sheikh A. Illness trajectories and palliative care. *BMJ.* 2005;330(7498):1007-11. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.330.7498.1007>
- Murray SA, Kendall M, Boyd K, Grant L, Highet G, Sheikh A. Archetypal trajectories of social, psychological, and spiritual wellbeing and distress in family care givers of patients with lung cancer: secondary analysis of serial qualitative interviews. *BMJ.* 2010;340:c2581. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.c2581>
- Valeberg BT, Grov EK. Symptoms in the cancer patient: of importance for their caregivers' quality of life and mental health? *Eur J Oncol Nurs.* 2013;17(1):46-51. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejon.2012.01.009>



Tendências da mortalidade da asma nas faixas etárias de 0 a 4 anos e 5 a 34 anos no Brasil

Gustavo Silveira Graudenz^{1,2}, Dominique Piacenti Carneiro¹, Rodolfo de Paula Vieira¹

1. Departamento de Ciências Médicas, Universidade Nove de Julho, São Paulo (SP) Brasil.
2. Programa de Pós-Graduação em Gerenciamento Ambiental e Sustentabilidade, Universidade Nove de Julho, São Paulo (SP) Brasil.

Recebido: 3 novembro 2015.
Aprovado: 18 novembro 2016.

Trabalho realizado no Departamento de Ciências Médicas, Universidade Nove de Julho, São Paulo (SP) Brasil.

RESUMO

Objetivo: Apresentar uma atualização das tendências da mortalidade da asma no Brasil em duas faixas etárias: 0-4 anos e 5-34 anos. **Métodos:** Dados relativos ao período de 1980 a 2014 referentes à mortalidade da asma, conforme se definiu na Classificação Internacional de Doenças, foram extraídos Sistema de Informação sobre Mortalidade do Departamento de Tecnologia da Informação do Sistema Único de Saúde. Para analisar as tendências temporais das taxas padronizadas de mortalidade da asma, realizou-se um estudo ecológico de séries temporais com modelos de regressão para as faixas etárias de 0 a 4 anos e 5 a 34 anos. **Resultados:** Houve uma tendência linear de redução da mortalidade da asma em ambas as faixas etárias e uma tendência polinomial de terceira ordem na população geral. **Conclusões:** Embora a mortalidade da asma tenha apresentado redução linear consistente em indivíduos com idade ≤ 34 anos, a taxa de declínio foi maior na faixa etária de 0 a 4 anos. A faixa etária de 5 a 34 anos também apresentou redução linear da mortalidade, e essa redução tornou-se mais pronunciada após o ano de 2004, quando o tratamento com corticosteroides inalatórios tornou-se mais amplamente disponível. A redução linear da mortalidade da asma em ambas as faixas etárias contrasta com a tendência não linear observada na população geral do Brasil. A introdução do uso de corticosteroides inalatórios por meio de políticas públicas de controle da asma coincidiu com uma diminuição significativa das taxas de mortalidade da asma em ambos os subgrupos de indivíduos com mais de 5 anos de idade. As causas dessa redução da mortalidade da asma em faixas etárias mais jovens ainda são objeto de debate.

Descritores: Asma/epidemiologia; Asma/mortalidade; Asma/quimioterapia.

INTRODUÇÃO

A asma é uma doença inflamatória crônica caracterizada por hiper-responsividade das vias aéreas inferiores e limitação variável do fluxo aéreo reversíveis espontaneamente ou com tratamento. As características clínicas típicas da asma são episódios recorrentes de sibilância, falta de ar, aperto no peito e tosse, particularmente à noite ou no início da manhã.⁽¹⁾

Segundo as Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o Manejo da Asma,⁽²⁾ houve, em 2011, 160.000 hospitalizações em virtude de exacerbações de asma. As diretrizes afirmam também que a asma é a quarta principal causa de hospitalizações pelo Sistema Único de Saúde, além de ser a terceira principal causa de hospitalizações em crianças e jovens adultos.⁽²⁾

Embora as mortes relacionadas com a asma sejam relativamente raras, são consideradas de grande importância porque são, na maioria dos casos, evitáveis por meio do diagnóstico precoce e tratamento adequado. Segundo a *Global Initiative for Asthma*,⁽¹⁾ o tratamento adequado da asma pode retardar a inflamação pulmonar e o dano tecidual subsequente, diminuindo assim a frequência e a intensidade das crises de asma.⁽¹⁾

Há diversos relatos de aumento da morbidade e mortalidade da asma na maioria dos países industrializados e no Brasil, principalmente durante as décadas de 1980 e 1990.⁽³⁻⁶⁾ O estudo *Asthma Insights and Reality in Latin America* mostrou que a taxa de morbidade da asma é alta em toda a América Latina.⁽⁷⁾ O estudo mostrou também que a grande maioria dos pacientes não havia sido diagnosticada corretamente, não recebeu terapia adequada, não foi monitorada adequadamente, não estava conseguindo atingir as metas de controle da asma estabelecidas pelas diretrizes internacionais e apresentava risco de crises graves.⁽⁷⁾

Embora as causas do aumento da carga da asma ainda sejam amplamente desconhecidas, os aspectos mais relevantes são os ambientais, genéticos e comportamentais, separadamente ou conjuntamente.⁽⁸⁻¹⁰⁾ Estudos recentes demonstraram que outros fatores poderiam influenciar a mortalidade da asma, tais como o uso generalizado de anti-inflamatórios contra a asma, campanhas de vacinação contra influenza, maior inclusão social no sistema de saúde e outras iniciativas, todos os quais poderiam alterar rapidamente as tendências da mortalidade da asma. Em uma recente meta-análise

Endereço para correspondência:

Gustavo Graudenz. Departamento de Ciências Médicas, Universidade Nove de Julho, Rua Vergueiro, 44, Liberdade, CEP-01503-001, São Paulo, SP, Brasil.
Tel.: 55 11 3385-9124. E-mail: ggraudenz@gmail.com ou graudenz@uninove.com.br

Apoio financeiro: Este estudo recebeu apoio financeiro da Fundação de Incentivo à Pesquisa (FUNPESQ) da Universidade Nove de Julho.

de mortes relacionadas com a asma, Wijesinghe et al.⁽¹¹⁾ enfatizaram a necessidade de atualizar os dados e vigiar as tendências internacionais de mortalidade da asma, especialmente na faixa etária de 5 a 34 anos, já que as informações presentes no atestado de óbito (a respeito da causa da morte) são consideradas mais precisas nesse grupo.⁽¹¹⁾ Não obstante a maior dificuldade em estabelecer um diagnóstico preciso em crianças menores de 5 anos, as mortes relacionadas com a asma nessas crianças foram incluídas em análises por causa do aumento da prevalência da asma e da importância histórica dessa faixa etária para as taxas globais de morbidade e mortalidade da asma.^(12,13) Portanto, o objetivo deste estudo foi apresentar uma atualização das tendências da mortalidade da asma no Brasil nas faixas etárias de 0 a 4 anos e 5 a 34 anos de 1980 a 2014.

MÉTODOS

Desenho do estudo

Trata-se de um estudo ecológico de séries temporais em que se analisaram as tendências da mortalidade da asma. Foram calculadas as taxas de mortalidade da asma brutas e ajustadas pela idade.

Coleta de dados

Os atestados de óbito foram extraídos do Sistema de Informação sobre Mortalidade do Departamento de Tecnologia da Informação do Sistema Único de Saúde (<http://www.datasus.gov.br>), filtrados por asma listada como a causa básica da morte no período de 1980 a 2014. Esse banco de dados é composto por atestados de óbito, organizados com base nos códigos estabelecidos na Classificação Internacional de Doenças, 9ª e 10ª revisões (CID-9 e CID-10, respectivamente). A fim de obter o número total de mortes atribuídas à asma, foram usados o código 493 (asma) da CID-9 para o período de 1980 e 1995 e os códigos J45 (asma) e J46 (estado asmático, isto é, asma aguda grave) da CID-10 para o período de 1996 a 2014. Inicialmente, foram calculadas as taxas de mortalidade da asma na população geral e, em seguida, as taxas de mortalidade da asma em duas faixas etárias específicas: 0-4 anos e 5-34 anos.

Taxas de mortalidade da asma

As taxas de mortalidade da asma relativas ao período de 1980 a 2014 foram calculadas a partir de dados demográficos anuais e de estimativas populacionais provenientes do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Foram calculadas as taxas de mortalidade da asma brutas (por 100.000 habitantes) e as taxas de mortalidade da asma ajustadas pela idade.

Análise estatística

No processo de modelagem, a variável dependente (Y) foi o coeficiente polinomial para a taxa de mortalidade da asma e a variável independente (X) foi o ano civil. O coeficiente de determinação (R^2) foi usado como

medida da precisão dos modelos. Os modelos foram testados quanto ao ajuste linear ($Y = \beta_0 + \beta_1 X$), ajuste quadrático ($Y = \beta_0 + \beta_1 X + \beta_2 X^2$), ajuste cúbico ($Y = \beta_0 + \beta_1 X + \beta_2 X^2 + \beta_3 X^3$) e ajuste exponencial ($Y = e^{\beta_0 + \beta_1 X}$). A análise estatística foi realizada com o programa IBM SPSS Statistics, versão 19.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, EUA). Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos. Nos modelos, β_0 foi a taxa média anual, β_1 foi o coeficiente de efeito linear (velocidade) e β_2 foi o coeficiente de efeito quadrático (aceleração).

RESULTADOS

Análise descritiva

Na população geral do Brasil, o número absoluto de mortes relacionadas com a asma caiu de 2.286 em 1980 para 2.096 em 2014. A taxa bruta de mortalidade da asma caiu de 1,92 para 1,03 mortes por 100.000 habitantes, o que corresponde a uma redução de 46,2%, entre 1980 e 2014 (Tabelas 1 e 2).

Os dados extraídos dos atestados de óbito mostraram que, no período estudado, houve uma redução de 67% no número de mortes relacionadas com a asma em indivíduos com idade ≤ 34 anos, passando de 803 (35,1% de todas as mortes relacionadas com a asma) em 1980 para 262 (12,5% de todas as mortes relacionadas com a asma) em 2014 (Tabela 1). As mortes relacionadas com a asma na faixa etária de 0 a 4 anos corresponderam a 26,1% de todas as mortes relacionadas com a asma em 1980, porcentagem que diminuiu para 3,8% em 2014. Nessa mesma faixa etária, houve uma redução de 85,2% na taxa de mortalidade da asma ajustada pela idade no período de estudo, de 3,63/100.000 habitantes em 1980 para 0,54/100.000 habitantes em 2014 (Tabela 2). Houve menos variação no número absoluto de mortes e sua representatividade na faixa etária de 5 a 34 anos do que na faixa etária de 0 a 4 anos. No primeiro grupo, o número de mortes relacionadas com a asma diminuiu de 207 (9,1% de todas as mortes relacionadas com a asma) em 1980 para 182 (8,7% de todas as mortes relacionadas com a asma) em 2014. Vale notar que houve uma redução de 81,3% na taxa de mortalidade da asma ajustada pela idade na faixa etária de 5 a 34 anos no período de estudo — de 0,95/100.000 habitantes em 1980 para 0,18/100.000 habitantes em 2014 (Tabelas 1 e 2).

Análise de tendência

O modelo de estimativa de curva que mais bem representou as tendências da mortalidade da asma ajustadas pela idade nas faixas etárias de 0 a 4 anos e 5 a 34 anos apresentou uma tendência linear e constante de redução durante o período analisado. A tendência de mortalidade geral no Brasil (taxa bruta de mortalidade da asma) apresentou um padrão polinomial durante o período analisado; inicialmente houve uma redução e, em seguida, um aumento seguido de outra redução (Figura 1).

Tabela 1. Mortes relacionadas com a asma, por faixa etária, no Brasil — 1980-2014.

Ano da morte	0-4 anos (% do total)	5-34 anos (% do total)	0-34 anos (% do total)	Total de mortes relacionadas com a asma no Brasil
1980	596 (26,07)	207 (9,06)	803 (35,13)	2.286
1981	529 (25,84)	194 (9,48)	723 (35,32)	2.047
1982	591 (27,72)	200 (9,38)	791 (37,10)	2.132
1983	556 (25,35)	202 (9,21)	758 (34,56)	2.193
1984	502 (25,23)	215 (10,80)	717 (36,03)	1.990
1985	466 (24,60)	193 (10,19)	659 (34,79)	1.894
1986	406 (20,38)	186 (9,34)	592 (29,72)	1.992
1987	380 (21,75)	196 (11,22)	576 (32,97)	1.747
1988	402 (21,28)	174 (9,21)	576 (30,49)	1.889
1989	364 (19,69)	226 (12,22)	590 (31,91)	1.849
1990	391 (19,54)	193 (9,65)	584 (29,19)	2.001
1991	305 (17,99)	153 (9,03)	458 (27,02)	1.695
1992	354 (17,49)	207 (10,23)	561 (27,72)	2.024
1993	309 (13,89)	211 (9,48)	520 (23,37)	2.225
1994	331 (14,45)	246 (10,74)	577 (25,19)	2.291
1995	330 (13,49)	251 (10,26)	581 (23,74)	2.447
1996	255 (10,17)	278 (11,08)	533 (21,25)	2.508
1997	288 (10,78)	278 (10,41)	566 (21,19)	2.671
1998	259 (9,51)	254 (9,33)	504 (18,51)	2.723
1999	236 (8,66)	289 (10,61)	525 (19,27)	2.725
2000	239 (9,20)	224 (8,62)	463 (17,82)	2.598
2001	226 (8,87)	225 (8,83)	451 (17,70)	2.548
2002	220 (9,14)	220 (9,14)	440 (18,27)	2.408
2003	225 (9,05)	212 (8,53)	437 (17,59)	2.485
2004	160 (6,25)	212 (8,29)	372 (14,54)	2.558
2005	193 (7,41)	250 (9,60)	443 (17,02)	2.603
2006	191 (6,14)	263 (8,45)	454 (14,59)	3.111
2007	165 (5,77)	231 (8,07)	396 (13,84)	2.862
2008	121 (4,49)	223 (8,27)	344 (12,76)	2.696
2009	123 (4,83)	203 (7,98)	326 (12,81)	2.544
2010	106 (4,03)	234 (8,89)	340 (12,92)	2.632
2011	77 (3,15)	178 (7,28)	256 (10,47)	2.445
2012	97 (4,12)	201 (8,53)	298 (12,66)	2.354
2013	79 (3,31)	216 (9,05)	295 (12,35)	2.387
2014	80 (3,82)	182 (8,68)	262 (12,5)	2.096

Na faixa etária de 0 a 4 anos, houve uma tendência decrescente constante, com redução média anual (β_1) de 0,091 mortes/100.000 habitantes e R^2 ajustado de 0,953. Na faixa etária de 5 a 34 anos, houve redução média anual de 0,019 mortes/100.000 habitantes e R^2 ajustado de 0,866. Apesar das diferenças quanto à velocidade do declínio, tendências semelhantes foram observadas nas duas faixas etárias avaliadas (Tabela 3).

Após 2004, as políticas governamentais de controle da asma aumentaram a disponibilidade de corticosteroides inalatórios no Brasil, invertendo assim a tendência anual de mortalidade global da asma, que passou de um aumento de 0,018 mortes/100.000 habitantes antes de 2004 para uma redução de 0,05 mortes/100.000 habitantes depois de 2004. Observou-se uma mudança semelhante na faixa etária de 5 a 34 anos, na qual houve uma tendência polinomial linear decrescente; houve

uma redução de 0,018 mortes/100.000 habitantes nas taxas de mortalidade anual da asma antes de 2004 e de 0,046 mortes/100.000 habitantes a partir de então. Após a introdução do tratamento com corticosteroides inalatórios (em 2004), observou-se ligeira melhora na tendência decrescente das taxas de mortalidade da asma na faixa etária de 0 a 4 anos, com redução média anual (β_1) de 0,092 mortes/100.000 habitantes antes de 2004 e de 0,074 mortes/100.000 habitantes a partir de então.

DISCUSSÃO

Este artigo demonstra que, no Brasil, houve uma redução linear dos coeficientes de mortalidade da asma ajustados pela idade de 1980 a 2014 nas faixas etárias de 0 a 4 anos e 5 a 34 anos no Brasil, em contraste

Tabela 2. Taxas de mortalidade da asma ajustadas pela idade e brutas, por faixa etária, no Brasil — 1980-2014.

Ano	0 a 4 anos (ajustada pela idade)	5 a 34 anos (ajustada pela idade)	Todas as faixas etárias (bruta)
1980	3,6279	0,9536	1,9207
1981	3,2371	0,9042	1,6895
1982	3,6125	0,9027	1,7224
1983	3,3948	0,8709	1,7349
1984	3,0616	0,915	1,5423
1985	2,8389	0,797	1,4387
1986	2,4708	0,7487	1,484
1987	2,3101	0,7826	1,2772
1988	2,4413	0,6684	1,3562
1989	2,2083	0,8629	1,3047
1990	2,3697	0,7231	1,3887
1991	1,8461	0,5544	1,1544
1992	2,1958	0,7387	1,3612
1993	1,8182	0,7576	1,468
1994	1,9196	0,8352	1,4903
1995	1,8876	0,873	1,5723
1996	1,6321	0,6402	1,5967
1997	1,8122	0,6101	1,6731
1998	1,6075	0,5256	1,683
1999	1,4441	0,6326	1,6621
2000	1,4594	0,4692	1,53
2001	1,3583	0,4736	1,478
2002	1,3044	0,4357	1,3788
2003	1,3164	0,4159	1,4049
2004	0,9238	0,4075	1,4281
2005	1,0823	0,4842	1,4132
2006	1,0556	0,4614	1,6656
2007	0,9974	0,4673	1,5116
2008	0,7542	0,4661	1,4218
2009	0,784	0,4149	1,3285
2010	0,7683	0,2358	1,3797
2011	0,4939	0,1736	1,2709
2012	0,6313	0,1961	1,2135
2013	0,5216	0,2110	1,1852
2014	0,5355	0,1783	1,0335
Delta (1980 vs. 2014)	-85,2%	-81,3%	-46,2%

com as tendências polinomiais de terceira ordem (decrecente, crescente e novamente decrecente) das taxas brutas de mortalidade da asma durante o período estudado. A redução dos coeficientes de mortalidade da asma foi mais proeminente na faixa etária de 0 a 4 anos do que na faixa etária de 5 a 34 anos, assim como o foi a redução da representação proporcional em relação ao número total de mortes relacionadas com a asma durante o período analisado. No primeiro grupo, não foram observadas mudanças significativas nas tendências de mortalidade após 2004 (quando o tratamento com corticosteroides inalatórios tornou-se mais amplamente disponível), ao passo que houve uma redução acentuada das taxas de mortalidade da asma após 2004 na faixa etária de 5 a 34 anos, bem como em faixas etárias mais avançadas.

Algumas limitações potenciais à precisão de estudos populacionais sobre a mortalidade da asma devem ser consideradas. Em primeiro lugar, quando se exclui a possibilidade de a asma ter sido um diagnóstico secundário, especialmente nos casos em que insuficiência respiratória não específica foi listada como a causa básica da morte, casos em que a morte poderia ter sido atribuída a exacerbação da asma podem ser perdidos. Goldacre et al.⁽¹⁴⁾ sugeriram que, em estudos populacionais, metade das mortes relacionadas com a asma é perdida quando se considera apenas a causa básica da morte. A subnotificação constitui outro possível viés de informação, especialmente se as estatísticas de mortalidade dependem de um sistema de saúde de base hospitalar deficiente. Além disso, há possíveis limitações diagnósticas e uso de dados

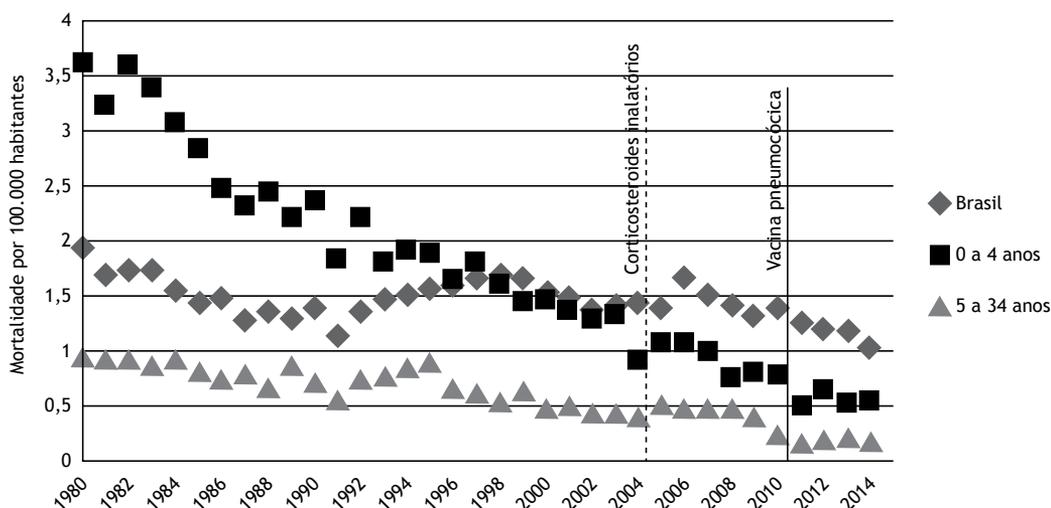


Figura 1. Taxas de mortalidade da asma brutas e ajustadas pela idade e tendências em indivíduos nas faixas etárias de 0 a 4 anos e 5 a 34 anos no Brasil, de 1980 a 2014.

imprecisos quando o atestado de óbito é preenchido. Ainda, a mudança dos códigos da CID-9 para os da CID-10 (em 1996) pode ter resultado em interpretações equivocadas.

Nas faixas etárias de 0 a 4 anos e 5 a 34 anos, houve um declínio constante das taxas de mortalidade da asma ao longo dos 30 anos analisados, ao passo que as taxas brutas de mortalidade da asma apresentaram tendência não linear. O grupo mais jovem apresentou uma redução de 85,2% na taxa de mortalidade da asma ajustada pela idade, com uma queda constante em sua representatividade — de 26,07% para 3,82% do número total absoluto de mortes relacionadas com a asma — durante o período estudado. A redução anual de 0,0917 mortes/100.000 habitantes nessa faixa etária (da qual fazem parte 11,2 milhões de indivíduos no Brasil) resultou em uma redução significativa de mais de 12 mortes relacionadas com a asma por ano.

Apesar da importância da faixa etária de 0 a 4 anos, há alguns desafios intrínsecos do diagnóstico de asma em crianças muito pequenas. Alguns desses desafios são o diagnóstico diferencial de doenças com apresentação clínica semelhante (falta de ar e sibilância), tais como bronquiolite obliterante, aspiração de corpo estranho, tumores torácicos e malformações, além das dificuldades em realizar procedimentos diagnósticos, tais como espirometria com broncodilatador, em crianças muito pequenas.⁽¹⁵⁾

Embora tenha havido uma redução de 81,3% nas taxas de mortalidade da asma na faixa etária de 5 a 34 anos, não houve diferenças significativas quanto à contribuição proporcional dessa faixa etária para o número total de mortes relacionadas com a asma no Brasil, que variou de 9,06% a 8,68% do número absoluto de mortes relacionadas com a asma de 1980 a 2014. A redução anual de 0,026 mortes/100.000 habitantes nessa faixa etária (da qual fazem parte 100,1 milhões de indivíduos no Brasil) resultou em

uma redução média de 26 mortes relacionadas com a asma por ano. Vale notar que, na faixa etária de 5 a 34 anos, houve uma redução de 0,018 mortes/100.000 habitantes na taxa anual de mortalidade da asma em 1980 e de 0,046 mortes/100.000 habitantes em 2004. Trata-se de uma redução linear que mais que dobrou o número de vidas poupadas. Embora essa redução tenha sido menos pronunciada do que a observada na faixa etária de 0 a 4 anos, foi igualmente significativa em termos de números absolutos. Os dados referentes à faixa etária de 5 a 34 anos são de particular interesse por causa das melhores chances de um diagnóstico correto de asma e de prevenir eventos desencadeantes em indivíduos nessa população, bem como porque essa faixa etária foi responsável pela maior parte do aumento das taxas de mortalidade da asma durante a década de 1980.⁽¹⁶⁾

Estudos recentes mostraram taxas de mortalidade da asma estáveis ou decrescentes na maioria dos países desenvolvidos.⁽¹⁷⁾ Prietsch et al.⁽¹⁸⁾ recentemente relataram uma redução da mortalidade da asma em pacientes pediátricos (com idade ≤ 19 anos) no Brasil como um todo, como se relatou posteriormente na cidade do Rio de Janeiro.⁽¹⁹⁾ Outro estudo recente relatou que as taxas de mortalidade da asma têm diminuído no Brasil desde a década de 1990.⁽²⁰⁾

É interessante que a tendência linear decrescente observada no presente estudo não se aplique às taxas brutas de mortalidade da asma. As taxas brutas de mortalidade da asma apresentaram uma tendência com três fases distintas: uma tendência inicial decrescente de 1980 a 1989; uma tendência crescente de 1990 a 2000 e outra tendência decrescente de 2001 a 2014. Esse comportamento contrasta com os achados de uma meta-análise das tendências da mortalidade da asma em 20 países, a qual, apesar de alguma variabilidade entre os estudos, mostrou um aumento médio de 38% nas taxas de mortalidade da asma desde meados da década de 1970 até meados da

Tabela 3. Análise de tendência das taxas de mortalidade da asma brutas e ajustadas pela idade, por faixa etária, no Brasil — 1980-2014.

Mortalidade da asma ^a	Média do coeficiente beta (β_0)	Média de aumento anual (β_1)	Velocidade (β_2)	Aceleração (β_3)	Valor de p (F)	R ² ajustado	Tendência
Todas as faixas etárias	1,483	0,018028	-0,000262	-0,000151	< 0,001	0,639	Tendência polinomial de terceira ordem Decrescente de 1980 a 1989; crescente de 1990 a 2001; decrésciente de 2002 a 2014
0 a 4 anos	1,717034	-0,091762			< 0,001	0,953	Redução linear
5 a 34 anos	0,593431	-0,021520			< 0,001	0,866	Redução linear
Todas as faixas etárias antes de 2004 ^b	1,497	0,022395	-0,001001	0,000228	< 0,001	0,624	Tendência polinomial de terceira ordem Decrescente de 1980 a 1987; crescente de 1988 a 1998; decrésciente de 1999 a 2004
0 a 4 anos antes de 2004	1,935	-0,092283			< 0,001	0,951	Redução linear
5 a 34 anos antes de 2004	0,654108	-0,018479			< 0,001	0,728	Redução linear
Todas as faixas etárias após 2004	1,328294	-0,050429	0,005388		0,021	0,526	Tendência polinomial de segunda ordem Decrescente de 2005 a 2013 e crescente a partir de então
0 a 4 anos após 2004	0,724580	-0,074360	0,009151		< 0,001	0,850	Tendência polinomial de segunda ordem Decrescente de 2005 a 2012 e crescente a partir de então
5 a 34 anos após 2004	0,310778	-0,043610	0,005037		0,003	0,711	Tendência polinomial de segunda ordem Decrescente de 2005 a 2012 e crescente a partir de então

^aValores expressos em forma de mortes/100.000 habitantes. ^bQuando o tratamento com corticosteroides inalatórios tornou-se amplamente disponível.

década de 1980, seguido de uma redução média de 63% desde o fim da década de 1980 até o ano de 2005.⁽¹¹⁾ Embora sejam necessários mais dados, a tendência das taxas brutas de mortalidade da asma aparentemente mudou sobremaneira nesses países, de um aumento anual de 0,022 mortes/100.000 habitantes de 1980 a 2004 para uma redução anual

de 0,05 mortes/100.000 habitantes a partir de então. Estudos mais recentes sobre a mortalidade da asma mostraram uma redução das taxas de mortalidade em diversos países, tais como Sérvia, Porto Rico, Escócia e Estados Unidos.⁽²¹⁻²⁴⁾ Portanto, poder-se-ia esperar uma redução semelhante das taxas brutas de mortalidade da asma no Brasil após 2004, ano em que

os corticosteroides inalatórios tornaram-se disponíveis nos sistemas públicos de saúde.

Embora alguns autores tenham proposto uma correlação entre a redução da mortalidade da asma e o uso generalizado de corticosteroides inalatórios para controlar a inflamação das vias aéreas,⁽²⁵⁻²⁷⁾ não foram realizados estudos específicos para investigar essa correlação. No Brasil, o Sistema Único de Saúde vem fornecendo corticosteroides inalatórios para pacientes com asma persistente desde 2004, quando foram publicadas as Linhas de Conduta em Atenção Básica – Asma e Rinite, com o objetivo de ampliar o escopo dos cuidados de saúde prestados a esses pacientes.⁽²⁸⁾ Isso promoveu a nova tendência decrescente da mortalidade da asma em indivíduos com mais de 5 anos de idade. Além dos medicamentos de controle da asma, a inclusão da vacina pneumocócica no Programa Nacional de Imunizações também pode ter desempenhado um papel importante na indução da tendência decrescente da mortalidade da asma, embora apenas recentemente tenha passado a ser recomendada para crianças menores de 2 anos e, portanto, ainda não há dados consistentes para análise.

Outros fatores podem contribuir para a redução da mortalidade da asma, tais como melhoras na saúde e bem-estar alcançadas por meio de políticas de inclusão em programas de saúde pública, tais como o Programa de Saúde da Família, resultando em uma bem-sucedida redução do número de hospitalizações em virtude de doenças que poderiam ser tratadas em regime ambulatorial, tais como a asma, doença em que o acesso a cuidados primários eficazes pode reduzir a probabilidade de hospitalização,⁽²⁹⁾ além de programas específicos para a asma, que promovem a identificação de pacientes com asma grave e controle eficiente da doença, com a esperada redução das taxas de mortalidade direta ou indiretamente relacionada com a asma.⁽³⁰⁾ Estudos recentes demonstraram que, em regiões do Brasil onde há considerável desigualdade social, a mortalidade da asma correlaciona-se com acesso limitado a sistemas de saúde e programas de asma.⁽³¹⁾ Infelizmente, dados a respeito de indicadores sociais confiáveis, que poderiam ampliar a compreensão

dos efeitos desses indicadores na asma no Brasil, são escassos e conflitantes.

Na população estudada aqui, as tendências de mortalidade da asma devem seguir a prevalência da asma grave. Em um estudo no qual foram comparadas as fases um e três do *International Study of Asthma and Allergies in Childhood*,⁽³²⁾ a prevalência de sintomas de asma grave na população pediátrica mostrou-se estável após 7 anos de acompanhamento. Como a prevalência da asma grave permaneceu inalterada, esse achado sugere que há outros fatores envolvidos. Além da incorporação de corticosteroides inalatórios em políticas públicas de controle da asma no Brasil, outros fatores podem desempenhar papéis, tais como maior precisão diagnóstica, programas de vacinação ampliados e melhoras na notificação de óbitos. A contribuição de cada um desses fatores é difícil de avaliar e, apesar dos avanços óbvios, o controle da asma no Brasil continua sendo insuficiente.

Mais estudos, nos quais se avalie a correlação entre mortalidade da asma e programas de inclusão em saúde, bem como entre mortalidade da asma e indicadores socioeconômicos específicos, poderiam ajudar a explicar as causas das diferenças observadas nas tendências. Estudos do tipo caso-controle de mortes e quase mortes em virtude da asma podem ajudar a compreender melhor os fatores de risco relacionados com crises graves de asma. Em suma, houve uma redução consistente da mortalidade da asma em indivíduos de 0-34 anos de idade no Brasil, e essa redução foi mais acentuada no subgrupo de indivíduos de 5-34 anos de idade desde a introdução de políticas públicas que tornaram o tratamento com corticosteroides inalatórios mais amplamente disponível. No entanto, são necessários mais estudos para identificar as causas dessa redução nessa faixa etária e naquelas em que as taxas de mortalidade da asma são mais elevadas, já que as taxas brutas de mortalidade da asma continuam a oscilar.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos a Ivan Duarte e Marcelo Santos sua ajuda na coleta de dados.

REFERÊNCIAS

1. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3 (EPR-3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma-Summary Report 2007. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(5 Suppl):S94-138. Erratum in: *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(6):1330. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2007.09.029>
2. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o Manejo da Asma 2012. *J Bras Pneumol*. 2012;38(Suppl 1):S1-S46.
3. Salto Júnior JJ, Wandalsen G, Naspitz CK, Solé D. Asthma and respiratory disease mortality rates in the state of Sao Paulo, Brazil: 1970-1996. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2002;30(1):30-5. [https://doi.org/10.1016/S0301-0546\(02\)79084-8](https://doi.org/10.1016/S0301-0546(02)79084-8)
4. Guarnieri M, Balmes, JR. Outdoor air pollution and asthma. *Lancet*. 2014;383(9928):1581-92. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60617-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60617-6)
5. Friedlander JL, Sheehan WJ, Baxi SN, Kopel LS, Gaffin JM, Ozonoff A, et al. Food allergy and increased asthma morbidity in a School-based Inner-City Asthma Study. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2013;1(5):479-84. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2013.06.007>
6. Chatkin JM, Barreto SM, Fonseca NA, Gutiérrez CA, Sears MR. Trends in asthma mortality in young people in southern Brazil. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1999;82(3):287-92. [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)62610-5](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)62610-5)
7. Neffen H, Fritscher C, Schacht FC, Levy G, Chiarella P, Soriano JB, et al. Asthma control in Latin America: the Asthma Insights and Reality in Latin America (AIRLA) survey. *Rev Panam Salud Publica*. 2005;17(3):191-7. <https://doi.org/10.1590/S1020-49892005000300007>
8. D'Amato G. Effects of climatic changes and urban air pollution on the rising trends of respiratory allergy and asthma. *Multidiscip Respir Med*. 2011;6(1):28-37. <https://doi.org/10.1186/2049-6958-6-1-28>
9. Sheffield PE, Knowlton K, Carr JL, Kinney PL. Modeling of regional

- climate change effects on ground-level ozone and childhood asthma. *Am J Prev Med.* 2011;41(3):251-7; quiz A3.
10. Antó JM. Recent advances in the epidemiologic investigation of risk factors for asthma: a review of the 2011 literature. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2012;12(3):192-200. <https://doi.org/10.1007/s11882-012-0254-7>
 11. Wijesinghe M, Weatherall M, Perrin K, Crane J, Beasley R. International trends in asthma mortality rates in the 5- to 34-year age group: a call for closer surveillance. *Chest.* 2009;135(4):1045-9. <https://doi.org/10.1378/chest.08-2082>
 12. Ahmad S, Agrawal S, Pal A, Lee H. Prevalence of allergies, asthma severity, and asthma control in inner-city asthmatic children in 0-4 years of age [abstract]. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;191:A4178.
 13. Akinbami LJ, Moorman JE, Bailey C, Zahran HS, King M, Johnson CA, et al. Trends in asthma prevalence, health care use, and mortality in the United States, 2001-2010. *NCHS Data Brief.* 2012;(94):1-8.
 14. Goldacre MJ, Duncan ME, Griffith M. Death rates for asthma in English populations 1979-2007: comparison of underlying cause and all certified causes. *Public Health.* 2012;126(5):386-93. <https://doi.org/10.1016/j.puhe.2012.01.022>
 15. Bacharier LB, Guilbert TW. Diagnosis and management of early asthma in preschool-aged children. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130(2):287-96; quiz 297-8. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.04.025>
 16. Sears MR. Worldwide trends in asthma mortality. *Bull Int Union Tuberc Lung Dis.* 1991;66(2-3):79-83.
 17. Martinez FD. Trends in asthma prevalence, admission rates, and asthma deaths. *Respir Care.* 2008;53(5):561-5; discussion 565-7.
 18. Prietsch SO, Zhang L, Catharino AR, Vauchinski L, Rodrigues FE. Asthma mortality among Brazilian children up to 19 years old between 1980 and 2007. *J Pediatr (Rio J).* 2012;88(5):384-8. <https://doi.org/10.2223/jped.2215>
 19. Silva EM, Silva GA. Asthma-related mortality in the city of Rio de Janeiro, Brazil, 2000-2009: a multicausal analysis [Article in Portuguese]. *Cad Saude Publica.* 2013;29(4):667-80. <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2013000800005>
 20. Lotufo PA, Bensenor IM. Temporal trends of asthma mortality rates in Brazil from 1980 to 2010. *J Asthma.* 2012;49(8):779-84. <https://doi.org/10.3109/02770903.2012.693237>
 21. Pesut DP, Bulajic MV, Nagomi-Obradovic LM, Grgurevic AD, Gledovic ZB, Ponomarev DR, et al. Asthma mortality in Serbia: a 30-year analysis. *Respir Med.* 2011;105 Suppl 1:S50-3. [https://doi.org/10.1016/S0954-6111\(11\)70011-7](https://doi.org/10.1016/S0954-6111(11)70011-7)
 22. Bartolomei-Díaz JA, Amill-Rosario A, Claudio L, Hernández W. Asthma mortality in Puerto Rico: 1980-2007. *J Asthma.* 2011;48(2):202-9. <https://doi.org/10.3109/02770903.2010.528498>
 23. Roberts NJ, Lewsey JD, Gillies M, Briggs AH, Belozero V, Globe DR, Chiou CF, Lin SL, Globe G. Time trends in 30 day case-fatality following hospitalisation for asthma in adults in Scotland: a retrospective cohort study from 1981 to 2009. *Respir Med.* 2013;107(8):1172-7. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2013.04.004>
 24. Moorman JE, Akinbami LJ, Bailey CM, Zahran HS, King ME, Johnson CA, et al. National surveillance of asthma: United States, 2001-2010. *Vital Health Stat 3.* 2012;(35):1-58.
 25. Sly RM. Association of decreases in asthma mortality with increases in sales of inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;106(4):782. <https://doi.org/10.1067/mai.2000.110470>
 26. Tual S, Godard P, Piau JP, Bousquet J, Annesi-Maesano I. Asthma-related mortality in France, 1980-2005: decline since the last decade. *Allergy.* 2008;63(5):621-3. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2008.01657.x>
 27. Kumana CR, Kou M, Lauder IJ, Ip MS, Lam WK. Increasing use of inhaled steroids associated with declining asthma mortality. *J Asthma.* 2001;38(2):161-7. <https://doi.org/10.1081/JAS-100000035>
 28. Amaral LM, Palma PV, Leite IC. Evolution of public policies and programs for asthma control in Brazil from the perspective of consensus guidelines. *J Bras Pneumol.* 2012;38(4): 518-25. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132012000400015>
 29. Alfradique ME, Bonolo Pde F, Dourado I, Lima-Costa MF, Macinko J, Mendonça CS, et al. Ambulatory care sensitive hospitalizations: elaboration of Brazilian list as a tool for measuring health system performance (Project ICSAP-Brazil) [Article in Portuguese]. *Cad Saude Publica.* 2009;25(6):1337-49. <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2009000600016>
 30. Ponte E, Franco RA, Souza-Machado A, Souza-Machado C, Cruz, AA. Impact that a program to control severe asthma has on the use of Unified Health System resources in Brazil. *J Bras Pneumol.* 2007;33(1):15-9. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132007000100006>
 31. Solé D, Camelo-Nunes IC, Wandalsen GF, Mallozi MC, Naspitz CK; Brazilian ISAAC's Group. Is the prevalence of asthma and related symptoms among Brazilian children related to socioeconomic status? *J Asthma.* 2008;45(1):19-25. <https://doi.org/10.1080/02770900701496056>
 32. Solé D, Melo KC, Camelo-Nunes IC, Freitas LS, Britto M, Rosário NA, et al. Changes in the prevalence of asthma and allergic diseases among Brazilian schoolchildren (13-14 years old): comparison between ISAAC Phases One and Three. *J Trop Pediatr.* 2007;53(1):13-21. <https://doi.org/10.1093/tropej/ffml044>



Relação da mobilidade diafragmática com função pulmonar, força muscular respiratória, dispneia e atividade física de vida diária em pacientes com DPOC

Flávia Roberta Rocha¹, Ana Karla Vieira Brüggemann¹, Davi de Souza Francisco¹, Caroline Semprebom de Medeiros¹, Danielle Rosal², Elaine Paulin¹

1. Curso de Fisioterapia, Universidade do Estado de Santa Catarina – UDESC – Florianópolis (SC) Brasil.
2. Fundação Universidade Regional de Blumenau – FURB – Blumenau (SC) Brasil.

Recebido: 22 março 2016.

Aprovado: 31 outubro 2016.

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

RESUMO

Objetivo: Avaliar a relação da mobilidade diafragmática com a função pulmonar, força muscular respiratória, dispneia e atividade física de vida diária (AFVD) em pacientes com DPOC. **Métodos:** Foram avaliados 25 pacientes com diagnóstico de DPOC, classificados de acordo com critérios da *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*, e 25 indivíduos saudáveis. Todos foram submetidos às seguintes **avaliações:** mensuração antropométrica, espirometria, força muscular respiratória, mobilidade diafragmática (por radiografia), AFVD e percepção de dispneia. **Resultados:** No grupo DPOC, houve correlações da mobilidade diafragmática com variáveis de função pulmonar, força muscular inspiratória e percepção de dispneia. Não houve correlações da mobilidade diafragmática com força muscular expiratória e AFVD. **Conclusões:** A mobilidade diafragmática parece estar associada tanto com a obstrução das vias aéreas quanto com a hiperinsuflação pulmonar em pacientes com DPOC, assim como com a capacidade ventilatória e percepção de dispneia, mas não com AFVD.

Descritores: Doença pulmonar obstrutiva crônica; Diafragma; Espirometria; Dispneia e Pressões respiratórias máximas.

INTRODUÇÃO

Alguns autores já descreveram a redução da mobilidade diafragmática (MD) em pacientes com DPOC.⁽¹⁻⁴⁾ Contudo, a DPOC também gera consequências extrapulmonares significativas,⁽⁵⁾ que resultam em inflamação sistêmica, perda da massa muscular,^(6,7) desnutrição, depressão⁽⁸⁾ e descondicionamento físico,⁽⁹⁾ reduzindo, dessa forma, o estado de saúde desses indivíduos.⁽¹⁰⁾

Apesar de todo o comprometimento sistêmico da DPOC, poucos estudos foram realizados para investigar a relação entre a MD e as alterações sistêmicas causadas pela doença. Entretanto, a relação da MD com a distância percorrida no teste da caminhada de seis minutos,^(2,11) com a dispneia⁽²⁾ e com a mortalidade⁽¹²⁾ já foi descrita.

Além disso, alguns estudos demonstraram que a MD pode estar associada com alterações da função pulmonar.^(3,11,13) Recentemente Davachi et al.⁽¹¹⁾ observaram que pacientes classificados como com DPOC grau leve apresentaram maior MD quando comparados aos pacientes classificados como com grau muito grave. Os mesmos autores também observaram relações entre a MD com a CVF e CV lenta (CVL). Em alguns estudos prévios, observou-se a associação entre a MD e o aprisionamento aéreo,^(3,14,15) a ventilação voluntária máxima (VVM)⁽³⁾ e a hiperinsuflação pulmonar.⁽¹⁾ Esses resultados fortalecem a hipótese de que a redução da MD pode estar relacionada com a gravidade da doença pulmonar.

Entretanto, não existem estudos na literatura que investiguem a relação da MD com a atividade física de vida diária (AFVD) e são poucos os estudos que relacionam a MD com dispneia e função pulmonar.^(2,3) Dessa forma, o objetivo principal do estudo foi avaliar a relação da MD com a função pulmonar, dispneia e AFVD em pacientes com DPOC, bem como comparar os valores de função pulmonar, força muscular respiratória e MD entre pacientes com DPOC e indivíduos saudáveis.

MÉTODOS

O estudo se caracteriza por ser do tipo descritivo, transversal e de abordagem quantitativa. Foi aprovado pelo comitê de ética e pesquisa em seres humanos da instituição sob o número CAEE 08871312.7.0000.0118. Todos os participantes foram previamente esclarecidos sobre o estudo e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido. A amostra foi formada por 25 pacientes com DPOC (14 do sexo masculino e 11 do sexo feminino) e 25 indivíduos saudáveis (5 do sexo masculino e 20 do sexo feminino). Foram incluídos pacientes com diagnóstico de DPOC segundo a classificação do *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* de 2015⁽⁹⁾ e que preencheram os seguintes critérios: 1) inexistência de outras doenças pulmonares, cardiovasculares ou musculoesqueléticas associadas; 2) pacientes sem envolvimento em programas de treinamento nos 6

Endereço para correspondência:

Ana Karla Vieira Brüggemann. Laboratório de Fisioterapia Respiratória, Centro de Ciências da Saúde e do Esporte, Universidade do Estado de Santa Catarina – CEFID/ UDESC – Rua Pascoal Simone, 358, Coqueiros, CEP 88080-350, Florianópolis, SC, Brasil.
Tel.: 55 48 3664-8602 ou 55 48 9665-8289. E-mail: anakarla_vb@hotmail.com
Apoio financeiro: Nenhum.

meses anteriores ao início do presente estudo; 3) pacientes não dependentes de suplementação de oxigenoterapia; e 4) não ser tabagista atualmente. Já os indivíduos saudáveis preencheram os seguintes critérios de inclusão: 1) prova de função pulmonar normal ($VEF_1/CVF \geq 0,7$; $VEF_1 \geq 80\%$ do previsto; $CVF \geq 80\%$ do previsto); 2) não ser tabagista; e 3) ausência de doenças cardiopulmonares, hepáticas, neurológicas ou oncológicas. Foram considerados critérios de exclusão: 1) incapacidade de realizar qualquer uma das avaliações do estudo (falta de compreensão ou colaboração); 2) exacerbação da doença durante a pesquisa; 3) intercorrências clínicas de natureza cardiopulmonar e/ou musculoesqueléticas durante as avaliações; e 4) índice de massa corpórea (IMC) $> 30 \text{ kg/m}^2$ (indivíduos obesos).

Espirometria e força muscular respiratória

A espirometria foi realizada com um espirômetro digital portátil EasyOne® (nDD Medical Technologies, Andover, MA, EUA) previamente calibrado, de acordo com os métodos e critérios recomendados pela *American Thoracic Society e European Respiratory Society*.⁽¹⁶⁾ Foram mensurados os seguintes parâmetros: CVF, VEF_1 , relação VEF_1/CVF antes e 15 minutos depois da inalação de broncodilatador (salbutamol, 400 µg) e a capacidade inspiratória (CI). Foram realizadas no mínimo três manobras aceitáveis e duas reproduzíveis, exceto na determinação da CI, durante a qual foi realizada a média de três manobras, conforme relatado por Miller et al.⁽¹⁶⁾ As variáveis espirométricas estão expressas em valores absolutos e em valor percentual dos valores previstos de normalidade, segundo os determinados por Pereira et al.⁽¹⁷⁾

Para a mensuração da força muscular inspiratória e expiratória foi utilizado um manovacuômetro digital MVD500® (Globalmed, Porto Alegre, Brasil) acoplado a um bocal com orifício de escape de 1 mm de diâmetro. A PImáx e a PEmáx foram medidas como indicadores de forças musculares inspiratória e expiratória, respectivamente, seguindo as diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia.⁽¹⁸⁾ A PImáx foi mensurada após uma expiração máxima próxima ao VR, enquanto que a PEmáx foi mensurada após uma inspiração máxima próxima da CPT. Foram realizadas no mínimo três manobras aceitáveis e duas reproduzíveis. Os valores de PImáx e PEmáx estão expressos em valores absolutos e em valores percentuais dos valores previstos de normalidade, segundo os determinados por Neder et al.⁽¹⁹⁾ O valor considerado para o estudo foi a média das variáveis reproduzíveis.

MD

Inicialmente os pacientes foram submetidos a uma familiarização da respiração diafragmática para desenvolver propriocepção do movimento diafragmático e possibilitar a avaliação máxima da amplitude do diafragma durante o exame de radiografia. Foram solicitadas duas séries de dez repetições de respirações diafragmáticas com o estímulo de propriocepção dado

pelos mãos no tórax e no abdome e estímulo verbal para direcionar o ar para a região basal do tórax, conforme utilizado no estudo de Leal.⁽²⁰⁾

Após a familiarização da respiração diafragmática, os pacientes realizaram três manobras de CVL utilizando um ventilômetro da marca Wright (Ferraris Medical Ltd., Hertford, Inglaterra). As manobras de CVL aconteceram da seguinte forma: a primeira próxima da CPT até próximo do VR e a segunda partindo do VR até próximo da CPT. O maior valor foi registrado para posterior comparação com aquele que seria aferido durante o exame da MD para verificar se os pacientes realizaram o mesmo esforço respiratório antes e durante a avaliação da MD.

Após a familiarização com a musculatura diafragmática e a realização das manobras de CVL, a avaliação da MD foi realizada por meio da radiografia de tórax em incidência anteroposterior. Para a aquisição da imagem radiográfica, os pacientes foram posicionados na mesa de radioscopia em decúbito dorsal, e foi colocada uma régua de graduação radiopaca sob o tronco desses indivíduos, na direção longitudinal e no sentido craniocaudal, próximo à transição toracoabdominal, para posterior realização da correção da ampliação determinada pela divergência dos raios. As imagens foram registradas no mesmo filme, em inspiração e expiração máximas.

A medida da MD foi determinada por meio do método descrito por Saltiel et al.⁽²¹⁾: foi traçada uma linha reta a partir do ponto mais alto da hemicúpula diafragmática em expiração até encontrar a hemicúpula diafragmática em inspiração por meio da utilização de um paquímetro digital de 150 mm (Messen; Sensor Technology Co.,. Guangdong, China; Figura 1).

Dispneia

A dispneia foi mensurada por meio da escala de dispneia do *Medical Research Council* modificada,⁽²²⁾ cuja classificação varia de 0 a 4, sendo 4 um valor indicativo de maior grau de dispneia. O paciente escolhia o número que melhor explicasse sua percepção da dispneia.

AFVD

A avaliação da AFVD foi realizada com um acelerômetro triaxial DynaPort *activity monitor* (McRoberts, Haia, Países Baixos). O equipamento consiste em um dispositivo pequeno e leve, acoplado em uma faixa posicionada na cintura do paciente. Esse instrumento é capaz de distinguir atividades como sentar, deitar e caminhar, além de medir o tempo empregado em cada atividade.⁽²³⁾ Os participantes foram monitorados por dois dias consecutivos durante 12 h por dia, com início logo após o despertar. A amostra foi classificada como ativa (tempo caminhando) ou sedentária (tempo sentado e deitado), sendo utilizada para análise a média dos dois dias. Os participantes foram orientados quanto ao posicionamento do dispositivo e receberam um manual com instruções claras e figuras explicativas. Além disso, foram instruídos para que mantivessem

suas atividades diárias completamente inalteradas durante a utilização do dispositivo.

Cálculo amostral

Para analisar o poder da amostra de 25 pacientes, foi utilizado o programa estatístico gratuito G*Power, versão 3.1.9.2., sendo realizado o cálculo *post hoc*.

Estatística

As análises estatísticas foram realizadas utilizando-se o pacote estatístico IBM SPSS Statistics, versão 20.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, EUA) através de análise descritiva (média e desvio-padrão) e inferencial. Para verificar a normalidade dos dados foi aplicado o teste de Shapiro-Wilk. Conforme a distribuição dos dados, foi utilizado um teste paramétrico ou um não paramétrico. Para verificar a diferença entre os grupos, foi utilizado o teste t independente e o teste U de Mann-Whitney. Para avaliar as correlações entre a MD e as variáveis IMC, relação VEF_1/CVF , VEF_1 , CVF, CI, VVM, PImáx,

PEmáx, percepção de dispneia e AFVD, foi utilizado o coeficiente de correlação de Pearson ou de Spearman para as variáveis paramétricas e não paramétricas, respectivamente. A magnitude das correlações foi descrita conforme Dancey e Reidy,⁽²⁴⁾ que consideram valores de r entre 0,10 e 0,39 como fracos; entre 0,40 e 0,69 como moderados; e entre 0,70 e 1,00 como fortes. Foi adotado o nível de significância de 5% ($p < 0,05$) para todos os testes.

RESULTADOS

Participaram do estudo 25 pacientes com DPOC e 25 indivíduos saudáveis que não diferiram quanto à idade, peso e força muscular respiratória. Embora o grupo controle tenha sido classificado como com sobrepeso e o grupo DPOC como eutrófico,⁽²⁵⁾ não houve diferença estatisticamente significativa entre o IMC dos grupos. Os grupos apresentaram diferenças quanto a altura, relação VEF_1/CVF , VEF_1 , CVF e MD. Os resultados dos grupos estão descritos na Tabela 1.

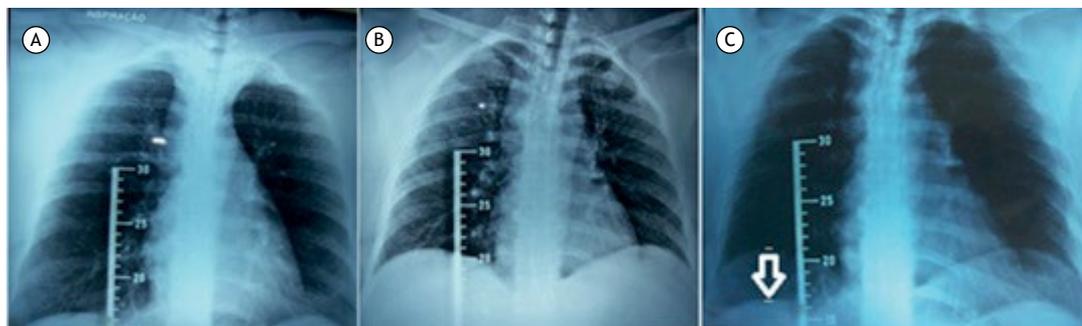


Figura 1. Radiografias de tórax, em incidência anteroposterior. Em A, radiografia em máxima expiração; em B, radiografia em máxima inspiração; e em C, sobreposição das radiografias de máxima expiração e de máxima inspiração, utilizando como referência a imagem da régua radiográfica para avaliar a mobilidade diafragmática.

Tabela 1. Características antropométricas, espirométricas e funcionais dos grupos estudados.

Variáveis	Controle	DPOC	p
Idade, anos	64,68 ± 6,63	67,56 ± 9,21	0,21
Altura, m	1,59 ± 0,11	1,66 ± 0,08	0,01
Peso, kg	64,86 ± 9,85	68,38 ± 11,58	0,25
IMC, kg/m ²	25,13 ± 2,81	24,64 ± 3,08	0,52
VEF_1/CVF	0,79 ± 0,06	0,54 ± 0,12	0,001
CVF, % do previsto	99,96 ± 13,95	71,84 ± 17,08	0,001
VEF_1 , % do previsto	98,20 ± 12,39	53,88 ± 21,62	0,001
CI, l	-	2,16 ± 0,76	-
CI, % do previsto	-	91,32 ± 64,15	-
VVM, l/min	-	52,84 ± 26,40	-
PImáx, cmH ₂ O	73,25 ± 18,66	62,88 ± 19,05	0,058
PEmáx, cmH ₂ O	96,48 ± 37,55	99,40 ± 24,60	0,74
Score mMRC	-	1,24 ± 0,77	-
MD, mm	62,82 ± 14,86	41,73 ± 19,39	0,001
Tempo ativo, min	-	228,12 ± 105,80	-
Número de passos	-	6388,12 ± 3671,66	-
Intensidade de movimento, m/s ²	-	0,18 ± 0,03	-
Tempo passivo, min	-	500,12 ± 128,76	-

IMC: índice de massa corpórea; CI: capacidade inspiratória; VVM: ventilação voluntária máxima; mMRC: escala *modified Medical Research Council*; e MD: mobilidade diafragmática.

Os coeficientes de determinação da MD com as variáveis estudadas no grupo DPOC estão descritos na Tabela 2. Considerando-se um nível de significância de 5%, foram encontrados os seguintes poderes: 0,96 para VEF_1/CVF ; 0,95 para VEF_1 ; 0,84 para CVF , 0,99 para CI ; 0,99 para VVM ; 0,95 para $PI_{máx}$; e 0,73 para percepção de dispneia. Não foram utilizadas as variáveis $PE_{máx}$ e $AFVD$, pois elas não apresentaram correlações com a MD.

No grupo DPOC houve correlações moderadas da MD com a função pulmonar, a força muscular inspiratória e a percepção de dispneia. Houve também correlações fortes da MD com a VVM e a CI . Já no grupo controle, não foi observada nenhuma correlação entre a MD e as variáveis estudadas no grupo (função pulmonar e força muscular respiratória; Tabela 2).

DISCUSSÃO

O presente estudo demonstrou que, em pacientes com DPOC, a MD apresentou uma correlação moderada com o VEF_1 e uma forte correlação com a CI , possivelmente porque o aumento da obstrução ao fluxo aéreo, avaliado pelo VEF_1 , e a hiperinsuflação pulmonar estática, avaliada pela CI , geram um aumento das cargas de trabalho que alteram a parede torácica, colocando o músculo diafragma em desvantagem geométrica e mecânica.^(26,27) Além disso, a hiperinsuflação pulmonar reduz a capacidade do diafragma de gerar fluxo e pressão,⁽²⁸⁾ fazendo-o trabalhar de forma encurtada.⁽²⁹⁾

A hiperinsuflação pulmonar é uma das principais alterações no paciente com DPOC; contudo, o aprisionamento aéreo é o principal fator limitante da MD nesses pacientes.⁽³⁾ Em decorrência das mudanças estruturais, ocorre uma remodelação do diafragma, que tende a se retificar e, conseqüentemente, restringe sua excursão.⁽³⁰⁾ Essas alterações justificam as diferenças na MD e na função pulmonar entre pacientes com DPOC e indivíduos saudáveis, as quais já eram esperadas e já foram relatadas por outros autores.^(1-3,29)

Ainda no presente estudo foi encontrada uma forte correlação da MD com a VVM em pacientes com DPOC,

demonstrando que quanto maior a MD do paciente, melhor a sua capacidade de ventilar. Esse resultado está de acordo com o estudo de Kang et al.,⁽³¹⁾ que observaram uma significativa correlação da MD com a VVM e sugeriram a possibilidade de uma baixa MD estar relacionada com hipercapnia em pacientes com DPOC.

A limitação ventilatória ao esforço em pacientes com DPOC é decorrente da baixa capacidade ventilatória associada ao aumento da obstrução pulmonar e, conseqüentemente, da hiperinsuflação, que se evidencia pela diminuição da CI e pela redução da reserva ventilatória.⁽³²⁾ No presente estudo, que conta com pacientes com grau de obstrução de moderado a grave, a MD apresentou uma correlação moderada com a CI , a qual também explicou 65% da variação da MD, reforçando a influência da hiperinsuflação pulmonar sobre a mecânica diafragmática. No entanto, sabe-se que o aprisionamento aéreo pode ter mais influência sobre a MD do que a própria hiperinsuflação pulmonar.⁽³⁾

Apesar de a literatura ter demonstrado correlações da MD com parâmetros como obstrução pulmonar, hiperinsuflação⁽³³⁾ e aprisionamento aéreo,⁽³⁾ Davachi et al.⁽¹¹⁾ não encontraram uma relação entre a MD e a hiperinsuflação pulmonar, possivelmente porque foram selecionados pacientes com DPOC em estágios mais leves da doença, o que pode ter influenciado essa relação devido ao menor grau de obstrução ao fluxo expiratório, causando menores prejuízos ao diafragma.

Em nosso estudo foi encontrada uma correlação negativa e moderada da MD com a percepção de dispneia nesses pacientes, indicando que alterações no posicionamento do diafragma dificultam a ventilação, diminuindo a capacidade respiratória e aumentando a sensação de dispneia.⁽³⁴⁾ Esses resultados corroboram o estudo de Paulin et al.,⁽²⁾ que observaram que os pacientes que apresentavam redução da MD possuíam uma maior sensação de dispneia após exercício submáximo.

Apesar de não ter sido encontrada uma correlação entre $AFVD$ e MD nos pacientes com DPOC, sabe-se que, com a progressão da doença, a capacidade de

Tabela 2. Relação entre a mobilidade diafragmática e variáveis estudadas no grupo DPOC.

Variáveis	p	r	r ² , %
IMC, kg/m ²	0,20	0,58	20
CVF, % do previsto	0,01	0,48	23
VEF_1 , % do previsto	0,003	0,56	32
VEF_1/CVF	0,002	0,58	34
CI , l	0,001	0,80	65
VVM , l/min	0,001	0,73	54
$PI_{máx}$, cmH ₂ O	0,003	0,56	32
$PE_{máx}$, cmH ₂ O	0,10	0,33	11
Escore mMRC	0,01	-0,48	18
Tempo ativo, min	0,82	-0,04	0,2
Número de passos	0,85	-0,04	0,2
Intensidade de movimento, m/s ²	0,26	0,23	5
Tempo passivo, min	0,62	0,10	1

IMC: índice de massa corpórea; CI : capacidade inspiratória; VVM : ventilação voluntária máxima; e mMRC: escala *modified Medical Research Council*;

exercitar-se diminui nesses pacientes.⁽³⁵⁾ Dessa forma, é gerado um círculo vicioso de aumento da dispneia ao realizar suas atividades, levando a inatividade, diminuição de condicionamento físico e maior número de comorbidades e internações.⁽³⁶⁾ Já é comprovado que a maioria dos pacientes com DPOC gasta mais tempo do seu dia sentado e deitado do que caminhando ou em pé quando comparado com indivíduos idosos saudáveis sedentários^(23,37); entretanto a relação entre a MD e a AFVD nesses pacientes ainda não foi encontrada.

É importante destacar que a avaliação da AFVD por meio de acelerômetros triaxiais reflete quanto o indivíduo é fisicamente ativo ou inativo no seu dia a dia.⁽³⁸⁾ No entanto, essa avaliação provavelmente depende de diversos fatores que vão além da avaliação da MD, o que poderia explicar a não correlação dessas variáveis. Além disso, a quantidade de pacientes participantes da amostra e o tempo de avaliação de apenas dois dias podem ter sido insuficientes para se observar essa relação.

Não encontramos relações entre a MD e o IMC. Kantarci et al.⁽³⁹⁾ observaram por análise de regressão múltipla que a circunferência abdominal parece ser mais significativa na avaliação da MD do que o IMC, o que sugere que, apesar de ele ser um bom indicador do estado nutricional, o IMC não retrata as diferenças individuais da composição corpórea, como a distribuição de gordura abdominal.

Encontramos uma relação entre a PImáx e a MD que pode ser explicada pela desvantagem mecânica em que essa musculatura se encontra devido ao aprisionamento aéreo, o que induz os músculos inspiratórios a trabalharem em uma posição encurtada,

dificultando o seu potencial de contração muscular.⁽³⁰⁾ Kodric et al.⁽⁴⁰⁾ mostraram que o treinamento muscular inspiratório em pacientes com disfunção diafragmática após cirurgia cardíaca foi capaz de melhorar a MD, demonstrando uma possível relação entre a melhora da PImáx e a MD.

Nossos resultados sugerem que MD é um parâmetro que pode fornecer informações sobre a mecânica respiratória de pacientes com DPOC e que apresenta relação com alguns parâmetros pulmonares (VEF₁, relação VEF₁/CVF, CVF, CI e VVM) e funcionais do paciente. Todavia, ainda nota-se a necessidade de estudos com um maior número de pacientes visando analisar a relação da MD sobre a AFVD.

Uma possível limitação do estudo foi que, na amostra estudada, não foi avaliado nenhum paciente no estágio I. No entanto, tal problema é comum na literatura, já que pacientes nesse estágio são normalmente assintomáticos e, conseqüentemente, não procuram auxílio médico. Sendo assim, não se podem extrapolar os resultados aqui obtidos para todos os graus de comprometimento da DPOC. Além disso, a postura adotada durante a avaliação da MD talvez possa influenciar o resultado obtido; portanto, sugere-se a comparação da MD na posição ortostática e em decúbito dorsal em estudos futuros.

Sumarizando, a MD está relacionada tanto com a obstrução das vias aéreas quanto com a hiperinsuflação pulmonar em pacientes com DPOC, assim como com a sua capacidade ventilatória e percepção de dispneia. A MD não demonstrou relações com a AFVD dos pacientes com DPOC.

REFERÊNCIAS

- Iwasawa T, Kagei S, Gotoh T, Yoshiike Y, Matsushita K, Kurihara H, et al. Magnetic resonance analysis of abnormal diaphragmatic motion in patients with emphysema. *Eur Respir J*. 2002;19(2):225-31. <https://doi.org/10.1183/09031936.02.00044602>
- Paulin E, Yamaguti WP, Chammas MC, Shibao S, Stelmach R, Cukier A, et al. Influence of diaphragmatic mobility on exercise tolerance and dyspnea in patients with COPD. *Respir Med*. 2007;101(10):2113-8. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2007.05.024>
- Dos Santos Yamaguti WP, Paulin E, Shibao S, Chammas MC, Salge JM, Ribeiro M, et al. Air trapping: The major factor limiting diaphragm mobility in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Respirology*. 2008;13(1):138-44. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2007.01194.x>
- Yamaguti WP, Claudino RC, Neto AP, Chammas MC, Gomes AC, Salge JM, et al. Diaphragmatic breathing training program improves abdominal motion during natural breathing in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Arch Physic Med Rehab*. 2012;93(4):571-7. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2011.11.026>
- Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. II Consenso Brasileiro sobre Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica - DPOC - 2004. *J Bras Pneumol*. 2004;30(Suppl 5):S1-S42.
- Watz H, Waschki B, Boehme C, Claussen M, Meyer T, Magnussen H. Extrapulmonary effects of chronic obstructive pulmonary disease on physical activity: a cross-sectional study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177(7):743-51. <https://doi.org/10.1164/rccm.200707-1011OC>
- Bossenbroek L, de Greef MH, Wempe JB, Krijnen WP, Ten Hacken NH. Daily physical activity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *COPD*. 2011;8(4):306-19. <https://doi.org/10.3109/15412555.2011.578601>
- Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(6):532-55. <https://doi.org/10.1164/rccm.200703-456SO>
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease [homepage on the Internet]. Bethesda: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. [cited 2016 Jan 10]. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD - 2015. Available from: <http://goldcopd.org/global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd-2015/>
- Skumlien S, Hagelund T, Bjørtuft O, Ryg MS. A field test of functional status as performance of activities of daily living in COPD patients. *Respir Med*. 2006;100(2):316-23. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2005.04.022>
- Davachi B, Lari SM, Attaran D, Tohidi M, Ghofraniha L, Amini M, et al. The relationship between diaphragmatic movements in sonographic assessment and disease severity in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *J Cardiothorac Med*. 2014;2(3):187-92.
- Yamaguti WP, Paulin E, Salge JM, Chammas MC, Cukier A, Carvalho CR. Diaphragmatic dysfunction and mortality in patients with COPD. *J Bras Pneumol*. 2009;35(12):1174-81. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132009001200003>
- Scott S, Fuld JP, Carter R, McEntegart M, MacFarlane NG. Diaphragm ultrasonography as an alternative to whole-body plethysmography in pulmonary function testing. *J Ultrasound Med*. 2006;25(2):225-32.
- Decramer M, Jiang TX, Demedts M. Effects of acute hyperinflation on chest wall mechanics in dogs. *J Appl Physiol* (1985). 1987;63(4):1493-8.
- Sinderby C, Spahija J, Beck J, Kaminski D, Yan S, Comtois N, et

- al. Diaphragm activation during exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163(7):1637-41. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.163.7.2007033>
16. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J.* 2005;26(2):319-38. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00034805>
 17. 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. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132007000400008>
 18. Souza RB. Pressões respiratórias estáticas máximas. In: Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes para testes de função pulmonar. *J Pneumol.* 2002;28(Suppl 3):S155-S165.
 19. Neder J, Andreoni S, Lerario M, Nery L. Reference values for lung function tests. II. Maximal respiratory pressures and voluntary ventilation. *Braz J Med Biol Res.* 1999;32(6):719-27. <https://doi.org/10.1590/S0100-879X1999000600007>
 20. Leal BCE. Validade e confiabilidade da fluoroscopia por radiografia digital: uma nova forma de avaliar a mobilidade diafrágica [dissertation]. Florianópolis: Universidade do Estado de Santa Catarina; 2014.
 21. Sattiel RV, Grams ST, Pedrini A, Paulin E. High reliability of measure of diaphragmatic mobility by radiographic method in healthy individuals. *Braz J Phys Ther.* 2013;17(2):128-36. <https://doi.org/10.1590/S1413-35552012005000076>
 22. Hajiro T, Nishimura K, Tsukino M, Ikeda A, Koyama H, Izumi T. Analysis of clinical methods used to evaluate dyspnea in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158(4):1185-9. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.158.4.9802091>
 23. Pitta F, Troosters T, Spruit MA, Probst VS, Decramer M, Gosselink R. Characteristics of physical activities in daily life in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171(9):972-7. <https://doi.org/10.1164/rccm.200407-855OC>
 24. Dancey C, Reidy J. Estatística sem matemática para psicologia: usando SPSS para Windows. 5th ed. Porto Alegre: Artmed; 2006.
 25. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a World Health Organization Consultation. Geneva: World Health Organization; 2000. p. 284-56.
 26. De Troyer A. Effect of hyperinflation on the diaphragm. *Eur Respir J.* 1997;10(3):708-13.
 27. Poole DC, Sexton WL, Farkas GA, Powers SK, Reid MB. Diaphragm structure and function in health and disease. *Med Sci Sports Exerc.* 1997;29(6):738-54. <https://doi.org/10.1097/00005768-199706000-00003>
 28. McKenzie DK, Butler JE, Gandevia SC. Respiratory muscle function and activation in chronic obstructive pulmonary disease. *J Appl Physiol* (1985). 2009;107(2):621-9. <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00163.2009>
 29. Unal O, Arslan H, Uzun K, Ozbay B, Sakarya ME. Evaluation of diaphragmatic movement with MR fluoroscopy in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Imaging.* 2000;24(6):347-50. [https://doi.org/10.1016/S0899-7071\(00\)00245-X](https://doi.org/10.1016/S0899-7071(00)00245-X)
 30. Reid WD, Samraï B. Respiratory muscle training for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Phys Ther.* 1995;75(11):996-1005.
 31. Kang HW, Kim TO, Lee BR, Yu JY, Chi SY, Ban HJ, et al. Influence of diaphragmatic mobility on hypercapnia in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Korean Med Sci.* 2011;26(9):1209-13. <https://doi.org/10.3346/jkms.2011.26.9.1209>
 32. Freitas CG, Pereira CA, Viegas CA. Inspiratory capacity, exercise limitation, markers of severity, and prognostic factors in chronic obstructive pulmonary disease. *J Bras Pneumol.* 2007;33(4):389-96. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132007000400007>
 33. Iwasawa T, Takahashi H, Ogura T, Asakura A, Gotoh T, Shibata H, et al. Influence of the distribution of emphysema on diaphragmatic motion in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Jpn J Radiol.* 2011;29(4):256-64. <https://doi.org/10.1007/s11604-010-0552-8>
 34. McConnell AK, Romer LM. Dyspnoea in health and obstructive pulmonary disease: the role of respiratory muscle function and training. *Sports Med.* 2004;34(2):117-32. <https://doi.org/10.2165/00007256-200434020-00005>
 35. Park SK, Meldrum CA, Larson JL. Subgroup analysis of symptoms and their effect on functioning, exercise capacity, and physical activity in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Heart Lung.* 2013;42(6):465-72. <https://doi.org/10.1016/j.hrtlng.2013.08.008>
 36. Esteban C, Quintana JM, Aburto M, Moraza J, Egorro M, Pérez-Izquierdo J, et al. Impact of changes in physical activity on health-related quality of life among patients with COPD. *Eur Respir J.* 2010;36(2):292-300. <https://doi.org/10.1183/09031936.00021409>
 37. Hernandez NA, Teixeira Dde C, Probst VS, Brunetto AF, Ramos EM, Pitta F. Profile of the level of physical activity in the daily lives of patients with COPD in Brazil. *J Bras Pneumol.* 2009;35(10):949-56.
 38. Brandes M, Rosenbaum D. Correlations between the step activity monitor and the DynaPort ADL-monitor. *Clin Biomech (Bristol, Avon).* 2004;19(1):91-4. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiomech.2003.08.001>
 39. Kantarci F, Mihmanli I, Demirel MK, Harmanci K, Akman C, Aydoğan F, et al. Normal diaphragmatic motion and the effects of body composition: determination with M-mode sonography. *J Ultrasound Med.* 2004;23(2):255-60.
 40. Kodric M, Trevisan R, Torregiani C, Cifaldi R, Longo C, Cantarutti F, et al. Inspiratory muscle training for diaphragm dysfunction after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;145(3):819-23. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2012.07.087>



Comprometimento da função pulmonar após tratamento para tuberculose: o resultado final da doença?

Mikhail Ivanovich Chushkin^{1,2}, Oleg Nikolayevich Ots¹

1. Research Institute of Phthiopulmonology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia.
2. Medical Center, Central Bank of Russian Federation, Moscow, Russia.

Recebido: 2 março 2016.

Aprovado: 15 agosto 2016.

Trabalho realizado no Laboratory of Pulmonary Physiology, Research Institute of Phthiopulmonology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia.

RESUMO

Objetivo: Avaliar a prevalência de alterações da função pulmonar e investigar os fatores que afetam a função pulmonar em pacientes tratados para tuberculose pulmonar.

Métodos: Um total de 214 pacientes consecutivos (132 homens e 82 mulheres; 20-82 anos de idade), tratados para tuberculose pulmonar e acompanhados em um dispensário local, foi submetido a espirometria e pletismografia pelo menos um ano após o tratamento. **Resultados:** O comprometimento pulmonar estava presente em 102 (47,7%) dos 214 pacientes avaliados. A alteração funcional mais comum foi o distúrbio ventilatório obstrutivo (observado em 34,6%). Dos 214 pacientes, 60 (28,0%) apresentaram função pulmonar reduzida (VEF, abaixo do limite inferior de normalidade). Os fatores de risco para função pulmonar reduzida foram tuberculose pulmonar com cultura positiva no passado, idade acima de 50 anos, recidiva de tuberculose e menor nível de escolaridade. **Conclusões:** Quase metade de todos os pacientes com tuberculose evoluiu com comprometimento da função pulmonar. Isso reforça a necessidade de testes de função pulmonar após o término do tratamento.

Descritores: Testes de função respiratória; Tuberculose pulmonar; Espirometria; Pneumopatias obstrutivas.

INTRODUÇÃO

Estima-se que aproximadamente um terço da população mundial esteja infectada de forma latente pelo *Mycobacterium tuberculosis*.⁽¹⁾ Em 2011, estima-se que houve 8,7 milhões de novos casos de tuberculose no mundo, equivalente a 125 casos por 100 mil habitantes.⁽¹⁾

Em pacientes infectados pelo *M. tuberculosis*, tratados ou não tratados, pode ocorrer uma variedade de sequelas e complicações pulmonares e extrapulmonares, categorizadas da seguinte forma: lesões parenquimatosas, que incluem tuberculoma, cavidades de paredes finas, cicatrizes e destruição pulmonar em estágio terminal; ou lesões das vias aéreas, que incluem bronquiectasias, estenoses traqueobrônquicas e broncolitíase.⁽²⁾ Alterações estruturais levam a padrões obstrutivos, restritivos ou mistos de comprometimento da função pulmonar. Estudos em pacientes com tuberculose pulmonar (TBP) demonstraram que 33,3-94,0% desses pacientes desenvolvem comprometimento da função pulmonar.⁽³⁾ Embora se desconheça quantos sobreviventes de TBP existam hoje, quando se consideram a incidência da tuberculose e o sucesso da terapia, o número de sobreviventes de TBP parece ser substancial e crescente.⁽⁴⁾ Existem poucos estudos sobre o tema do comprometimento da função pulmonar em sobreviventes de TBP, e a maioria desses estudos envolveu populações altamente selecionadas. Os pacientes dessas populações não representam totalmente as populações afetadas pela tuberculose.⁽⁴⁻⁸⁾ Pouco se sabe sobre a prevalência do padrão restritivo após a TBP.

Embora a avaliação da verdadeira restrição requeira a mensuração da CPT, os estudos citados acima utilizaram apenas a espirometria. A maioria desses estudos foi realizada em países onde a incidência de tuberculose é baixa; a prevalência e o tipo de comprometimento pulmonar podem diferir em países onde essa incidência é alta.

Os objetivos deste estudo foram avaliar a incidência e a extensão das alterações da função pulmonar em pacientes com tratamento anterior para TBP. Também foram estudados os fatores que afetam a função pulmonar nesses pacientes.

MÉTODOS

Este estudo foi realizado no Departamento de Fisiologia Pulmonar, Instituto de Pesquisas em Tisiologia e Pneumologia, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, em Moscou, Rússia. O estudo foi aprovado pelo Corpo de Revisão Ética da Associação de Universidades Médicas e Farmacêuticas. Todos os participantes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido, e foi assegurada a confidencialidade.

Na Rússia, o principal componente do sistema de controle da tuberculose é o dispensário regional, que presta serviços aos pacientes com doença ativa e aos considerados em risco de contrair ou desenvolver a doença. Os pacientes são acompanhados por algum tempo após o tratamento.⁽⁹⁾

Endereço para correspondência:

Mikhail Chushkin. Laboratory of Pulmonary Physiology, Research Institute for Phthiopulmonology, Sechenov First Moscow State Medical University, 4 bld Dostoevsky, 127994, Moscow, Russia.
Tel.: 7 915 485-76-50. E-mail: mchushkin@yandex.ru
Apoio financeiro: Nenhum.

No período 2003-2007, um total de 757 pacientes com TBP (entre 20 e 90 anos de idade) foi atendido e acompanhado no dispensário de tuberculose local. Todos os 757 pacientes foram posteriormente recrutados por telefone. Foram enviadas cartas caso o contato telefônico não fosse concretizado. Dos 757 pacientes elegíveis, 214 aceitaram participar do estudo.

De abril de 2005 a dezembro de 2013, os pacientes com tratamento anterior para TBP foram submetidos a testes de função pulmonar (TFP) no Departamento de Fisiologia Pulmonar. Todos os 214 pacientes haviam sido tratados com sucesso, e os TFP foram realizados pelo menos um ano após o final do tratamento. No momento dos TFP, nenhum dos pacientes apresentava sinais de TBP ativa.

Todos os pacientes participantes foram submetidos a espirometria e pletismografia, bem como preencheram um questionário referente a características demográficas, tabagismo, história médica e outros aspectos. Os TFP foram realizados por técnicos experientes, de acordo com as recomendações da *American Thoracic Society/European Respiratory Society*,^(10,11) com um espirômetro/pletismógrafo combinado (MasterScreen Body; Jaeger, Würzburg, Alemanha). Dos 214 pacientes, 69 tinham diagnóstico médico de doença pulmonar crônica. Todos os 214 pacientes eram residentes urbanos sem história pessoal de exposição à fumaça de biomassa.

Aqueles com história de uso intermitente de broncodilatadores receberam seu tratamento habitual 30 min antes do teste. Foram aplicadas as equações para espirometria e volumes pulmonares da *European Community for Coal and Steel*.⁽¹²⁾ Obstrução das vias aéreas foi definida como relação VEF_1/CV abaixo do limite inferior de normalidade (LIN) e CPT igual ou acima do LIN; padrão restritivo, como CPT abaixo do LIN e relação VEF_1/CV igual ou acima do LIN; padrão misto, como relação VEF_1/CV e CPT ambas abaixo do LIN⁽¹³⁾; e padrão inespecífico, como CPT igual ou acima do LIN, relação VEF_1/CV igual ou acima do LIN e VEF_1 ou CV abaixo do LIN.⁽¹⁴⁾ Definiu-se função pulmonar reduzida como VEF_1 abaixo do LIN.

Para as variáveis quantitativas, as diferenças entre os grupos foram avaliadas por meio do teste de Mann-Whitney ou Kruskal-Wallis. Para as variáveis categóricas, os grupos foram comparados por meio do teste do qui-quadrado. O valor preditivo da idade para a presença de comprometimento pulmonar foi avaliado pelo cálculo da área sob a curva ROC. Foi calculada a acurácia do melhor ponto de corte, definido como aquele com a maior soma de sensibilidade e especificidade. Utilizou-se a regressão logística para identificação dos fatores associados ao comprometimento da função pulmonar. Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

RESULTADOS

A Tabela 1 resume as principais características dos 214 indivíduos incluídos na análise. Havia 132

homens e 82 mulheres, com média de idade de 51,1 anos (variação: 20-82 anos). Dos 214 indivíduos, 105 anteriormente tinham apresentado cultura positiva e 90, cultura negativa. Para os 19 indivíduos restantes, os resultados da cultura eram desconhecidos.

Os resultados dos TFP foram normais em 112 (52,4%) dos 214 pacientes (Tabela 2). Comprometimento pulmonar foi identificado em 102 (47,7%) dos pacientes, sendo que o padrão foi obstrutivo em 74 (34,6%), restritivo em 18 (8,4%), misto em 8 (3,7%) e inespecífico em 2 (0,9%).

Dos 214 pacientes, 60 (28,0%) apresentaram VEF_1 abaixo do LIN. Utilizando os critérios da *American Thoracic Society/European Respiratory Society*,⁽¹³⁾ classificamos o grau de alteração como leve em 6 (2,8%), moderado em 34 (15,9%) e grave em 20 (9,3%), conforme detalhado na Tabela 2. Comprometimento pulmonar clinicamente significativo, definido como $VEF_1 < 60\%$ do previsto,⁽¹⁵⁾ foi identificado em 35 (14,5%) dos indivíduos, sendo atribuído a padrão obstrutivo em 22 (10,3%), a padrão restritivo em 5 (2,3%) e a

Tabela 1. Características dos pacientes da amostra do estudo (n = 214).

Característica	Valor	Varição
Sexo ^a		
Masculino	132 (61,7)	
Feminino	82 (38,3)	
Idade, anos ^b	51,1 (14,2)	20-82
< 40 ^a	46 (21,5)	
40-49	59 (27,6)	
50-59	49 (22,9)	
60-69	32 (15,0)	
≥ 70	28 (13,1)	
IMC, kg/m ^{2b}	23,9 (4,4)	14,8-41,5
Escolaridade ^{a,c}		
Ensino superior	66 (31,4)	
Apenas ensino médio	144 (68,6)	
Tabagismo ^a		
Fumante	112 (52,3)	
Ex-fumante	26 (12,2)	
Nunca fumou	76 (35,5)	
Função pulmonar ^b		
CVF, % do previsto	99,7 (21,4)	31-143
VEF_1 , % do previsto	87,1 (25,0)	23-139
Relação VEF_1/CV	70,3 (13,5)	28,7-97
PFE, % do previsto	81,9 (28,7)	21-151
FMEM, % do previsto	61,9 (33,3)	5,4-161
CPT, % do previsto	99,9 (17,8)	38-136
CRF, % do previsto	111,4 (27,9)	45-191
VR, % do previsto	103,9 (30,2)	34-253
CI, % do previsto	91,2 (24,2)	27-165
Relação VR/CPT	34,7 (10,0)	16-74

IMC: índice de massa corpórea; FMEM: fluxo médio expiratório máximo; CRF: capacidade residual funcional; e CI: capacidade inspiratória. ^aValores expressos em n (%). ^bValores expressos em média (dp). ^cO nível de escolaridade era desconhecido em 4 pacientes.

padrão misto em 8 (3,7%). Desses 35 pacientes, 13 não tinham diagnóstico de doença pulmonar crônica.

De acordo com a análise da curva ROC para função pulmonar reduzida, quando a idade de 50 anos foi escolhida como ponto de corte, a sensibilidade foi de 73,3% e a especificidade foi de 59,1%. A área sob a curva foi de 0,67 (IC95%: 0,59-0,76; $p = 0,002$).

Como se pode observar na Tabela 3, a prevalência de qualquer comprometimento pulmonar nos pacientes ≥ 50 anos de idade foi de 60,6% (variação: 56,3-63,3%, dependendo da faixa etária específica), comparada a 34,3% (variação: 7,1-42,4%, dependendo da faixa

etária específica) nos pacientes < 50 anos de idade ($p < 0,001$; teste do qui-quadrado). Nos pacientes ≥ 50 anos de idade, a prevalência de função pulmonar reduzida foi de 40,4% (variação: 37,5-42,9%, dependendo da faixa etária específica), enquanto a mesma foi de 15,2% (variação: 0,0-20,3%, dependendo da faixa etária específica) nos pacientes < 50 anos de idade, e a diferença entre os dois grupos foi estatisticamente significativa ($p < 0,001$; teste do qui-quadrado).

A Tabela 4 mostra os parâmetros de função pulmonar, estratificados por resultados de cultura, número de episódios de TBP e história de tabagismo. Os valores para

Tabela 2. Tipo e gravidade do comprometimento pulmonar em pacientes com tratamento anterior para tuberculose pulmonar.^a

Variável	(n = 214)
Tipo de comprometimento	
Normal	112 (52,4)
Padrão obstrutivo (relação $VEF_1/CV < LIN$ e $CPT \geq LIN$)	74 (34,6)
Padrão restritivo ($CPT < LIN$ e relação $VEF_1/CV \geq LIN$)	18 (8,4)
Padrão misto (CPT e relação $VEF_1/CV < LIN$)	8 (3,7)
Padrão inespecífico ($CPT \geq LIN$, relação $VEF_1/CV \geq LIN$ e VEF_1 ou $CVF < LIN$)	2 (0,9)
Função pulmonar reduzida ($VEF_1 < LIN$)	60 (28)
VEF_1	
$< 35\%$ do previsto	9 (4,2)
35-49% do previsto	11 (5,1)
50-59% do previsto	15 (7,0)
60-69% do previsto	19 (8,9)
$\geq 70\%$ do previsto e $< LIN$	6 (2,8)
$\geq LIN$	154 (72)

LIN: limite inferior de normalidade. ^aValores expressos em n (%).

Tabela 3. Relação entre idade e comprometimento pulmonar em pacientes com tratamento anterior para tuberculose pulmonar.^a

Idade, anos	Sexo	n	Qualquer comprometimento	Padrão de comprometimento ^{b,c}			Função pulmonar reduzida ^d
				Obstrutivo	Restritivo	Misto	
20-29	Masculino	7					
	Feminino	7	1 (7,1)	1 (7,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	Total	14					
30-39	Masculino	22					
	Feminino	10	10 (31,3)	6 (18,8)	2 (6,3)	1 (3,1)	4 (12,5)
	Total	32					
40-49	Masculino	39					
	Feminino	20	25 (42,4)	24 (40,7)	1 (1,7)	0 (0)	12 (20,3)
	Total	59					
50-59	Masculino	36					
	Feminino	13	31 (63,3)	21 (42,9)	7 (14,3)	3 (6,1)	21 (42,9)
	Total	49					
60-69	Masculino	18					
	Feminino	14	18 (56,3)	13 (40,6)	2 (6,25)	2 (6,3)	12 (37,5)
	Total	32					
≥ 70	Masculino	10					
	Feminino	18	17 (60,7)	9 (32,1)	6 (21,43)	2 (7,1)	11 (39,3)
	Total	28					

LIN: limite inferior de normalidade. ^aValores dados em n (%). ^bPadrão obstrutivo foi definido como relação $VEF_1/CV < LIN$ e $CPT \geq LIN$; padrão restritivo, como $CPT < LIN$ e relação $VEF_1/CV \geq LIN$; padrão misto, como relação $VEF_1/CV < LIN$ e $CPT < LIN$; e padrão inespecífico, como $CPT \geq LIN$, relação $VEF_1/CV \geq LIN$ e VEF_1 ou $CVF < LIN$. ^cDois pacientes apresentaram padrão inespecífico (dados não apresentados). ^dDefinido como $VEF_1 < LIN$.

CVF, VEF₁ e relação VEF₁/CV foram significativamente menores nos pacientes que anteriormente tinham apresentado TBP com cultura positiva do que nos que anteriormente tinham apresentado TBP com cultura negativa ($p < 0,05$ para todos; teste de Mann-Whitney). Havia 188 pacientes que tinham apresentado apenas um episódio de TBP e 26 que tinham apresentado dois ou mais episódios. Os valores para VEF₁ e relação VEF₁/CV foram significativamente menores nos pacientes que tinham apresentado dois ou mais episódios de TBP do que nos que tinham apresentado apenas um. Mais de 60% dos indivíduos avaliados em nosso estudo apresentavam história de tabagismo. A prevalência de obstrução das vias aéreas nos que fumaram alguma vez (fumantes e ex-fumantes, em conjunto) e nos que nunca fumaram foi, respectivamente, de 47,1% e 22,4% ($p < 0,001$; teste do qui-quadrado). A prevalência de função pulmonar reduzida nos que fumaram alguma vez e nos que nunca fumaram foi, respectivamente, de 31,2% e 22,4% ($p = 0,226$; teste do qui-quadrado). Nos fumantes, nos ex-fumantes e nos que nunca fumaram, a média do VEF₁ (em porcentagem do previsto) foi, respectivamente, de $87,0 \pm 22,7\%$, $80,0 \pm 27,5\%$ e $89,7 \pm 27,1\%$ ($p = 0,201$; teste de Kruskal-Wallis). Constatamos que o tabagismo não teve influência na prevalência de função pulmonar reduzida. Apenas a relação VEF₁/CV foi menor nos que fumaram alguma

vez do que nos que nunca fumaram (Tabela 4). Os fatores de risco para função pulmonar reduzida foram TBP com cultura positiva anteriormente, idade acima dos 50 anos, baixo nível de escolaridade e recidiva de tuberculose. A prevalência de função pulmonar reduzida foi menor nos pacientes com ensino superior do que nos com apenas o ensino médio (18,2% vs. 31,9%), sendo a diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$; teste do qui-quadrado). Constatamos que nem sexo nem tabagismo tiveram influência na prevalência de função pulmonar reduzida (Tabela 5).

DISCUSSÃO

Um estudo realizado nos Estados Unidos mostrou que 59% dos pacientes tratados para tuberculose posteriormente apresentaram alteração da função pulmonar.⁽⁴⁾ Nesse estudo, mais da metade dos pacientes tratados para TBP evoluiu com comprometimento significativo da função pulmonar. Esses dados sugerem que o comprometimento da função pulmonar após a TBP é uma importante causa de doença pulmonar crônica.⁽⁴⁾ Os autores desse estudo constataram que 44% dos pacientes desenvolveram comprometimento restritivo,⁽⁴⁾ em comparação aos 6,6% relatados para a população geral.⁽¹⁶⁾ Também constatamos que a prevalência de comprometimento restritivo foi maior entre os pacientes avaliados em nosso estudo do que na população geral.

Tabela 4. Análise condicional do comprometimento pulmonar após tratamento para tuberculose pulmonar.

Variável	Condição		p
	Resultado da cultura anterior ^a		
	Positivo (n = 105)	Negativo (n = 90)	
CVF, % do previsto ^b	96,7 (22,9)	106,0 (16,8)	0,006
VEF ₁ , % do previsto ^b	81,8 (24,9)	96,6 (22,0)	< 0,001
Relação VEF ₁ /CV ^b	67,9 (13,8)	73,6 (12,5)	0,002
CPT, % do previsto ^b	98,4 (19,4)	103,8 (12,7)	0,106
Qualquer comprometimento ^c	58 (55,2)	30 (33,3)	0,002
Função pulmonar reduzida ^c	39 (37,1)	13 (14,4)	0,004
	Número de episódios de tuberculose pulmonar		
	Dois ou mais (n = 26)	Um (n = 188)	
CVF, % do previsto ^b	90,6 ± 28,9	100,9 ± 20,0	0,140
VEF ₁ , % do previsto ^b	71,7 ± 27,9	89,2 ± 23,9	0,002
Relação VEF ₁ /CV ^b	63,3 ± 12,8	71,2 ± 13,4	0,003
CPT, % do previsto ^b	92,3 ± 25,6	100,9 ± 16,2	0,12
Qualquer comprometimento ^c	20 (76,9)	82 (43,6)	0,001
Função pulmonar reduzida ^c	15 (57,7)	45 (23,9)	< 0,001
	Tabagismo		
	Alguma vez (n = 138)	Nunca (n = 76)	
CVF, % do previsto ^b	100,2 ± 20,6	98,7 ± 23,0	0,979
VEF ₁ , % do previsto ^b	85,6 ± 23,7	89,7 ± 27,1	0,151
Relação VEF ₁ /CV ^b	67,9 ± 13,3	74,6 ± 12,9	< 0,001
CPT, % do previsto ^b	102,0 ± 16,0	96,0 ± 20,2	0,072
Qualquer comprometimento ^c	74 (53,6)	28 (36,8)	0,019
Função pulmonar reduzida ^{c,d}	43 (31,2)	17 (22,4)	0,171

^aDeterminado para apenas 195 dos 214 pacientes da amostra. ^bValores expressos em média (dp). ^cValores expressos em n (%). ^dDefinido como VEF₁ < LIN.

Tabela 5. Fatores de risco para função pulmonar reduzida em pacientes com tratamento anterior para tuberculose pulmonar.^a

Fator de risco	OR	IC95%	p
Recidiva de tuberculose: sim vs. não.	4,33	1,86-10,11	< 0,001
Idade: < 50 anos vs. ≥ 50 anos	3,77	1,95-7,25	< 0,001
Cultura positiva no passado ^b : sim vs. não	3,5	1,72-7,11	< 0,001
Escolaridade: apenas ensino médio vs. ensino superior	2,11	1,03-4,33	0,04
Tabagismo: alguma vez vs. nunca	1,57	0,82-3,0	0,17
Sexo: masculino vs. feminino	1,49	0,79-2,81	0,21

^aDefinido como VEF₁ abaixo do limite inferior de normalidade. ^bResultados determinados para apenas 195 dos 214 pacientes da amostra.

No presente estudo, aproximadamente metade de todos os pacientes com TBP atendidos no dispensário de tuberculose local apresentava comprometimento da função pulmonar, uma prevalência muito maior do que a observada na população geral. Além dos fatores de risco para função pulmonar reduzida identificados no presente estudo — TBP com cultura positiva anteriormente, idade acima dos 50 anos, baixo nível de escolaridade e recidiva de tuberculose — potenciais fatores de risco para comprometimento da função pulmonar em pacientes com tratamento anterior para TBP incluem doença extensa antes do tratamento, duração prolongada do tratamento e pouca melhora radiográfica após o tratamento.⁽¹⁷⁾

Pode-se presumir que a recidiva de TBP é um importante fator de risco para o comprometimento pulmonar e que pacientes com fatores de risco para recidiva necessitam de acompanhamento próximo e tratamento adequado para prevenir futuros episódios de TBP. Hnizdo et al.⁽⁵⁾ mostraram que a redução média do VEF₁ foi de 180 ml nos pacientes que haviam tido apenas um episódio de TBP, de 362 ml nos que haviam tido dois episódios e de 462 ml nos que haviam tido três episódios.

A prevalência de função pulmonar reduzida foi significativamente menor nos pacientes com ensino superior do que nos com apenas o ensino médio; 18,2% e 31,9%, respectivamente ($p < 0,05$; teste do qui-quadrado). Em regra, pacientes com ensino superior apresentam melhor nível socioeconômico, melhor nutrição, menos risco ocupacional e uma atitude mais consciente em relação ao tratamento do que os sem ensino superior.⁽¹⁸⁾ Relatou-se que a magnitude do efeito do nível socioeconômico é de 200-300 ml do VEF₁.⁽¹⁸⁾

Embora o tabagismo tenha sido estabelecido como um importante fator de risco para DPOC, estima-se que 25-45% dos pacientes com DPOC nunca fumaram, e evidências emergentes sugerem que outros fatores de risco são importantes.⁽¹⁸⁾ Uma meta-análise recente mostrou que o tabagismo é um fator de risco para tuberculose. No entanto, não está claro se o tabagismo pode aumentar o risco de mortalidade em indivíduos que já apresentam tuberculose ativa.⁽¹⁹⁾ O impacto do tabagismo no comprometimento pulmonar em pacientes que foram tratados para TBP também é desconhecido. Estudos anteriores produziram resultados inconsistentes.^(4,6,8,17) Em nosso estudo, apesar do fato

de que a prevalência de obstrução foi significativamente maior nos que fumaram alguma vez do que nos que nunca fumaram, constatamos que o tabagismo não teve influência na prevalência de função pulmonar reduzida. A explicação para esse achado permanece incerta. Chung et al.⁽¹⁷⁾ constataram que a história de TBP foi um determinante mais forte de comprometimento da função pulmonar do que o tabagismo. Esses autores também sugeriram que a inflamação pulmonar pós-tuberculose pode mascarar o declínio da função pulmonar relacionado ao tabagismo.⁽¹⁷⁾

A prevalência global de comprometimento pulmonar é muito maior em pacientes tratados para TBP do que na população geral. Em nossa amostra de pacientes, o comprometimento obstrutivo foi o padrão mais comum, seguido pelo comprometimento restritivo, o misto e o inespecífico. Esses resultados estão de acordo com os de outros estudos na literatura,⁽⁴⁾ sugerindo que o comprometimento pulmonar após a tuberculose poderia ser uma causa subestimada de doença pulmonar crônica, especialmente em países onde a carga de tuberculose é alta. Demonstrou-se que a redução do VEF₁ é um preditor independente de mortalidade por todas as causas e de mortalidade relacionada a doenças respiratórias.⁽²⁰⁾

Inghammar et al.⁽²¹⁾ mostraram que o comprometimento da função pulmonar associou-se ao aumento do risco de tuberculose ativa. No entanto, se a diminuição da função pulmonar é um fator de risco para o desenvolvimento de tuberculose, também é possível que o comprometimento pulmonar seja um fator de risco para sua recidiva. Mais estudos são necessários para determinar se o comprometimento da função pulmonar pode ser visto como um fator de risco e para conceber medidas específicas para a prevenção da recidiva de tuberculose.

A presença de sintomas não é um indicador sensível e específico de limitação das vias aéreas, e a utilização de um questionário de sintomas parece ser um meio ineficaz de se identificar o comprometimento pulmonar.⁽²²⁾ No entanto, as evidências sugerem que os TFP não são utilizados de forma consistente. Mesmo em países desenvolvidos, menos da metade de todos os pacientes com diagnóstico recente de doenças pulmonares crônicas é submetida a TFP perto do momento do diagnóstico.⁽²³⁾ A utilização de um medidor de pico de fluxo expiratório mecânico ou de um espirômetro de

bolso como ferramenta de rastreamento pode reduzir o número de TFP diagnósticos necessários.⁽²⁴⁾ Embora não tenha sido estabelecido que os TFP possam prevenir recidivas, a utilização dos mesmos pode provavelmente ajudar a selecionar o grupo de pacientes com maior risco de recidiva que necessitam de maior tempo de acompanhamento e medidas de prevenção. Isso sustenta a ideia de que os pacientes com tratamento anterior para TBP devem ser submetidos a TFP. No entanto, os TFP ainda não estão incluídos nas diretrizes para o tratamento da tuberculose.⁽²⁵⁾ Supomos que a utilização do $VEF_1 < 80\%$ do previsto (em vez do VEF_1 abaixo do LIN) como ponto de corte serviria como estratégia razoável para pacientes em acompanhamento, por sua simplicidade e facilidade de utilização.

Este estudo tem algumas limitações. Pouquíssimos pacientes receberam broncodilatadores, e é possível que o broncoespasmo contribua para o comprometimento pulmonar. Além disso, o estudo foi realizado em um único centro, enquanto um estudo multicêntrico poderia ter produzido resultados mais robustos. Ademais, em

razão da falta de dados pertinentes, não examinamos a influência da história de cavitação no comprometimento pulmonar. O tratamento da tuberculose é muito menos eficaz em pacientes com doença cavitária do que nos com doença não cavitária ou com TBP com cultura positiva, e a influência negativa da doença cavitária na função pulmonar poderia, portanto, ser bastante significativa.⁽²⁶⁾

Em conclusão, constatamos que a história de TBP foi um fator de risco para o comprometimento pulmonar. A erradicação das bactérias não significa necessariamente o fim da doença. Após o tratamento da tuberculose, mais de 40% dos pacientes podem evoluir com comprometimento pulmonar, principalmente distúrbios obstrutivos. Isso reforça a necessidade de TFP em pacientes que foram tratados para TBP.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a Tatyana Radina, Vera Plotnikova e Liubov Yashina a ajuda na preparação do manuscrito.

REFERÊNCIAS

- Glaziou P, Falzon D, Floyd K, Raviglione M. Global epidemiology of tuberculosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2013;34(1):3-16. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1333467>
- Kim HY, Song KS, Goo JM, Lee JS, Lee KS, Lim TH. Thoracic sequelae and complications of tuberculosis. *Radiographics*. 2001; 21(4):839-58; discussion 859-60. <https://doi.org/10.1148/radiographics.21.4.g01j06839>
- Stepanian IE. Bronchial impotence in patients with pulmonary tuberculosis [Article in Russian]. *Tuberk Biolezn Legkih*. 2013;4(1): 6-11.
- Pasipanodya JG, Miller TL, Vecino M, Munguia G, Garmon R, Bae S, et al. Pulmonary impairment after tuberculosis. *Chest*. 2007;131(6): 1817-24. <https://doi.org/10.1378/chest.06-2949>
- 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. <https://doi.org/10.1136/thorax.55.1.32>
- 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. <https://doi.org/10.3346/jkms.2011.26.2.268>
- 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. <https://doi.org/10.1183/09031936.00083507>
- Willcox PA, Ferguson AD. Chronic obstructive airways disease following treated pulmonary tuberculosis. *Respir Med*. 1989;83(3):195-8. [https://doi.org/10.1016/S0954-6111\(89\)80031-9](https://doi.org/10.1016/S0954-6111(89)80031-9)
- Perelman MI. Tuberculosis in Russia. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2000;4(12):1097-103.
- Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. ATS/ERS Task Force. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005;26(2):319-38. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00034805>
- Wanger J, Clausen JL, Coates A, Pedersen OF, Brusasco V, Burgos, et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur Respir J* 2005; 26: 511-522. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00035005>
- Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC. Lung volumes and forced ventilatory flows. Work Group on Standardization of Respiratory Function Tests. European Community for Coal and Steel. Official position of the European Respiratory Society [Article in French]. *Rev Mal Respir*. 1994;11 Suppl 3:5-40.
- 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. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00035205>
- Iyer VN, Schroeder DR, Parker KO, Hyatt RE, Scanlon PD. The nonspecific pulmonary function test: longitudinal follow-up and outcomes. *Chest*. 2011;139(4): 878-86. <https://doi.org/10.1378/chest.10-0804>
- Qaseem A, Wilt TJ, Weinberger SE, Hanania NA, Criner G, van der Molen T, et al. Diagnosis and management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a clinical practice guideline update from the American College of Physicians, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, and European Respiratory Society. *Ann Intern Med*. 2011;155(3):179-91. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-155-3-201108020-00008>
- 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. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2003.01211.x>
- 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. <https://doi.org/10.1590/S1807-59322011000400005>
- Salvi SS, Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. *Lancet*. 2009;374(9691):733-43. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61303-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61303-9)
- Bates MN, Khalakdina A, Pai M, Chang L, Lessa F, Smith KR. Risk of tuberculosis from exposure to tobacco smoke: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2007;167(4):335-42. <https://doi.org/10.1001/archinte.167.4.335>
- Young RP, Hopkins R, Eaton TE. Forced expiratory volume in one second: not just a lung function test but a marker of premature death from all causes. *Eur Respir J*. 2007;30(4):616-22. <https://doi.org/10.1183/09031936.00021707>
- Inghammar M, Löfdahl CG, Winqvist N, Ljungberg B, Egesten A, Engström G. Impaired pulmonary function and the risk of tuberculosis: a population-based cohort study. *Eur Respir J*. 2011;37(5):1285-7. <https://doi.org/10.1183/09031936.00091110>
- Buffels J, Degryse J, Heyrman J, Decramer M; DIDASCO Study. Office spirometry significantly improves early detection of COPD in general practice: the DIDASCO Study. *Chest*. 2004;125(4):1394-9. <https://doi.org/10.1378/chest.125.4.1394>
- Lee TA, Bartle B, Weiss KB. Spirometry use in clinical practice following diagnosis of COPD. *Chest*. 2006;129(6):1509-15. <https://doi.org/10.1378/chest.129.6.1509>
- Nelson SB, LaVange LM, Nie Y, Walsh JW, Enright PL, Martinez FJ, et al. Questionnaires and pocket spirometers provide an alternative approach for COPD screening in the general population. *Chest*. 2012;142(2):358-66. <https://doi.org/10.1378/chest.11-1474>
- Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, Daley CL, Etkind SC, Friedman LN, et al. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(4):603-62. <https://doi.org/10.1164/rccm.167.4.603>
- Long R, Maycher B, Dhar A, Manfreda J, Hershfield E, Anthonisen N. Pulmonary tuberculosis treated with directly observed therapy: serial changes in lung structure and function. *Chest*. 1998;113(4):933-43. <https://doi.org/10.1378/chest.113.4.933>



Fenótipos de asma em crianças e adolescentes de baixa renda: análise de agrupamentos

Anna Lucia Barros Cabral¹, Andrey Wirgues Sousa^{1,2},
Felipe Augusto Rodrigues Mendes², Celso Ricardo Fernandes de Carvalho²

1. Hospital Infantil Darcy Vargas, São Paulo (SP) Brasil.
2. Departamento de Fisioterapia, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Recebido: 5 fevereiro 2016.

Aprovado: 7 julho 2016.

Trabalho realizado no Hospital Infantil Darcy Vargas, São Paulo (SP) Brasil.

RESUMO

Objetivo: Estudos que caracterizam fenótipos de asma predominantemente incluem adultos ou foram realizados em crianças e adolescentes de países desenvolvidos; portanto, sua aplicabilidade em outras populações, tais como as de países em desenvolvimento, permanece indeterminada. Nosso objetivo foi determinar como crianças e adolescentes asmáticas de baixa renda no Brasil são distribuídos através de uma análise de clusters. **Métodos:** Foram incluídos 306 crianças e adolescentes (6-18 anos de idade) com diagnóstico clínico de asma e sob tratamento médico por pelo menos um ano de acompanhamento. No momento da inclusão, todos os pacientes estavam clinicamente estáveis. Vinte variáveis comumente determinadas na prática clínica e consideradas importantes na definição dos fenótipos de asma foram selecionadas para a análise de clusters. As variáveis com alta multicolinearidade foram excluídas. Uma análise de clusters foi realizada utilizando-se um teste aglomerativo em duas etapas e *log-likelihood distance measure*. **Resultados:** Três clusters foram definidos para nossa população. O cluster 1 (n = 94) incluiu indivíduos com função pulmonar normal, inflamação eosinofílica leve, poucas exacerbações, início mais tardio da asma e atopia leve. O cluster 2 (n = 87) incluiu pacientes com função pulmonar normal, número moderado de exacerbações, início precoce da asma, inflamação eosinofílica mais grave e atopia moderada. O cluster 3 (n = 108) incluiu pacientes com função pulmonar ruim, exacerbações frequentes, inflamação eosinofílica e atopia graves. **Conclusões:** A asma foi caracterizada por presença de atopia, número de exacerbações e função pulmonar em crianças e adolescentes de baixa renda no Brasil. As muitas semelhanças entre esta e outras análises de clusters de fenótipos indicam que essa abordagem apresenta boa generalização.

Descritores: Asma/classificação; Asma/etiologia; Criança; Adolescente.

INTRODUÇÃO

A asma é uma síndrome de sintomas respiratórios recorrentes desencadeados por diversos fatores, tais como infecções respiratórias virais, alérgenos ambientais, poluição e mudanças climáticas. É caracterizada por inflamação crônica das vias aéreas e limitação variável do fluxo aéreo expiratório.⁽¹⁾ A asma não é uma única doença; ao contrário, compreende uma síndrome com fenótipos complexos. Vários estudos anteriores tentaram subclassificar a asma de acordo com os sintomas, função das vias aéreas, presença de atopia e tipo de inflamação das vias aéreas. Numerosos fenótipos de asma foram descritos por meio de técnicas computacionais, tais como o agrupamento (*clustering*); no entanto, esses estudos incluíram predominantemente adultos,⁽²⁻⁴⁾ e os resultados sugeriram haver uma fraca correlação entre processos patológicos e a resposta ao tratamento.⁽¹⁾

Poucos estudos concentraram-se na asma infantil.⁽⁵⁻⁸⁾ Fitzpatrick et al.⁽⁶⁾ descreveram quatro agrupamentos

(*clusters*) em um grupo de 161 crianças e adolescentes principalmente com asma grave; os agrupamentos obtidos foram diferentes dos obtidos em adultos em virtude da diferenciação por idade de início da asma, função pulmonar, presença de atopia, limitação do fluxo aéreo e comorbidade. Howrylak et al.⁽⁷⁾ descreveram cinco agrupamentos em um grupo de 1.041 crianças com asma leve a moderada, diferenciadas pela carga atópica, função pulmonar e história de exacerbação. Just et al.⁽⁸⁾ investigaram somente crianças com asma alérgica e descreveram três agrupamentos de acordo com a sensibilização e a presença de exacerbação grave.

Segundo o relatório estratégico de 2014 da *Global Initiative for Asthma* (GINA),⁽⁹⁾ a gravidade da asma pode ser classificada em cinco níveis, e os fatores-chave para determinar a gravidade da asma são a magnitude dos sintomas, a função pulmonar e a dose de corticosteroides inalatórios (CI) para manter o controle da asma. No entanto, essa classificação não reflete as características

Endereço para correspondência:

Anna Lucia Barros Cabral. Departamento de Fisioterapia, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, Avenida Dr. Arnaldo, 455, sala 1210, CEP 01246-903, São Paulo, SP, Brasil.

Tel.: 55 11 3066-7317. Fax: 55 11 3085-0992 ou 55 11 3091-7462. E-mail: annacabral17@gmail.com

Apoio financeiro: Este estudo recebeu apoio financeiro da Novartis S.A. e do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq; Processo n.

311443/2014-1). A Novartis não desempenhou nenhum papel na concepção do estudo, nos métodos, no gerenciamento de dados, na análise ou na decisão de publicar o estudo.

heterogêneas da asma infantil, o que pode resultar em tratamentos subótimos, aumento dos riscos de hospitalização e perda da função pulmonar. Por exemplo, muitas crianças e adolescentes com asma grave têm função pulmonar normal durante os dias sem sintomas, pois o VEF_1 não se correlaciona bem com os sintomas; além disso, prevê-se que valores de VEF_1 inferiores a 80% tenham baixa sensibilidade para distinguir os diferentes níveis de gravidade da asma em crianças.⁽¹⁰⁻¹²⁾ A frequência e a intensidade dos sintomas da asma variam ao longo do tempo, e os sintomas são desencadeados por diversos estímulos, tais como infecções virais e alérgenos. Ainda não são bem compreendidos os motivos pelos quais algumas crianças apresentam apenas sintomas esporádicos que melhoram com o uso de broncodilatadores de curta duração e outras apresentam, além de sintomas diários que exigem altas doses de CI, inflamação contínua das vias aéreas.

A avaliação precisa da asma é essencial para evitar prejuízo e futuros riscos de exacerbação, bem como para orientar o tratamento apropriado da doença.⁽¹⁾ A identificação de fenótipos de asma não propicia uma abordagem melhor do tratamento da asma, não melhora o controle, não evita efeitos adversos e não diminui o risco de desfechos graves da asma, tais como exacerbações e perda da função pulmonar.⁽¹³⁾ Estudos adicionais são, portanto, importantes para que se estabeleça a real utilidade clínica da classificação de fenótipos. Além disso, os fenótipos de asma previamente descritos⁽⁶⁻⁸⁾ foram investigados em países desenvolvidos, e sua aplicabilidade em outras populações de crianças e adolescentes com asma ainda não foi estabelecida.

O objetivo do presente estudo foi determinar a distribuição de crianças de baixa renda com asma no Brasil por meio de análise de agrupamentos.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo retrospectivo com 306 crianças e adolescentes de 6 a 18 anos de idade que haviam recebido diagnóstico clínico de asma e que foram pacientes ambulatoriais da Unidade Básica de Saúde de Pinheiros ou do Hospital Infantil Darcy Vargas — ambos os quais fazem parte do sistema público de saúde e estão na cidade de São Paulo (SP) — durante pelo menos um ano de acompanhamento, entre setembro de 2010 e dezembro de 2014. Foram considerados aptos para participar do estudo crianças e adolescentes de 6 a 18 anos, não fumantes e representativos do centro de saúde da comunidade. No momento da inclusão no estudo, os participantes estavam clinicamente estáveis, sem sinais de exacerbação da asma (30 dias sem mudanças no tocante aos sintomas e ao uso de medicamentos). A gravidade da asma foi classificada de acordo com o relatório revisado da GINA, de 2014,⁽⁹⁾ e os fenótipos da asma foram baseados em dados clínicos extraídos do prontuário médico dos pacientes. O estudo foi aprovado pelo Comitê de

Ética em Pesquisa do Hospital Infantil Darcy Vargas (Protocolo n. 1.540.338). Como o presente estudo foi retrospectivo, os autores assinaram um termo de confidencialidade que eliminou a necessidade de assinatura de um termo de consentimento livre e esclarecido por parte dos pacientes.

Seleção de variáveis para análise

As variáveis selecionadas para a análise de agrupamentos foram consideradas importantes para definir o fenótipo da doença e são comumente medidas na prática clínica.⁽³⁻⁵⁾ As variáveis com alta multicolinearidade ou semelhantes em mais de 95% dos pacientes não foram incluídas na análise de agrupamentos. Vinte variáveis foram incluídas na análise de agrupamentos: gênero (masculino ou feminino); obesidade [índice de massa corporal (IMC) ≥ 30 kg/m²]; cor da pele (branca, parda ou negra); gravidade da asma baseada nas etapas do tratamento prescrito (de 1 a 5)⁽⁹⁾; idade de início da asma (≤ 2 anos, 3-6 anos ou ≥ 7 anos); desencadeadores da asma (infecção do trato respiratório superior, exercício ou múltiplos desencadeadores); eosinófilos no sangue (valores absolutos e níveis de eosinófilos no sangue $> 5\%$); hospitalizações prévias por causa da asma (nenhuma, 1-3 ou ≥ 4); tendência a exacerbação — mais de 3 exacerbações no ano anterior — (sim ou não); história de internação na UTI (sim ou não); dosagem de IgE sérica específica (por meio de ImmunoCAP Specific IgE; Phadia, Uppsala, Suécia) — identificação de atopia à maioria dos alérgenos comuns — (nenhum, ácaros ou múltiplos alérgenos); refluxo gastroesofágico (sim ou não); infecção dos seios paranasais (sim ou não); VEF_1 basal (% do previsto); relação VEF_1/CVF ; VEF_1 lábil, cuja definição foi uma variação $> 20\%$ no VEF_1 pré-broncodilatador entre uma visita e outra no ano anterior (sim ou não); presença de obstrução fixa das vias aéreas — persistência da obstrução das vias aéreas após a administração de broncodilatador ou relação VEF_1/CVF abaixo do limite inferior da normalidade⁽¹⁴⁾ não obstante o uso de altas doses de CI e 7 dias de tratamento com prednisona — (sim ou não); melhor resposta ao broncodilatador no ano anterior.

Os critérios espirométricos estiveram em conformidade com Pellegrino et al.,⁽¹⁵⁾ e os testes foram realizados com um espirômetro Koko® (PDS Instrumentation Inc., Louisville, CO, EUA). Os testes de reversibilidade com broncodilatador foram realizados com 400 μ g de salbutamol. Os valores preditivos estiveram em conformidade com os propostos por Quanjer et al.⁽¹⁴⁾ A obstrução fixa das vias aéreas foi definida pelo limite inferior da normalidade, o qual foi baseado na proporção de indivíduos nos grupos cujos resultados ficaram abaixo do quinto percentil, em conformidade com os valores de referência multiétnicos propostos por Quanjer et al.⁽¹⁴⁾

Análise estatística

Uma metodologia uniforme de análise de agrupamentos foi empregada por meio de um teste aglomerativo

em duas etapas e *log-likelihood distance measure*. O menor critério Bayesiano de informação de Schwarz foi usado para determinar o número de agrupamentos. Essa técnica analítica identifica subgrupos de uma amostra de acordo com suas semelhanças, o que subsequentemente permite a determinação das variáveis que discriminam melhor os subgrupos do grupo a priori.⁽³⁾ Para analisar as diferenças entre os agrupamentos, ANOVA de uma via e testes do qui-quadrado foram usados para variáveis paramétricas contínuas e categóricas, respectivamente. Foi realizada uma análise discriminante do tipo *forward stepwise* com o lambda de Wilks e a função discriminante linear de Fisher. A análise discriminante foi usada para identificar fatores que independentemente discriminam grupos pré-especificados e determinaram se os indivíduos atribuídos a um grupo eram diferentes dos indivíduos atribuídos a outro grupo. A variável dependente foi a classificação em agrupamentos; as variáveis independentes foram as mesmas 20 variáveis usadas na análise de agrupamentos. Uma segunda análise discriminante foi realizada com a gravidade da asma baseada nas etapas do tratamento prescrito (de 1 a 5) — a variável dependente — e as 20 variáveis incluídas na análise inicial — as variáveis independentes. O presente

estudo incluiu 15 indivíduos por variável, número três vezes maior que o mínimo recomendado para a análise discriminante (cinco indivíduos por variável).⁽¹⁶⁾ O nível de significância estatística adotado foi de 5% para todos os testes. O programa IBM SPSS Statistics, versão 19.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, EUA), foi usado para as análises estatísticas.

RESULTADOS

Estavam disponíveis para a análise de agrupamentos os dados clínicos referentes às 306 crianças e adolescentes com asma que foram incluídas no presente estudo. Dezessete indivíduos foram excluídos em virtude de dados incompletos. As características basais dos 289 indivíduos restantes são apresentadas na Tabela 1. Na amostra estudada, 177 indivíduos (61%) eram do gênero masculino, a média de idade foi de 12 anos, e a grande maioria apresentava asma atópica (92%). A idade de início da asma na maioria dos indivíduos foi < 2 anos (68%); além disso, a maioria era branca (66%). Rinite e eczema tóxico foram detectados em 281 (97%) e 13 (5%) dos pacientes, respectivamente. A amostra foi representativa das crianças e adolescentes da comunidade que frequentam as unidades públicas de saúde. Quanto à gravidade da asma, 107

Tabela 1. Características basais das crianças e adolescentes com asma de acordo com a gravidade da asma.^a

Característica	Gravidade da asma			Total	p
	Leve (etapas 1 e 2 do tratamento)	Moderada (etapa 3 do tratamento)	Grave (etapas 4 e 5 do tratamento)		
Número de pacientes	100	84	105	289	
Dados antropométricos					
Gênero masculino	60 (60)	44 (52)	73 (70)	177 (61)	0,05
Idade, anos	12 ± 3	13 ± 4	12 ± 3	12 ± 3	0,44
IMC, kg/m ²	19,9 ± 4,1	20,2 ± 4,2	19,8 ± 4,2	19,9 ± 4,2	0,81
Obesidade	13 (13)	10 (12)	9 (9)	32 (11)	0,57
Cor da pele					
Branca	66 (66)	57 (68)	66 (63)	190 (66)	0,93
Parda	30 (30)	25 (30)	35 (33)	90 (31)	
Negra	4 (4)	2 (2)	4 (4)	10 (3)	
Idade de início da asma, anos					
≤ 2	67 (67)	59 (70)	72 (69)	199 (69)	0,18
3-6	21 (21)	17 (20)	21 (20)	59 (20)	
≥ 7	12 (12)	8 (9)	12 (11)	32 (11)	
Atopia	89 (89)	76 (89)	100 (95)	265 (92)	0,41
Função pulmonar					
VEF ₁ , % do previsto	100,2 ± 12,0	97,5 ± 11,6	94,5 ± 13,1	97,2 ± 12,3	0,32
VEF ₁ /CVF	0,88 ± 0,06	0,85 ± 0,08	0,85 ± 0,09	0,86 ± 0,08	0,03
Obstrução fixa das vias aéreas	8 (8)	12 (14)	18 (17)	38 (13)	0,14
Resposta ao broncodilatador	17,5 ± 9,3	20,1 ± 11,4	22,9 ± 16,6	20,2 ± 13,1	0,01
Hospitalização por asma no ano anterior					
Nenhuma	56 (56)	48 (57)	57 (45)	151 (52)	0,31
1-3	24 (24)	21 (25)	28 (27)	73 (25)	
≥ 4	20 (20)	15 (18)	30 (27)	66 (23)	
Tendência a exacerbação	36 (36)	40 (48)	43 (41)	119 (41)	0,28
Internação na UTI	7 (7)	6 (7)	13 (12)	26 (9)	0,31

IMC: índice de massa corporal. ^aValores expressos em forma de n (%) ou média ± dp.

indivíduos (35%) tinham asma leve (etapas 1 e 2 do tratamento), 88 (29%) tinham asma moderada (etapa 3) e 110 (36%) tinham asma grave (etapas 4 e 5). As médias dos resultados dos testes de função pulmonar foram normais; o VEF_1 em % do previsto foi de $97,2 \pm 12,3\%$, e a relação VEF_1/CVF foi de $0,86 \pm 0,08$.

Caracterização fenotípica dos agrupamentos de asma

A Tabela 2 mostra a distribuição dos pacientes e as variáveis estudadas nos agrupamentos. O cluster 1 (testes de função pulmonar normais, inflamação eosinofílica leve, baixa tendência a exacerbação, início mais tardio da asma e atopia leve) incluiu 94 (33%) dos indivíduos; a distribuição por gênero foi semelhante (53%), e a maioria tinha asma leve (64% nas etapas 1 ou 2 do tratamento) e inflamação eosinofílica leve (níveis de eosinófilos no sangue $> 5\%$ em 37% dos indivíduos). O cluster 1 apresentou a menor tendência a exacerbação: 66% não haviam sido hospitalizados por causa da asma no ano anterior, 30% tinham tendência a exacerbação, e 5% tinham história de internação na UTI. A atopia foi menos comum nos indivíduos do cluster 1 do que nos indivíduos dos demais agrupamentos (testes negativos para IgE sérica específica em 16% e média de IgE total = $721,1 \pm 682,3$ UI/ml). A função pulmonar caracterizou-se pelos maiores valores de VEF_1 pré e pós-broncodilatador (em % do previsto) e da relação VEF_1/CVF . A resposta lábil ao broncodilatador (média do $VEF_1 = 16,5 \pm 9,5\%$ do previsto) e a obstrução fixa das vias aéreas foram as menores observadas nos agrupamentos, ao passo que a idade de início da asma foi a maior (≥ 7 anos de idade em 19%).

O cluster 2 (testes de função pulmonar normais, inflamação eosinofílica grave, atopia grave, alta tendência a exacerbação e início precoce da asma) compreendeu o menor número de indivíduos ($n = 87$; 30%). Foi composto principalmente por indivíduos do gênero masculino (56%) com asma moderada (etapa 3 do tratamento; 47%), aumento da inflamação eosinofílica no sangue (níveis de eosinófilos no sangue $> 5\%$ em 98%) e aumento da IgE (média = $1.361,6 \pm 1.137,8$ UI/ml). O teste de IgE sérica específica apresentou resultado positivo principalmente para ácaros (37%), e infecção do trato respiratório superior foi o mais relevante desencadeador de asma (70%). A utilização de serviços de saúde no ano anterior ficou entre a do cluster 1 e a do cluster 3; no entanto, a tendência a exacerbação foi a maior (58%). A função pulmonar foi predominantemente normal; apenas 4 (5%) dos pacientes receberam diagnóstico de obstrução fixa das vias aéreas. Além disso, na maioria dos indivíduos do cluster 2, o início da asma foi precoce (< 2 anos em 77%).

O cluster 3 (testes de função pulmonar ruins, inflamação eosinofílica grave, atopia grave e alta tendência a exacerbação) foi o maior agrupamento ($n = 108$; 37%). Esse cluster apresentou a maior proporção de indivíduos do gênero masculino (72%), com asma

predominantemente grave (etapa 4 ou 5 do tratamento em 54%), aumento da inflamação eosinofílica (níveis de eosinófilos $> 5\%$ em 86%) e níveis elevados de IgE (média = $1.222,6 \pm 973,0$ UI/ml). O teste de IgE sérica específica foi predominantemente positivo para múltiplos fatores (90%), e a maioria apresentou múltiplos desencadeadores de asma (74%). Os indivíduos do cluster 3 apresentaram mais exacerbações do que aqueles dos demais agrupamentos (hospitalizações por causa da asma no ano anterior em 64% e história de internação na UTI em 16%). Os indivíduos do cluster 3 apresentaram os piores testes de função pulmonar (o menor VEF_1 pré e pós-broncodilatador em % do previsto e a menor relação VEF_1/CVF). Além disso, obstrução fixa das vias aéreas, VEF_1 lábil e resposta ruim ao broncodilatador foram mais comuns nesses indivíduos do que nos dos demais agrupamentos.

Análise discriminante

A análise discriminante múltipla com as mesmas 20 variáveis incluídas na análise de agrupamentos indicou que 10 variáveis discriminaram claramente os agrupamentos: carga atópica (níveis de eosinófilos no sangue e teste de IgE sérica específica), função pulmonar (obstrução fixa das vias aéreas, VEF_1 lábil e resposta ruim ao broncodilatador), utilização de serviços de saúde (tendência a exacerbação e hospitalização no ano anterior), desencadeadores da asma, gravidade da asma e idade de início da asma. O modelo de função discriminante apresentou boa precisão e previu corretamente 90% das atribuições de casos. A segunda análise discriminante, na qual a gravidade da asma (etapa 1, 2, 3, 4 ou 5 do tratamento prescrito) foi a variável dependente, apresentou baixa precisão e previu corretamente apenas 31% das atribuições de casos.

DISCUSSÃO

A asma em crianças e adolescentes é uma doença complicada e heterogênea com fenótipos distintos. No presente estudo, três agrupamentos foram identificados por meio de análise não supervisionada de agrupamentos em crianças e adolescentes de baixa renda nos quais a gravidade da asma variava amplamente. No cluster 1, houve utilização menos frequente de serviços de saúde, atopia mais leve, início mais tardio da asma, asma mais leve e função pulmonar normal. Os pacientes do cluster 2 apresentaram testes de função pulmonar normais, inflamação eosinofílica mais grave, atopia mais grave, número moderado de exacerbações e início mais precoce da asma. Finalmente, os pacientes do cluster 3 apresentaram função pulmonar ruim, inflamação eosinofílica grave, atopia grave e elevado número de exacerbações.

As características demográficas de nossos pacientes são consistentes com a asma infantil: proporção maior de meninos, início precoce da asma, atopia e prevalência elevada de rinite. A coexistência de atopia, rinite e asma também já foi observada em um estudo transversal que incluiu crianças com asma.⁽¹⁷⁾ Os

Tabela 2. Características das crianças e adolescentes com asma de acordo com a análise de agrupamentos (*clusters*).^a

Característica	Todos	Cluster 1	Cluster 2	Cluster 3	p
Número de pacientes	289	94	87	108	
Dados antropométricos					
Gênero masculino	177 (61)	50 (53)	49 (56)	78 (72)	0,01
Idade, anos	12 (3)	11 (4)	12 (3)	13 (3)	0,04
IMC, kg/m ²	19,9 ± 4,2	19,4 ± 3,5	19,6 ± 4,0	20,6 ± 4,0	0,10
Obesidade	32 (11)	11 (12)	8 (9)	13 (12)	0,79
Cor da pele					
Branca	190 (66)	59 (63)	54 (62)	76 (70)	0,06
Parda	90 (31)	35 (37)	27 (31)	28 (25)	
Negra	10 (3)	0 (0)	6 (7)	4 (4)	
Gravidade da asma, etapa do tratamento					
1	74 (25)	47 (50)	2 (2)	25 (23)	< 0,001
2	26 (9)	13 (14)	12 (14)	1 (1)	
3	84 (29)	19 (20)	41 (47)	24 (22)	
4	98 (34)	13 (14)	31 (36)	53 (49)	
5	8 (3)	2 (2)	1 (1)	5 (5)	
Idade de início da asma, anos					
≤ 2	199 (69)	52 (55)	67 (77)	79 (73)	< 0,001
3-6	59 (20)	24 (25)	20 (23)	15 (14)	
≥ 7	32 (11)	18 (19)	0 (0)	14 (13)	
Desencadeadores da asma					
ITRS	138 (48)	53 (56)	61 (70)	24 (22)	< 0,001
Exercício	23 (8)	8 (8)	11 (12)	4 (4)	
Múltiplos	129 (44)	33 (35)	15 (17)	80 (74)	
Hospitalização por asma no ano anterior					
Nenhuma	151 (52)	62 (66)	50 (57)	39 (36)	< 0,001
1-3	73 (25)	19 (20)	22 (25)	32 (30)	
≥ 4	66 (23)	13 (14)	15 (17)	37 (34)	
Tendência a exacerbação					
Internação na UTI	26 (9)	5 (5)	4 (5)	17 (16)	< 0,01
Atopia					
IgE, UI/ml	1101,3 ± 980,7	721,1 ± 682,3	1361,6 ± 1137,8	1222,6 ± 973,0	< 0,001
Resultado dos testes de IgE sérica específica					
Negativo	25 (9)	15 (16)	9 (10)	1 (1)	< 0,001
Ácaros	61 (21)	18 (19)	32 (37)	11 (10)	
Múltiplos	204 (70)	61 (65)	46 (53)	96 (89)	
Eosinófilos no sangue	8,1 ± 5,0	4,3 ± 3,1	10,6 ± 4,7	9,4 ± 4,8	< 0,001
Eosinófilos no sangue > 5%	214 (74)	35 (37)	85 (98)	93 (86)	< 0,001
Comorbidades relacionadas					
Rinite alérgica	281 (97)	91 (97)	86 (99)	103 (95)	0,38
Eczema tóxico	13 (5)	4 (4)	3 (3)	6 (6)	0,77
Refluxo	18 (6)	5 (5)	3 (3)	10 (9)	0,22
Bronquiectasias	6 (2)	2 (2)	2 (2)	2 (2)	0,97
Infecção dos seios paranasais	19 (7)	7 (7)	4 (5)	8 (7)	0,67
Função pulmonar					
VEF ₁ pré-BD, % do previsto	97,2 ± 12,3	102,1 ± 9,7	97,7 ± 13,9	92,9 ± 12,3	< 0,05
VEF ₁ pós-BD, % do previsto	104,3 ± 13,3	108,8 ± 10,5	106,1 ± 15,4	98,5 ± 10,2	< 0,05
VEF ₁ /CVF	0,86 ± 0,08	0,90 ± 0,05	0,86 ± 0,06	0,82 ± 0,09	< 0,001
Labilidade do VEF ₁ ^b	160 (55)	31 (33)	40 (46)	89 (82)	< 0,001
Obstrução fixa das vias aéreas	38 (13)	1 (1)	4 (5)	33 (31)	< 0,001
Resposta ao broncodilatador	20,2 ± 13,1	14,3 ± 8,2	18,0 ± 9,7	27,2 ± 15,6	< 0,001

IMC: índice de massa corporal; ITRS: infecção do trato respiratório superior; e BD: broncodilatador.

^aValores expressos em forma de n (%) ou média ± dp. ^bVarição > 20% no VEF₁ pré-BD em um ano

autores sugeriram que asma, rinite e eczema juntos podem ser considerados uma comorbidade alérgica.

A análise de agrupamentos realizada no presente estudo indicou apenas três agrupamentos de crianças e adolescentes com características fenotípicas em comum, ao passo que Fitzpatrick et al.⁽⁶⁾ descreveram quatro agrupamentos, e Howrylak et al.,⁽⁷⁾ cinco. As características que diferenciaram cada agrupamento no presente estudo foram semelhantes às relatadas em estudos anteriores^(6,7,18); as características comuns foram carga atópica, função pulmonar e utilização de serviços de saúde. No entanto, a idade de início da asma em nosso estudo foi uma característica distintiva em comparação com o estudo de Fitzpatrick et al.⁽⁶⁾ Os agrupamentos relatados anteriormente apresentaram características clínicas mais heterogêneas em comparação com os do presente estudo, no qual houve apenas três agrupamentos. Houve também relação entre alta proporção de pacientes com alergia causada por múltiplos fatores e função pulmonar pior, asma grave, inflamação eosinofílica mais grave e um maior número de exacerbações. Esses achados são corroborados por um estudo anterior, que demonstrou que pacientes com múltiplas sensibilizações alérgicas também apresentavam asma mais grave (de moderada a grave), maior proporção de exacerbações da asma e uma proporção significativamente maior de marcadores inflamatórios.⁽⁸⁾

Em nosso estudo, a análise discriminante na qual a gravidade da asma foi a variável dependente apresentou baixa precisão e previu corretamente apenas 31% das atribuições de casos. Além disso, apenas a relação VEF_1/CVF e a resposta aos broncodilatadores foram significativamente diferentes entre os grupos. A utilização de serviços de saúde e a obstrução fixa das vias aéreas não foram características distintivas da gravidade da asma. À semelhança de outros estudos com crianças⁽⁶⁻⁸⁾ ou adultos,⁽²⁻⁴⁾ os fenótipos de asma não corresponderam aos níveis de gravidade da asma propostos pelas diretrizes da GINA.⁽⁹⁾ Além disso, exacerbações da asma e diferentes níveis de

gravidade da asma foram identificados em todos os agrupamentos, o que corrobora o estudo de Fitzpatrick et al.⁽⁶⁾ Não obstante os poucos sintomas de asma e a função pulmonar normal, crianças com asma também apresentaram exacerbações graves. Por exemplo, mesmo crianças e adolescentes com asma leve relataram internações na UTI. Infrequentemente achados podem ter ocorrido por causa das más condições socioeconômicas de nossa população; às vezes é difícil para eles receber tratamento médico adequado durante suas infrequentes exacerbações da asma, o que pode piorar seu estado respiratório e levá-los à UTI.

O grau de comprometimento da função pulmonar em crianças e adolescentes é significativamente menor ao anteriormente observado em adultos. Embora a obstrução fixa das vias aéreas tenha sido mais comum nos pacientes do cluster 3, também foi identificada nos pacientes dos dois outros agrupamentos (13% dos indivíduos). Portanto, a espirometria isolada não é um bom parâmetro para determinar a gravidade da asma, e o uso de espirometria para o tratamento da asma infantil parece não melhorar, por si só, a qualidade de vida dos pacientes.⁽¹⁹⁾ A maioria dos pacientes no presente estudo (87%) não tinha obstrução fixa das vias aéreas, o que pode constituir uma janela de oportunidade para o tratamento adequado.

Em nossa população, não se observou nenhuma relação entre obesidade e gravidade da asma, como já se relatou em adultos.⁽²⁰⁾

Em suma, a asma infantil é caracterizada por atopia, elevada taxa de exacerbações e função pulmonar relativamente preservada. Foram identificadas várias semelhanças entre os agrupamentos encontrados no presente estudo e os descritos anteriormente em crianças e adolescentes, o que indica que os resultados obtidos por meio dessa abordagem podem ser generalizados. Nosso estudo pode contribuir para melhorar a compreensão dos fenótipos da asma, já que há carência de estudos que investiguem fenótipos de asma em crianças e adolescentes de baixa renda.

REFERÊNCIAS

- Reddel HK, Bateman ED, Becker A, Boulet LP, Cruz AA, Drazen JM, et al. A summary of the new GINA strategy: a roadmap to asthma control. *Eur Respir J*. 2015;46(3):622-39. <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.00853-2015>
- Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, Teague WG, Li H, Li X, et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181(4):315-23. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200906-0896OC>
- Haldar P, Pavord ID, Shaw DE, Berry MA, Thomas M, Brightling CE, et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178(3):218-24. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200711-1754OC>
- Weatherall M, Travers J, Shirlcliffe PM, Marsh SE, Williams MV, Nowitz MR, et al. Distinct clinical phenotypes of airways disease defined by cluster analysis. *Eur Respir J*. 2009;34(4):812-8. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00174408>
- Chang TS, Lemanske RF Jr, Mauger DT, Fitzpatrick AM, Sorkness CA, Szefer SJ, et al. Childhood asthma clusters and response to therapy in clinical trials. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(2):363-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2013.09.002>
- Fitzpatrick AM, Teague WG, Meyers DA, Peters SP, Li X, Li H, et al. Heterogeneity of severe asthma in childhood: confirmation by cluster analysis of children in the National Institutes of Health/National Heart, Lung, and Blood Institute Severe Asthma Research Program. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(2):382-389.e1-13.
- Howrylak JA, Fuhlbrigge AL, Strunk RC, Zeiger RS, Weiss ST, Raby BA, et al. Classification of childhood asthma phenotypes and long-term clinical responses to inhaled anti-inflammatory medications. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(5):1289-300, 1300.e1-12.
- Just J, Saint-Pierre P, Gouvis-Echraghi R, Laoudi Y, Roufai L, Momas I, et al. Childhood allergic asthma is not a single phenotype. *J Pediatr*. 2014;164(4):815-20. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.11.037>
- Boulet LP, FitzGerald JM, Reddel HK. The revised 2014 GINA strategy report: opportunities for change. *Curr Opin Pulm Med*. 2015;21(1):1-7. <http://dx.doi.org/10.1097/MCP.0000000000000125>
- Li D, German D, Lulla S, Thomas RG, Wilson SR. Prospective study of hospitalization for asthma. A preliminary risk factor model. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;151(3 Pt 1):647-55. http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm/151_3_Pt_1.647
- Proceedings of the ATS workshop on refractory asthma: current

- understanding, recommendations, and unanswered questions. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(6):2341-51. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.162.6.ats9-00>
12. Lang AM, Konradsen J, Carlsen KH, Sachs-Olsen C, Mowinckel P, Hedlin G, et al. Identifying problematic severe asthma in the individual child—does lung function matter? *Acta Paediatr*. 2010;99(3):404-10. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1651-2227.2009.01625.x>
 13. Sakagami T, Hasegawa T, Koya T, Furukawa T, Kawakami H, Kimura Y, et al. Cluster analysis identifies characteristic phenotypes of asthma with accelerated lung function decline. *J Asthma*. 2014;51(2):113-8. <http://dx.doi.org/10.3109/02770903.2013.852201>
 14. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, Hall GL, Culver BH, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J*. 2012;40(6):1324-43. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00080312>
 15. 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>
 16. Hair JF Jr, Black WC, Babin BJ, Anderson RE, Tatham RL. *Multivariate Data Analysis*. 6th ed. Upper Saddle River (NJ): Pearson/Prentice Hall; 2006. p. 221-302.
 17. Garcia-Aymerich J, Benet M, Saeys Y, Pinart M, Basaga-a X, Smit HA, et al. Phenotyping asthma, rhinitis and eczema in MeDALL population-based birth cohorts: an allergic comorbidity cluster. *Allergy*. 2015;70(8):973-84. <http://dx.doi.org/10.1111/all.12640>
 18. Chang TS, Lemanske RF Jr, Mauger DT, Fitzpatrick AM, Sorkness CA, Szeffler SJ, et al. Childhood asthma clusters and response to therapy in clinical trials. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(2):363-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2013.09.002>
 19. Abramson MJ, Schattner RL, Holton C, Simpson P, Briggs N, Beilby J, et al. Spirometry and regular follow-up do not improve quality of life in children or adolescents with asthma: Cluster randomized controlled trials. *Pediatr Pulmonol*. 2015;50(10):947-54. <http://dx.doi.org/10.1002/ppul.23096>
 20. Fitzpatrick S, Joks R, Silverberg JI. Obesity is associated with increased asthma severity and exacerbations, and increased serum immunoglobulin E in inner-city adults. *Clin Exp Allergy*. 2012;42(5):747-59. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2222.2011.03863.x>



Relação da tuberculose com multimorbidade e redes sociais

Hiram Valenzuela-Jiménez¹, Edgar Fabian Manrique-Hernández²,
Alvaro Javier Idrovo²

1. Departamento de Epidemiología, Servicios de Salud de Sonora, Hermosillo, México.
2. Departamento de Salud Pública, Escuela de Medicina, Facultad de Salud, Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia.

Recebido: 9 março 2016.

Aprovado: 21 julho 2016.

Trabalho realizado no Departamento de Epidemiología, Servicios de Salud de Sonora, Hermosillo, México, e no Departamento de Salud Pública, Escuela de Medicina, Facultad de Salud, Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia.

RESUMO

A combinação de tuberculose e outras doenças pode afetar o tratamento da tuberculose nas populações. No presente estudo, a análise de redes sociais de dados extraídos do Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica do México foi usada para explorar as relações entre o número de contatos e a multimorbidade. O grau do nó foi calculado para cada indivíduo com tuberculose e incluiu informações a respeito de 242 contatos sem tuberculose. A multimorbidade foi identificada em 49,89% dos indivíduos. Os maiores graus dos nós foram os referentes a indivíduos com tuberculose + infecção pelo HIV ($p < 0,04$), e os menores foram os referentes a indivíduos com tuberculose + edema pulmonar ($p < 0,07$). A análise de redes sociais deve ser usada como método-padrão para monitorar a tuberculose e a sindemia relacionada com a tuberculose.

Descritores: Tuberculose/epidemiologia; HIV; Nutrição em saúde pública.

A tuberculose é a segunda principal causa de morte por doença infecciosa em todo o mundo e ocorre principalmente em países em desenvolvimento.⁽¹⁾ No México, as maiores taxas de morbidade e mortalidade por tuberculose ocorrem em apenas 0,95% do total de municípios, um dos quais é Hermosillo, a capital do estado de Sonora, no noroeste do México, perto da fronteira entre os Estados Unidos e o México. A análise espacial revelou agrupamentos (*clusters*) de casos de tuberculose lá, em áreas de grande privação social.⁽²⁾ Outros fatores de risco de tuberculose são pertencer a uma minoria étnica, consumir drogas ou álcool, ter estado na prisão, ser um mendigo, ser HIV positivo, ser do sexo masculino e ser jovem.⁽³⁾ A migração transnacional e a dinâmica populacional complexa de áreas fronteiriças, tais como a cidade de Hermosillo, também foram consideradas particularmente importantes, pois podem contribuir para a resistência aos medicamentos.⁽⁴⁾

Embora as relações entre certos determinantes sociais e a ocorrência da tuberculose tenham sido exploradas,⁽⁵⁾ as relações entre indivíduos foram menos estudadas. Embora um estudo recente tenha explorado grupos sociais (redes sociais) em indivíduos com tuberculose,⁽⁶⁾ não foram usados métodos de análise de redes sociais (ARS). Esse tipo de análise é importante porque explora uma nova dimensão de variáveis que vai além da abordagem epidemiológica tradicional baseada no estudo das diferenças entre pessoas, momentos e lugares. A ARS é a abordagem quantitativa padrão do estudo das relações entre nós, como no caso de indivíduos com tuberculose. Por exemplo, essa metodologia já foi usada para estudar como a tuberculose é transmitida durante períodos endêmicos e epidêmicos,⁽⁷⁻¹²⁾ possibilitando a

identificação dos indivíduos e características que facilitam a transmissão.

A tuberculose já foi relacionada com desnutrição, diabetes, tabagismo, alcoolismo, doença pulmonar crônica e infecção pelo HIV.^(13,14) A combinação de tuberculose e outras doenças, atualmente denominada "multimorbidade",⁽¹⁵⁾ é importante porque pode complicar o tratamento clínico e aumentar os custos, entre outros motivos.⁽¹⁴⁾ Como ARS anteriores de indivíduos com tuberculose não abordaram o tema da multimorbidade, o objetivo do presente estudo foi explorar possíveis relações entre o número de contatos e a multimorbidade.

Dados de vigilância epidemiológica referentes à cidade de Hermosillo foram analisados por meio da Plataforma Integrada de Informação do Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica do México (módulo de tuberculose). Dados gerais a respeito de pacientes registrados no Departamento Médico do Estado de Sonora foram extraídos do sistema supracitado durante um período de cinco meses. Além disso, foram colhidos dados relatados a respeito de contatos e comorbidades em todos os pacientes internados para a realização de exames médicos.

Algumas das características dos participantes do estudo foram descritas por medidas de tendência central e dispersão. Foi então construída uma tabela da verdade para descrever as diferentes apresentações de multimorbidade nos indivíduos com tuberculose. Com esses dados, foram construídas redes sociais egocêntricas de primeira ordem de indivíduos com tuberculose; para essas redes, uma matriz simétrica foi gerada e, em seguida, convertida em gráficos por meio do programa NetDraw, versão 2.111.⁽¹⁶⁾ O grau de cada nó da rede

Endereço para correspondência:

Alvaro J. Idrovo. Departamento de Salud Pública, Escuela de Medicina, Facultad de Salud, Universidad Industrial de Santander, Carrera 32, 29-31, Bucaramanga, Santander, Colombia.

Tel.: 57 7 634-4000. E-mail: idrovoaj@yahoo.com.mx

Apoio financeiro: Nenhum.

foi então calculado por meio do programa UCINET, versão 6.232.⁽¹⁷⁾ O grau de um nó é uma medida de centralidade que corresponde ao número de arestas conectadas a determinado nó (isto é, seu número de contatos diretos).⁽¹⁸⁾ Finalmente, o teste U de Mann-Whitney foi usado para comparar os grupos de indivíduos com e sem cada um dos diagnósticos secundários; para isso, foi usado o programa Stata, versão 13 (StataCorp LP, College Station, TX, EUA).

Dos indivíduos com tuberculose (n = 90), a maioria (76,67%) era do sexo masculino, ao passo que, dos que não tinham tuberculose (n = 242), cerca de metade (50,40%) era do sexo feminino (p < 0,001). A idade dos indivíduos com tuberculose variou amplamente (de 3 a 79 anos); a mediana da idade foi de 30,5 anos. A Tabela 1 mostra a distribuição de multimorbidade entre os indivíduos com tuberculose, 49,89% dos quais tinham tuberculose e outra doença. As comorbidades

(e combinações de comorbidades) mais comuns foram diabetes, desnutrição, infecção pelo HIV, desnutrição + alcoolismo e insuficiência cardíaca + edema pulmonar, que juntas corresponderam a cerca de três quintos de todas as comorbidades.

A Figura 1 mostra todas as redes sociais egocêntricas de primeira ordem de indivíduos com tuberculose na cidade de Hermosillo. A baixa densidade da rede é notável, assim como o é a variação de graus dos nós (de 0 a 9). A comparação dos graus dos nós referentes a todos os tipos de multimorbidade (ou à ausência de multimorbidade) revelou diferenças significativas apenas entre o grau do nó referente a tuberculose + infecção pelo HIV e o grau do nó referente a tuberculose + edema pulmonar. O grau do nó referente a tuberculose + infecção pelo HIV foi maior do que os graus dos nós referentes a tuberculose + qualquer outra doença, ao passo que o grau do nó referente a tuberculose

Tabela 1. Multimorbidade em indivíduos com diagnóstico recente de tuberculose na cidade de Hermosillo, México (n = 90).

Diagnóstico secundário	Tuberculose (diagnóstico primário)														n	p		
Infecção pelo HIV	☑	☑	☑													7	0,0420	
Alcoolismo				☑	☑	☑	☑	☑	☑							12	0,1788	
Diabetes										☑						7	0,1875	
Desnutrição	☑	☑		☑	☑	☑	☑				☑					17	0,5950	
Câncer				☑	☑							☑				3	0,1249	
Insuficiência cardíaca												☑				3	0,1168	
Edema pulmonar				☑								☑	☑			5	0,0763	
Outras doenças					☑	☑		☑			☑			☑		13	0,0226	
Casos (n)	1	1	5	1	1	2	5	1	1	7	6	1	3	1	8	47		
(%)	1,11	1,11	5,56	1,11	1,11	2,22	5,56	1,11	1,11	7,78	6,67	1,11	3,33	1,11	8,89	51,11		
Comorbidade (%)	2,27	2,27	11,36	2,27	2,27	4,55	11,36	2,27	2,27	15,92	13,64	2,27	6,82	2,27	18,19			

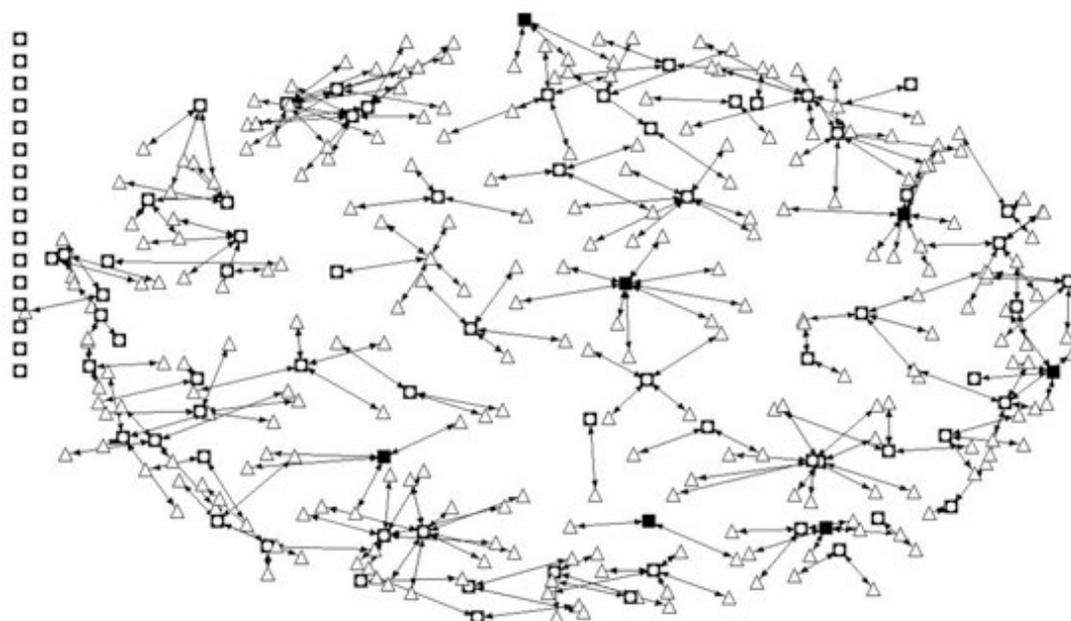


Figura 1. Redes sociais de indivíduos com tuberculose na cidade de Hermosillo, México (n = 342). Os quadrados representam indivíduos com tuberculose, ao passo que os triângulos representam indivíduos sem tuberculose; os nós pretos representam indivíduos infectados pelo HIV.

+ edema pulmonar foi menor do que o grau do nó referente a tuberculose sem edema pulmonar.

Até onde sabemos, este estudo apresenta os primeiros resultados de ARS de indivíduos com tuberculose apenas ou com tuberculose e outras doenças no México. A comorbidade foi comum, e as comorbidades mais comuns foram desnutrição, alcoolismo, infecção pelo HIV e diabetes, achados que estão de acordo com a literatura.⁽¹⁴⁾ Além disso, os indivíduos com tuberculose + infecção pelo HIV tenderam a ter mais contatos do que aqueles com tuberculose + qualquer outra doença, ao passo que o oposto foi verdadeiro para aqueles com tuberculose + edema pulmonar. Com base em nossos dados, é possível que isso esteja relacionado com a idade dos indivíduos com tuberculose; aqueles com tuberculose + infecção pelo HIV tenderam a ser mais jovens, ao passo que aqueles com tuberculose + edema pulmonar tenderam a ser mais velhos. Outra explicação possível é que os indivíduos com tuberculose + infecção pelo HIV podem facilmente viver na comunidade durante o tratamento, ao passo que aqueles com tuberculose + edema pulmonar geralmente necessitam de tratamento hospitalar e, portanto, tornam-se isolados de suas redes sociais.

Algumas das limitações mais importantes do presente estudo estão relacionadas com problemas inerentes ao modo como os dados são compilados no Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica do México e aos protocolos do sistema. O sistema baseia-se na Norma

Oficial Mexicana NOM-017-SSA2-1994 e inclui relativamente poucas variáveis. Além disso, a rede completa não estava disponível; apenas redes imediatas (isto é, de grau 1) estavam disponíveis. Como se tratou de um estudo transversal, não foi possível estabelecer a temporalidade entre a rede de contatos e a infecção. Isso é importante porque diferenças no número de contatos podem refletir eventos que ocorreram antes ou depois do diagnóstico de tuberculose ou de algumas das doenças concomitantes.

Este é um estudo pioneiro de multimorbidade e das redes sociais de indivíduos com tuberculose. Ao incorporar a importância das diferentes posições e papéis dos indivíduos em suas relações sociais, é possível começar a ir além da visão de variáveis do tipo pessoa-tempo-lugar como preexistentes de doença. Isso significa que a análise começa a deixar de ser uma análise de comorbidade para se tornar uma análise de sindemia. Esse termo, cunhado por Merrill Singer e Scott Clair,⁽¹⁹⁾ possibilita a descrição da coocorrência de doenças e seu reforço mútuo em epidemias ou agrupamentos. Também contribui para a compreensão de sua presença em termos das consequências das desigualdades e injustiças sociais.⁽²⁰⁾ Esse tipo de abordagem tem sido recomendado para complementar os métodos convencionais usados em investigações de contatos,⁽¹¹⁾ e os sistemas de vigilância devem, portanto, incorporar ferramentas de redes sociais como um primeiro passo em direção à exploração de determinantes não biológicos.

REFERÊNCIAS

- Falzon D, Mirzayev F, Wares F, Baena IG, Zignol M, Linh N, et al. Multidrug-resistant tuberculosis around the world: what progress has been made? *Eur Respir J*. 2015;45(1):150-60. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00101814>
- Alvarez-Hernández G, Lara-Valencia F, Reyes-Castro PA, Rascón-Pacheco RA. An analysis of spatial and socio-economic determinants of tuberculosis in Hermosillo, Mexico, 2000-2006. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2010;14(6):708-13.
- Nava-Aguilera E, Andersson N, Harris E, Mitchell S, Hamel C, Shea B, et al. Risk factors associated with recent transmission of tuberculosis: systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2009;13(1):17-26.
- Fitchett JR, Vallecillo AJ, Espitia C. Tuberculosis transmission across the United States-Mexico border. *Rev Panam Salud Publica*. 2011;29(1):57-60. <http://dx.doi.org/10.1590/S1020-49892011000100009>
- Marais BJ, Hesseling AC, Cotton MF. Poverty and tuberculosis: is it truly a simple inverse linear correlation? *Eur Resp J*. 2009;33(4):943-44. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00173608>
- Peñuelas-Urquides K, Martínez-Rodríguez HG, Enciso-Moreno JA, Molina-Salinas GM, Silva-Ramírez B, Padilla-Rivas GR, et al. Correlations between major risk factors and closely related *Mycobacterium tuberculosis* isolates grouped by three current genotyping procedures: a population-based study in northeast Mexico. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2014;109(6):814-819. <http://dx.doi.org/10.1590/0074-0276130550>
- McElroy PD, Rothenberg RB, Varghese R, Woodruff R, Minns GO, Muth SQ, et al. A network-informed approach to investigating a tuberculosis outbreak: implications for enhancing contact investigations. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2003;7(12 Suppl 3):S486-93.
- Cook VJ, Sun SJ, Tapia J, Muth SQ, Arguello DF, Lewis BL, et al. Transmission network analysis in tuberculosis contact investigations. *J Infect Dis*. 2007;196(10):1517-27. <http://dx.doi.org/10.1086/523109>
- Gardy JL, Johnston JC, Ho Sui SJ, Cook VJ, Shah L, Brodtkin E, et al. Whole-genome sequencing and social-network analysis of a tuberculosis outbreak. *N Engl J Med*. 2011;364(8):730-9. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1003176>
- Cook VJ, Shah L, Gardy J, Bourgeois AC. Recommendations on modern contact investigation methods for enhancing tuberculosis control. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2012;16(3):297-305. <http://dx.doi.org/10.5588/ijtld.11.0350>
- Cook VJ, Shah L, Gardy J. Modern contact investigation methods for enhancing tuberculosis control in aboriginal communities. *Int J Circumpolar Health*. 2012;71:18643. <http://dx.doi.org/10.3402/ijch.v71i0.18643>
- Kawatsu L, Izumi K, Uchimura K, Urakawa M, Ohkado A, Takahashi I. Can social network analysis assist in the prioritisation of contacts in a tuberculosis contact investigation? *Int J Tuberc Lung Dis*. 2015;19(11):1293-9. <http://dx.doi.org/10.5588/ijtld.15.0378>
- Bates M, Marais BJ, Zumla A. Tuberculosis Comorbidity with Communicable and Noncommunicable Diseases. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2015;5(11). pii: a017889. <http://dx.doi.org/10.1101/cshperspect.a017889>
- Marais BJ, Lönnroth K, Lawn SD, Migliori GB, Mwaba P, Glaziou P, et al. Tuberculosis comorbidity with communicable and non-communicable diseases: integrating health services and control efforts. *Lancet Infect Dis*. 2013;13(5):436-48. [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(13\)70015-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(13)70015-X)
- Fernández-Niño JA, Bustos-Vázquez E. Multimorbidity: conceptual basis, epidemiological models and measurement challenges. *Biomedica*. 2016;36(2):188-203.
- Borgatti SP. NetDraw: Graph visualization software. Harvard, MA: Harvard Analytic Technologies; 2002.
- Borgatti SP, Everett MG, Freeman LC. Ucinet for Windows: Software for social network analysis. Harvard, MA: Harvard Analytic Technologies; 2002.
- Freeman LC. Centrality in social networks conceptual clarification. *Social Networks*. 1978;9;1(3):215-39.
- Singer M, Clair S. Syndemics and public health: reconceptualizing disease in bio-social context. *Med Anthropol Q*. 2003;17(4):423-41. <http://dx.doi.org/10.1525/maq.2003.17.4.423>
- Littleton J, Park J. Tuberculosis and syndemics: Implications for Pacific health in New Zealand. *Soc Sci Med*. 2009;69(11):1674-80. <http://dx.doi.org/10.1016/j.socscimed.2009.08.042>



Manifestações respiratórias na doença de Pompe de início tardio: uma série de casos no Brasil

Bruna de Souza Sixel^{1,2}, Luanda Dias da Silva³, Nicolette Celani Cavalcanti⁴, Glória Maria Cardoso de Andrade Penque⁵, Sandra Lisboa³, Dafne Dain Gandelman Horovitz⁶, Juan Clinton Llerena Jr⁶

1. Programa de Pós-Graduação em Pesquisa Aplicada à Saúde da Criança e da Mulher, Instituto Nacional de Saúde da Mulher, Criança e Adolescente Fernandes Figueira, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
2. Setor de Fisioterapia Respiratória, Instituto Nacional de Saúde da Mulher, Criança e Adolescente Fernandes Figueira, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
3. Setor de Prova de Função Pulmonar, Instituto Nacional de Saúde da Mulher, Criança e Adolescente Fernandes Figueira, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
4. Setor de Fisioterapia Motora, Instituto Nacional de Saúde da Mulher, Criança e Adolescente Fernandes Figueira, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
5. Ambulatório de Doenças Musculares e Neurofisiologia, Instituto de Neurologia Deolindo Couto, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
6. Centro de Genética Médica, Instituto Nacional de Saúde da Mulher, Criança e Adolescente Fernandes Figueira, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

Recebido: 20 dezembro 2015.

Aprovado: 12 setembro 2016.

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

INTRODUÇÃO

A doença de Pompe (DP), também conhecida como doença de depósito de glicogênio tipo II, é uma doença hereditária autossômica recessiva causada por mutações no gene que codifica a enzima alfa-glicosidase ácida, responsável pela degradação do glicogênio, principalmente em nível muscular.

Informações relativas à incidência são pouco acuradas, devido a raridade, subdiagnóstico e distribuição étnica da doença. Dados norte-americanos estimam que a incidência combinada seja em torno de 1:40.000.⁽¹⁾ Estudos mais recentes com base nos programas de triagem neonatal em Taiwan e Áustria revelam incidências mais elevadas, de aproximadamente 1:28.000.^(2,3) Na América Latina,

apenas 88 pacientes foram registrados com a doença até 2012.⁽⁴⁾ Dados brasileiros não estão disponíveis.

A DP caracteriza-se pelo acúmulo lisossomal de glicogênio, principalmente na musculatura estriada esquelética e cardíaca, que se inicia quando a atividade da enzima alfa-glicosidase ácida cai abaixo do nível crítico de 30%. Classifica-se, na forma infantil, a forma clássica, com início dos sintomas antes do primeiro ano de vida, abrangendo aproximadamente 28% dos acometidos; e, em forma tardia, quando os sintomas aparecem após esse período, incluindo crianças, jovens e adultos. A progressão na forma tardia é mais lenta que na forma infantil, porém bastante variável. As manifestações clínicas e a gravidade da doença variam com a idade do início

RESUMO

Objetivo: Descrever a função respiratória em uma série de pacientes com doença de Pompe de início tardio após o diagnóstico definitivo e antes do início do tratamento através de terapia de reposição enzimática. **Métodos:** Estudo transversal em pacientes com diagnóstico molecular de doença de Pompe de início tardio. As informações analisadas incluíram idade ao início dos sintomas e ao diagnóstico, tipo de sintoma inicial, tempo entre início dos sintomas e diagnóstico, CVF em posição sentada e supina, distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos e capacidade de locomoção. Análises por frequência, mediana, valor mínimo e valor máximo foram realizadas. **Resultados:** Foram incluídos seis pacientes no estudo. A mediana de idade ao início dos sintomas foi de 15 anos (variação, 13-50 anos) e a de idade ao diagnóstico foi de 39,5 anos (variação, 10-63 anos). A mediana de tempo entre o início dos sintomas e a confirmação diagnóstica foi de 8 anos (variação, 0-45 anos). A manifestação inicial da doença foi de sintomas motores de fraqueza muscular em todos os casos. As medianas da CVF em porcentagem do previsto (CVF%) em posição sentada, em supino e Δ CVF% foram de, respectivamente, 71,0% (variação, 22,9-104,6%), 58,0% (variação, 10,9-106,9%) e 24,5% (-4,59 a 52,40%). A mediana da distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos foi de 391,7 m (variação, 97-702 m). **Conclusões:** Nesta série, o tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico foi longo. A manifestação inicial da doença não foi de sinais ou sintomas respiratórios, embora 66,7% dos pacientes apresentassem redução da CVF% em posição sentada e em supino no momento do diagnóstico.

Descritores: Doença de depósito de glicogênio tipo II; Testes de função respiratória; Músculos respiratórios/patologia.

Endereço para correspondência:

Bruna de Souza Sixel. Avenida Rui Barbosa, 716, Flamengo, CEP 22250-020, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
Tel.: 55 21 2554-1768. E-mail: brunasixel@iff.fiocruz.br
Apoio financeiro: Nenhum.

dos sintomas, a taxa de progressão e a extensão dos órgãos envolvidos.⁽⁵⁻⁷⁾

Até recentemente, o tratamento da DP era considerado apenas paliativo. Em 2006, o uso comercial da terapia de reposição enzimática (TRE) com a alfa-glicosidase recombinante humana (alglucosidase alfa; Myozyme®, Genzyme, Cambridge, MA, EUA) foi aprovado nos EUA e Europa e, em 2007, também no Brasil. O tratamento parece melhorar as funções respiratória e locomotora, assim como a sobrevida, em ambas as formas da doença.⁽⁸⁻¹⁰⁾

A fraqueza muscular é o principal sintoma da forma tardia. Os músculos paravertebrais e proximais de membros inferiores costumam ser os primeiros a serem afetados, dificultando as atividades de vida diária e favorecendo as alterações posturais.⁽⁵⁾ As consequências respiratórias da fraqueza muscular resultam em um distúrbio ventilatório restritivo, com redução da capacidade vital acompanhada pela redução do VEF₁. Inicialmente, a respiração está comprometida apenas durante o sono, seguindo com hipoventilação também durante o dia. Há um prejuízo do mecanismo de tosse e *clearance* de vias aéreas, favorecendo infecções respiratórias recorrentes. A disfunção respiratória ocorrerá em aproximadamente 75% dos pacientes.⁽¹¹⁾ Sem tratamento, espera-se uma redução anual da CVF de 1,0% até 4,6%.^(5,12,13) A falência respiratória é sua principal causa de morte.⁽¹⁴⁻¹⁶⁾

O predomínio da fraqueza diafragmática frente aos outros músculos respiratórios parece ser uma característica da DP.^(17,18) Nesse sentido, a utilização de métodos capazes de avaliar isoladamente a ação do diafragma pode ser útil para a descrição e a monitorização do agravo. A mensuração da pressão transdiafragmática é o padrão ouro para o diagnóstico de disfunção diafragmática; porém, outros métodos mais simples, como a medida de CVF na posição supina e a diferença de CVF entre a posição sentada e supina também estão descritos e são recomendados para o acompanhamento clínico da DP.^(16,19-21)

No momento, pouco se conhece sobre as manifestações pulmonares em pacientes com DP no Brasil, contribuindo para a dificuldade do manejo nessa população. O objetivo do presente estudo foi caracterizar o perfil dos pacientes com DP e descrever a função respiratória de uma série de casos de pacientes acompanhados em um centro de referência em doenças raras no Brasil após o diagnóstico e antes do início do tratamento medicamentoso através da TRE.

MÉTODOS

Foi realizado um estudo transversal com informações obtidas através da análise de prontuários dos pacientes com diagnóstico molecular de DP de início tardio e acompanhados pelo Centro de Genética Médica do Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira, Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), localizado na cidade do Rio de Janeiro (RJ), no período entre 2010 e 2015. Informações sobre a história

clínica e a função respiratória referentes ao período após o diagnóstico e antes do início do tratamento medicamentoso com a TRE foram analisados. Como exclusão foi considerada a inexistência de informações acerca da função respiratória à época do diagnóstico. O estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da instituição, como parte do Registro Internacional da Doença de Pompe.

A caracterização dos pacientes e a história clínica foram baseadas nas informações relativas ao sexo, tipo de mutação patogênica encontrada, idade ao início dos sintomas, tipo de sintoma inicial (motor ou respiratório), idade ao diagnóstico e tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico molecular definitivo. Os principais sintomas motores iniciais comumente relatados e descritos para a DP e que foram buscados nos prontuários incluíram fraqueza muscular proximal de membros inferiores e/ou superiores; dificuldade para correr, subir escadas ou deambular; quedas frequentes; fraqueza muscular de tronco; e escoliose. Os sintomas respiratórios compreenderam ortopneia; dispneia após exercício; dispneia em repouso; e distúrbios respiratórios do sono.⁽²²⁾ Para complementar a caracterização da amostra, a função locomotora foi descrita através da escala de Walton Gardner-Medwin (WGM)⁽²³⁾ e da distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos (DTC6). A WGM é uma escala com pontuação de 0 a 10 que caracteriza a capacidade de locomoção, atribuindo-se o valor 0, quando todas as atividades são realizadas normalmente, até 10, quando há restrição completa ao leito. A DTC6 foi registrada em metros e em percentual do valor previsto de acordo com as equações descritas por Iwama et al.⁽²⁴⁾ e Priesnitz et al.⁽²⁵⁾ para cada faixa etária.

As variáveis funcionais respiratórias de interesse incluíram a CVF, medida em posição sentada e supina e VEF₁, expressos através de percentual do previsto (CVF% e VEF₁%), assim como relação VEF₁/CVF (em %)⁽²⁶⁾; diferença da CVF entre as posições sentada e supina (Δ CVF%), calculada através da equação $[(CVF_{\text{sentado}} - CVF_{\text{supino}})/CVF_{\text{sentado}}] \times 100$; uso de suporte ventilatório mecânico (invasivo ou não invasivo); e presença de via aérea artificial. As medidas volumétricas foram realizadas utilizando o espirômetro MasterScope® (Jaeger, Hoenberg, Alemanha), de acordo com os critérios estabelecidos pela *American Thoracic Society*,⁽²⁷⁾ sendo que valores de CVF \geq 80% do previsto foram considerados normais para a posição sentada.

Os dados foram analisados através de estatística descritiva utilizando o pacote estatístico IBM SPSS Statistics for Windows, versão 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, EUA). As variáveis nominais foram apresentadas utilizando a análise por frequências e, para as variáveis numéricas, a mediana e o valor mínimo e máximo.

RESULTADOS

Durante o período do estudo, sete pacientes com DP de início tardio foram identificados, sendo todos

acompanhados pela instituição. Apenas um paciente foi excluído por não possuir exame espirométrico referente ao período em questão. Os resultados individuais estão descritos nas Tabelas 1 e 2. Dos pacientes incluídos, quatro (66,7%) eram do sexo masculino. Todos eram heterozigotos compostos para a mutação encontrada. A mutação intrônica c-32-13T>G estava presente em 100% dos casos, conhecida como sendo potencialmente leve, e a mutação *nonsense* c.2560C>T estava presente em três (50%) dos casos, conhecida como muito grave.⁽²⁸⁾

A mediana do início dos sintomas foi de 15 anos de idade (variação, 13-50 anos), estando a fraqueza muscular presente como sintoma inicial em todos os pacientes, exceto no paciente 2, que era assintomático no momento do diagnóstico. Quedas frequentes, dificuldade para subir escadas, correr ou realizar exercícios vigorosos foram relatadas. A mediana da idade ao diagnóstico foi de 39,5 anos (variação, 10-63 anos), ocorrendo em dois adolescentes e quatro adultos de acordo com os critérios estabelecidos pela Organização Mundial de Saúde. A mediana do tempo entre os primeiros sintomas e a confirmação diagnóstica de DP foi de 8 anos (variação, 0-45 anos), variando entre 0 e 2 anos para os adolescentes e entre 4 e 45 anos para os adultos. Todos foram capazes de deambular, com escore na escala WGM mínimo de zero e máximo de 6, este último representando deambulação apenas com auxílio. A mediana da DTC6 foi de 391,7 m (variação, 97-702 m e 19-110% do valor previsto para a idade).

Considerando a CVF em posição sentada, quatro pacientes (66,7%) apresentaram comprometimento do sistema respiratório ao diagnóstico, com CVF% < 80%

do previsto e relação VEF₁/CVF normal, caracterizando um distúrbio ventilatório restritivo, como esperado para as doenças neuromusculares. Apenas um paciente já fazia uso de suporte ventilatório mecânico não invasivo de forma intermitente, sendo esse o que apresentou o menor valor de CVF% na posição sentada e supina (22,9% e 10,9%, respectivamente) e a maior Δ CVF% (52,38%). Nenhum paciente fazia uso de suporte ventilatório invasivo ou havia sido traqueostomizado. As medianas da CVF% em posição sentada foram de 71% (variação, 22,9-104,6%), da CVF% em posição supina de 58% (variação, 10,9-106,9%), de Δ CVF% de 24,5% (variação, -4,59% a 52,4%), de VEF₁% de 70,35% (variação, 27,0-106,8%) e da relação VEF₁/CVF (em %) de 102,4% (variação, 96,3-118,0%). Estratificando por faixa etária, apenas os dois adolescentes apresentaram espirometria na faixa de normalidade.

DISCUSSÃO

A descrição das características da história clínica de nossos pacientes com DP foi semelhante às encontradas na literatura. O tipo de sintoma inicial foi predominantemente motor, a mediana da idade ao diagnóstico foi de 39,5 anos, com atraso entre os sintomas iniciais e o diagnóstico de 8 anos. Dados de Byrne et al.,⁽¹⁶⁾ obtidos através da análise do registro de pacientes com DP administrado pela *Genzyme Corporation*, revelaram uma predominância de sintomas motores, mediana da idade ao diagnóstico de 37,1 anos e atraso no diagnóstico de 4 anos. Esse atraso foi um pouco maior na análise feita por Kishnani et al.⁽²²⁾ A mediana da idade ao início dos sintomas foi menor no nosso grupo (15,0 anos vs. 28,8 anos).

Tabela 1. Descrição geral dos pacientes na presente série de casos.^a

ID	Sexo	Nascimento, ano	Mutação AGA		Idade ao início dos sintomas, anos	Tipo de sintoma inicial	Idade ao diagnóstico molecular, anos	Tempo de atraso no diagnóstico, anos
			Alelo 1	Alelo 2				
1	M	1992	c.-32-13T>G	c.2560C>T	15	Motor	17	2
2	F	2000	c.-32-13T>G	c.2560C>T	-	Assintomático	10	-
3	M	1988	c.-32-13T>G	c.2646+2T>A	13	Motor	25	10
4*	M	1958	c.-32-13T>G	c.1912G>T	50	Motor	54	4
5**	M	1954	c.-32-13T>G	c.1912G>T	13	Motor	58	45
6	F	1951	c.2560C>T ₁	c.-32-13T>G	40	Motor	63	23

ID: identificação; F: feminino; e M: masculino. *Os pacientes 1 e 2 e os pacientes 4 e 5 eram irmãos.

Tabela 2. Descrição funcional dos pacientes na presente série de casos.

ID	CVFsentado, % previsto	CVFsupino, % previsto	Δ CVF, %	VEF ₁ , % previsto	VEF ₁ /CVF, % previsto	Suporte ventilatório	Escore WGM	DTC6 m	DTC6 % previsto
1	104,6	94,4	9,72	106,8	100,7	Não	0	500	77
2	102,2	106,9	-4,59	105,7	104	Não	0	495	79
3	58,5	48,4	17,31	65,7	111,6	Não	1	702	110
4	60,7	42,2	30,45	58,7	96,3	Não	3	376	64
5	22,9	10,9	52,38	27	118	Sim	6	180	39
6	77	45	41,63	75	100	Não	6	97	19

ID: identificação; Δ CVF: CVFsentado menos CVFsupino; WGM: escala de Walton Gardner-Medwin; e DTC6: distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos.

A raridade da doença, a variabilidade da apresentação clínica, a sobreposição de sinais e sintomas com outras doenças neuromusculares e a dificuldade de acesso ao sistema de saúde fazem, em muitos casos, com que o tempo até o diagnóstico seja muito longo. O atraso no diagnóstico parece maior em indivíduos mais velhos, o que nos aponta para uma melhora no conhecimento da doença nos dias atuais.^(16,22) Considerando que pacientes mais jovens e menos acometidos apresentam resultados mais favoráveis à administração da TRE,⁽¹³⁾ a importância do diagnóstico e do início do tratamento precoces é evidente.

Atualmente, mais de 500 mutações já foram identificadas, com efeitos esperados variando entre muito graves e não patogênicos.⁽²⁸⁾ A mutação mais frequente observada em nosso grupo também é a mais frequentemente relatada por outros autores.^(16,29) Entretanto, o comportamento fenotípico não é explicado exclusivamente pelo genótipo encontrado, especialmente na forma tardia da doença. Diferenças fenotípicas estão presentes mesmo em membros de uma mesma família, incluindo irmãos.⁽²⁹⁾ Os casos 1 e 2 e 4 e 5, respectivamente, tratam-se de irmãos portadores da doença. Em ambos os casos, diferenças na apresentação e na gravidade foram observadas. Contudo, o diagnóstico do irmão mais novo foi facilitado pela história familiar, possibilitando uma condição funcional melhor no momento do diagnóstico. Registros revelam que 32% dos pacientes com DP tardio tiveram um irmão com diagnóstico de DP⁽¹⁶⁾; dessa forma, acreditamos que o rastreamento familiar pode ser útil para a identificação de pacientes assintomáticos e contribuir para um melhor prognóstico.

O acompanhamento da função respiratória em pacientes com DP é imperativo.^(6,7,20) Em 2013, Ambrosino et al.⁽²¹⁾ descreveram o manejo básico da disfunção respiratória na DP, incluindo avaliações periódicas a cada 3-12 meses, de acordo com a velocidade de progressão da doença, monitorização dos sinais e sintomas respiratórios, espirometria em posição sentada e em supino, medida de PImáx, pico de fluxo de tosse, análise dos gases sanguíneos e, em alguns casos, polissonografia e estudo da deglutição. Consensos e diretrizes para o manejo da DP também apresentam recomendações semelhantes.^(6,7,20,30)

A fisiopatologia da insuficiência respiratória crônica nas doenças neuromusculares inclui não só a fraqueza dos músculos respiratórios, mas também alterações da complacência da parede torácica, do controle central respiratório e da deglutição, que, por sua vez, são responsáveis pela ineficácia da tosse, hipoventilação alveolar, deformidades torácicas, apneia do sono, atelectasias, hiper-reatividade de vias aéreas e pneumonias de repetição.⁽³¹⁾ Diferentemente de outras doenças neuromusculares nas quais a perda da capacidade de deambulação precede a insuficiência ventilatória,^(5,17) na DP, os sintomas respiratórios podem se manifestar precocemente, podendo ser o sintoma inicial em 8,5% dos casos.⁽⁴⁾ Apesar do pequeno tamanho amostral, os resultados encontrados para a capacidade de locomoção

e para a DTC6 quando comparados com os resultados espirométricos parecem corroborar a hipótese de heterogeneidade no comprometimento dos sistemas respiratório e locomotor.⁽³²⁾ O paciente com a maior DTC6 já apresentava reduções de CVF% em posição sentada, em supino e de Δ CVF%, e o paciente com a menor DTC6 não apresentou o distúrbio ventilatório mais grave.

No nosso estudo, nenhum dos pacientes acompanhados apresentou sintomas respiratórios como a primeira manifestação. Entretanto, ao diagnóstico, em 66,7% deles observamos sinais de comprometimento do sistema respiratório através da redução da CVF% na posição sentada (CVF < 80% do previsto). Apesar da ausência de sintomas respiratórios como manifestação inicial da doença e do atraso entre o início dos sintomas e a primeira espirometria, não podemos excluir a existência de algum grau de comprometimento respiratório em fases bem iniciais da DP, porém, sem ignorar que a idade e o tempo de doença sintomática parecem também contribuir com a piora dos achados funcionais. É possível que sintomas respiratórios mais brandos estivessem presentes, mas que não tenham sido percebidos devido à sobreposição com sintomas motores mais proeminentes. Indagação e descrição padronizada dos sinais e sintomas encontrados, especialmente no início da apresentação da doença, podem facilitar o conhecimento e o acompanhamento dos pacientes.

As medidas de força muscular respiratória através da PImáx e PEmáx podem ter grande relevância na identificação do início do comprometimento dos músculos respiratórios, visto que sua alteração pode preceder a redução volumétrica identificada através da capacidade vital. Infelizmente, em nosso grupo, não foi encontrada essa informação nos registros de um dos pacientes, e dois não conseguiram realizar a manobra de forma aceitável e reprodutível. Assim, as medidas de PImáx e PEmáx não puderam ser incluídas na análise, representando uma limitação do estudo.

A fraqueza diafragmática é uma disfunção característica da DP,^(17,18) sendo considerada a principal causa de distúrbios respiratórios durante o sono e de insuficiência respiratória.⁽³³⁾ Prigent et al.,⁽³⁴⁾ através da estimulação magnética do nervo frênico, e Wens et al.,⁽¹⁸⁾ através de ressonância magnética, confirmaram o predomínio da fraqueza diafragmática frente aos músculos respiratórios torácicos na DP. O método mais acurado para a avaliação da função diafragmática é a mensuração da pressão transdiafragmática durante um esforço respiratório máximo ou durante respiração espontânea ou ainda através de estimulação magnética bilateral do nervo frênico. Esses testes têm a desvantagem de serem invasivos e pouco aceitos pelos pacientes, principalmente quando precisam ser repetidos várias vezes, tornando sua indicação limitada na prática clínica.⁽³⁵⁾ De forma mais simples, a avaliação da fraqueza diafragmática pode ser inferida pela mensuração da CVF% em supino e por sua diferença entre sentado e em supino, apresentando forte correlação com a variação do diâmetro crânio-caudal observado através da

ressonância magnética.^(18,36) Indivíduos normais podem apresentar uma redução de CVF% de sentado para supino de até 10%.⁽³⁷⁾ Reduções > 25% caracterizam fraqueza diafragmática, com sensibilidade de 79% e especificidade de 90%.⁽¹⁹⁾ Em nossa amostra, 66,7% dos pacientes apresentaram Δ CVF% > 10%, e 50% deles, Δ CVF% > 25%. Essa avaliação é recomendada para o diagnóstico e o acompanhamento dos pacientes com DP por ser um potencial marcador de gravidade da disfunção respiratória. Uma redução > 10% fortalece o diagnóstico de DP.⁽³⁰⁾ Outros métodos também estão descritos para a avaliação diafragmática, como a fluoroscopia, ultrassonografia, eletromiografia e pletismografia optoeletrônica,⁽³⁸⁾ porém ainda com baixa utilização na prática clínica na DP.

A justificativa para o predomínio do acometimento diafragmático na disfunção respiratória ainda não está clara. Estudos em modelo animal sugerem que a lesão muscular pode estar associada à patologia dos motoneurônios espinhais, em especial do motoneurônio frênico, o que contribui para o déficit motor diafragmático mais acentuado.^(17,39,40)

Com a progressão da fraqueza muscular respiratória, o uso do suporte ventilatório não invasivo tem sido

indicado, auxiliando no controle da hipoventilação noturna e na síndrome da apneia do sono, assim como na insuficiência respiratória aguda e crônica.^(14,21) Apenas um paciente em nossa série fazia uso desse recurso. Indicações específicas em relação ao momento de se iniciar o uso de suporte ventilatório na DP não estão descritas. O uso de recomendações para doenças neuromusculares em geral contribui para esse processo.

O acometimento do sistema respiratório estava presente em 66,7% dos pacientes, com disfunção diafragmática caracterizada por Δ CVF% > 25% em 50% de nossa série no momento do diagnóstico, sugerindo que mesmo não sendo a manifestação inicial, esse pode ocorrer precocemente em um número significativo de casos. Mais estudos são necessários para o melhor entendimento desse acometimento, em especial da disfunção diafragmática. O perfil de sinais e sintomas utilizado por Llerena et al.⁽⁷⁾ e Kishnani et al.,⁽²²⁾ as recomendações inseridas no Registro Internacional da Doença de Pompe e o manejo respiratório proposto por Ambrosino et al.⁽²¹⁾ podem ser de grande importância na abordagem dos pacientes com suspeita ou já diagnosticados com DP.

REFERÊNCIAS

- Martiniuk F, Chen A, Mack A, Arvanitopoulos E, Chen Y, Rom WN, et al. Carrier frequency for glycogen storage disease type II in New York and estimates of affected individuals born with the disease. *Am J Med Genet.* 1998;79(1):69-72. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-8628\(19980827\)79:1<69::AID-AJMG16>3.0.CO;2-K](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-8628(19980827)79:1<69::AID-AJMG16>3.0.CO;2-K)
- Chiang SC, Hwu WL, Lee NC, Hsu LW, Chien YH. Algorithm for Pompe disease newborn screening: results from the Taiwan screening program. *Mol Genet Metab.* 2012;106(3):281-6. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2012.04.013>
- Mechtler TP, Stary S, Metz TF, De Jesús VR, Greber-Platzer S, Pollak A, et al. Neonatal screening for lysosomal storage disorders: feasibility and incidence from a nationwide study in Austria. *Lancet.* 2012;379(9813):335-41. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61266-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61266-X)
- Kishnani PS, Amartino HM, Lindberg C, Miller TM, Wilson A, Keutzer J, et al. Methods of diagnosis of patients with Pompe disease: Data from the Pompe Registry. *Mol Genet Metab.* 2014;113(1-2):84-91. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2014.07.014>
- van der Beek NA, de Vries JM, Hagemans ML, Hop WC, Kroos MA, Wokke JH, et al. Clinical features and predictors for disease natural progression in adults with Pompe disease: a Nationwide prospective observational study. *Orphanet J Rare Dis.* 2012;7:88. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-7-88>
- Kishnani PS, Steiner RD, Bali D, Berger K, Byrne BJ, Case LE, Crowley JF, et al. Pompe disease diagnosis and management guideline. *Genet Med.* 2006;8(5):267-88. <https://doi.org/10.1097/01.gim.0000218152.87434.f3>
- Llerena JC Jr, Horovitz DM, Marie SK, Porta G, Giugliani R, Rojas MV, et al. The Brazilian consensus on the management of Pompe disease. *J Pediatr.* 2009;155(4 Suppl):S47-56. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2009.07.006>
- van der Ploeg AT, Clemens PR, Corzo D, Escolar DM, Florence J, Groeneveld GJ, et al. A randomized study of alglucosidase alfa in late-onset Pompe's disease. *N Engl J Med.* 2010;362(15):1396-1406. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0909859>
- Kishnani PS, Corzo D, Leslie ND, Gruskin D, Van der Ploeg A, Clancy JP, et al. Early treatment with alglucosidase alpha prolongs long-term survival of infants with Pompe disease. *Pediatr Res.* 2009;66(3):329-35. <https://doi.org/10.1203/PDR.0b013e3181b24e94>
- Güngör D, Krujihaar ME, Plug I, D'Agostino RB, Hagemans ML, van Doorn PA, et al. Impact of enzyme replacement therapy on survival in adults with Pompe disease: results from a prospective international observational study. *Orphanet J Rare Dis.* 2013;8:49. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-8-49>
- van der Beek NA, van Capelle CI, van der Velden-van Etten KI, Hop WC, van den Berg B, Reuser AJ, et al. Rate of progression and predictive factors for pulmonary outcome in children and adults with Pompe disease. *Mol Genet Metab.* 2011;104(1-2):129-36. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2011.06.012>
- Wokke JH, Escolar DM, Pestronk A, Jaffe KM, Carter GT, van den Berg LH, et al. Clinical features of late-onset Pompe disease: a prospective cohort study. *Muscle Nerve.* 2008;38(4):1236-45. <https://doi.org/10.1002/mus.21025>
- de Vries JM, van der Beek NA, Hop WC, Karstens FP, Wokke JH, de Visser M, et al. Effect of enzyme therapy and prognostic factors in 69 adults with Pompe disease: an open-label single-center study. *Orphanet J Rare Dis.* 2012;7:73. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-7-73>
- Mellies U, Lofaso F. Pompe disease: a neuromuscular disease with respiratory muscle involvement. *Respir Med.* 2009;103(4):477-84. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2008.12.009>
- Güngör D, de Vries JM, Hop WC, Reuser AJ, van Doorn PA, van der Ploeg AT, et al. Survival and associated factors in 268 adults with Pompe disease prior to treatment with enzyme replacement therapy. *Orphanet J Rare Dis.* 2011;6:34. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-6-34>
- Byrne BJ, Kishnani PS, Case LE, Merlini L, Müller-Felber W, Prasad S, et al. Pompe disease: design, methodology, and early findings from Pompe Registry. *Mol Genet Metab.* 2011;103(1):1-11. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2011.02.004>
- Fuller DD, ElMallah MK, Smith BK, Corti M, Lawson LA, Falk DJ, et al. The respiratory neuromuscular system in Pompe disease. *Respir Physiol Neurobiol.* 2013;189(2):241-9. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2013.06.007>
- Wens SC, Ciet P, Perez-Rovira A, Logie K, Saloman E, Wielopolski P, et al. Lung MRI and impairment of diaphragmatic function in Pompe disease. *BMC Pulm Med.* 2015;15:54. <https://doi.org/10.1186/s12890-015-0058-3>
- Fromageot C, Lofaso F, Annane D, Falaize L, Lejaille M, Clair B, et al. Supine fall in lung volumes in the assessment of diaphragmatic weakness in neuromuscular disorders. *Arch Phys Med Rehabil.* 2001;82(11):123-8. <https://doi.org/10.1053/apmr.2001.18053>
- Cupler EJ, Berger KI, Leshner RT, Wolfe GI, Han JJ, Barohn RJ, et al. Consensus treatment recommendations for late-onset Pompe

- disease. *Muscle Nerve*. 2012;45(3):319-33. <https://doi.org/10.1002/mus.22329>
21. Ambrosino N, Confalonieri M, Crescimanno G, Vienello A, Vitacca M. The role of respiratory management of Pompe disease. *Respir Med*. 2013;107(8):1124-32. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2013.03.004>
 22. Kishnani PS, Amartino HM, Lindberg C, Miller TM, Wilson A, Keutzer J. Timing of diagnosis of patients with Pompe Disease: data from the Pompe Registry. *Am J Med Genet A*. 2013;161A(10):2431-43. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.36110>
 23. Gardner-Medwin D, Walton JN. The clinical examination of voluntary muscles. In: Walton JN, editor. *Disorders of Voluntary Muscles*, 3rd ed., Edinburgh: Churchill Livingstone; 1974, p. 517-60.
 24. Iwama AM, Andrade GN, Shima P, Tanni SE, Godoy I, Dourado VZ. The six-minute walk test and body weight-walk distance product in health Brazilian subjects. *Braz J Med Biol Res*. 2009;42(11):1080-5. <https://doi.org/10.1590/S0100-879X2009005000032>
 25. Priesnitz CV, Rodrigues GH, Stumpf Cda S, Viapiana G, Cabral CP, Stein RT, et al. Reference value for the 6-min walk test in health children aged 6-12 years. *Pediatr Pulmonol*. 2009;44(12):1174-9. <https://doi.org/10.1002/ppul.21062>
 26. Knudson RJ, Lebowitz MD, Holberg CJ, Burrows B. Changes in the normal maximal expiratory flow-volume curve with growth and aging. *Am Rev Respir Dis*. 1983;127(6):725-34.
 27. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardization of spirometry. *Eur Respir J*. 2005;26(2):319-38. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00034805>
 28. Erasmus MC [homepage on the internet]. Rotterdam: Erasmus MC; c2015 [cited 2015 Dec 12]. Available from: www.pompecenter.nl
 29. Kross M, Hoogeveen-Westerveld M, van der Ploeg A, Reuser AJ. The genotype-phenotype correlation in Pompe disease. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2012;160C(1):59-68. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31318>
 30. American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine. Diagnostic criteria for late-onset (childhood and adult) Pompe disease. *Muscle Nerve*. 2009;40(1):149-60. <https://doi.org/10.1002/mus.21393>
 31. Khatwa UA, Dy FJ. Pulmonary Manifestations of Neuromuscular Diseases. *Indian J Pediatr*. 2015;82(9):841-51. <https://doi.org/10.1007/s12098-015-1814-3>
 32. Pellegrini N, Laforet P, Orlikowski D, Pellegrini M, Caillaud C, Eymard B, et al. Respiratory insufficiency and limb muscle weakness in adults with Pompe's disease. *Eur Respir J*. 2005;26(6):1024-31. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00020005>
 33. Mellies U, Ragette R, Schwake C, Baethmann M, Voit T, Teschler H. Sleep-disordered breathing and respiratory failure in acid maltase deficiency. *Neurology*. 2001;57(7):1290-5. <https://doi.org/10.1212/WNL.57.7.1290>
 34. Prigent H, Orlikowski D, Laforêt P, Letilly N, Falaize L, Pellegrini N, et al. Supine volume drop and diaphragmatic function in adults with Pompe disease. *Eur Respir J*. 2012;39(6):1545-6. <https://doi.org/10.1183/09031936.00169011>
 35. Meric H, Falaize L, Pradon D, Orlikowski D, Prigent H, Lofaso F. 3D analysis of the chest wall motion for monitoring late-onset Pompe disease patients. *Neuromuscul Disord*. 2016;26(2):146-52. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2015.11.003>
 36. Gaeta M, Musumeci O, Mondello S, Ruggeri P, Montagnese F, Cucinotta M, et al. Clinical and pathophysiological clues of respiratory dysfunction in late-onset Pompe disease: New insights from a comparative study by MRI and respiratory function assessment. *Neuromuscul Disord*. 2015;25(11):852-8. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2015.09.003>
 37. Allen SM, Hunt B, Green M. Fall in vital capacity with posture. *Br J Dis Chest*. 1985;79(3):267-71. [https://doi.org/10.1016/0007-0971\(85\)90047-6](https://doi.org/10.1016/0007-0971(85)90047-6)
 38. Boon AJ, O'Gorman C. Ultrasound in the Assessment of Respiration. *J Clin Neurophysiol*. 2016;33(2):112-9. <https://doi.org/10.1097/WNP.0000000000000240>
 39. DeRuisseau LR, Fuller DD, Qiu K, DeRuisseau KC, Donnelly WH Jr, Mah C, et al. Neural deficits contribute to respiratory insufficiency in Pompe disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(23):9419-24. <https://doi.org/10.1073/pnas.0902534106>
 40. Falk DJ, Todd AG, Lee S, Soustek MS, ElMallah MK, Fuller DD, et al. Peripheral nerve and neuromuscular junction pathology in Pompe disease. *Hum Mol Genet*. 2015;24(3):625-36. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddu476>



Suporte respiratório extracorpóreo em pacientes adultos

Thiago Gomes Romano^{1,3}, Pedro Vitale Mendes^{2,3}, Marcelo Park²,
Eduardo Leite Vieira Costa^{3,4}

1. Disciplina de Nefrologia, Faculdade de Medicina do ABC, Santo André (SP) Brasil.
2. Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
3. Hospital Sírio-Libanês, São Paulo (SP) Brasil.
4. UTI Respiratória, Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Recebido: 22 setembro 2016.

Aprovado: 5 janeiro 2017.

Trabalho realizado na Faculdade de Medicina do ABC, Santo André (SP), no Hospital Sírio-Libanês e no Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

INTRODUÇÃO

Em pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) grave com hipoxemia ou hipercapnia refratária, as taxas de mortalidade variam de 45% a 90%, dependendo da definição de refratariedade.^(1,2) A *extracorporeal membrane oxygenation* (ECMO, oxigenação extracorpórea por membrana) tem sido usada em todo o mundo como terapia de resgate para SDRA grave em pacientes adultos, com resultados encorajadores.⁽³⁻⁶⁾ A ECMO propicia oxigenação sanguínea, remoção de dióxido de carbono e suporte circulatório quando apropriado, além de permitir que se realize ventilação mecânica protetora/ultraprotetora.⁽⁷⁾ Na presente revisão, nosso objetivo foi explorar alguns dos aspectos mais relevantes do suporte respiratório por meio de ECMO.

ECMO PARA SUPORTE RESPIRATÓRIO EM ADULTOS: HISTÓRIA E EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

Após uma sequência inicial de resultados positivos obtidos com o uso de ECMO em pacientes com SDRA gravemente hipoxêmicos,^(8,9) o interesse crescente na ECMO levou ao primeiro ensaio clínico randomizado financiado pelo *National Institutes of Health*.⁽¹⁰⁾ O ensaio baseou-se no raciocínio de que a hipoxemia e a hipercapnia são os determinantes da morte em pacientes com SDRA. Portanto, os pacientes no grupo de intervenção receberam suporte por meio de ECMO a

RESUMO

Em pacientes com insuficiência respiratória grave (hipoxêmica ou hipercápnica), o suporte somente com ventilação mecânica pode ser insuficiente para suas necessidades, especialmente quando se tenta evitar o uso de parâmetros ventilatórios que possam causar danos aos pulmões. Nesses pacientes, *extracorporeal membrane oxygenation* (ECMO, oxigenação extracorpórea por membrana), que também é muito eficaz na remoção de dióxido de carbono do sangue, pode manter a vida, permitindo o uso de ventilação pulmonar protetora. No presente artigo de revisão, objetivamos explorar alguns dos aspectos mais relevantes do suporte respiratório por ECMO. Discutimos a história do suporte respiratório por ECMO em adultos; evidências clínicas; custos; indicações; instalação do equipamento; parâmetros ventilatórios; cuidado diário do paciente e do sistema; solução de problemas comuns; desmame e descontinuação.

Descritores: Oxigenação por membrana extracorpórea; Síndrome do desconforto respiratório do adulto; Anóxia; Hipercapnia.

fim de melhorar seus gases sanguíneos, e os parâmetros ventilatórios foram mantidos semelhantes aos do grupo controle. O ensaio foi interrompido precocemente em virtude das taxas de mortalidade igualmente elevadas em ambos os grupos.

Após esse ensaio, um grupo na Itália⁽¹¹⁾ publicou um estudo sobre sua experiência com ECMO em 43 pacientes, nos quais foram aplicados valores elevados (de 15 a 25 cmH₂O) de *positive end-expiratory pressure* (PEEP, pressão expiratória final positiva), com o que os autores consideraram pressões de pico baixas (de 35 a 45 cmH₂O) e FR baixa (de 3 a 5 ciclos/min), a fim de diminuir a lesão pulmonar causada pelo ventilador. Nessa série de casos, com taxa de mortalidade esperada superior a 90%, a sobrevivência foi considerada boa nos 21 pacientes (49%) que receberam alta hospitalar. A hipótese de que a ventilação quase apneica (possibilitada pela ECMO) resultou em proteção pulmonar gerou entusiasmo novamente, levando ao segundo ensaio de ECMO para suporte respiratório em pacientes com SDRA grave nos Estados Unidos, também financiado pelo *National Institutes of Health*.⁽¹²⁾ Novamente, os resultados do ensaio foram decepcionantes, com taxas de sobrevivência semelhantes em ambos os grupos (38%).

Apesar desse segundo revés, a ECMO respiratória permaneceu em uso como terapia de resgate para hipoxemia ou hipercapnia grave. Com o crescente conhecimento a respeito da considerável contribuição

Endereço para correspondência:

Eduardo L. V. Costa. Laboratório de Pneumologia LIM-09, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, Avenida Dr. Arnaldo, 455, sala 2144, 2º andar, CEP 01246-903, São Paulo, SP, Brasil.

Tel.: 55 11 3061-7361. E-mail: eduardoleitecosta@gmail.com

Apoio financeiro: Nenhum.

da lesão pulmonar induzida por ventilação mecânica à morte de pacientes com SDRA,⁽¹³⁾ diversos grupos publicaram suas experiências com a nova abordagem ao uso da ECMO respiratória, isto é, para promover ventilação protetora ou ultraprotetora, com pressões de pico nas vias aéreas < 20-25 cmH₂O e volumes correntes muito baixos (0,5-1,0 ml/kg). Alguns autores também mostraram que era possível usar menos sedação para permitir uma interação mais eficiente com o paciente.^(3,7) Nesses estudos, as taxas de sobrevivida dos pacientes gravemente enfermos com SDRA foram altas, chegando a 88%.

Com base nessas experiências favoráveis, o Sistema Nacional de Saúde Britânico realizou um ensaio controlado randomizado multicêntrico.⁽⁴⁾ Um total de 180 pacientes com SDRA grave foram aleatoriamente selecionados para receber ventilação convencional com baixa pressão nas vias aéreas (em um hospital local) ou ventilação ultraprotetora por meio de ECMO para suporte respiratório. Os pacientes selecionados para compor o grupo ECMO foram transferidos pela *Royal Air Force* britânica para o Hospital Glenfield em Leicester, Reino Unido, sem ECMO. No hospital, após aproximadamente 12 h de ventilação protetora, iniciava-se a ECMO caso a insuficiência respiratória grave persistisse. Nesse ensaio, a ECMO foi considerada uma estratégia eficaz relativamente ao custo para o Reino Unido. No entanto, apenas 68 dos 90 pacientes do grupo ECMO de fato receberam ECMO. Os demais 22 pacientes (24%) melhoraram durante o período de 12 h de observação com ventilação mecânica protetora. De certa forma, o que se testou de fato foi a eficácia da estratégia de encaminhamento, e não a do suporte por meio de ECMO.

O grande boom da ECMO ocorreu em 2009 com a publicação do ensaio supracitado⁽⁴⁾ e o surto de influenza pandêmica A (H1N1). Muitos pacientes apresentaram insuficiência respiratória hipoxêmica grave e receberam suporte por meio de ECMO. As taxas de sobrevivida

desses pacientes foram surpreendentemente altas (acima de 70%),^(5,6,14,15) não obstante a gravidade de sua insuficiência respiratória.

Em suma, as evidências atuais favorecem o uso de ECMO para suporte respiratório em pacientes adultos com SDRA grave. No entanto, as evidências ainda são escassas e fracas, pelo menos até que se conheçam os resultados do ensaio *Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome* (EOLIA), que chegará ao fim, segundo se estima, em fevereiro de 2018.⁽¹⁶⁾

CONFIGURAÇÃO DA ECMO

A Figura 1 mostra a configuração venovenosa (vv) e venoarterial (va) da ECMO. Para fins respiratórios, preferimos a configuração vv, que é capaz de oxigenar adequadamente o sangue e remover o CO₂, além de permitir o uso de ventilação mecânica protetora suave. Na configuração vv, o oxigenador está em série com os pulmões nativos; portanto, a função residual dos pulmões permanece importante para a oxigenação sistêmica.

A configuração vv não fornece suporte circulatório. Em pacientes com insuficiência respiratória, mas sem disfunção circulatória grave, os desfechos da ECMO vv são semelhantes aos da ECMO va, porém com menos complicações.^(17,18) Em pacientes com SDRA grave e choque, a instabilidade hemodinâmica pode ocorrer em virtude de uma doença clínica associada (sepse e disfunção ventricular esquerda grave, por exemplo). Nesse cenário, a ECMO va é indicada para suporte respiratório e circulatório. Alternativamente, o choque pode ser secundário a *cor pulmonale* aguda, uma doença encontrada em mais de 22% dos pacientes submetidos à ventilação protetora, com hipoxemia grave ou com acidemia.⁽¹⁹⁾ Tais condições justificam uma tentativa de uso de ECMO vv mesmo em pacientes com choque. A normalização dos gases sanguíneos por meio da ECMO vv pode reduzir a pressão arterial

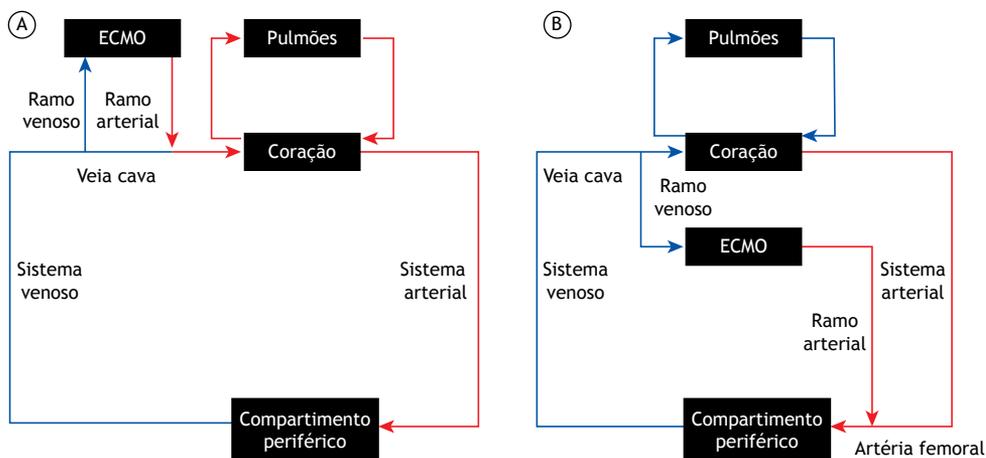


Figura 1. Configurações básicas da *extracorporeal membrane oxygenation* (ECMO, oxigenação extracorpórea por membrana). O painel A mostra a configuração venovenosa da ECMO, na qual o sistema extracorpóreo está em série com os pulmões, fornecendo apenas suporte respiratório. O painel B mostra a configuração venoarterial da ECMO, na qual o sistema extracorpóreo está em paralelo com o coração e os pulmões, fornecendo suporte respiratório e cardiovascular.

pulmonar e melhorar a função ventricular direita.⁽²⁰⁾ Se essa tentativa com a ECMO vv falhar, o paciente pode passar para uma configuração híbrida ou para a configuração va.

Dependendo da indicação clínica, podem ser usadas diferentes canulações híbridas.⁽²¹⁾ Usa-se uma configuração híbrida por dois motivos clássicos: para melhorar a drenagem sanguínea (para fornecer suporte circulatório) e evitar a síndrome de Arlequim (hipoxemia restrita à parte superior do corpo). Às vezes, o fluxo sanguíneo através da veia não satisfaz a demanda gerada pela bomba. O resultado é que a pressão negativa pode sugar a parede venosa para dentro dos orifícios de acesso da cânula — o fenômeno da sucção — o que resulta em obstrução transitória das entradas e diminuição do fluxo sanguíneo da ECMO. A obstrução é geralmente breve (às vezes dura frações de um segundo), até que a veia é novamente preenchida por sangue proveniente do retorno venoso. O processo repete-se indefinidamente e geralmente resulta em trepidação do circuito de ECMO. Para corrigir o problema rapidamente, deve-se reduzir o fluxo sanguíneo da ECMO (o que pode piorar a hipoxemia) ou realizar a expansão volêmica (o que pode piorar a função pulmonar). Uma solução alternativa é a inserção de uma cânula venosa adicional usando um tubo "Y" para melhorar a drenagem venosa. Essa configuração híbrida é denominada ECMO venoarterial venosa (vav).

Para evitar a síndrome de Arlequim, uma única cânula de drenagem (venosa) pode ser inserida, e o retorno sanguíneo pode ocorrer através de cânulas arteriais e venosas conectadas a um tubo "Y" (a configuração

vav da ECMO). Pode-se adotar essa configuração a partir de uma sessão de ECMO va ou vv em progresso.

FISIOLOGIA E CIRCUITO DA ECMO

Para alcançar uma oxigenação arterial adequada, são frequentemente necessários fluxos sanguíneos extracorpóreos superiores a 60% do débito cardíaco (> 3 l/min). Tais fluxos são obtidos por meio de bombas peristálticas ou centrífugas, cânulas de grande calibre e um circuito. O grande diâmetro das cânulas é importante para evitar hemólise significativa. Embora bombas peristálticas e centrífugas resultem em quantidades comparáveis de hemólise, preferimos usar bombas centrífugas na UTI, pois são capazes de evitar a ruptura do circuito nos raros casos em que ocorre obstrução do fluxo sanguíneo. O sangue é drenado por meio de um circuito venoso, no qual a pressão negativa pode chegar a valores que variam de -30 a -104 mmHg, passa através da bomba, é impulsionado para o oxigenador com pressões que chegam à faixa de 350-400 mmHg e então retorna ao paciente (Figura 2). Nos oxigenadores modernos, a resistência à passagem do sangue é baixa, embora ainda aumente com fluxos sanguíneos e temperaturas maiores.⁽²²⁾

O oxigenador promove trocas gasosas baseadas no princípio da difusão. O gás fresco, rico em oxigênio e sem CO₂, atravessa uma membrana respiratória (fibras ocas de polimetilpenteno) em direção oposta à do fluxo de sangue venoso. A remoção de CO₂ do sangue é altamente eficaz e depende do fluxo sanguíneo, do

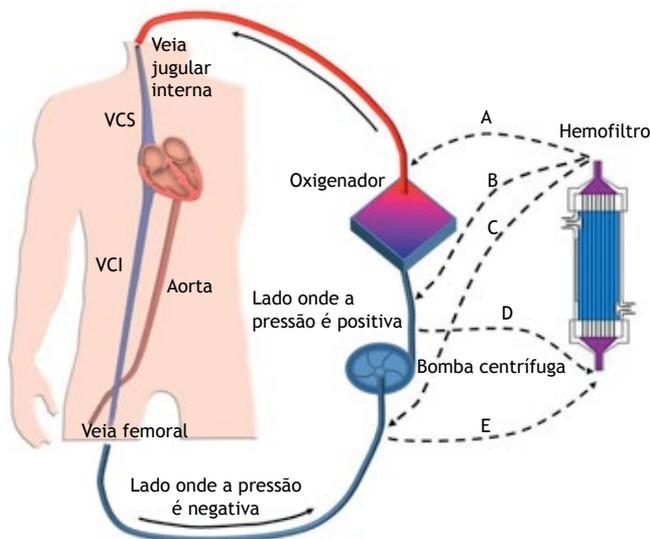


Figura 2. Configuração venovenosa da *extracorporeal membrane oxygenation* (ECMO, oxigenação extracorpórea por membrana) e possíveis conexões com um hemofiltro, com ou sem uma máquina de diálise. A cânula de drenagem é inserida na veia femoral e conduzida até a veia cava inferior (VCI), ao passo que a cânula de retorno é inserida na veia jugular interna e conduzida até a veia cava superior (VCS). Neste exemplo, o sangue é drenado pela ação de sucção de uma bomba centrífuga para o lado do circuito extracorpóreo onde a pressão é negativa. A jusante da bomba, o sangue é propulsionado para o lado do circuito onde a pressão é positiva, cruza o oxigenador e é devolvido à VCS. As linhas tracejadas indicam diferentes possibilidades de conexão com um hemofiltro — a jusante do oxigenador (via A); a jusante da bomba e a montante do oxigenador (via B); a montante da bomba de ECMO (via C); a jusante da bomba de ECMO (lado onde a pressão é positiva, via D) e a montante da bomba de ECMO (lado onde a pressão é negativa, via E) — em pacientes que necessitem de terapia renal substitutiva simultânea.

fluxo e da concentração de CO₂ no sangue venoso.⁽²³⁾ A transferência de oxigênio pode ser mais complicada, pois depende do fluxo sanguíneo, da capacidade total de transporte de oxigênio do sangue (que é determinada principalmente pela concentração de hemoglobina) e da eficácia da difusão de oxigênio através da membrana respiratória, que é de 16 a 20 vezes menor que a da difusão de CO₂. Com fluxos sanguíneos baixos, a pressão parcial de oxigênio no circuito de retorno é muito alta, e a transferência de oxigênio é principalmente limitada pela perfusão. Com fluxos sanguíneos mais elevados, a pressão parcial de oxigênio no circuito de retorno diminui, embora a saturação da hemoglobina permaneça elevada e a transferência de oxigênio seja limitada tanto pela difusão como pela perfusão. O resultado é que a oxigenação do sangue arterial melhora com aumentos do fluxo sanguíneo através do sistema de ECMO apesar da perda de eficiência determinada pela difusão.⁽²⁴⁾ O fluxo tem pouco impacto na transferência de oxigênio.⁽²⁵⁾

Na configuração vv da ECMO, a oxigenação sistêmica depende do débito cardíaco, da função residual dos pulmões nativos e do fluxo sanguíneo da ECMO vv, ao passo que a eliminação do CO₂ arterial depende principalmente do fluxo do gás da ECMO, do débito cardíaco, da produção de CO₂ e da função residual dos pulmões nativos. Na configuração va periférica da ECMO (a inserção venoarterial mais comumente usada na UTI à beira do leito), o sangue é devolvido à aorta contra o fluxo de sangue ejetado pelo ventrículo esquerdo durante a sístole. Com débitos cardíacos baixos, as artérias coronárias, o tronco braquiocefálico, a artéria carótida esquerda e a artéria subclávia esquerda recebem o sangue oxigenado que retorna do sistema de ECMO. Se o débito cardíaco melhora e os pulmões continuam a apresentar função residual ruim, a metade superior do corpo pode receber sangue desoxigenado proveniente das veias pulmonares, ao passo que a metade inferior do corpo recebe sangue oxigenado proveniente do circuito de ECMO, uma situação denominada síndrome de Arlequim.

CUSTO DA ECMO E SUA EFICÁCIA RELATIVA AO CUSTO

O custo do suporte por meio de ECMO é alto. Com base nos preços atuais no Brasil, o equipamento custa de 8.000 a 36.000 dólares por paciente. O ganho em eficácia relativa ao custo por ano de vida ajustado pela qualidade é razoável em países desenvolvidos⁽⁴⁾ e é possivelmente aceitável no Brasil.⁽²⁶⁾

CANDIDATOS ADEQUADOS A ECMO PARA SUPORTE RESPIRATÓRIO

A ECMO para suporte respiratório é potencialmente útil em pacientes com hipoxemia ou hipercapnia grave e resulta em baixo pH (geralmente < 7,20) não obstante a ventilação mecânica protetora do pulmão. O suporte por meio de ECMO é muitas vezes tentado após tentativas fracassadas de múltiplas terapias de resgate,

tais como posição prona, manobras de recrutamento alveolar e uso de óxido nítrico, separadamente ou conjuntamente.

Nosso grupo usa os seguintes critérios de inclusão⁽²⁷⁾:

Principais critérios (ambos são exigidos)

- Doença pulmonar aguda
- Possibilidade de se recuperar da doença

Critérios complementares (pelo menos um é exigido)

- PaO₂/FiO₂ < 50 mmHg com FiO₂ = 1 durante pelo menos 1 h, com ou sem manobras de resgate
- PaO₂/FiO₂ < 50 mmHg com FiO₂ > 0,8 durante pelo menos 3 h, não obstante as manobras de resgate
- Hipercapnia com pH < 7,2, não obstante a FR > 35 ciclos/min, com necessidade de volumes correntes ≥ 6 ml/kg de peso corporal ideal e pressões de platô > 30 cmH₂O
- Escore de Murray (escore de lesão pulmonar) > 3,0 na presença de deterioração clínica

A ECMO é contraindicada em pacientes com doenças crônicas que prejudiquem sua qualidade de vida e naqueles com disfunção aguda grave de múltiplos órgãos. Alguns escores podem ser usados para prever a mortalidade em pacientes que estejam recebendo ECMO para suporte respiratório.^(28,29) Um deles (o escore *Respiratory Extracorporeal Membrane Oxygenation Survival Prediction*)⁽²⁹⁾ é facilmente acessível pela Internet (www.respscore.com) e fornece informações prognósticas que podem ser usadas para ajudar a selecionar os pacientes. Alguns consideram que ter mais de 75 anos de idade é uma contraindicação relativa. Além de estar relacionado com um prognóstico ruim, um longo período de ventilação mecânica antes do início do suporte por meio de ECMO (geralmente > 7 dias) é também uma contraindicação relativa.^(28,29)

CANULAÇÃO VASCULAR

Serão discutidas aqui apenas as canulações venosas periféricas, que são geralmente feitas à beira do leito por meio da técnica de Seldinger. A ultrassonografia vascular ajuda a selecionar as cânulas, cujo calibre é geralmente 2 mm menor do que o diâmetro do vaso.⁽²⁷⁾ A ultrassonografia também permite a realização de punções vasculares seguras e o correto posicionamento das cânulas.⁽³⁰⁾

Com a configuração vv da ECMO, a cânula de drenagem (19-25 Fr/55-70 cm de comprimento) é geralmente inserida na veia femoral. O sangue venoso oxigenado retorna ao paciente por meio da cânula de reinfusão, também denominada cânula arterial (17-19 Fr/30-40 cm de comprimento). A configuração femoral-jugular (com cânulas venosas e arteriais, respectivamente) é a configuração mais estudada e pode fornecer fluxos sanguíneos na faixa de 6-7 l/min com pouca recirculação.⁽³¹⁾ Para otimizar a drenagem, preferimos colocar a cânula venosa na junção da veia cava inferior com o átrio direito. A configuração jugular-femoral (com cânulas venosas e arteriais, respectivamente)⁽³⁾ e as configurações do tipo

femoral-femoral também já foram usadas por grupos experientes de ECMO,⁽⁶⁾ embora se tenha observado maior recirculação com essas configurações do que com a femoral-jugular.^(31,32) A cânula de lúmen duplo (“bicaval”) é outra opção para o suporte por meio de ECMO vv. A cânula é inserida através da veia jugular e deve ser posicionada por meio de ecocardiografia transesofágica ou fluoroscopia. Essas cânulas de lúmen duplo, que ainda não estão disponíveis para uso clínico no Brasil, apresentaram relação com fluxos sanguíneos mais baixos, alta taxa de recirculação,⁽³³⁾ hemólise⁽³⁴⁾ e trombose venosa.⁽³⁵⁾ Por outro lado, em pacientes que necessitam de suporte prolongado por meio de ECMO, tais como os que aguardam transplante pulmonar, a cânula de lúmen duplo facilita a movimentação e pode ser uma boa escolha.

PARÂMETROS DO SUPORTE POR MEIO DE ECMO

Após o circuito ter sido preparado para uso (tipicamente com soluções cristaloides aquecidas até a temperatura de 36°C), o fluxo sanguíneo da ECMO é iniciado a 500 ml/min e o fluxo de gás é mantido a 1-2 l/min ($FiO_2 = 1$) até que o sistema extracorpóreo esteja preenchido com sangue. O fluxo sanguíneo e o fluxo de gás são em seguida aumentados para 2.000 ml/min quando se usa a configuração vv da ECMO. O fluxo sanguíneo e o fluxo de gás são então aumentados até a razão de 1:1, com SpO_2 -alvo de pelo menos 85%. No suporte extracorpóreo em virtude de insuficiência respiratória hiperclínica, é importante evitar correções excessivamente rápidas da hiperclínica ao iniciar a ECMO. Caso isso não seja feito, pode haver alcalemia e um desvio para a direita da curva de dissociação da oxí-hemoglobina, além de vasoconstrição cerebral. Nesses pacientes, geralmente iniciamos o fluxo de gás na metade do fluxo sanguíneo. Em qualquer paciente, ajustes subsequentes dos parâmetros de ECMO devem ser baseados na gasometria arterial: o fluxo sanguíneo da ECMO deve ser ajustado com base nos níveis de oxigênio, e o fluxo de gás deve ser controlado de modo que o CO_2 e o pH estejam adequados. O intervalo entre as coletas de amostras de sangue varia de acordo com o fluxo sanguíneo da ECMO; com fluxos sanguíneos baixos (~2.000 ml/min), intervalos de até 1,5 h são geralmente necessários para que se atinja o equilíbrio da $PaCO_2$. Com fluxos sanguíneos elevados (~3.500 ml/min), um intervalo menor (de 30 min) é geralmente suficiente.⁽³⁶⁾

A meta de oxigenação varia de acordo com o centro de ECMO. Nosso grupo buscou alcançar uma PaO_2 na faixa de 55-60 mmHg⁽³⁷⁾ com pH normal (7,35-7,40).⁽²⁷⁾ Em pacientes com débito cardíaco elevado e função pulmonar residual muito baixa, essas metas podem ser impossíveis de alcançar, não obstante o uso de ECMO. Em tais pacientes, em vez de causar mais dano aos pulmões com parâmetros ventilatórios lesivos, pode ser preferível tolerar níveis mais baixos de oxigenação (hipoxemia permissiva) na ausência de acidemia hiperclínica.⁽³⁸⁾ Essa estratégia de hipoxemia permissiva

também já foi proposta como um meio de promover ventilação mecânica protetora ou ultraprotetora. Um experiente grupo de ECMO na Suécia, por exemplo, permite uma saturação arterial sistêmica de até 70% durante o início da ECMO vv, quando a função residual dos pulmões nativos pode se aproximar de zero.⁽³⁾ Esse grupo não identificou déficits neurocognitivos ou físicos significativos em uma coorte de pacientes com hipoxemia grave que receberam suporte por meio de ECMO vv.⁽³⁹⁾ No entanto, é importante notar que outros autores observaram uma relação entre hipoxemia grave e disfunção neurocognitiva em longo prazo em pacientes com SDRa que não receberam suporte por meio de ECMO.⁽⁴⁰⁾

A ventilação mecânica protetora ou ultraprotetora durante a ECMO é comumente alcançada por meio de PEEP = 10-15 cmH_2O , pressão de platô = 20-25 cmH_2O , FR = 10-15 ciclos/min, tempo inspiratório = 0,8-1,0 s e $FiO_2 = 0,3$ (ou o mínimo para alcançar a PaO_2 desejada).^(4,7,41) Em pacientes com lesão pulmonar mais grave, o uso de valores mais altos de PEEP (13-15 cmH_2O) está relacionado com desfechos melhores.^(42,43) A abordagem de nosso grupo consiste em primeiro reduzir a pressão de platô para < 25 cmH_2O após o início da ECMO e, em seguida, ajustar a PEEP para 10-15 cmH_2O e a FR para 10 ciclos/min, reduzindo então a FiO_2 .⁽²⁷⁾ Às vezes, com volumes correntes muito baixos (< 0,5 ml/kg, por exemplo), pode ser difícil notar a expansão torácica. Esse achado não deve causar preocupação, a menos que esteja relacionado com aumento da FC, hipotensão ou qualquer outro sinal de piora da hipertensão pulmonar.^(4,27) Quando o volume corrente é reduzido a níveis tão extremos, o ar inspirado deve ser aquecido e umidificado por meio de um umidificador ativo (aquecido).⁽⁴⁴⁾ Um sistema fechado de aspiração traqueal também pode ser usado para evitar a despressurização durante a aspiração das vias aéreas. Sempre que possível, a aspiração deve ser realizada no modo assistido controlado pela pressão ou de suporte de pressão, já que o ventilador é capaz de compensar a perda de fluxo para o sistema de aspiração, minimizando assim o desrecrutamento alveolar.⁽⁴⁵⁾

Após a estabilização clínica, quando a fase aguda da inflamação pulmonar cede, pode-se usar a ventilação espontânea com pressão de suporte. O fluxo pode ser ajustado a fim de proporcionar o máximo conforto ao paciente. Fluxos mais elevados estão relacionados com níveis mais baixos de $PaCO_2$ e menos esforço respiratório.⁽⁴⁶⁾

TRATAMENTO DO PACIENTE

O paciente que está recebendo suporte por meio de ECMO deve ser tratado como qualquer paciente cujo estado seja crítico. Pode-se administrar analgesia preventivamente em todos os pacientes canulados, pelo menos até que seja possível realizar uma avaliação objetiva da dor. A sedação deve ser titulada para promover ou facilitar a ventilação protetora ou

ultraprotetora durante as primeiras horas de ECMO, sempre evitando qualquer agitação que possa ser mortal. Em alguns pacientes é necessário usar bloqueadores neuromusculares para garantir uma ventilação mecânica adequada nas primeiras horas de ECMO. Mais tarde no decurso da doença de base, quando a fase inflamatória aguda já passou, a titulação do fluxo para um pH normal ou ligeiramente elevado pode propiciar ventilação mecânica protetora mesmo em pacientes que estejam acordados e interagindo com parentes e provedores de cuidados de saúde.⁽³⁾ Embora a alimentação deva ser iniciada o mais rápido possível, deve-se levar em conta seu impacto no balanço hídrico durante os primeiros dias de ECMO.⁽⁴⁷⁾ Antimicrobianos não devem ser usados profilaticamente. Complicações infecciosas durante a ECMO, especialmente a pneumonia associada à ventilação mecânica, são comuns e devem ser tratadas como de costume.⁽⁴⁸⁾

Ainda se discute o nível adequado de hemoglobina. Muitas vezes, os pacientes permanecem hipoxêmicos não obstante o uso de ECMO. A fim de otimizar a oxigenação sistêmica, alguns centros usam a transfusão de hemocomponentes para manter os níveis de hemoglobina > 14 g/dl⁽⁴⁾ ou > 10 g/dl e a contagem de plaquetas $> 100.000/\text{mm}^3$.⁽⁴⁹⁾ Na ausência de hipoxemia, adotamos uma abordagem mais conservadora: com $\text{SaO}_2 > 88\%$, nosso limite de hemoglobina para a transfusão de hemácias é de 7,0 g/dl e nosso limite de contagem de plaquetas para a transfusão de plaquetas é de $50.000/\text{mm}^3$.⁽⁵⁰⁾ Usamos esses limites como diretrizes gerais; a decisão é sempre tomada após uma avaliação minuciosa de cada paciente. Tanto a movimentação como a ambulatório precoce de pacientes que estejam recebendo ECMO melhoram os desfechos motores e a reabilitação.⁽⁵¹⁾

TERAPIA RENAL SUBSTITUTIVA

O circuito de terapia renal substitutiva (TRS) pode ser conectado a um acesso vascular separado ou diretamente ao circuito de ECMO (Figura 2). Manter a diálise independente da ECMO faz com que todos os procedimentos relacionados com a TRS ocorram exatamente como ocorreriam em pacientes sem ECMO. No entanto, essa decisão envolve o risco de obter um novo acesso venoso central em pacientes nos quais muitas vezes se realiza a anticoagulação plena.

Alternativamente, o circuito de TRS pode ser conectado em série com o circuito de ECMO (Figura 2). A melhor configuração das linhas de entrada e saída da máquina de diálise é uma questão controversa. Não recomendamos conectar o sistema de diálise a jusante do oxigenador, em virtude do risco de embolia aérea. A escolha entre a conexão a montante da bomba de ECMO (lado onde a pressão é negativa) e a conexão a jusante da bomba de ECMO (lado onde a pressão é positiva) dependerá da máquina de diálise. Em algumas máquinas de TRS, a pressão negativa dispara alarmes de pressão baixa se as linhas de saída estiverem conectadas a montante da bomba de ECMO.

A conexão no lado onde a pressão é positiva (isto é, a jusante da bomba e a montante do oxigenador), onde as pressões podem chegar a 350 mmHg, é uma opção segura e eficaz.⁽⁵²⁾

Finalmente, é possível usar as diferenças de pressão dentro do circuito de ECMO para fazer o sangue atravessar o hemofiltro sem uma máquina de diálise. Para isso, a linha de entrada do hemofiltro drena sangue do lado onde a pressão é positiva e devolve sangue ao lado onde a pressão é negativa. Com essa configuração, é possível administrar uma terapia de ultrafiltração contínua lenta, com uma bomba de infusão controlando a quantidade de líquido removido ou a quantidade de dialisato fluindo em direção oposta ao fluxo sanguíneo (o que exigiria duas bombas). Essa opção pode ser perigosa porque a quantidade de fluxo através do hemofiltro varia de acordo com as pressões do circuito de ECMO e porque as bombas de infusão podem subestimar a perda de líquido.⁽⁵²⁾

Devem ser levados em conta os riscos e benefícios de cada uma das opções. Acreditamos que, nos centros com experiência suficiente, conectar a máquina de diálise diretamente ao circuito de ECMO pode ser vantajoso porque, além de evitar o risco de acesso venoso central, apresenta relação com um menor risco de infecção.⁽⁵²⁾

FARMACOCINÉTICA

Os circuitos modernos de ECMO causam alterações farmacocinéticas significativas. Em primeiro lugar, a hemodiluição em virtude do volume de preparação de aproximadamente 500-600 ml pode diluir os fármacos logo após o início do suporte por meio de ECMO. Em segundo lugar e mais importante, o circuito de ECMO é revestido de produtos biopassivos e bioativos para aumentar a biocompatibilidade e reduzir a trombogênese, respectivamente.⁽⁵³⁾ O revestimento do circuito é capaz de adsorver fármacos lipofílicos⁽⁵⁴⁾ e ligados a proteínas. Há informações sobre a farmacocinética de alguns fármacos (Tabela 1).^(55,56) Sempre que possível (no caso de analgésicos e vasopressores, por exemplo), recomenda-se vigilância clínica rigorosa dos efeitos farmacocinéticos da ECMO.

Anticoagulação

O revestimento do circuito de ECMO contém heparina, que proporciona proteção parcial contra a coagulação. Mais anticoagulação é necessária para evitar a formação de coágulos no sistema de ECMO e para prevenir a trombose vascular nos locais de inserção das cânulas, evitando, assim, disfunção do oxigenador, hemólise, síndrome pós-flebite, isquemia arterial e embolia pulmonar. Entre 10% e 33% dos pacientes em ECMO experimentam eventos trombóticos ou hemorrágicos.⁽⁵⁷⁾ O monitoramento da anticoagulação varia de acordo com a experiência de cada centro.⁽⁵⁷⁾ A Tabela 2 mostra as técnicas de anticoagulação usadas em 187 centros de ECMO em todo o mundo.⁽⁵⁷⁾ A medição da atividade do antifator Xa é considerada o padrão ouro; é a única

Tabela 1. Farmacocinética de alguns medicamentos quando se usa o suporte por meio de oxigenação extracorpórea por membrana.

Biodisponibilidade	
Reduzida	Mantida
Propofol	Morfina
Midazolam	Meropenem
Fentanil	Fluconazol
Lorazepam	Micafungina
Vancomicina	
Ceftriaxona	
Imipenem	

ferramenta de monitoramento que se correlaciona bem com os níveis séricos de heparina. No entanto, está indisponível em muitos centros e seu custo é alto.⁽⁵⁷⁾

Infusões contínuas de heparina não fracionada com o controle habitual do tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) relacionam-se com longa vida útil do sistema.⁽⁵⁸⁾ Nosso grupo usa heparina não fracionada e TTPa obtido em intervalos de 6 h a 24 h, dependendo do momento da ECMO, mantendo sempre a razão de TTPa entre 2,0 e 3,0. Quando a infusão de heparina precisa ser descontinuada, fluxos sanguíneos elevados de ECMO, geralmente acima de 3.500 ml/min, ajudam a evitar a formação de coágulos. Durante a ECMO vv, podem ser permitidos alguns períodos sem anticoagulação.

MONITORAMENTO DA ECMO

O sistema de ECMO deve ser verificado pelo menos uma vez por dia. A presença de coágulos no circuito, no oxigenador ou na cabeça da bomba indica anticoagulação insuficiente. A ausculta de um ruído de fricção na cabeça da bomba indica deposição de fibrina nas pás do impulsor. Realizamos diariamente breves elevações (de menos de um segundo) do fluxo ao máximo para remover a condensação de água do oxigenador ("a manobra de tosse do oxigenador"), o que melhora a superfície de troca. Em pacientes nos quais há risco de hipoperfusão cerebral (pacientes com hipertensão intracraniana aumentada, por exemplo), evitamos o uso rotineiro da manobra de tosse, pois ela pode resultar em hipocapnia transitória e, conseqüentemente, vasoconstrição cerebral. Nesses pacientes, realizamos a manobra em circunstâncias seletas (quando há piora da oxigenação em virtude de trocas gasosas ineficazes da membrana). Para verificar a bateria, basta desligar a fonte de alimentação externa. Fazemos então a lubrificação adequada, com gel, do medidor ultrassônico de fluxo sanguíneo. É sempre importante ter o equipamento de emergência no carrinho do console da bomba: uma manivela, uma embalagem vazia para uso em casos de embolia aérea maciça, três pinças (no mínimo) e gel para o medidor de fluxo. Deve-se evitar o uso de álcool no material de policarbonato para evitar rachaduras.

Tabela 2. Técnicas de anticoagulação usadas em 187 centros de oxigenação extracorpórea por membrana em todo o mundo.

Técnica	Uso rotineiro	Às vezes	Nunca
TTPa	94%	-	6%
TCA	97%	-	3%
Antifator Xa	18%	25%	35%
Fibrinogênio	97%	3%	-
Tromboelastografia	18%	25%	57%
Anticoagulantes que não a heparina	-	8%	90%

TTPa: tempo de tromboplastina parcial ativada; e TCA: tempo de coagulação ativada.

Alguns grupos de ECMO monitoram rotineiramente os gases sanguíneos e as pressões a montante e a jusante do oxigenador. O aumento da pressão transmembrana é um alerta precoce para falha do oxigenador em virtude da formação de trombos. Por outro lado, um aumento concomitante nas pressões do oxigenador a montante e a jusante sem alteração das rotações da bomba pode indicar que a cânula arterial está dobrada. Nosso grupo restringe esse monitoramento a situações em que ocorre hipoxemia ou hipercapnia. Monitoramos também a relação fluxo sanguíneo/rotação da bomba, que depende da pré-carga e pós-carga da bomba, a fim de identificar obstruções do fluxo sanguíneo no circuito ou no oxigenador.⁽⁵⁹⁾

A fixação e inserção das cânulas também devem ser verificadas diariamente. Pode-se medir a SpO₂ para monitorar a oxigenação arterial. Em pacientes que estejam recebendo ECMO va, é importante medir a SpO₂ no braço direito, que representa mais fielmente a disponibilidade de oxigênio para o cérebro e o miocárdio. Em pacientes que estejam recebendo ECMO vv, é geralmente suficiente realizar a gasometria arterial uma vez por dia. Em pacientes que estejam recebendo ECMO va, a atividade cardíaca pode às vezes estar extremamente deprimida e, na ausência de pulsatilidade, a oximetria de pulso não funcionará. Nesses pacientes, amostras de sangue para gasometria arterial devem ser obtidas mais frequentemente, preferencialmente do braço direito.

Duas vezes por semana, verificamos se há hemólise, por meio da medição de desidrogenase láctica, bilirrubinas, haptoglobina, aspartato aminotransferase, alanina aminotransferase e, se possível, hemoglobina livre. A medição dos níveis de dímero D também pode ser útil para prever a progressão da coagulação dentro da membrana.

A ecocardiografia transesofágica pode ser uma ferramenta importante para monitorar pacientes que estejam recebendo ECMO vv ou va. Na ECMO vv, a ecocardiografia transesofágica pode ser usada para identificar insuficiência cardíaca direita incidente, ao passo que na ECMO va ela pode ser usada para diagnosticar a formação de trombos na raiz da aorta e no ventrículo esquerdo, bem como para monitorar a função do débito cardíaco nativo.

HIPOXEMIA E HIPERCAPNIA REFRACTÁRIA DURANTE A ECMO

A hipercapnia durante o suporte por meio de ECMO é muito rara, levando-se em conta que fluxos sanguíneos de ECMO relativamente baixos são geralmente suficientes para eliminar o CO_2 . Às vezes, com baixos fluxos sanguíneos de ECMO, a remoção de CO_2 tem um "efeito de teto", e mais aumentos do fluxo têm pouco impacto na PaCO_2 . Nessas circunstâncias, o fluxo sanguíneo da ECMO e o fluxo de gás devem ser aumentados para tratar a hipercapnia.

Por outro lado, a hipoxemia durante a ECMO é uma situação mais comum e mais difícil de administrar, e, à beira do leito, pode ser útil conhecer a interação entre o paciente e a ECMO. Em situações desse tipo, preferimos uma abordagem do tipo passo a passo, descrita a seguir:

1. Verificar o fluxo sanguíneo da ECMO: os parâmetros iniciais incluem manter o fluxo sanguíneo da ECMO a no mínimo 60% do débito cardíaco, a fim de reduzir a fração de fluxo sanguíneo venoso não oxigenado que se misturará com o sangue oxigenado.
2. Verificar se há recirculação: o sangue oxigenado proveniente da cânula arterial pode ser novamente drenado pelo sistema de ECMO, o que resulta em recirculação, que pode reduzir a eficiência da ECMO. A posição relativa das cânulas pode ser avaliada por meio de radiografia de tórax e ultrassonografia à beira do leito. Quando as pontas das cânulas arteriais e venosas estão próximas (Figura 3), é provável que ocorra recirculação.
3. Recomenda-se que a ponta da cânula venosa femoral seja colocada ao nível da veia cava inferior supra-hepática. Se a saturação de oxigênio na cânula de drenagem for $> 70\%$ ou se sua diferença em relação à SaO_2 for $< 20\%$, a recirculação pode ser um fator contribuinte para a hipoxemia persistente. Deve-se considerar a possibilidade de reposicionar a cânula de drenagem ou mudar para uma configuração híbrida.
3. Verificar se há consumo excessivo de oxigênio: tratar agressivamente a febre e a agitação. Deve-se considerar a possibilidade de uso de bloqueadores neuromusculares se o paciente apresentar aumento do esforço respiratório.
4. Verificar se há falha do oxigenador: a formação de trombos em virtude de anticoagulação inadequada ou ECMO prolongada pode prejudicar as trocas gasosas. Deve-se considerar a possibilidade de substituir o oxigenador se houver sinais de hemólise ou fibrinólise inadequada.
5. Otimizar os parâmetros ventilatórios, se possível: aumentar a FiO_2 caso esteja $< 60\%$ e aumentar a PEEP caso seja apropriado. Deve-se considerar também a possibilidade de uso de manobras de recrutamento alveolar e de posição prona, além de bloqueadores neuromusculares ou óxido nítrico inalatório.
6. Deve-se considerar a possibilidade de reduzir o débito cardíaco do paciente, caso seja apropriado, por meio de betabloqueadores. Embora esteja relacionada com melhora na oxigenação, essa opção ainda não foi testada formalmente em um ensaio clínico randomizado e, portanto, permanece experimental.

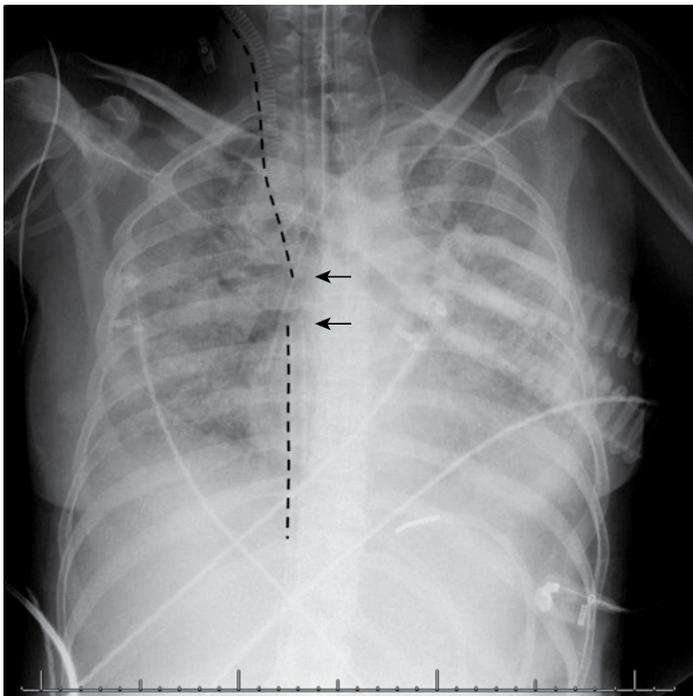


Figura 3. Radiografia de tórax (feita com um aparelho radiográfico portátil à beira do leito) de um paciente com insuficiência respiratória hipoxêmica submetido a oxigenação extracorpórea por membrana. Nota-se o posicionamento das cânulas (linhas tracejadas) com suas pontas (setas) próximas, o que pode favorecer a ocorrência de recirculação.

Em cada caso, deve-se decidir se e até que ponto a hipoxemia ou a hipercapnia podem ser toleradas, levando-se em conta o estado clínico do paciente.

SOLUÇÃO DE PROBLEMAS

Comunicação com o banco de sangue do hospital é importante para se certificar de que haja sangue suficiente em estoque em caso de emergência.

Se por qualquer motivo o dispositivo de ECMO parar, a restauração imediata da ventilação mecânica é obrigatória, com “parâmetros de emergência” predefinidos. Esses parâmetros devem estar escritos, visíveis e perto do ventilador ($FiO_2 = 1$, $PEEP = 10$ cmH_2O , pressão de pico = 30 cmH_2O e $FR = 35$ ciclos/min, por exemplo).

Em caso de interrupção do fornecimento de energia elétrica ou qualquer outra falha do console da bomba, a manivela deve ser usada para bombear o sangue. O fenômeno da sucção mencionado anteriormente é comum. Ele pode causar quedas repentinas do fluxo sanguíneo medido da ECMO com rotação da bomba preservada, o que é comumente relacionado com a trepidação do circuito de ECMO. Além disso, a cabeça da bomba, normalmente vermelha escura porque está preenchida com sangue venoso, pode se tornar vermelha clara ou mesmo branca (a cor das pás do impulsor) quando o fluxo proveniente da cânula de drenagem é insuficiente (um fenômeno denominado cavitação). Algumas manobras podem ser úteis: 1) elevar a cabeceira do leito; 2) colocar o paciente em decúbito lateral; 3) diminuir o fluxo sanguíneo da ECMO e então aumentá-lo lentamente; 4) aumentar a PEEP; 5) fazer a transfusão de concentrado de hemácias, caso seja apropriado; 6) tentar a expansão volêmica; 7) iniciar a infusão de epinefrina ou aumentá-la, quando for apropriado.⁽²¹⁾

Pode ocorrer embolia aérea durante o manuseio do sistema pré-bomba venoso, onde a pressão é negativa. Caso ocorra embolia aérea, deve-se interromper imediatamente o fluxo sanguíneo da ECMO (deve-se abaixar a saída da cabeça da bomba para evitar que o ar seja empurrado para frente) e passar a usar os parâmetros de emergência de ventilação mecânica (veja acima). Em seguida, deve-se remover o ar com seringas ou sacos de emergência. Caso se identifique uma ruptura do circuito, o fluxo de ECMO deve ser interrompido e o segmento danificado do circuito deve ser substituído. A hemólise é relativamente comum e pode ser evitada por meio da redução do fluxo sanguíneo da ECMO, da correção da posição da cânula e do aumento da anticoagulação, especialmente se houver coágulos no circuito. Se o circuito de TRS estiver conectado ao circuito de ECMO, deve-se considerar a possibilidade de uso de um cateter de diálise separado.⁽⁶⁰⁾ Durante a ECMO vv, a parada cardíaca deve ser tratada como

de costume, exceto pelo fato de que a ventilação é desnecessária.

DESCONTINUAÇÃO DA ECMO

Todos os dias, realizamos um teste de autonomia que consiste em reduzir o fluxo a zero. Para garantir a ausência de fluxo, geralmente pinçamos a linha de ar que está conectada ao oxigenador. Imediatamente antes do teste de autonomia, devem ser definidos parâmetros de ventilação mecânica aceitáveis. Em pacientes que estejam recebendo ventilação mecânica controlada, preferimos usar $PEEP = 10-15$ cmH_2O , volume corrente = 6 ml/kg de peso corporal ideal, $FR = 35$ ciclos/min e $FiO_2 = 0,6$.⁽⁴⁾ Caso o paciente esteja recebendo ventilação com pressão de suporte, o suporte de pressão pode ser ajustado para ficar entre 6 cmH_2O e 20 cmH_2O , dependendo das condições clínicas e fisiológicas do paciente. Quando o fluxo é desligado, o conforto do paciente e a SpO_2 devem ser observados atentamente. Caso o paciente permaneça estável durante 1-6 h, realiza-se a gasometria arterial. Caso a PaO_2 seja > 55 mmHg e o pH esteja na faixa de referência (7,35-7,45), consideramos (dependendo do estado clínico) a possibilidade de retirada do suporte por meio de ECMO.⁽²³⁾ Pacientes com oxigenação limítrofe e disfunção ventricular direita podem não tolerar mudanças repentinas na oxigenação, pois a hipóxia pode piorar ou o paciente pode apresentar *cor pulmonale*. Nesses pacientes, mudamos gradualmente a FiO_2 do fluxo de 1,0 para 0,21 e, em seguida, a reduzimos lentamente a zero.

Removemos as cânulas venosas à beira do leito e aplicamos pressão nos locais de inserção durante pelo menos 30 min. Posteriormente, suturamos os orifícios e deixamos os pontos no lugar durante pelo menos 24 h. As cânulas arteriais são retiradas no centro cirúrgico.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A ECMO para suporte respiratório é uma terapia de resgate adequada para pacientes com SDRA grave ou outras causas de insuficiência respiratória, contanto que ainda haja esperança para esses pacientes. Os custos não parecem proibitivos. Uma equipe multidisciplinar treinada de UTI é inteiramente capaz de iniciar e conduzir o suporte por meio de ECMO. Embora as emergências sejam infrequentes em pacientes que estejam recebendo suporte por meio de ECMO vv, um programa de treinamento é necessário para manter a equipe competente e confiante.

Nosso grupo criou um canal no YouTube, denominado “Grupo de ECMO HCFMUSP”, cujo objetivo é treinar nossa equipe educacional. O acesso ao canal é aberto.

REFERÊNCIAS

1. Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH, Slutsky AS, Arabi YM, Cooper DJ, et al. Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment

maneuvers, and high positive end-expiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized

- controlled trial. *JAMA*. 2008;299(6):637-45. <https://doi.org/10.1001/jama.299.6.637>
2. Mercat A, Richard JC, Vielle B, Jaber S, Osman D, Diehl JL, et al. Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008;299(6):646-55. <https://doi.org/10.1001/jama.299.6.646>
 3. Lindén V, Palmér K, Reinhard J, Westman R, Ehrén H, Granholm T, et al. High survival in adult patients with acute respiratory distress syndrome treated by extracorporeal membrane oxygenation, minimal sedation, and pressure supported ventilation. *Intensive Care Med*. 2000;26(11):1630-7. <https://doi.org/10.1007/s001340000697>
 4. Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, Wilson A, Allen E, Thalanany MM, et al. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;374(9698):1351-63. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61069-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61069-2)
 5. Noah MA, Peek GJ, Finney SJ, Griffiths MJ, Harrison DA, Grieve R, et al. Referral to an extracorporeal membrane oxygenation center and mortality among patients with severe 2009 influenza A(H1N1). *JAMA*. 2011;306(15):1659-68. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.1471>
 6. Australia and New Zealand Extracorporeal Membrane Oxygenation (ANZ ECMO) Influenza Investigators, Davies A, Jones D, Bailey M, Beca J, Bellomo R, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation for 2009 Influenza A(H1N1) Acute Respiratory Distress Syndrome. *JAMA*. 2009;302(17):1888-95. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.1535>
 7. Peek GJ, Moore HM, Moore N, Sosnowski AW, Firmin RK. Extracorporeal membrane oxygenation for adult respiratory failure. *Chest*. 1997;112(3):759-64. <https://doi.org/10.1378/chest.112.3.759>
 8. Hill JD, O'Brien TG, Murray JJ, Dontigny L, Bramson ML, Osborn JJ, et al. Prolonged extracorporeal oxygenation for acute post-traumatic respiratory failure (shock-lung syndrome). Use of the Bramson membrane lung. *N Engl J Med*. 1972;286(12):629-34. <https://doi.org/10.1056/NEJM197203232861204>
 9. Zapol WM, Snider MT, Schneider RC. Extracorporeal membrane oxygenation for acute respiratory failure. *Anesthesiology*. 1977;46(4):272-85. <https://doi.org/10.1097/0000542-197704000-00008>
 10. Zapol WM, Snider MT, Hill JD, Fallat RJ, Bartlett RH, Edmunds LH, et al. Extracorporeal membrane oxygenation in severe acute respiratory failure. A randomized prospective study. *JAMA*. 1979;242(20):2193-6. <https://doi.org/10.1001/jama.1979.0330020023016>
 11. Gattinoni L, Pesenti A, Mascheroni D, Marcolin R, Fumagalli R, Rossi F, et al. Low-frequency positive-pressure ventilation with extracorporeal CO₂ removal in severe acute respiratory failure. *JAMA*. 1986;256(7):881-6. <https://doi.org/10.1001/jama.1986.03380070087025>
 12. Morris AH, Wallace CJ, Menlove RL, Clemmer TP, Orme JF Jr, Weaver LK, et al. Randomized clinical trial of pressure-controlled inverse ratio ventilation and extracorporeal CO₂ removal for adult respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;149(2 Pt 1):295-305. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.149.2.8306022>
 13. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl J Med*. 2000;342(18):1301-8. <https://doi.org/10.1056/NEJM200005043421801>
 14. Pham T, Combes A, Rozé H, Chevret S, Mercat A, Roch A, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for pandemic influenza A(H1N1)-induced acute respiratory distress syndrome. A cohort study and propensity-matched analysis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(3):276-85. <https://doi.org/10.1164/rccm.201205-0815OC>
 15. Extracorporeal Life Support Organization [homepage on the Internet]. Ann Arbor (MI): the Organization [cited 2016 Sep 1]. H1N1 Registry; [about 4 screens]. Available from: <https://www.elseo.org/Registry/H1N1Registry.aspx>
 16. ClinicalTrials.gov [homepage on the Internet]. Bethesda: U.S. National Institutes of Health [cited 2016 Sep 1]. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome (EOLIA) [about 7 screens]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01470703>
 17. Oshima K, Kunimoto F, Hinohara H, Ohkawa M, Mita N, Tajima Y, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for respiratory failure: comparison of venovenous versus venoarterial bypass. *Surg Today*. 2010;40(3):216-22. <https://doi.org/10.1007/s00595-008-4040-z>
 18. Zahraa JN, Moler FW, Annich GM, Maxvold NJ, Bartlett RH, Custer JR. Venovenous versus venoarterial extracorporeal life support for pediatric respiratory failure: are there differences in survival and acute complications? *Crit Care Med*. 2000;28(2):521-5. <https://doi.org/10.1097/00003246-200002000-00039>
 19. Mekontso Dessap A, Charron C, Devaquet J, Aboab J, Jardin F, Brochard L, et al. Impact of acute hypercapnia and augmented positive end-expiratory pressure on right ventricle function in severe acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med*. 2009;35(11):1850-8. <https://doi.org/10.1007/s00134-009-1569-2>
 20. Reis Miranda D, van Thiel R, Brodie D, Bakker J. Right ventricular unloading after initiation of venovenous extracorporeal membrane oxygenation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191(3):346-8. <https://doi.org/10.1164/rccm.201408-1404LE>
 21. Napp LC, Kühn C, Hoepfer MM, Vogel-Claussen J, Haverich A, Schäfer A, et al. Cannulation strategies for percutaneous extracorporeal membrane oxygenation in adults. *Clin Res Cardiol*. 2016;105(4):283-96. <https://doi.org/10.1007/s00392-015-0941-1>
 22. Park M, Costa EL, Maciel AT, Barbosa EV, Hirota AS, Schettino Gde P, et al. Effect of flow rate and temperature on transmembrane blood pressure drop in an extracorporeal artificial lung. *Perfusion*. 2014;29(6):517-25. <https://doi.org/10.1177/0267659114525986>
 23. Kolobow T, Gattinoni L, Tomlinson T, White D, Pierce J, Iapichino G. The carbon dioxide membrane lung (CDML): a new concept. *Trans Am Soc Artif Intern Organs*. 1977;23:17-21. <https://doi.org/10.1097/00002480-197700230-00005>
 24. Park M, Mendes PV, Costa EL, Barbosa EV, Hirota AS, Azevedo LC. Factors associated with blood oxygen partial pressure and carbon dioxide partial pressure regulation during respiratory extracorporeal membrane oxygenation support: data from a swine model. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2016;28(1):11-8. <https://doi.org/10.5935/0103-507X.20160006>
 25. Park M, Costa EL, Maciel AT, Silva DP, Friedrich N, Barbosa EV, et al. Determinants of oxygen and carbon dioxide transfer during extracorporeal membrane oxygenation in an experimental model of multiple organ dysfunction syndrome. *PLoS One*. 2013;8(1):e54954. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0054954>
 26. Park M, Mendes PV, Zampieri FG, Azevedo LC, Costa EL, Antoniali F, et al. The economic effect of extracorporeal membrane oxygenation to support adults with severe respiratory failure in Brazil: a hypothetical analysis. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2014;26(3):253-62. <https://doi.org/10.5935/0103-507X.20140036>
 27. Park M, Azevedo LC, Mendes PV, Carvalho CR, Amato MB, Schettino GP, et al. First-year experience of a Brazilian tertiary medical center in supporting severely ill patients using extracorporeal membrane oxygenation. *Clinics (Sao Paulo)*. 2012;67(10):1157-63. [https://doi.org/10.6061/clinics/2012\(10\)07](https://doi.org/10.6061/clinics/2012(10)07)
 28. Schmidt M, Zogheib E, Rozé H, Repesse X, Lebreton G, Luyt CE, et al. The PRESERVE mortality risk score and analysis of long-term outcomes after extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med*. 2013;39(10):1704-13. <https://doi.org/10.1007/s00134-013-3037-2>
 29. Schmidt M, Bailey M, Sheldrake J, Hodgson C, Aubron C, Rycus PT, et al. Predicting survival after extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory failure. The Respiratory Extracorporeal Membrane Oxygenation Survival Prediction (RESP) score. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189(11):1374-82. <https://doi.org/10.1164/rccm.201311-2023OC>
 30. Sidebotham D, McGeorge A, McGuinness S, Edwards M, Willcox T, Beca J. Extracorporeal membrane oxygenation for treating severe cardiac and respiratory failure in adults: part 2-technical considerations. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2010;24(1):164-72. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2009.08.002>
 31. Rich PB, Awad SS, Crotti S, Hirschl RB, Bartlett RH, Schreiner RJ. A prospective comparison of atrio-femoral and femoro-atrial flow in adult venovenous extracorporeal life support. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1998;116(4):628-32. [https://doi.org/10.1016/S0022-5223\(98\)70170-9](https://doi.org/10.1016/S0022-5223(98)70170-9)
 32. Guervilly C, Dizier S, Thomas G, Jaussaud N, Morera P, Hraiech S, et al. Comparison of femorofemoral and femorojugular configurations during venovenous extracorporeal membrane oxygenation for severe ARDS. *Intensive Care Med*. 2014;40(10):1598-9. <https://doi.org/10.1007/s00134-014-3427-0>
 33. van Heijst AF, van der Staak FH, de Haan AF, Liem KD, Festen C, Geven WB, et al. Recirculation in double lumen catheter venovenous extracorporeal membrane oxygenation measured by an

- ultrasound dilution technique. *ASAIO J.* 2001;47(4):372-6. <https://doi.org/10.1097/00002480-200107000-00015>
34. Chimot L, Marqué S, Gros A, Gacouin A, Lavoué S, Camus C, et al. Avalon® bicaval dual-lumen cannula for venovenous extracorporeal membrane oxygenation: survey of cannula use in France. *ASAIO J.* 2013;59(2):157-61. <https://doi.org/10.1097/MAT.0b013e31827db6f3>
 35. Kalem V, Buchwald D, Strauch J, Sidropoulos A, Meindl R, Schildhauer TA, et al. Surgical extraction after thrombosis around the Avalon dual lumen cannula. *Ann R Coll Surg Engl.* 2014;96(1):106E-108E. <https://doi.org/10.1308/003588414X13824511649814>
 36. Mendes PV, Park M, Maciel AT, E Silva DP, Friedrich N, Barbosa EV, et al. Kinetics of arterial carbon dioxide during veno-venous extracorporeal membrane oxygenation support in an apnoeic porcine model. *Intensive Care Med Exp.* 2016;4(1):1. <https://doi.org/10.1186/s40635-015-0074-x>
 37. Nunes LB, Mendes PV, Hirota AS, Barbosa EV, Maciel AT, Schettino GP, et al. Severe hypoxemia during veno-venous extracorporeal membrane oxygenation: exploring the limits of extracorporeal respiratory support. *Clinics (Sao Paulo).* 2014;69(3):173-8. <https://doi.org/10.6061/clinics/2014/03/05>
 38. Mendes PV, Moura E, Barbosa EV, Hirota AS, Scordamaglio PR, Ajjar FM, et al. Challenges in patients supported with extracorporeal membrane oxygenation in Brazil. *Clinics (Sao Paulo).* 2012;67(12):1511-5. <https://doi.org/10.6061/clinics/2012/12/27>
 39. Lindén VB, Lidegran MK, Frisén G, Dahlgren P, Frenckner BP, Larsen F. ECMO in ARDS: a long-term follow-up study regarding pulmonary morphology and function and health-related quality of life. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2009;53(4):489-95. <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.2008.01808.x>
 40. Mikkelsen ME, Christie JD, Lanken PN, Biester RC, Thompson BT, Bellamy SL, et al. The adult respiratory distress syndrome cognitive outcomes study: long-term neuropsychological function in survivors of acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;185(12):1307-15. <https://doi.org/10.1164/rccm.201111-2025OC>
 41. Schmidt M, Pellegrino V, Combes A, Scheinkestel C, Cooper DJ, Hodgson C. Mechanical ventilation during extracorporeal membrane oxygenation. *Crit Care.* 2014;18(1):203. <https://doi.org/10.1186/cc13702>
 42. Schmidt M, Stewart C, Bailey M, Nieszkowska A, Kelly J, Murphy L, et al. Mechanical ventilation management during extracorporeal membrane oxygenation for acute respiratory distress syndrome: a retrospective international multicenter study. *Crit Care Med.* 2015;43(3):654-64. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000000753>
 43. Marhong JD, Telesnicki T, Munshi L, Del Sorbo L, Detsky M, Fan E. Mechanical ventilation during extracorporeal membrane oxygenation. An international survey. *Ann Am Thorac Soc.* 2014;11(6):956-61. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201403-100BC>
 44. Campbell RS, Davis K Jr, Johannigman JA, Branson RD. The effects of passive humidifier dead space on respiratory variables in paralyzed and spontaneously breathing patients. *Respir Care.* 2000;45(3):306-12.
 45. Maggiore SM, Lellouche F, Pigeot J, Taille S, Deye N, Durrmeyer X, et al. Prevention of endotracheal suctioning-induced alveolar derecruitment in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167(9):1215-24. <https://doi.org/10.1164/rccm.200203-195OC>
 46. Mauri T, Grasselli G, Suriano G, Eronia N, Spadaro S, Turrini C, et al. Control of Respiratory Drive and Effort in Extracorporeal Membrane Oxygenation Patients Recovering from Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *Anesthesiology.* 2016;125(1):159-67. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000001103>
 47. National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network., Rice TW, Wheeler AP, Thompson BT, Steingrub J, Hite RD, et al. Initial trophic vs full enteral feeding in patients with acute lung injury: the EDEN randomized trial. *JAMA.* 2012;307(8):795-803. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.137>
 48. Schmidt M, Bréchet N, Hariri S, Guiguet M, Luyt CE, Makri R, et al. Nosocomial infections in adult cardiogenic shock patients supported by venoarterial extracorporeal membrane oxygenation. *Clin Infect Dis.* 2012;55(12):1633-41. <https://doi.org/10.1093/cid/cis783>
 49. Brogan TV, Thiagarajan RR, Rycus PT, Bartlett RH, Bratton SL. Extracorporeal membrane oxygenation in adults with severe respiratory failure: a multi-center database. *Intensive Care Med.* 2009;35(12):2105-14. <https://doi.org/10.1007/s00134-009-1661-7>
 50. Brodie D, Bacchetta M. Extracorporeal membrane oxygenation for ARDS in adults. *N Engl J Med.* 2011;365(20):1905-14. <https://doi.org/10.1056/NEJMct1103720>
 51. Abrams D, Javidfar J, Farrand E, Mongero LB, Agerstrand CL, Ryan P, et al. Early mobilization of patients receiving extracorporeal membrane oxygenation: a retrospective cohort study. *Crit Care.* 2014;18(1):R38. <https://doi.org/10.1186/cc13746>
 52. Santiago MJ, Sánchez A, López-Herce J, Pérez R, del Castillo J, Urbano J, et al. The use of continuous renal replacement therapy in series with extracorporeal membrane oxygenation. *Kidney Int.* 2009;76(12):1289-92. <https://doi.org/10.1038/ki.2009.383>
 53. Zimmermann AK, Weber N, Aebert H, Ziemer G, Wendel HP. Effect of biopassive and bioactive surface-coatings on the hemocompatibility of membrane oxygenators. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2007;80(2):433-9. <https://doi.org/10.1002/jbm.b.30614>
 54. Shekar K, Roberts JA, Barnett AG, Diab S, Wallis SC, Fung YL, et al. Can physicochemical properties of antimicrobials be used to predict their pharmacokinetics during extracorporeal membrane oxygenation? Illustrative data from ovine models. *Crit Care.* 2015;19:437. <https://doi.org/10.1186/s13054-015-1151-y>
 55. Shekar K, Fraser JF, Smith MT, Roberts JA. Pharmacokinetic changes in patients receiving extracorporeal membrane oxygenation. *J Crit Care.* 2012;27(6):741.e9-18. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2012.02.013>
 56. Shekar K, Fraser JF, Taccone FS, Welch S, Wallis SC, Mullany DV, et al. The combined effects of extracorporeal membrane oxygenation and renal replacement therapy on meropenem pharmacokinetics: a matched cohort study. *Crit Care.* 2014;18(6):565. <https://doi.org/10.1186/s13054-014-0565-2>
 57. Bembea MM, Annich G, Rycus P, Oldenburg G, Berkowitz I, Pronovost P. Variability in anticoagulation management of patients on extracorporeal membrane oxygenation: an international survey. *Pediatr Crit Care Med.* 2013;14(2):e77-84. <https://doi.org/10.1097/PCC.0b013e31827127e4>
 58. Nishinaka T, Tatsumi E, Katagiri N, Ohnishi H, Mizuno T, Shioya K, et al. Up to 151 days of continuous animal perfusion with trivial heparin infusion by the application of a long-term durable antithrombogenic coating to a combination of a seal-less centrifugal pump and a diffusion membrane oxygenator. *J Artif Organs.* 2007;10(4):240-4. <https://doi.org/10.1007/s10047-007-0390-3>
 59. Park M, Mendes PV, Hirota AS, dos Santos EV, Costa EL, Azevedo LC. Blood flow/pump rotation ratio as an artificial lung performance monitoring tool during extracorporeal respiratory support using centrifugal pumps. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2015;27(2):178-84. <https://doi.org/10.5935/0103-507X.20150030>
 60. Betrus C, Remenapp R, Charpie J, Kudelka T, Brophy P, Smoyer WE, et al. Enhanced hemolysis in pediatric patients requiring extracorporeal membrane oxygenation and continuous renal replacement therapy. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;13(6):378-83.



Angiossarcoma epitelióide primário da parede torácica complicando um fibrotórax calcificado e simulando empiema necessitatis

Luis Gorospe¹, Ana Patricia Ovejero-Díaz², Amparo Benito-Berlinches³

Descrevemos o caso de um paciente de 72 anos de idade com angiossarcoma epitelióide primário da parede torácica (AEPPT). O paciente queixava-se de um nódulo dolorido no peito. A história médica era compatível com fibrotórax calcificado secundário a infecção tuberculosa durante a infância. Suspeitou-se inicialmente de empiema necessitatis (EN). A radiografia de tórax (Figura 1A) evidenciou características semelhantes às vistas em radiografias anteriores. A TC demonstrou uma massa heterogênea que destruiu focalmente uma costela e invadiu músculos da parede torácica (Figura 1B). A biópsia da massa guiada por TC (Figura 1C) revelou um AEPPT de alto grau. Infelizmente, o

paciente morreu de metástases cerebrais e pulmonares três semanas depois.

O desenvolvimento de um nódulo na parede torácica em um paciente com fibrotórax de origem tuberculosa deve alertar para a possibilidade de EN. Contudo, apenas alguns casos de desenvolvimento de AEPPT em pacientes com fibrotórax calcificado crônico foram publicados na literatura.⁽¹⁻³⁾ Até onde sabemos, não existem casos relatados em que AEPPT complicando um fibrotórax calcificado tenha sido diagnosticado de forma precisa com base em biópsia percutânea. Apesar de sua raridade, deve-se suspeitar de AEPPT em pacientes com fibrotórax calcificado crônico que se desenvolve como uma massa na parede torácica.



Figura 1. Em A, radiografia de tórax em incidência posteroanterior evidenciando fibrotórax calcificado (asteriscos). Em B, corte axial de TC de tórax com contraste evidenciando massa heterogênea e hipervascular (asterisco) infiltrando os músculos serrátil anterior direito e peitoral direito, bem como a quarta costela (seta longa). Nota-se extenso fibrotórax calcificado à direita. Em C, corte axial de TC de tórax, com projeção de intensidade máxima, evidenciando uma agulha grossa (14 gauge) de biópsia atravessando a parede torácica para análise histológica da massa (asterisco).

LEITURAS RECOMENDADAS

1. Hattori H. Epithelioid angiosarcoma arising in the tuberculous pyothorax: report of an autopsy case. *Arch Pathol Lab Med.* 2001;125(11):1477-9.
2. Maziak DE, Shamji FM, Peterson R, Perkins DG. Angiosarcoma of the chest wall. *Ann Thorac Surg.* 1999;67(3):839-41. [https://doi.org/10.1016/S0003-4975\(99\)00073-9](https://doi.org/10.1016/S0003-4975(99)00073-9)
3. Aozasa K, Naka N, Tomita Y, Ohsawa M, Kanno H, Uchida A, et al. Angiosarcoma developing from chronic pyothorax. *Mod Pathol.* 1994;7(9):906-11.

1. Departamento de Radiología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España.
2. Departamento de Cirugía Torácica, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España.
3. Departamento de Patología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España.



Fibroelastose pleuroparenquimatosa: relato de dois casos no Brasil

Paula Silva Gomes¹, Christina Shiang², Gilberto Szarf³,
Ester Nei Aparecida Martins Coletta^{4,5}, Carlos Alberto de Castro Pereira⁶

1. Programa de Pós-Graduação em Pneumologia, Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP – São Paulo (SP) Brasil.
2. Laboratório de Anatomia Patológica, Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo (SP) Brasil.
3. Disciplina de Radiologia, Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP – São Paulo (SP) Brasil.
4. Disciplina de Patologia, Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP – São Paulo (SP) Brasil.
5. Instituto de Assistência ao Servidor Público Estadual de São Paulo – IAMSPE – São Paulo (SP) Brasil.
6. Grupo de Doenças Pulmonares Intersticiais, Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP – São Paulo (SP) Brasil.

Recebido: 27 fevereiro 2016.

Aprovado: 31 julho 2016.

Trabalho realizado na Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP – São Paulo (SP) Brasil.

INTRODUÇÃO

A fibroelastose é uma pneumonia intersticial rara.⁽¹⁾ Casos da doença diagnosticados no Brasil não foram publicados. No presente relato, descrevemos dois casos de fibroelastose pleuroparenquimatosa (FEPP). É feita uma breve revisão da literatura, e são assinalados os achados de interesse nos casos descritos.

CASO 1

Paciente masculino, 67 anos, referia tosse ocasional e anormalidades detectadas há muitos anos em radiografias de tórax. Era ex-tabagista de 11 maços-ano. Apresentava história de exposição a mofo. Os exames iniciais indicaram $SpO_2 = 95\%$ em ar ambiente, estertores finos na base esquerda e grasnidos na face anterior do hemitórax esquerdo. O restante não apresentava alterações. A prova de função pulmonar evidenciava $CVF = 4,28$ l (87% do previsto), $VEF_1 = 3,42$ l (92% do previsto), relação $VEF_1/CVF = 0,80$, $CPT = 6,34$ l (84% do previsto) e $DLCO = 19,0$ ml/min/mmHg (54% do previsto). As imagens da TC de tórax mostravam intensa fibrose em região pleural e subpleural, assim como espessamentos septais, que predominavam em lobos superiores (Figura 1). Havia a presença de um nódulo espiculado em lobo superior esquerdo e padrão reticular discreto em lobos inferiores.

RESUMO

A fibroelastose pleuroparenquimatosa (FEPP) é uma doença pulmonar rara, podendo ser idiopática ou associada a diversas condições. Pelo que sabemos, este é o primeiro relato de dois casos de FEPP no Brasil. Nosso primeiro paciente apresentava fibrose pleural e subpleural nos lobos superiores, um nódulo espiculado no lobo superior esquerdo e um padrão reticular discreto nos lobos inferiores. A biópsia pulmonar cirúrgica demonstrou FEPP nos lobos superiores, incluindo no nódulo, e pneumonia intersticial não classificada no lobo inferior esquerdo. Nosso segundo paciente tinha história de exposição a aves domésticas, indicando um risco de pneumonite de hipersensibilidade, e doença pulmonar avançada predominando em lobos superiores, com fibrose subpleural. Esse paciente foi submetido a transplante pulmonar. No espécime do explante, FEPP e granulomas foram identificados, sugerindo pneumonite de hipersensibilidade como causa associada.

Descritores: Doenças pulmonares intersticiais/diagnóstico; Doenças pulmonares intersticiais/etiologia; Alveolite alérgica extrínseca.

Foi realizada biópsia pulmonar cirúrgica com retirada de fragmentos do lobo superior e inferior esquerdo. O exame microscópico evidenciou fibrose compacta com elastose, sem evidência de malignidade no nódulo retirado, e fibrose pleural/subpleural com nítida delimitação entre parênquima não fibrótico com escasso infiltrado de células mononucleares (Figura 2). A biópsia do lobo inferior mostrou fibrose intersticial não classificada (imagem não mostrada).

CASO 2

Paciente masculino, 29 anos, não fumante, com dispneia que evoluiu para dispneia aos pequenos esforços e tosse seca há um ano. Houvera perda ponderal de 12 kg naquele período. Tinha história de exposição a periquito há 10 anos. Trabalhava com corte de plástico. Ao exame físico, apresentava-se emagrecido, taquicárdico ($FC = 130$ bpm) e com $SpO_2 = 79\%$ em ar ambiente. À ausculta apresentava estertores finos bilateralmente. A gasometria arterial revelou $pH = 7,33$; $PaCO_2 = 69$ mmHg; $PaO_2 = 43$ mmHg; bicarbonato = $36,1$ mmol/l; excesso de bases = $7,7$ mmol/l; e $SaO_2 = 74,9\%$. A espirometria mostrou $CVF = 0,76$ l (15% do previsto); $VEF_1 = 0,74$ l (17% do previsto) e relação $VEF_1/CVF = 0,97$. A TC de tórax mostrava intensa fibrose em região pleural e subpleural, assim como espessamentos septais, que predominavam em lobos superiores. O diagnóstico

Endereço para correspondência:

Paula Gomes. Rua Napoleão de Barros, 715, CEP 04024-002, São Paulo, SP, Brasil.
Tel.: 55 11 5539-1093. E-mail: paulasgomes1979@yahoo.com
Apoio financeiro: Nenhum.

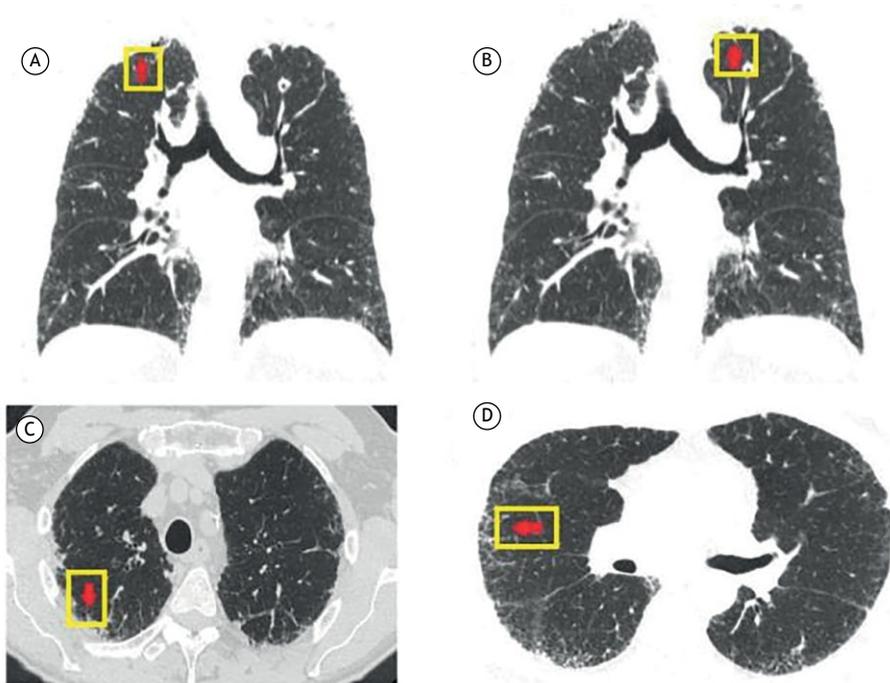


Figura 1. TC de tórax em plano coronal (A) e axial (B, C e D) demonstrando intensa fibrose em região pleural e subpleural e espessamentos septais com predomínio em lobos superiores e nódulo espiculado no lobo superior esquerdo.

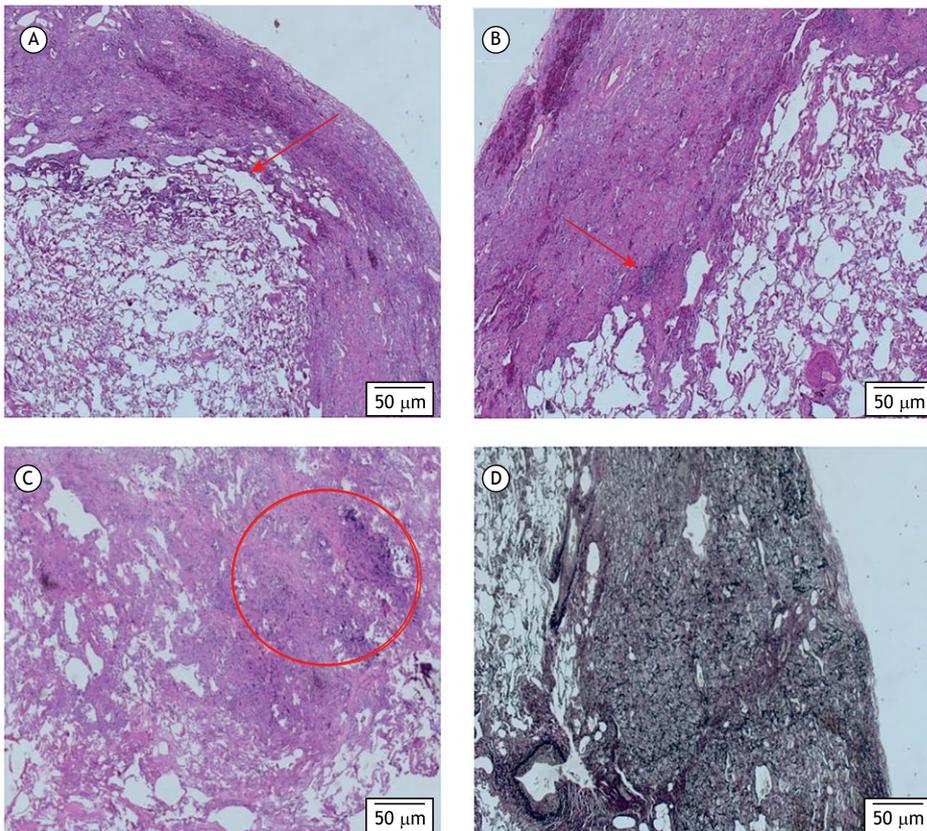


Figura 2. Fotomicrografias de espécime ressecado da biópsia cirúrgica pulmonar do lobo superior esquerdo. Em A, fibrose pleural/subpleural com nítida delimitação entre parênquima não fibrótico (seta). (H&E, aumento 28 \times). Em B, fibrose pleural/subpleural e escasso infiltrado de células mononucleares (seta). (H&E, aumento 28 \times). Em C, fibrose compacta com elastose, sem evidências de malignidade. (H&E, aumento 40 \times). Em D, aumento de fibras elásticas junto às áreas de fibrose pleural (seta). (Método de Verhoeff para fibras elásticas, aumento 28 \times).

foi de pneumonite de hipersensibilidade crônica, e transplante pulmonar foi indicado.

Os achados histopatológicos do explante pulmonar são mostrados na Figura 3.

DISCUSSÃO

A FEPP é uma entidade classificada dentre as pneumonias intersticiais idiopáticas raras.⁽¹⁾ Em torno de 100 casos foram publicados.⁽²⁾

Em 1975, Davies et al. relataram os casos de 5 pacientes com fibrose pulmonar confinada às partes superiores dos pulmões, semelhante às lesões observadas na espondilite anquilosante.⁽³⁾ Em 1992, Amitani et al. relataram os casos de 13 pacientes com fibrose localizada em lobos superiores de etiologia desconhecida.⁽⁴⁾ A avaliação histopatológica foi realizada em nove casos. Diversos casos foram posteriormente descritos no Japão, sendo revistos em 2003 por Kwabata et al.⁽⁵⁾ Em 2004, Frankel et al. relataram os casos de 5 pacientes com fibrose predominante em lobos superiores, caracterizada por intensa fibrose da pleura visceral e da região subpleural com uma mistura de fibras elásticas e colágeno denso.⁽⁶⁾ Naquele estudo a doença foi chamada de FEPP pulmonar, designação mantida até os dias atuais.⁽⁶⁾

Radiologicamente, a FEPP se caracteriza por espessamento fibrótico pleural e subpleural em lobos superiores, com conseqüente redução volumétrica e retração hilar em direção aos ápices.⁽⁷⁾ Em nosso meio, é provável que muitos desses casos sejam diagnosticados como casos de tuberculose. Originalmente se considerava que a doença era restrita aos lobos superiores; porém, se demonstrou posteriormente que a doença pode envolver outros lobos, na fase inicial ou na evolução, frequentemente se estendendo dos lobos superiores em direção aos lobos inferiores. Opacidades reticulares em lobos inferiores, semelhantes às observadas na pneumonia intersticial não específica ou com padrão de pneumonia intersticial usual podem ser observadas.⁽⁸⁾

Dispneia aos esforços e tosse seca são os principais sintomas. Infecções recorrentes do trato respiratório inferior e pneumotórax espontâneo também podem ocorrer.^(8,9)

A distribuição etária é bimodal, com picos entre 21 e 30 anos e entre 51 e 60 anos.⁽¹⁰⁾ Não há predomínio de sexo.⁽¹⁰⁾

O tabagismo parece não ser um fator de risco.⁽²⁾ A doença pode ter progressão lenta ou rápida. A etiologia pode ser desconhecida (idiopática) ou estar associada a diversas causas, como exposições ocupacionais a asbesto e alumínio, transplante de medula óssea e/ou pulmão (a causa mais frequente), tratamento anterior com quimioterápicos, radiação, doenças autoimunes (como espondilite anquilosante e colite ulcerativa), pneumonite de hipersensibilidade e história familiar da doença.^(2,9-13)

Ao exame físico pode ser observado achatamento anteroposterior do tórax (platitórax).⁽¹³⁾ Estertores são

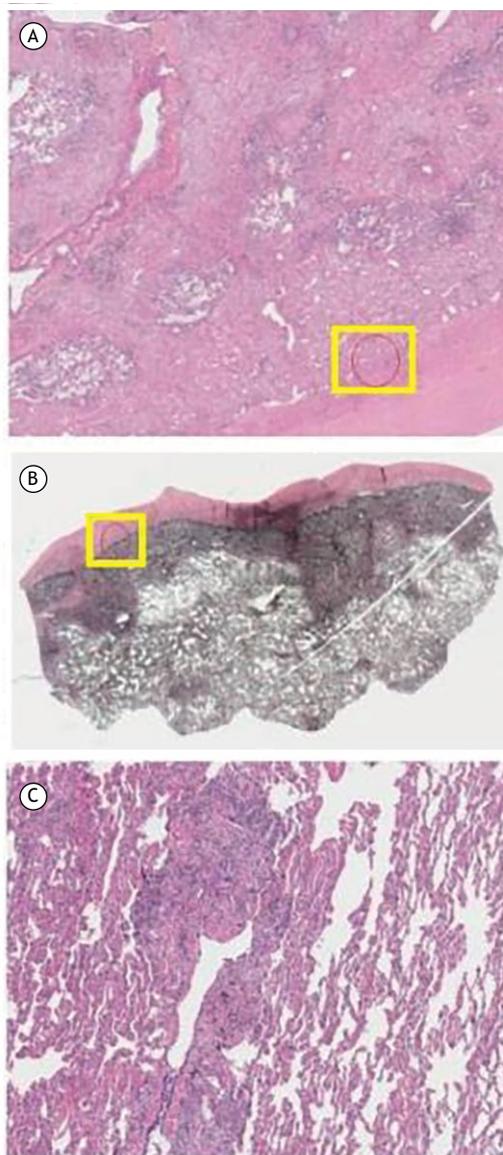


Figura 3. Achados histológicos do lobo superior no explante. Em A e B, presença de espessamento fibroso de pleura visceral e de parênquima pulmonar subpleural com pouco depósito de colágeno denso e abundantes fibras elásticas evidentes à coloração de Verhoeff. Em C, sinais de doença de pequenas vias aéreas ora por obliteração, ora por distorção da parede bronquiolar, acompanhada de granulomas malformados e células gigantes multinucleadas contendo cristais de colesterol, em localização intersticial ou intra-alveolar.

audíveis na metade dos casos.⁽⁸⁾ O padrão funcional usual é o restritivo, com redução da DLCO.⁽⁷⁾

Não há tratamento específico. Pacientes têm sido tratados empiricamente com corticosteróides e outros imunossupressores sem evidência de melhora comprovada.^(2,12)

Os casos aqui relatados apresentam alguns pontos de interesse. No caso 1, o paciente era ex-fumante e apresentava, além de espessamento nodular apical e espessamento de septos interlobulares, um nódulo

espiculado no lobo superior esquerdo. O nódulo era hipermetabólico à tomografia por emissão de prótons. A análise histológica, após a ressecção, demonstrou que o nódulo representava um foco de fibroelastose. Um caso similar foi publicado em 2011.⁽¹⁴⁾ Recentemente, três casos de neoplasias pulmonares (carcinomas de não pequenas células) sobrepostas à fibroelastose foram descritos.⁽¹⁵⁾ Fibrose centrada em pequenas vias aéreas e bronquiolite obliterante foram

descritas,^(16,17) explicando os gransidos auscultados no primeiro caso.

O segundo caso exemplifica a fibroelastose secundária; no caso, à pneumonia de hipersensibilidade, o que foi confirmado pelo encontro de granulomas no explante pulmonar, além dos achados clássicos da fibroelastose. Casos com achados concomitantes de pneumonite de hipersensibilidade têm sido descritos.^(2,16) Transplantes pulmonares em casos ocasionais de FEPP foram relatados.⁽¹⁸⁾

REFERÊNCIAS

1. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE Jr, Lynch DA, Nicholson AG, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(6):733-48. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201308-1483ST>
2. Portillo K, Guasch Arriaga I, Ruiz-Manzano J. Pleuroparenchymal fibroelastosis: is it also an idiopathic entity? *Arch Bronconeumol*. 2015;51(10):509-14. <http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2015.05.002>
3. Davies D, Crowther JS, MacFarlane A. Idiopathic progressive pulmonary fibrosis. *Thorax*. 1975;30(3):316-25. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.30.3.316>
4. Amitani R, Niimi A, Kuze F. Idiopathic pulmonary upper lobe fibrosis. *Kokyu*. 1992;11:693-9.
5. Kawabata Y, Matsuoka R. Pathology of idiopathic pulmonary upper lobe fibrosis. *Nihon Kyobu Rinsho*. 2003;62:S161-S202.
6. Frankel SK, Cool CD, Lynch DA, Brown KK. Idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis. Description of a novel clinicopathologic entity. *Chest*. 2004;126(6):2007-13. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.126.6.2007>
7. Watanabe K. Pleuroparenchymal fibroelastosis: its clinical characteristics. *Curr Respir Med Rev*. 2013;9:299-237.
8. Oda T, Ogura T, Kitamura H, Hagiwara E, Baba T, Enomoto Y, et al. Distinct characteristics of pleuroparenchymal fibroelastosis with usual interstitial pneumonia compared with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2014;146(5):1248-55. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.13-2866>
9. Cuppens K, Verbeken E, Coolen J, Verschakelen J, Wuyts W. Idiopathic pleuroparenchymatous fibroelastosis: A case report and brief review of the literature. *Respir Med Case Rep*. 2014;12:7-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmcr.2013.12.005>
10. von der Thüsen JH, Hansell DM, Tominaga M, Veys PA, Ashworth MT, Owens CM, et al. Pleuroparenchymal fibroelastosis in patients with pulmonary disease secondary to bone marrow transplantation. *Mod Pathol*. 2011;24(12):1633-9. <http://dx.doi.org/10.1038/modpathol.2011.114>
11. Beynat-Mouterde C, Beltramo G, Lezmi G, Pernet D, Camus C, Fanton A, et al. Pleuroparenchymal fibroelastosis as a late complication of chemotherapy agents. *Eur Respir J*. 2014;44(2):523-7. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00214713>
12. Nakatani T, Arai T, Kitaichi M, Akira M, Tachibana K, Sugimoto C, et al. Pleuroparenchymal fibroelastosis from a consecutive database: a rare disease entity? *Eur Respir J*. 2015;45(4):1183-6. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00214714>
13. Camus P, von der Thüsen J, Hansell DM, Colby TV. Pleuroparenchymal fibroelastosis: one more walk on the wild side of drugs? *Eur Respir J*. 2014;44(2):289-96. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00088414>
14. Machuca JS, Niazi M, Diaz-Fuentes G. Pleuroparenchymal fibroelastosis presenting as a hypermetabolic lung nodule. *J Bronchology Interv Pulmonol*. 2011;18(1):65-8. <http://dx.doi.org/10.1097/LBR.0b013e318207b396>
15. Baroke E, Heussel CP, Warth A, Eichinger M, Oltmanns U, Palmowski K, et al. Pleuroparenchymal fibroelastosis in association with carcinomas. *Respirology*. 2016;21(1):191-4. <http://dx.doi.org/10.1111/resp.12654>
16. Reddy TL, Tominaga M, Hansell DM, von der Thüsen J, Rassi D, Parfrey H, et al. Pleuroparenchymal fibroelastosis: a spectrum of histopathological and imaging phenotypes. *Eur Respir J*. 2012;40(2):377-85. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00165111>
17. Hirota T, Fujita M, Matsumoto T, Higuchi T, Shiraishi T, Minami M, Okumura M, et al. Pleuroparenchymal fibroelastosis as a manifestation of chronic lung rejection? *Eur Respir J*. 2013;41(1):243-5. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00103912>
18. Chen F, Matsubara K, Miyagawa-Hayashino A, Tada K, Handa T, Yamada T, et al. Lung transplantation for pleuroparenchymal fibroelastosis after chemotherapy. *Ann Thorac Surg*. 2014;98(5):e115-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.athoracsur.2014.07.045>



Ecobroncoscopia radial para o diagnóstico de lesões pulmonares periféricas

Juliana Guarize¹, Stefano Donghi¹, Maurício Guidi Saueressig^{1,2,3}

Gostaríamos de fazer alguns comentários em relação ao artigo de Jacomelli et al.,⁽¹⁾ que descreve uma experiência inicial do uso da ecobroncoscopia (EBUS) radial na investigação de 51 lesões pulmonares.

Primeiramente, encontramos divergências nos dados das Tabelas 1 e 2 no referido artigo. Os autores relataram, tanto no texto como na Tabela 1, que a sensibilidade do EBUS radial para nódulos visíveis foi de 74,1% a partir de 20 diagnósticos confirmados cirurgicamente entre 27 casos visíveis. Porém, na segunda coluna da Tabela 2, encontramos listados 21 casos de nódulos visíveis diagnosticados (10 doenças malignas e 11 não malignas), o que difere do somatório de 20 casos registrados na última linha da mesma coluna. Ainda na Tabela 2, um caso de hamartoma foi incluído erroneamente entre os nódulos malignos.

O trabalho apresenta, entre os resultados, o valor de 66,7% (34 diagnósticos de 51 casos) como sensibilidade global (*diagnostic yield*) do EBUS radial para doenças malignas e benignas. No entanto, não compreendemos, para o cálculo dessa sensibilidade, a inclusão de 3 casos não visíveis e, por isso, sem detecção por EBUS junto aos 31 casos visíveis com diagnóstico por esse método.

Adicionalmente, a prevalência de neoplasia, fator relevante para a análise do rendimento diagnóstico,⁽²⁾ não foi informada; tampouco o diagnóstico final das 12 lesões pulmonares não visíveis pelo EBUS radial. Dessa maneira, a apresentação dos resultados de Jacomelli et al.⁽¹⁾ difere em alguns aspectos de publicações importantes sobre o assunto.^(2,3)

No Serviço de Pneumologia Intervencionista do Instituto Europeu de Oncologia de Milão, empregamos o EBUS

radial para investigar nódulos e massas pulmonares desde 2012. Utilizamos o *miniprobe* com a bainha guia (K-203 Guide Sheath Kit; Olympus Medical Systems Corp., Tóquio, Japão) e fluoroscopia para a localização e sucessiva biópsia transbrônquica das lesões. Todos os procedimentos contam com a presença de um patologista para a realização do exame citológico na sala de endoscopia (*rapid on-site evaluation*), conforme anteriormente descrito.⁽⁴⁾ Acreditamos que tal sistemática é fundamental para aumentar o rendimento diagnóstico do procedimento, conforme descreveremos a seguir.

No ano de 2015, investigamos 161 lesões pulmonares (nódulos e massas) através do EBUS radial. Três pacientes com perda de seguimento foram excluídos da análise estatística. O exame não foi diagnóstico (inespecífico e sem relação com o diagnóstico final, ou constituído de epitélio brônquico ou lesão não visível ao EBUS) em 33 casos (23 doenças malignas e 10 benignas). Entre esses casos, houve 11 lesões não visíveis, que compreendiam exclusivamente opacidades menores de 40 mm. A sensibilidade global das biópsias realizadas com o EBUS radial foi de 79% (108 malignas e 17 benignas). A prevalência de doença maligna foi de 83%. A sensibilidade, especificidade, valor preditivo negativo e acurácia para neoplasia maligna entre as lesões detectadas com EBUS radial foram, respectivamente, de 88%, 100%, 57% e 89,5%.

Por fim, devemos destacar a importância do artigo de Jacomelli et al.,⁽¹⁾ pois além de ser o primeiro sobre EBUS radial no Brasil, ele é um exemplo de uso do crescente arsenal de ferramentas endoscópicas para a investigação e o tratamento de lesões pulmonares.

REFERÊNCIAS

1. Jacomelli M, Demarzo SE, Cardoso PF, Palomino AL, Figueiredo VR. Radial-probe EBUS for the diagnosis of peripheral pulmonary lesions. J Bras Pneumol. 2016;42(4):248-53. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37562015000000079>
2. Steinfurt DP, Khor YH, Manser RL, Irving LB. Radial probe endobronchial ultrasound for the diagnosis of peripheral lung cancer: systematic review and meta-analysis. Eur Respir J. 2011;37(4):902-10. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00075310>
3. Eberhardt R, Ernst A, Herth FJ. Ultrasound-guided transbronchial biopsy of solitary pulmonary nodules less than 20 mm. Eur Respir J. 2009;34(6):1284-7. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00166708>
4. Guarize J, Pardolesi A, Donghi S, Filippi N, Casadio C, Midolo V, et al. Endobronchial ultrasound for mediastinal staging in lung cancer patients. Multimed Man Cardiothorac Surg. 2014;2014. pii: mmu021. <http://dx.doi.org/10.1093/mmcts/mmu021>

1. Divisone di Chirurgia Toracica, Istituto Europeo di Oncologia, Milano, Italia.

2. Serviço de Cirurgia Torácica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.

3. Departamento de Cirurgia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS) Brasil.

Apoio financeiro: Maurício Guidi Saueressig foi bolsista da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

RESPOSTA DOS AUTORES

Marcia Jacomelli¹, Sergio Eduardo Demarzo¹,
Paulo Francisco Guerreiro Cardoso², Addy Lidvina
Mejia Palomino¹, Viviane Rossi Figueiredo¹

Agradecemos as críticas ao nosso estudo publicado no JBP em 2016.⁽¹⁾ Revimos todos os casos e refizemos as interpretações e as correções necessárias para melhor descrição dos resultados.

De todos os 54 casos submetidos à broncoscopia com ecobroncoscopia (EBUS) radial para o diagnóstico de lesões pulmonares, excluímos 3 porque o seguimento foi perdido e não tivemos como os comparar com os resultados finais obtidos por outros métodos ou por seguimento clínico. Assim, restaram 51 pacientes que foram analisados (Tabela 1). Desse total, obtivemos 34 casos de diagnósticos pelo procedimento broncoscópico, confirmados por outros métodos ou por seguimento clínico-radiológico, somando um rendimento de 66,7% de diagnósticos no geral (nódulos e massas). Desses, separamos em visíveis ao EBUS radial (n = 39) e não visíveis (n = 12). Dos visíveis, obtivemos um total de 31 diagnósticos (79,5%), sendo 20 nódulos (74,1%) e 11 massas (91,7%). Dos 12 não visíveis, obtivemos

apenas 3 diagnósticos (25%). Mostrando que, se visualizarmos a lesão por EBUS radial, há uma chance maior de se obter um diagnóstico final pelos métodos broncoscópicos.^(2,3) Há uma correção a ser feita na última linha da referida Tabela 1, na qual deve-se ler: lesões não identificadas pelo EBUS radial.

Na Tabela 2, o hamartoma entrou erroneamente entre os casos de doenças malignas, que originalmente foram denominados de "tumores", englobando, dessa forma, todos os casos benignos e malignos. Ainda, na mesma tabela, na linha de doença inflamatória obtivemos um total de 2 diagnósticos pelo método broncoscópico que foram confirmados (n = 2; 66,7%), de modo que o total de diagnósticos obtidos no grupo de nódulo pulmonar soma 20 diagnósticos. Esses dados devem ser corrigidos na Tabela 2.

Em relação aos questionamentos de avaliação do material coletado pelo patologista em sala (*rapid on-site evaluation*) e da fluoroscopia, sabemos da importância dos mesmos no procedimento, porém não dispomos de seu uso na maioria dos nossos procedimentos. Além disso, o *guide sheath* ainda não está disponível para uso no Brasil, o que impossibilita sobremaneira a aquisição de material adequado em alguns casos.

REFERÊNCIAS

- Jacomelli M, Demarzo SE, Cardoso PF, Palomino AL, Figueiredo VR. Radial-probe EBUS for the diagnosis of peripheral pulmonary lesions. *J Bras Pneumol*. 2016;42(4):248-53. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37562015000000079>
- Huang CT, Ho CC, Tsai YJ, Yu CJ, Yang PC. Factors influencing visibility and diagnostic yield of transbronchial biopsy using endobronchial ultrasound in peripheral pulmonary lesions. *Respirology*. 2009;14(6):859-64. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1843.2009.01585.x>
- Steinfort DP, Khor YH, Manser RL, Irving LB. Radial probe endobronchial ultrasound for the diagnosis of peripheral lung cancer: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2011;37(4):902-10. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00075310>

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

2. Departamento de Cardiopneumologia, Disciplina de Cirurgia Torácica, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.



Artigo: Ecobroncoscopia radial para o diagnóstico de lesões pulmonares periféricas.

Publicação: J Bras Pneumol. 2016;42(4):248-53.

DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37562015000000079>

Na página 251 da publicação original, coluna esquerda, segundo parágrafo, linhas 15 a 19, onde se lê

“Nódulos malignos foram encontrados em 14 (51,8%) dos 27 casos, com predomínio de câncer pulmonar de células não pequenas. Os resultados do EBUS radial foram positivos em 10 (71,4%) desses 14 nódulos malignos.”

Leia-se

“Tumores foram encontrados em 14 (51,8%) dos 27 casos, com predomínio de câncer pulmonar de células não pequenas. Os resultados do EBUS radial foram positivos em 10 (71,4%) desses 14 nódulos tumorais (Tabela 2).”

Na página 251 da publicação original, a Tabela 1 deve ser desconsiderada e substituída pela tabela abaixo.

Tabela 1. Características das lesões nos pacientes submetidos a EBUS radial (N = 51).

Características	Casos	Lesões pulmonares	
		Nódulos	Massas
Todas as lesões			
N (%)	51 (100,0)	37 (72,5)	14 (27,5)
Tamanho (cm), média ± dp	2,5 ± 1,3	1,9 ± 0,7	4,1 ± 0,9
Sensibilidade, n (%)	34 (66,7)	23 (62,2)	11 (78,6)
Lesões visíveis por EBUS radial			
N (%)	39 (76,5)	27 (69,2)	12 (30,8)
Tamanho (cm), média ± dp	2,6 ± 1,2	1,9 ± 0,7	3,9 ± 0,9
Sensibilidade, n (%)	31 (79,5)	20 (74,1)	11 (91,7)
Lesões não visíveis por EBUS radial			
N (%)	12 (23,5)	10 (83,3)	2 (16,7)
Tamanho (cm), média ± dp	1,6 ± 1,1	1,3 ± 0,6	3,7 ± 0,7
Sensibilidade, n (%)	3 (25,0)	3 (30,0)	0 (0,0)

Na página 252 da publicação original, a Tabela 2 deve ser desconsiderada e substituída pela tabela abaixo.

Tabela 2. Diagnósticos finais de lesões visíveis por meio de EBUS radial e rendimento diagnóstico.^a

Diagnóstico	Lesões pulmonares			
	Casos	Nódulos Rendimento diagnóstico	Massas pulmonares Casos	Rendimento diagnóstico
Câncer pulmonar de células não pequenas	10 (37,0)	7 (70,0)	8 (66,7)	7 (87,5)
Câncer pulmonar de células pequenas	2 (7,4)	2 (100,0)	1 (8,3)	1 (100,0)
Carcinoma adenoide cístico	1 (3,7)	1 (100,0)		
Hamartoma	1 (3,7)	0 (0,0)		
Câncer de mama metastático			1 (8,3)	1 (100,0)
Tuberculose ou infecção fúngica	4 (14,8)	2 (50,0)		
Doença inflamatória	3 (11,1)	2 (66,7)	2 (16,7)	2 (100,0)
Doença benigna não específica	6 (22,2)	6 (100,0)		
Total	27 (100,0)	20 (74,1)	12 (100,0)	11 (91,7)
Tumores	14 (51,8)	10 (71,4)	10 (83,3)	9 (90,0)

^aValores expressos em n (%).

Na página 252 da publicação original, coluna esquerda, terceiro parágrafo, linhas 14 a 19, onde se lê

“A sensibilidade do procedimento triplicou para as lesões visíveis por meio de EBUS radial se comparada com as lesões não visíveis pelo método (73% vs. 25%).”

Leia-se

“A sensibilidade do procedimento triplicou para as lesões visíveis por meio de EBUS radial se comparada com as lesões não visíveis pelo método (79,5% vs. 25,0%).”

Na página 252 da publicação original, coluna direita, terceiro parágrafo, linhas 1 a 7, onde se lê

“O diagnóstico diferencial entre doença maligna e infecciosa é importante no Brasil. No presente estudo, identificamos doença não neoplásica em 13 (48,1%) dos 27 nódulos pulmonares visíveis por meio de EBUS radial e em duas (16,7%) das 12 massas pulmonares visíveis por meio de EBUS radial, com diagnósticos finais de infecções fúngicas e tuberculose.”

Leia-se

“O diagnóstico diferencial entre doença maligna e infecciosa é importante no Brasil. No presente estudo, identificamos doença inflamatória/infecciosa em 13 (48,1%) dos 27 nódulos pulmonares visíveis por meio de EBUS radial e em duas (16,7%) das 12 massas pulmonares visíveis por meio de EBUS radial, com diagnósticos finais de infecções fúngicas e tuberculose.”



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

Publicação: J Bras Pneumol. 2015;41(6):496-501.

DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37562015000004545>

Na página 496 da publicação original, no resumo, no item Resultados, linha 12, onde se lê

“Resultados: Melhores escores do AQLQ associaram-se com asma controlada — escore global (OR = 0,38; IC95%: 0,004-0,341; $p < 0,001$).”

Leia-se

“Resultados: Melhores escores do AQLQ associaram-se com asma controlada — escore global (OR = 0,038; IC95%: 0,004-0,341; $p < 0,001$).”

Na página 500 da publicação original, na tabela 4, segunda coluna, quinta linha, onde se lê

“0,380 (0,004 - 0,341)”

Leia-se

“0,038 (0,004 - 0,341)”



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 incomum, deverão incluir o modelo/número do catálogo, o nome do fabricante, a cidade e o país, por exemplo: "... esteira ergométrica (modelo ESD-01; FUNBEC, São Paulo, Brasil)

...". No caso de produtos provenientes dos EUA e Canadá, o nome do estado ou província também deverá ser citado; por exemplo: "... tTG de fígado de porco da Guiné (T5398; Sigma, St. Louis, MO, EUA) ...". A não observância das instruções redatoriais implicará na devolução do manuscrito pela Secretaria da revista para que os autores façam as correções pertinentes antes de submetê-lo aos revisores. Os conceitos contidos nos manuscritos são de responsabilidade exclusiva dos autores. Instruções especiais se aplicam para confecção de Suplementos Especiais e Diretrizes, e devem ser consultadas pelos autores antes da confecção desses documentos na *homepage* do jornal. A revista reserva o direito de efetuar nos artigos aceitos adaptações de estilo, gramaticais e outras.

A página de identificação do manuscrito deve conter o título do trabalho, em português e inglês, nome completo e titulação dos autores, instituições a que pertencem, endereço completo, inclusive telefone, fax e e-mail do autor principal, e nome do órgão financiador da pesquisa, se houver.

Resumo: Deve conter informações facilmente compreendidas, sem necessidade de recorrer-se ao texto, não excedendo 250 palavras. Deve ser feito na forma estruturada com: Objetivo, Métodos, Resultados e Conclusões. Quando tratar-se de artigos de Revisão e Relatos de Casos o Resumo não deve ser estruturado. Para Comunicações Breves não deve ser estruturado nem exceder 100 palavras.

Abstract: Uma versão em língua inglesa, correspondente ao conteúdo do Resumo deve ser fornecida.

Descritores e Keywords: Devem ser fornecidos de três a seis termos em português e inglês, que definam o assunto do trabalho. Devem ser baseados nos DeCS (Descritores em Ciências da Saúde), publicados pela Bireme e disponíveis no endereço eletrônico: <http://decs.bvs.br>, enquanto os *keywords* em inglês devem ser baseados nos MeSH (*Medical Subject Headings*) da *National Library of Medicine*, disponíveis no endereço eletrônico <http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>.

Artigos originais: O texto deve ter entre 2000 e 3000 palavras, excluindo referências e tabelas. Deve conter no máximo 5 tabelas e/ou figuras. O número de referências bibliográficas não deve exceder 30. A sua estrutura deve conter as seguintes partes: Introdução, Métodos, Resultados, Discussão, Agradecimentos e Referências. A seção Métodos deverá conter menção a aprovação do estudo pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos, ou pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Animais, ligados a Instituição onde o projeto foi desenvolvido. Ainda que a inclusão de subtítulos no manuscrito seja aceitável, o seu uso não deve ser excessivo e deve ficar limitado às sessões Métodos e Resultados somente.

Revisões e Atualizações: Serão realizadas a convite do Conselho Editorial que, excepcionalmente, também poderá aceitar trabalhos que considerar de interesse. O texto não deve ultrapassar 5000 palavras, excluindo referências e tabelas. O número total de ilustrações e tabelas não deve

ser superior a 8. O número de referências bibliográficas deve se limitar a 60.

Ensaio pictórico: Serão igualmente realizados a convite, ou após consulta dos autores ao Conselho Editorial. O texto não deve ultrapassar 3000 palavras, excluídas referências e tabelas. O número total de ilustrações e tabelas não deve ser superior a 12 e as referências bibliográficas não devem exceder 30.

Relatos de Casos: O texto não deve ultrapassar 1500 palavras, excluídas as referências e figuras. Deve ser composto por Introdução, Relato do Caso, Discussão e Referências. Recomenda-se não citar as iniciais do paciente e datas, sendo mostrados apenas os exames laboratoriais relevantes para o diagnóstico e discussão. O número total de ilustrações e/ou tabelas não deve ser superior a 3 e o limite de referências bibliográficas é 20. Quando o número de casos exceder 3, o manuscrito será classificado como **Série de Casos**, e serão aplicadas as regras de um artigo original.

Comunicações Breves: O texto não deve ultrapassar 1500 palavras, excluindo as referências e tabelas. O número total de tabelas e/ou figuras não deve exceder 2 e o de referências bibliográficas 20. O texto deverá ser confeccionado de forma corrida.

Carta ao Editor: Serão consideradas para publicação contribuições originais, comentários e sugestões relacionadas à matéria anteriormente publicada, ou a algum tema médico relevante. Serão avaliados também o relato de casos incomuns. Deve ser redigida de forma sucinta, corrida e sem o item introdução. Não deve apresentar resumo/abstract e nem palavras-chave/keywords. Não deve ultrapassar 1000 palavras e ter no máximo duas figuras e/ou tabelas. Admitimos que as figuras sejam subdivididas em A, B, C e D, mas que se limitem apenas duas. As referências bibliográficas devem se limitar a dez.

Correspondência: Serão consideradas para publicação comentários e sugestões relacionadas a matéria anteriormente publicada, não ultrapassando 500 palavras no total.

Imagens em Pneumologia: o texto deve ser limitado ao máximo de 200 palavras, incluindo título, texto e até 3 referências. É possível incluir até o máximo de 3 figuras, considerando-se que o conteúdo total será publicado em apenas uma página.

Tabelas e Figuras: Tabelas e gráficos devem ser apresentados em preto e branco, com legendas e respectivas numerações impressas ao pé de cada ilustração. As tabelas e figuras devem ser enviadas no seu arquivo digital original, as tabelas preferencialmente em arquivos Microsoft Word e as figuras em arquivos Microsoft Excel, Tiff ou JPG.

Legendas: Legendas deverão acompanhar as respectivas figuras (gráficos, fotografias e ilustrações) e tabelas. Cada legenda deve ser numerada em algarismos arábicos, correspondendo a suas citações no texto. Além disso, todas as abreviaturas e siglas empregadas nas figuras e tabelas devem ser definidas por extenso abaixo das mesmas.

Referências: Devem ser indicadas apenas as referências utilizadas no texto, numeradas com algarismos arábicos e na ordem de entrada. A apresentação deve seguir o formato "*Vancouver Style*", atualizado em outubro de 2004, conforme os exemplos abaixo. Os títulos dos periódicos devem ser abreviados de acordo com a *List of*

Journal Indexed in Index Medicus, da *National Library of Medicine* disponibilizada no endereço: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/journals/loftext.noprov.html> Para todas as referências, cite todos os autores até seis. Acima desse número, cite os seis primeiros autores seguidos da expressão et al.

Exemplos:

Artigos regulares

1. Neder JA, Nery LE, Castelo A, Andreoni S, Lerario MC, Sachs AC et al. Prediction of metabolic and cardiopulmonary responses to maximum cycle ergometry: a randomized study. *Eur Respir J.* 1999;14(6):304-13.
2. Capelozzi VL, Parras ER, Ab'Saber AM. Apresentação anatomopatológica das vasculites pulmonares. *J Bras Pneumol.* 2005;31 Supl 1:S9-15.

Resumos

3. Rubin AS, Hertzler JL, Souza FJFB, Moreira JS. Eficácia imediata do formoterol em DPOC com pobre reversibilidade [resumo]. *J Bras Pneumol.* 2006;32 Supl 5:S219.

Capítulos de livros

4. Queluz T, Andres G. Goodpasture's syndrome. In: Roitt IM, Delves PJ, editors. *Encyclopedia of immunology.* London: Academic Press; 1992. p. 621-3.

Teses

5. Martinez TY. Impacto da dispnéia e parâmetros funcionais respiratórios em medidas de qualidade de vida relacionada a saúde de pacientes com fibrose pulmonar idiopática [tese]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; 1998.

Artigos publicados na internet

6. Abood S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. *Am J Nurs [serial on the Internet].* 2002 [cited 2002 Aug 12];102(6):[about 3 p.]. Available from: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm>

Homepages/endereços eletrônicos

7. Cancer-Pain.org [homepage on the Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc., c2000-01 [updated 2002 May 16; cited 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.cancer-pain.org/>

Outras situações

Situações não contempladas pelas Instruções aos Autores deverão seguir as recomendações contidas em *International Committee of Medical Journal Editors. Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals. Updated February 2006.* Disponível em <http://www.icmje.org/>.

Toda correspondência deve ser enviada para:

Prof. Dr. Rogério Souza

Editor-Chefe do Jornal Brasileiro de Pneumologia
SCS - Quadra 01 - Bloco K - salas 203/204 -
Ed. Denasa. Asa Sul - Brasília/DF - 70398-900.
Telefones/Fax: 0xx61-3245-1030,
0xx61-3245-6218, 0800 61 62 18

E-mail do Jornal Brasileiro de Pneumologia:

jpgneumo@jornaldepneumologia.com.br
(Assistente Editorial - Luana Campos)

NACIONAIS

XI Curso Nacional de Doenças Intersticiais (DIP) e V Curso Nacional de Circulação Pulmonar

Data: 10 e 11 de março de 2017
Local: Centro de Convenções Rebouças, São Paulo/SP
Informações: 0800616218 ou eventos@sbpt.org.br

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

REGIONAIS

Na Fronteira do Conhecimento – Formando pessoas e produzindo ciências

Data: 17 e 18 de fevereiro
Local: São Paulo – SP

II Simpósio Nacional de Diagnóstico em Câncer de Pulmão Oncologia D’Or Neotórax

Data: 16 de março
Local: Rio de Janeiro – RJ

VI Congresso Brasileiro de Fibrose Cística

Data: 05 a 08 de abril
Local: Curitiba – PR

2º Simpósio de Imuno-Oncologia do Câncer – Hospital do Câncer Mãe de Deus

Data: 27 a 29 de abril
Local: Gramado – RS

XX Congresso da Sociedade Brasileira de Cirurgia Torácica

Data: 03 a 06 de maio
Local: Rio de Janeiro – RJ

9º Congresso do Centro-Oeste de Pneumologia e Tisiologia

Data: 08 a 10 de junho
Local: Cuiabá – MT

VIII Congresso Gaúcho de Pneumologia e II Congresso Gaúcho de Pneumologia Pediátrica

Data: 29 de junho a 01 de julho
Local: Centro de Eventos do Hotel Plaza São Rafael

IX Congresso Mineiro de Pneumologia e Cirurgia de Torácica

IV Congresso Mineiro de Pneumologia Pediátrica

Data: 29 de junho a 01 de Julho
Local: Belo Horizonte – MG

O ESTADO DE GOIÁS RECEBERÁ UMA ILUSTRE VISITA:

O principal congresso brasileiro de pneumologia e tisiologia.

A SBPT convida você a agregar novos conhecimentos através de uma grade científica cuidadosamente elaborada, que vai abranger a maioria das doenças do sistema respiratório junto com um renomado time de congressistas estrangeiros e nacionais. Será uma oportunidade única para você levar mais conhecimento para dentro do seu consultório e para seus pacientes, e também conhecer as belezas do Estado de Goiás, do dia 8 a 12 de agosto de 2018!



Realização:



SOCIEDADE
GOIANA DE
PNEUMOLOGIA
E TISIOLOGIA

FILIADA A SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA



**PREPARE-SE E
COMPAREÇA!**

**XXXIX Congresso Brasileiro de Pneumologia e Tisiologia
e XV Congresso Brasileiro de Endoscopia Respiratória**

CENTRO DE CONVENÇÕES DE GOIÂNIA/GO • DE 8 A 12 DE AGOSTO DE 2018.