



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

Volume 43, Número 2
março | abril
2017

DESTAQUE

**Doenças pulmonares
císticas difusas**

**Termografia de face e
ventilação não
invasiva**

**Recorrência de
tuberculose**



**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 2, p. 81-156 março/abril 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 - Canada
Emílio Pizzichini - Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis - SC
Fábio Biscegli Jatene - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP
Frank McCormack - University of Cincinnati School of Medicine, Cincinnati, OH - USA
Geraldo Lorenzi Filho - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP
Gilberto de Castro Junior - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP
Gustavo Javier Rodrigo - Hospital Central de las Fuerzas Armadas, Montevideo - Uruguay
Ilma Aparecida Paschoal - Universidade de Campinas, Campinas - SP
C. Isabela Silva Müller - Vancouver General Hospital, Vancouver, BC - Canadá
J. Randall Curtis - University of Washington, Seattle, Wa - USA
John J. Godleski - Harvard Medical School, Boston, MA - USA
José Alberto Neder - Queen's University - Ontario, Canada
José Antonio Baddini Martinez - Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto - SP
José Dirceu Ribeiro - Universidade de Campinas, Campinas - SP
José Miguel Chatkin - Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre - RS
José Roberto de Brito Jardim - Universidade Federal de São Paulo, São Paulo - SP
José Roberto Lapa e Silva - Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro - RJ
Kevin Leslie - Mayo Clinic College of Medicine, Rochester, MN - USA
Luiz Eduardo Nery - Universidade Federal de São Paulo, São Paulo - SP
Marc Miravittles - University Hospital Vall d'Hebron - Barcelona, Catalonia, Spain
Marisa Dolhnikoff - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP
Marli Maria Knorst - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre - RS
Mauro Musa Zamboni - Instituto Nacional do Câncer, Rio de Janeiro - RJ
Nestor Muller - Vancouver General Hospital, Vancouver, BC - Canadá
Noé Zamel - University of Toronto, Toronto, ON - Canadá
Oliver Augusto Nascimento - Universidade Federal de São Paulo - São Paulo - SP
Paul Noble - Duke University, Durham, NC - USA
Paulo Francisco Guerreiro Cardoso - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP
Paulo Manuel Pêgo Fernandes - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP
Peter J. Barnes - National Heart and Lung Institute, Imperial College, London - UK
Renato Sotto Mayor - Hospital Santa Maria, Lisboa - Portugal
Richard W. Light - Vanderbilt University, Nashville, TN, USA
Rik Gosselink - University Hospitals Leuven - Bélgica
Robert Skomro - University of Saskatoon, Saskatoon - Canadá
Rubin Tudor - University of Colorado, Denver, CO - USA
Sérgio Saldanha Menna Barreto - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre - RS
Sônia Buist - Oregon Health & Science University, Portland, OR - USA
Talmadge King Jr. - University of California, San Francisco, CA - USA
Thais Helena Abrahão Thomaz Queluz - Universidade Estadual Paulista, Botucatu - SP
Vera Luiza Capelozzi - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP

Associação Brasileira
de Editores Científicos

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

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

ISI Web of KnowledgeSM

SCOPUS



INDEX COPERNICUS
 INTERNATIONAL





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 2019 - 2020: 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 - Pedro Rodrigues Genta - SP

Endoscopia Respiratória - Mauro Musa Zamboni - RJ

Função Pulmonar - Sílvia Carla Sousa Rodrigues - SP

Imagem - Pablo Rydz Pinheiro Santana - SP

Patologia Pulmonar - Vera Luiza Capelozzi - SP

Pneumologia Pediátrica - Marina Buarque de Almeida - SP

COORDENADORES DAS COMISSÕES CIENTÍFICAS DA SBPT:

Asma - Maria Alenita de Oliveira - SP

Câncer Pulmonar - Gustavo Faibischew Prado - SP

Circulação Pulmonar - Marcelo Basso Gazzana - SP

Doença Pulmonar Avançada - Paulo Henrique Ramos Feitosa - DF

Doenças Intersticiais - José Antônio Baddini Martinez - SP

Doenças Respiratórias Ambientais e Ocupacionais - Carlos Nunes Tietboehl-Filho - RS

DPOC - Frederico Leon Arrabal Fernandes - SP

Epidemiologia - Juliana Carvalho Ferreira - SP

Fibrose Cística - Rodrigo Abensur Athanzio - SP

Infeções Respiratórias e Micoses - Mônica Corso Pereira - SP

Pleura - Roberta Karla Barbosa de Sales - SP

Tabagismo - Maria da Penha Uchoa Sales - CE

Terapia Intensiva - Eduardo Leite Vieira Costa - SP

Tuberculose - Denise Rossato Silva - RS

SECRETARIA ADMINISTRATIVA DO JORNAL BRASILEIRO DE PNEUMOLOGIA

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

Assistente Editorial: Luana Maria Bernardes Campos.

E-mail: jpnemo@jornaldepneumologia.com.br

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

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

APOIO:

Ministério da
Educação

Ministério da
Ciência, Tecnologia
e Inovação



Expediente



Jornal Brasileiro de Pneumologia

Publicação Bimestral J Bras Pneumol. v.43, número 2, p. 81-156 março/abril 2017

EDITORIAL

81 - Termografia como ferramenta de monitorização do acoplamento da máscara de ventilação não invasiva à pele subjacente

Bruno do Valle Pinheiro

83 - Modelo murino de enfisema induzido por elastase e fumaça de cigarro: uma oportunidade para entender o enfisema na TC em seres humanos?

Alfredo Nicodemos Cruz Santana

EDUCAÇÃO CONTINUADA: IMAGEM

85 - Nódulos múltiplos escavados

Edson Marchiori, Bruno Hochhegger, Gláucia Zanetti

EDUCAÇÃO CONTINUADA: METODOLOGIA CIENTÍFICA

86 - Escores de propensão: uma ferramenta para ajudar a quantificar os efeitos de tratamento em estudos observacionais

Cecilia Maria Patino, Juliana Carvalho Ferreira

ARTIGO ORIGINAL

87 - Influência do modo ventilatório nos efeitos adversos agudos e na termografia da face após ventilação não invasiva

Suzy Maria Montenegro Pontes, Luiz Henrique de Paula Melo, Nathalia Parente de Sousa Maia, Andrea da Nóbrega Cirino Nogueira, Thiago Brasileiro Vasconcelos, Eanes Delgado Barros Pereira, Vasco Pinheiro Diógenes Bastos, Marcelo Alcantara Holanda

95 - Modelo murino de enfisema induzido por instilação de elastase e exposição a fumaça de cigarro

Rubia Rodrigues, Clarice Rosa Olivo, Juliana Dias Lourenço, Alyne Riane, Daniela Aparecida de Brito Cervilha, Juliana Tiyaki Ito, Milton de Arruda Martins, Fernanda Degobbi Tenório Quirino dos Santos Lopes

101 - Pneumomediastino espontâneo: experiência adquirida com 18 pacientes nos últimos 12 anos

Patrícia Dionísio, Luís Martins, Susana Moreira, Alda Manique, Rita Macedo, Fátima Caeiro, Luísa Boal, Cristina Bárbara

106 - Recorrência de tuberculose em município prioritário do estado de São Paulo

Amadeu Antonio Vieira, Danila Torres Leite, Solange Adreoni



Jornal Brasileiro de Pneumologia

Publicação Bimestral J Bras Pneumol. v.43, número 2, p. 81-156 março/abril 2017

113 - Estimativas das taxas de recidiva, cura e abandono de tratamento em pacientes com tuberculose pulmonar tratados com esquema de dose fixa combinada de quatro drogas em uma unidade de saúde terciária na cidade do Rio de Janeiro

Vangie Dias da Silva, Fernanda Carvalho de Queiroz Mello,
Sonia Catarina de Abreu Figueiredo

121 - Teste do suor e fibrose cística: panorama da realização do teste em centros públicos e privados do estado de São Paulo

Maria Fátima Servidoni, Carla Cristina Souza Gomez, Fernando Augusto Lima Marson,
Adyléia Aparecida Dalbo Contrera Toro, Maria Ângela Gonçalves de Oliveira Ribeiro,
José Dirceu Ribeiro, Antônio Fernando Ribeiro;
Grupo Colaborativo de Estudos em Fibrose Cística

129 - Ressecções pulmonares anatômicas por cirurgia torácica videoassistida: experiência de 117 casos em um centro de referência no Brasil

Stephan Adamour Soder, Frederico Barth, Fabiola Adelia Perin,
José Carlos Felicetti, José de Jesus Peixoto Camargo, Spencer Marcantônio Camargo

134 - Efeito do exercício passivo em cicloergômetro na força muscular, tempo de ventilação mecânica e internação hospitalar em pacientes críticos: ensaio clínico randomizado

Aline dos Santos Machado, Ruy Camargo Pires-Neto, Maurício Tatsch Ximenes Carvalho,
Janice Cristina Soares, Dannuey Machado Cardoso, Isabella Martins de Albuquerque

ENSAIO PICTÓRICO

140 - Doenças pulmonares císticas difusas: diagnóstico diferencial

Bruno Guedes Baldi, Carlos Roberto Ribeiro Carvalho, Olívia Meira Dias, Edson Marchiori,
Bruno Hochhegger

IMAGENS EM PNEUMOLOGIA

150 - Escarro hemoptoico de etiologia desconhecida

Filipa Fernandes, Rita Gomes, Filomena Luís

RELATO DE CASO

151 - Traqueobroncopatia osteocondroplástica

Mara Grazielle Maciel Silveira, Maria Vera Cruz de Oliveira Castellano,
Clarice Emiko Fuzi, Ester Nei Aparecida Martins Coletta, Guilherme Nogueira Spinosa

CARTA AO EDITOR

154 - Talcose pulmonar causada por injeção intravenosa de metadona

Dante Luiz Escuissato, Rimarcs Gomes Ferreira, João Adriano de Barros, Edson Marchiori



Termografia como ferramenta de monitorização do acoplamento da máscara de ventilação não invasiva à pele subjacente

Bruno do Valle Pinheiro¹

A ventilação não invasiva (VNI) é uma importante medida de suporte em diferentes condições de insuficiência respiratória aguda. Em algumas delas, como na exacerbação da DPOC e no edema agudo cardiogênico de pulmão, seu emprego está associado à redução de mortalidade e de necessidade de intubação, sendo então recomendado.⁽¹⁾ Em outras, como na asma, na pneumonia e na prevenção de falência de desmame, ela associa-se à melhora de parâmetros clínicos e funcionais, podendo ser empregada conforme o julgamento clínico.⁽²⁾

Apesar de toda sua importância no tratamento da insuficiência respiratória aguda, a VNI tem taxas de falha que podem ser consideradas altas, variando de 5% a 40%.⁽³⁾ Além disso, entre os pacientes que falham na VNI, a mortalidade tende a ser mais elevada do que a apresentada por aqueles que são intubados diretamente, sem passar pelo suporte ventilatório não invasivo.⁽⁴⁾ Por essas razões, reconhecer os fatores associados a um maior risco de falha na VNI é de fundamental importância.

Entre as causas de falência da VNI, destacam-se os problemas com os ajustes da interface, entre eles, a presença de vazamentos.⁽³⁾ Muitas vezes, na tentativa de reduzir o vazamento, o ajuste da interface é feito de forma incorreta, determinando altas pressões sobre a pele subjacente, o que pode culminar com o surgimento de úlceras de pressão, sobretudo sobre o dorso do nariz, área menos vascularizada e com pouca espessura de tecido entre a pele e o osso.⁽⁵⁾

No presente número do JBP, Pontes et al.⁽⁶⁾ publicaram os resultados de um estudo clínico no qual empregaram uma nova tecnologia, a termometria cutânea ou termografia por imagem infravermelha, para avaliar o comportamento da pele em contato com a máscara para a oferta de VNI. Os autores avaliaram esse comportamento em duas regiões, o dorso do nariz e a superfície de contato oronasal, e em duas condições de VNI, *continuous positive airway pressure* (CPAP, pressão positiva contínua das vias aéreas) ou *bilevel positive airway pressure* (BiPAP, pressão positiva das vias aéreas em dois níveis). Para tanto, 20 indivíduos saudáveis, sem doença dermatológica, doença neurológica, diabetes, distúrbios de nutrição e desidratação; que não fizessem uso de cremes ou de substâncias químicas na face; que não estivessem em uso de corticoides, anti-inflamatórios ou anti-histamínicos; que não estivessem com febre; e que não tivessem exposição solar intensa nos últimos 30 min antes do teste foram randomizados a receberem CPAP ou BiPAP por 60 min. A CPAP foi ajustada no nível de 10 cmH₂O e a BiPAP com pressão expiratória de 5 cmH₂O e pressão inspiratória de 20 cmH₂O (variação de 15 cmH₂O). Ambos os modos foram ofertados através de máscara

oronasal. Basicamente, os autores fizeram as seguintes análises: ocorrência de efeitos adversos com base em um questionário, os quais foram categorizados em lesão de pele, dor e outros; registro da temperatura da pele a partir da interpretação de imagens termográficas; e correlação entre as temperaturas verificadas e a ocorrência de eventos adversos.

Em relação aos efeitos adversos, os autores os encontraram em maior intensidade nos pacientes recebendo a modalidade BiPAP. É provável que o emprego de maiores pressões nesse grupo tenha contribuído para esse achado, visto que o ajuste das pressões era pré-determinado, não levando em conta o conforto do paciente; além disso, aqueles randomizados para a modalidade BiPAP receberam níveis mais elevados de pressões (pressão inspiratória de vias aéreas de 20 cmH₂O). Um grupo de autores, em um artigo publicado em 2009, demonstrou que o emprego de níveis mais elevados de pressão inspiratória associa-se à ocorrência de efeitos colaterais relacionados com a interface, achado também confirmado por outros autores.^(7,8)

A grande contribuição do estudo de Pontes et al.⁽⁶⁾ foi avaliar o comportamento da temperatura da pele em contato com a interface, com o objetivo de tentar entender o impacto dos ajustes da VNI sobre a microcirculação nessa área, mesmo que de uma forma indireta, por termografia por imagem infravermelha. O primeiro achado interessante encontrado foi a redução da temperatura nas áreas de contato com a interface, tanto no dorso do nariz, quanto no contato oronasal. Como a temperatura no dorso do nariz já era inicialmente mais baixa, sua redução com a aplicação da VNI foi menor. Esse achado, já esperado, sugere uma redução do fluxo sanguíneo, provavelmente em função da pressão exercida pela máscara. Entretanto, não se pode descartar a possibilidade de o fluxo de ar fornecido pela VNI ter contribuído para o resfriamento da pele. Um dado que fala contra a relevância dessa contribuição, reforçando a isquemia como causa provável do resfriamento, é que os autores encontraram menor redução da temperatura com CPAP do que com BiPAP. Como o fluxo de ar ofertado com BiPAP tende a ser maior do que com CPAP, sobretudo com as pressões elevadas empregadas no estudo de Pontes et al.⁽⁶⁾, se sua contribuição para resfriamento da pele fosse importante, esperar-se-ia um maior impacto no grupo BiPAP, e não no CPAP, como ocorrido.

O segundo achado interessante em relação à temperatura foi o seu comportamento após a retirada da máscara. Na área de contato oronasal, a temperatura elevou-se após 5 min e assim se manteve durante o seguimento de 30 min, mostrando o aquecimento da região, provavelmente

1. Serviço de Pneumologia e de Terapia Intensiva, Hospital Universitário, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora (MG) Brasil.

em função da restauração de níveis adequados de perfusão, ou até mesmo um aumento da mesma, por hiperemia reativa ao fenômeno isquêmico prévio. Esse padrão de resposta, a princípio esperado nessas situações, não se repetiu no dorso do nariz, onde a temperatura manteve-se baixa ao longo dos 30 min de monitorização após a suspensão da VNI. Esse achado sugere uma menor eficiência da perfusão da pele sobre o dorso do nariz, sobretudo quando exposta a uma pressão que pode causar isquemia, e explica a maior predisposição dessa área ao desenvolvimento de úlceras de pressão durante a VNI, sendo, a meu ver, a grande contribuição do estudo.

Algumas limitações foram comentadas pelos próprios autores, como o número pequeno de pacientes avaliados, sobretudo considerando-se o fato de que a

resposta entre eles não foi uniforme. Outra limitação seria a possibilidade de interferência da temperatura do ar fornecido sobre a termografia. Nesse caso, o emprego de umidificação aquecida e a avaliação de áreas que receberam o ar, mas não a pressão da máscara, poderiam ajudar a entender essa participação. Por fim, algumas características do estudo limitam sua aplicabilidade clínica: o tempo de VNI foi curto para avaliar o tipo de complicação estudada; foram avaliados pacientes saudáveis (embora, neste caso, seja possível que, em situações de doença, a resposta da microcirculação seja ainda pior). Essas limitações, entretanto, não reduzem a relevância do estudo, em função de seu pioneirismo em lançar mão de uma tecnologia nova e não invasiva para monitorizar um efeito colateral relevante da VNI.

REFERÊNCIAS

1. Barbas CS, Isola AM, Farias AM, Cavalcanti AB, Gama AM, Duarte AC, et al. Brazilian recommendations of mechanical ventilation 2013. Part I. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2014; 26(2):89-121. <https://doi.org/10.5935/0103-507X.20140017>
2. Cabrini L, Landoni G, Oriani A, Plumari VP, Nobile L, Greco M, et al. Noninvasive ventilation and survival in acute care settings: a comprehensive systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *Crit Care Med*. 2015; 43(4):880-8. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000000819>
3. Hess DR. Noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *Respir Care*. 2013; 58(6):950-72. <https://doi.org/10.4187/respcare.02319>
4. Stefan MS, Nathanson BH, Higgins TL, Steingrub JS, Lagu T, Rothberg MB, et al. Comparative effectiveness of noninvasive and invasive ventilation in critically ill patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Crit Care Med*. 2015;43(7):1386-94. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000000945>
5. Nava S, Navalesi P, Gregoretti C. Interfaces and humidification for noninvasive mechanical ventilation. *Respir Care*. 2009;54(1):71-84.
6. Pontes SM, Melo LH, Maia NP, Nogueira AN, Vasconcelos TB, Pereira ED, et al. Influence that the ventilatory mode has on acute adverse effects and facial thermography after noninvasive ventilation. *J Bras Pneumol*. 2017;43(2):87-94.
7. Holanda MA, Reis RC, Winkeler GF, Fortaleza SC, Lima JW, Pereira ED. Influence of total face, facial and nasal masks on short-term adverse effects during noninvasive ventilation. *J Bras Pneumol*. 2009;35(2):164-73. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132009000200010>
8. Hess DR. Patient-ventilator interaction during noninvasive ventilation. *Respir Care*. 2011;56(2):153-65; discussion 165-7. <https://doi.org/10.4187/respcare.01049>



Modelo murino de enfisema induzido por elastase e fumaça de cigarro: uma oportunidade para entender o enfisema na TC em seres humanos?

Alfredo Nicodemos Cruz Santana¹

A DPOC é um importante problema de saúde pública; é a terceira principal causa de morte nos Estados Unidos. Além disso, os pesquisadores dizem que a prevalência da DPOC aumentará nas próximas décadas. Os motivos desse aumento são o aumento do tabagismo em países em desenvolvimento e o envelhecimento mundial, já que a prevalência da DPOC em pessoas mais velhas (com mais de 60 anos de idade) é até três vezes maior do que em pessoas mais jovens. Consequentemente, já se estabeleceu uma relação entre DPOC e envelhecimento pulmonar acelerado, incluindo senescência celular e moléculas antienvhecimento. Portanto, conhecer as alterações relacionadas com a DPOC que acompanham o envelhecimento pode ajudar a descobrir novas terapias contra essa importante doença.⁽¹⁾

Classicamente, a DPOC é definida pela *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD) como sendo uma doença que causa sintomas respiratórios e limitação persistente do fluxo aéreo. Essa limitação do fluxo aéreo é demonstrada pela espirometria na forma de relação VEF_1/CVF reduzida (VEF_1/CVF pós-broncodilatador $< 0,70$).⁽²⁾ No entanto, demonstrou-se recentemente que fumantes com relação VEF_1/CVF preservada podem também apresentar sintomas respiratórios, exacerbações respiratórias, limitação de atividades, enfisema e espessamento das paredes das vias aéreas na TC de tórax.⁽³⁻⁵⁾

Em especial, pessoas com enfisema na TC de tórax e relação VEF_1/CVF preservada apresentam menor DLCO, qualidade de vida alterada, exacerbações respiratórias mais frequentes e até mesmo maior mortalidade.^(3,6) Portanto, precisamos prestar atenção a pacientes com enfisema na TC (ETC) antes que eles apresentem alteração da relação VEF_1/CVF . No entanto, como podemos evitar que o ETC evolua para DPOC segundo a definição da GOLD?

Uma possibilidade é usar bloqueadores dos receptores de angiotensina II (BRA) ou inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA). Um estudo recente avaliou 4.472 participantes e mostrou que BRA e IECA relacionavam-se com progressão lenta do ETC.⁽⁶⁾ No entanto, é preciso confirmar esse achado em ensaios clínicos aleatórios com pacientes que apresentem ETC e relação VEF_1/CVF normal, especialmente porque ainda não há tratamento recomendado para essas pessoas.⁽²⁾

Outra possibilidade é usar modelos experimentais para estudar como prevenir a progressão do enfisema de uma fase inicial para uma fase avançada (isto é, de parâmetros normais de mecânica respiratória para

parâmetros alterados). Nesse ponto, o modelo proposto por Rodrigues et al. é interessante.⁽⁷⁾ Ele induz enfisema inicial por meio de um curto período de exposição a fumaça de cigarro em virtude do efeito potencializador da elastase, o que facilita o uso desse modelo por outros pesquisadores (em virtude do curto período de tempo necessário para induzir enfisema). É importante, porém, usar esse modelo experimental em estudos futuros para demonstrar se o enfisema progride após a cessação da exposição à fumaça de cigarro ou não. A confirmação dessa progressão permitirá que os pesquisadores usem esse modelo murino para testar intervenções cujo objetivo seja inibir o agravamento do enfisema. Possíveis terapias que são interessantes para estudar são a atividade física, o uso de anti-inflamatórios e o uso de N-acetilcisteína.

A atividade física foi avaliada em um estudo populacional com 6.790 participantes.⁽⁸⁾ Os autores constataram que a DPOC se desenvolvia mais lentamente em fumantes ativos que faziam atividade física regular de intensidade moderada a alta do que naqueles que faziam atividade física de baixa intensidade. No entanto, são necessários estudos adicionais com seres humanos e animais para que esses efeitos sejam mais bem compreendidos e para confirmar os possíveis benefícios da atividade física no tocante à diminuição da incidência da DPOC e à prevenção da progressão da doença.

Outro ponto que deve ser investigado é o potencial papel do exercício na sobreposição de asma e DPOC. Recentemente, estudos com seres humanos e com animais demonstraram que o exercício tem efeitos benéficos na asma. Freitas et al.⁽⁹⁾ realizaram um ensaio clínico controlado aleatório com 52 pacientes obesos com asma; um grupo foi submetido a um programa de perda de peso mais exercício e outro foi submetido a um programa de perda de peso mais simulação de exercício (respiração e alongamento). Os pacientes submetidos a perda de peso e exercício apresentaram melhora no controle clínico e na função pulmonar, além de redução da inflamação das vias aéreas e da inflamação sistêmica em comparação com os pacientes submetidos a simulação de exercício. Além disso, em um modelo animal de asma, o exercício também reduziu a inflamação das vias aéreas e até mesmo a remodelação das vias aéreas.⁽¹⁰⁾

Em suma, o modelo experimental em questão⁽⁷⁾ é mais fácil de usar em pesquisas e pode abrir novas janelas para a compreensão da doença e para testar inibidores da progressão do enfisema.

1. Unidade Torácica, Hospital Regional da Asa Norte – HRAN – Escola Superior de Ciências da Saúde/Secretaria de Estado da Saúde – ESCS/SES – Brasília (DF) Brasil.

REFERÊNCIAS

1. MacNee W. Is Chronic Obstructive Pulmonary Disease an accelerated Aging Disease? *Ann Am Thorac Soc*. 2016;13(Supplement_5):S429-S437.
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease [homepage on the Internet]. Bethesda: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. [cited 2017 Mar 12]. Pocket guide to COPD diagnosis, management and prevention—A guide for health care professionals—2017 Report. [Adobe Acrobat document, 42p.]. Available from: <http://goldcopd.org/wp-content/uploads/2016/12/wms-GOLD-2017-Pocket-Guide.pdf>
3. Alcaide AB, Sanchez-Salcedo P, Bastarrika G, Campo A, Berto J, Ocon MD, et al. Clinical Features of Smokers With Radiological Emphysema But Without Airway Limitation. *Chest*. 2017;151(2):358-365. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.10.044>
4. Woodruff PG, Barr RG, Bleecker E, Christenson SA, Couper D, Curtis JL, et al. Clinical Significance of Symptoms in Smokers with Preserved Pulmonary Function. *N Engl J Med*. 2016;374(19):1811-21. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1505971>
5. Regan EA, Lynch DA, Curran-Everett D, Curtis JL, Austin JH, Grenier PA, et al. Clinical and Radiologic Disease in Smokers With Normal Spirometry. *JAMA Intern Med*. 2015;175(9):1539-49. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.2735>
6. Parikh MA, Aaron CP, Hoffman EA, Schwartz JE, Madrigano J, Austin JH, et al. Angiotensin Converting Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers and Longitudinal Change in Percent Emphysema on Computed Tomography: The MESA Lung Study. *Ann Am Thorac Soc*. 2017. [Epub ahead of print] <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201604-317OC>
7. Rodrigues R, Olivo CR, Lourenço JD, Riane A, Cervilha DA, Ito JT, et al. A murine model of elastase- and cigarette smoke-induced emphysema. *J Bras Pneumol*. 2017;43(2):95-100.
8. Garcia-Aymerich J, Lange P, Benet M, Schnohr P, Antó JM. Regular physical activity modifies smoking-related lung function decline and reduces risk of chronic obstructive pulmonary disease: a population-based cohort study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175(5):458-63. <https://doi.org/10.1164/rccm.200607-896OC>
9. Freitas PD, Ferreira PG, Silva AG, Stelmach R, Carvalho-Pinto RM, Fernandes FL, et al. The Role of Exercise in a Weight-Loss Program on Clinical Control in Obese Adults with Asthma. A Randomized Controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(1):32-42. <https://doi.org/10.1164/rccm.201603-0446OC>
10. Silva RA, Almeida FM, Olivo CR, Saraiva-Romanholo BM, Martins MA, Carvalho CR. Airway remodeling is reversed by aerobic training in a murine model of chronic asthma. *Scand J Med Sci Sports*. 2015;25(3):e258-66. <https://doi.org/10.1111/sms.12311>



Nódulos múltiplos escavados

Edson Marchiori¹, Bruno Hochhegger^{2,3}, Gláucia Zanetti¹

Paciente masculino, 24 anos, usuário de cocaína injetável, relatando tosse e febre há cerca de 10 dias. A TC (Figura 1) mostrava múltiplos nódulos, alguns deles escavados, com distribuição predominantemente periférica.

O diagnóstico diferencial de nódulos escavados múltiplos inclui doenças neoplásicas (metástases, linfomas, etc.) e doenças infecciosas (embolia séptica, doenças granulomatosas, etc.), além de outras etiologias menos frequentes (sarcoidose nodular, nódulos reumatoides, granulomatose de Wegener, amiloidose nodular, entre outras).

As causas mais comuns são as metástases escavadas e a embolia séptica. A frequência de escavação em nódulos metastáticos é muito menor do que a observada nos tumores primários. Os carcinomas de células escamosas são os tumores que mais comumente causam metástases escavadas, correspondendo, em média, a 70% dessas. Tumores de cabeça, pescoço, aparelho reprodutor e intestino grosso são os sítios primários mais comuns, embora qualquer tumor primitivo, a princípio, possa originar metástases escavadas. Nas metástases, as escavações se originam tanto de necrose tumoral como da formação de mecanismo valvular, devido à infiltração neoplásica para o interior de vias aéreas distais. As paredes das escavações mais frequentemente são espessas e irregulares, mas podem também ser finas, semelhantes a cistos.

A embolia séptica ocorre por embolização de fragmentos infectados com microorganismos para os pulmões. A doença mais comumente é secundária à endocardite direita ou à tromboflebite séptica, mas pode ocorrer secundariamente ao uso de cateteres endovasculares infectados, a processos supurativos de pele, cabeça ou pescoço, ou à contaminação relacionada ao uso de drogas endovenosas. O aspecto tomográfico é de múltiplos nódulos bilaterais, bem ou mal definidos, predominantemente periféricos, mostrando graus variados de escavação. Imagens triangulares periféricas associadas frequentemente correspondem a infartos por oclusão vascular. A embolia séptica pode cursar com derrame pleural uni ou bilateral.

Os aspectos clínicos são muito importantes para o diagnóstico diferencial. A presença de tumor primário previamente conhecido pode direcionar para a suspeita de metástases pulmonares. Frequentemente, pacientes com metástases são assintomáticos do ponto de vista pulmonar. A embolia séptica clinicamente cursa com febre, dispneia, tosse e dor pleurítica. A hemocultura pode ser positiva. Exames laboratoriais podem ser fundamentais para o diagnóstico de nódulos reumatoides ou de granulomatose de Wegener. O paciente do caso aqui descrito apresentava aspectos clínicos de processo infeccioso, e a hemocultura foi positiva para *Streptococcus viridans*. O diagnóstico final foi de embolia séptica secundária ao uso de drogas endovenosas.

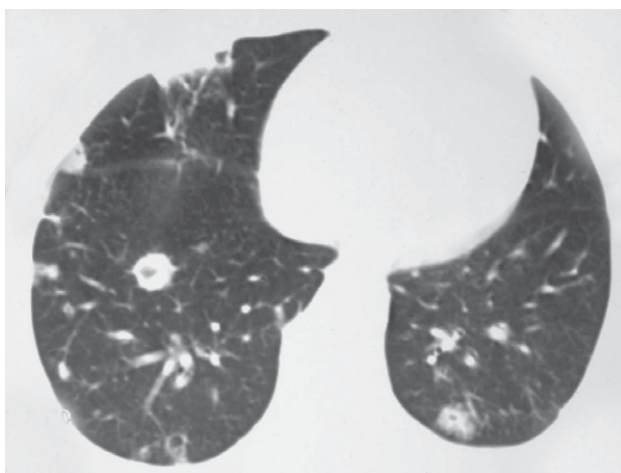


Figura 1. TC com janela para o pulmão, ao nível das bases pulmonares, mostrando múltiplos nódulos de tamanhos variados, muitos deles escavados, com distribuição predominantemente periférica.

LEITURA RECOMENDADA

1. 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 do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

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

3. Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.



Escores de propensão: uma ferramenta para ajudar a quantificar os efeitos de tratamento em estudos observacionais

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

CENÁRIO PRÁTICO

Para avaliar o efeito da ventilação mecânica (VM) oscilatória de alta frequência precoce vs. VM convencional sobre a duração da VM e a mortalidade intra-hospitalar em crianças com insuficiência respiratória aguda, realizou-se um estudo de coorte retrospectivo utilizando dados de um ensaio controlado randomizado (ECR).⁽¹⁾ Os modelos multivariados, ajustados para fatores de confundimento usando um escore de propensão (EP), mostraram que as crianças em VM oscilatória de alta frequência, quando comparadas com as em VM convencional, tinham menor chance de serem desmamadas da VM (razão de risco = 0,75; IC95%: 0,64-0,89; $p = 0,001$) mas não maior mortalidade intra-hospitalar (razão de chances = 1,28; IC95%: 0,92-1,79; $p = 0,15$).

BACKGROUND

Para avaliar o efeito das intervenções em desfechos relacionados à saúde, ECRs são considerados o padrão ouro no delineamento do estudo porque a randomização dá a cada participante do estudo uma probabilidade pré-estabelecida de ser alocado ao grupo intervenção ou grupo controle. O objetivo é evitar vieses de seleção e de confundimento.⁽²⁾ gerando, nos dois grupos, uma distribuição semelhante de fatores de confundimento medidos e não medidos para que os resultados do estudo reflitam o efeito independente da intervenção sobre o desfecho.

Quando a realização de um ECR não é uma opção viável ou ética, estudos observacionais sobre intervenções usando um EP para imitar os efeitos da randomização podem ser uma alternativa. O EP é uma nova variável composta que é criada pela combinação de um conjunto de variáveis de confundimento que aumentam a probabilidade de um indivíduo ser alocado a uma intervenção específica (tratamento A vs. tratamento B) e então incorporada à

análise. Em nosso exemplo, o objetivo era avaliar o efeito de duas estratégias de VM (intervenção) sobre a duração da VM e a mortalidade intra-hospitalar (desfechos). Para imitar os efeitos da randomização e fazer com que ambos os grupos fossem semelhantes quanto às variáveis de confundimento, criou-se o EP com base em variáveis que médicos usam para atribuir a estratégia de VM específica, e esse foi incluído na análise multivariada como uma covariável para ajustar para confundimento.

ESCORE DE PROPENSÃO

Definição: Uma variável que resulta do cálculo da probabilidade (propensão) de cada participante receber um tratamento, condicionado aos valores das variáveis que acredita-se influenciar a decisão de prescrever o tratamento A ou B.

Seleção de variáveis: Os pesquisadores selecionam variáveis para o EP com base em seu efeito como fatores de confundimento ou como preditores da exposição (a intervenção). Variáveis tipicamente incluídas no EP são as demográficas (idade, sexo e nível socioeconômico), gravidade da doença e características do ambiente de tratamento (características dos médicos e de sua instituição). As variáveis são incluídas como variáveis de exposição num modelo de regressão logística com a intervenção como desfecho. Este modelo calcula uma pontuação para cada participante representando a probabilidade estimada de receber o tratamento A ou B, condicionada a uma pontuação ponderada dos valores do participante no conjunto de variáveis de exposição utilizadas para criar o EP.

Métodos analíticos: Quatro⁽³⁾ estratégias de EP são tipicamente usadas em estudos observacionais (Tabela 1), e cada uma apresenta vantagens e desvantagens. Recomendamos consultar um bioestatístico para guiar os processos do EP.

Tabela 1. Métodos utilizados para incluir escores de propensão em estudos observacionais.

Métodos	Descrição
Estratificação	Estratos são criados com os participantes que apresentam valores iguais no escore de propensão. As médias ponderadas dentro dos estratos são calculadas antes de a análise multivariada ser conduzida.
Pareamento	Cada participante exposto (tratamento A) é pareado a um não exposto (tratamento B) com o mesmo valor do escore de propensão antes de a análise multivariada ser conduzida.
Ponderação Inversa	Duas amostras potenciais são criadas para representar amostras que teriam sido observadas se todos tivessem sido expostos ao tratamento ou se ninguém tivesse sido exposto a ele.
Ajuste de covariável	Um modelo de regressão da intervenção sobre o desfecho é aplicado tanto ao grupo de intervenção (exposição) quanto ao escore de propensão (covariável).

REFERÊNCIAS

1. Bateman ST, Borasino S, Asaro LA, Cheifetz IM, Diane S, Wypij D, et al. Early High-Frequency Oscillatory Ventilation in Pediatric Acute Respiratory Failure. A Propensity Score Analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;193(5):495-503. <https://doi.org/10.1164/rccm.201507-1381OC>
2. Ferreira JC, Patino CM. Randomization: beyond tossing a coin. *J Bras Pneumol.* 2016;42(5):310. <https://doi.org/10.1590/S1806-37562016000000296>
3. Williamson E, Morley R, Lucas A, Carpenter J. Propensity scores: from naïve enthusiasm to intuitive understanding. *Stat Methods Med Res.* 2012;21(3):273-93. <https://doi.org/10.1177/0962280210394483>
1. Methods in Epidemiologic, Clinical and Operations Research-MECOR-program, American Thoracic Society/Asociación Latinoamericana del Tórax, Montevideo, Uruguay.
2. Department of Preventive Medicine, Keck School of Medicine, University of Southern California, Los Angeles, CA, USA.
3. Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração – InCor – Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil.



Influência do modo ventilatório nos efeitos adversos agudos e na termografia da face após ventilação não invasiva

Suzy Maria Montenegro Pontes¹, Luiz Henrique de Paula Melo²,
Nathalia Parente de Sousa Maia³, Andrea da Nóbrega Cirino Nogueira³,
Thiago Brasileiro Vasconcelos⁴, Eanes Delgado Barros Pereira⁵,
Vasco Pinheiro Diógenes Bastos³, Marcelo Alcantara Holanda⁵

1. Universidade Federal do Ceará, Fortaleza (CE) Brasil.
2. Curso de Fisioterapia, Faculdade de Tecnologia Intensiva, Fortaleza (CE) Brasil.
3. Curso de Fisioterapia, Centro Universitário Estácio do Ceará, Fortaleza (CE) Brasil.
4. Programa de Pós-Graduação em Fisiologia e Farmacologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza (CE) Brasil.
5. Departamento de Medicina Clínica e Programa de Pós-Graduação do Mestrado em Ciências Médicas, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza (CE) Brasil.

Recebido: 21 junho 2016.

Aprovado: 18 novembro 2016.

Trabalho realizado no Laboratório da Respiração – Resplab – Universidade Federal do Ceará, Fortaleza (CE) Brasil.

RESUMO

Objetivo: Comparar a incidência e a intensidade de efeitos adversos agudos e a variação da temperatura da pele da face através da termografia após a aplicação de ventilação não invasiva (VNI). **Métodos:** Foram incluídos 20 voluntários saudáveis, de ambos os gêneros, submetidos à VNI com máscara oronasal por 1 h e divididos aleatoriamente em dois grupos de acordo com o modo ventilatório: *bilevel positive airway pressure* (BiPAP) ou *continuous positive airway pressure* (CPAP). A termografia da face foi realizada para determinar a temperatura na região de contato da máscara e no dorso do nariz em momentos diferentes. Os voluntários preencheram um questionário de efeitos adversos após a retirada da VNI. **Resultados:** A incidência e a intensidade dos efeitos adversos agudos foram maiores naqueles submetidos a BiPAP em relação aos submetidos a CPAP (16,1% vs. 5,6%). A análise termográfica evidenciou um esfriamento significativo da pele facial nas duas regiões de estudo imediatamente após a retirada da máscara. Os efeitos adversos agudos em maior intensidade ocorreram predominantemente no grupo de participantes cuja redução da temperatura média no dorso do nariz foi menor (14,4% vs. 7,2%). A análise visual termográfica de zonas de esfriamento e aquecimento na face identificou regiões de hipoperfusão ou hiperemia reativa. **Conclusões:** O uso do modo BiPAP associou-se a maior incidência e intensidade de efeitos adversos agudos associados à VNI. Houve associação entre efeitos adversos agudos e menor esfriamento da pele do dorso do nariz imediatamente após a retirada da máscara. A termografia cutânea pode ser uma ferramenta adicional na detecção de efeitos adversos na pele da face associados ao uso da VNI.

Descritores: Máscaras; Ventilação não invasiva; Termografia.

INTRODUÇÃO

O uso da ventilação não invasiva (VNI) na insuficiência respiratória aguda associa-se a uma diminuição da necessidade de intubação traqueal, no tempo de internamento hospitalar e na mortalidade.⁽¹⁻³⁾

A intolerância à VNI é uma das razões para o insucesso da terapia.^(4,5) A VNI pode falhar em 5-40% dos casos, associando-se a quatro vezes mais chance de mortalidade hospitalar — falha VNI (OR = 3,95; IC95%: 1,74-8,99).⁽⁶⁾ Os problemas relacionados à interface são os efeitos adversos mais frequentes, representando 50-100% de todas as complicações, como, por exemplo, vazamentos excessivos, sensação desconfortável da pressão de ar na face, claustrofobia, reinalação de dióxido de carbono, lesões de pele, dor facial e ressecamento oronasal.⁽⁷⁾ Os efeitos adversos agudos estão relacionados com o tipo de máscara e os ajustes pressóricos.^(8,9)

As lesões de pele na face decorrentes da utilização das máscaras de VNI representam uma proporção de 10-31% em adultos.⁽¹⁰⁾ Estudos em pediatria relatam

uma incidência de 60% de úlcera de pressão associada ao uso de dispositivos médicos, incluindo as máscaras para VNI.⁽¹¹⁾ A incidência da úlcera de pressão na face e na região do dorso do nariz é relatada aproximadamente em 17%.⁽¹²⁾ A região do dorso do nariz, com menos tecido celular subcutâneo e menor vascularização, por estar sujeita a uma maior pressão de contato com o uso de máscara oronasal, está mais propensa a desenvolver lesões cutâneas graves.⁽¹³⁾

A termometria cutânea ou termografia por imagem infravermelha é o meio mais eficiente para o estudo da distribuição da temperatura cutânea, através da mensuração das variações de temperatura causadas por maior ou menor irrigação do território microvascular.^(14,15) A termografia vem contribuindo no diagnóstico e no acompanhamento da gravidade em diversas condições nas quais a temperatura da pele poderá refletir um processo inflamatório nos tecidos subjacentes ou indicando onde o fluxo sanguíneo poderá aumentar ou diminuir.⁽¹⁶⁾

As hipóteses do presente estudo foram as seguintes: variáveis relacionadas à VNI (modo ventilatório e pressões

Endereço para correspondência:

Suzy Maria Montenegro Pontes. Universidade Federal do Ceará, Rua Monsenhor Furtado, s/n, Rodolfo Teófilo, CEP 60441-750, Fortaleza, CE, Brasil.
Tel.: 55 85 3366-8208. E-mail: suzy@pulmaoecia.com.br
Apoio financeiro: Nenhum.

ajustadas) repercutem na microcirculação local da pele nas zonas de contato com a máscara, alterando os níveis de temperatura do tecido cutâneo na face nas zonas de contato com a máscara oronasal, e essas possíveis mudanças de temperatura nas áreas de contato são passíveis de mensuração por termografia por imagem infravermelha e podem se relacionar aos efeitos adversos agudos.

O presente estudo objetivou comparar a incidência e a intensidade de efeitos adversos agudos e a variação da temperatura cutânea da face dos modos ventilatórios da VNI — *continuous positive airway pressure* (CPAP, pressão positiva contínua nas vias aéreas) vs. *bilevel positive airway pressure* (BiPAP, pressão positiva nas vias aéreas em dois níveis) — e analisar a relação entre os efeitos adversos agudos da aplicação de VNI por máscara oronasal e as variações de temperatura da pele da face em duas regiões: nas zonas de contato da máscara e no dorso do nariz.

MÉTODOS

Tratou-se de um estudo analítico, prospectivo e de intervenção em humanos. Realizou-se no Laboratório da Respiração da Universidade Federal do Ceará (UFC) no período entre março de 2014 e dezembro de 2015. A amostra constou de 20 indivíduos de ambos os gêneros, com faixa etária entre 18 e 45 anos, selecionados por conveniência, envolvendo participantes do Laboratório da Respiração e do corpo discente do campus da UFC, e que aceitaram a participação na pesquisa sem nenhuma desistência ou exclusão. Todos participaram da randomização dos modos ventilatórios que seriam utilizados. Os critérios para exclusão foram os seguintes: portadores de lesões de pele em tratamento dermatológico ou que fizessem uso de cremes ou qualquer tipo de substância química na face; aqueles em uso de corticoides, anti-inflamatórios ou anti-histamínicos; aqueles com temperatura axilar fora da faixa da normalidade ($36,5^{\circ}\text{C}$ - $36,8^{\circ}\text{C}$); aqueles com excesso de exposição solar, que foi previamente definido pelos pesquisadores como a exposição direta ao sol, sem proteção, por mais de 30 minutos antes de iniciar o experimento; e portadores de doenças neurológicas, diabetes mellitus, distúrbios de nutrição ou desidratação. O estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFC (CAAE 20060113.4.0000.5045).

Protocolo do estudo

Os participantes foram avaliados por um mesmo dermatologista do Departamento de Medicina Clínica da UFC, seguindo uma ficha específica de avaliação dermatológica para verificar a integridade e o tipo de pele para, em seguida, realizar o primeiro registro termográfico.

A randomização realizou-se da seguinte forma: dentro de um recipiente opaco foram colocadas 20 etiquetas identificadas com os modos ventilatórios (BiPAP ou

CPAP). A etiqueta com o modo ventilatório a ser implementado era retirada pelo próprio participante.

Após essa randomização, realizou-se o ajuste no equipamento — CPAP = $10\text{ cmH}_2\text{O}$ ou BiPAP; *expiratory positive airway pressure* (EPAP, pressão positiva expiratória nas vias aéreas) = $5\text{ cmH}_2\text{O}$; *inspiratory positive airway pressure* (IPAP, pressão positiva inspiratória nas vias aéreas) = $20\text{ cmH}_2\text{O}$; e pressão de suporte = $15\text{ cmH}_2\text{O}$ — e escolheu-se a interface para minimizar as fugas de acordo com as características anatômicas da face do voluntário. O modelo de interface oronasal com válvula exalatória disponibilizado foi a máscara Mirage Quattro FX (ResMed, Bella Vista, Austrália).

Posteriormente realizaram-se o acoplamento manual gentil da máscara à face do indivíduo e a conexão ao equipamento de VNI, verificando-se a presença de vazamentos e fazendo-se as correções necessárias.

Utilizaram-se dois aparelhos específicos para VNI com possibilidades de ajuste no modo CPAP (um nível de pressão positiva) e BiPAP (dois níveis de pressão positiva), ambos com circuito único, sem o uso do umidificador e com cartão de memória para gravar informações durante a terapia. O aparelho Auto VPAP (ResMed) foi ajustado no modo BiPAP, sendo estabelecido um nível de EPAP de $5\text{ cmH}_2\text{O}$ e IPAP de $20\text{ cmH}_2\text{O}$; o aparelho Autoset II (ResMed) foi configurado no modo CPAP com pressão fixa em $10\text{ cmH}_2\text{O}$.⁽¹⁷⁾

O indivíduo permaneceu sentado por um período inicial de adaptação de 10 min e que se estendeu por 50 min de VNI, sendo o tempo total de VNI de 60 min.

Imediatamente após a retirada da interface do indivíduo, realizou-se o segundo registro termográfico e, para evitar direcionamentos da equipe, a seguir o participante visualizava sua própria face através de uma imagem fotográfica digital de alta definição para responder um questionário de efeitos adversos, cujo escore variava entre zero (nenhum problema) e três (intenso problema) durante o período de utilização da VNI.⁽¹⁸⁾ Os efeitos adversos foram agrupados em três categorias: lesões de pele, dor e outros efeitos adversos (Anexo 1; disponível na versão on-line do JBP; http://www.jornaldepneumologia.com.br/detalhe_anexo.asp?id=49). Posteriormente, realizaram-se os registros termográficos nos tempos de 5, 15 e 30 min após a retirada da interface, utilizando-se a mesma postura e condições dos registros anteriores.

Através do programa ResScan (ResMed), foi realizada a leitura dos cartões de memória dos equipamentos de VNI para o registro de vazamentos ocorridos ao redor da máscara.

Os registros termográficos obtidos através da câmera termográfica VarioCAM (InfraTec, Jena, Alemanha) foram gravados em um cartão de memória da câmera e analisados através do programa de imagens termográficas IRBIS® Profissional, versão 2.2 (InfraTec). As imagens termográficas foram convertidas e transferidas para o programa de simulação computacional MATLAB®, versão 2015a (MathWorks, Natick, MA, EUA). A partir de um ponto de referência delimitado através de

um pedaço de isopor aderido entre as sobrancelhas (Figura 1A), as regiões de interesse nas imagens originais foram recortadas em formato trapezoide (Figuras 1B e 1C). Através de um roteiro específico, realizou-se uma análise comparativa através de cores da variação da temperatura nas zonas de contato com a pele utilizando a sobreposição das imagens nos momentos posteriores à retirada da VNI em relação ao momento basal. A sala de realização dos protocolos foi mantida bem iluminada na temperatura de 22°C (variação, 21,5°C-22,5°C) e umidade relativa do ar de 60% (variação, 57,94%-60,26%). A variação de temperatura do ambiente não ultrapassou 1°C no período de 20 min.

Análise estatística das variáveis

Para a análise descritiva das variáveis quantitativas, calcularam-se médias e desvios-padrão ou medianas e intervalos interquartil, de acordo com a distribuição da amostra. As variáveis categóricas foram descritas em frequências absolutas e relativas. A comparação dos parâmetros categóricos realizou-se através do teste exato de Fischer. Em virtude de a classificação dos escores dos efeitos adversos ser decorrente de um achado subjetivo de cada voluntário, optou-se pela categorização dos mesmos.⁽¹⁸⁾

A variação da temperatura média foi comparada com os dois modos ventilatórios (CPAP vs. BiPAP) e com as duas regiões de interesse (zona de contato do dorso do nariz vs. zona de contato oronasal), utilizando-se ANOVA

de acordo com o teste de normalidade. Analisou-se também a correlação de Pearson entre a temperatura da pele e os efeitos adversos. O nível de rejeição da hipótese de nulidade foi fixado em 5% (p < 0,05).

RESULTADOS

A Tabela 1 apresenta as características demográficas dos participantes e as condições ambientais dos grupos por modo ventilatório. A amostra foi composta por 20 voluntários de ambos os gêneros com média de idade de 28,15 ± 8,08 anos (IC95%: 20,07-36,23); as características antropométricas (média de IMC em 23,57 ± 2,51 kg/m² e de temperatura axilar em 36,39°C) foram homogêneas. As condições ambientais da sala foram mantidas sob controle (média de umidade em 59,1 ± 1,16% e de temperatura ambiente em 22,1 ± 0,31°C). A média de vazamentos mensurados pelo ventilador de VNI durante a sua utilização foi de 2,30 ± 3,19 l/min.

Na avaliação dermatológica não houve ocorrências de lesões dermatológicas, malformações da face ou alterações de sensibilidade tátil ou dolorosa. A elasticidade da pele mostrou-se preservada. O formato oval da face predominou em 80% dos indivíduos que usaram o modo CPAP e em 90% para o modo BiPAP. A coloração da pele do tipo morena clara evidenciou-se em 80% dos voluntários. O tipo de pele oleosa foi encontrado em 70% dos indivíduos.

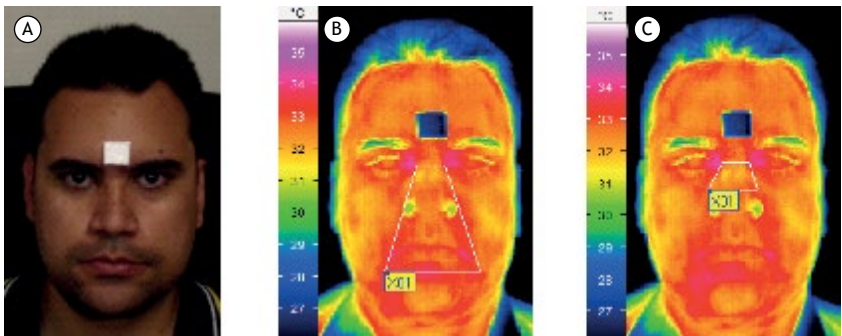


Figura 1. Fotografia convencional (em A) e registros termográficos nas áreas de contato oronasal (em B) e do dorso do nariz (em C).

Tabela 1. Características demográficas dos participantes e condições ambientais segundo o modo ventilatório utilizado.^a

Características	BiPAP (n = 10)	CPAP (n = 10)	Total (N = 20)
Idade, anos	27,4 ± 9,20	28,9 ± 7,20	28,15 ± 8,08
Peso, kg	66,3 ± 11,09	69,38 ± 16,84	67,84 ± 13,97
Altura, m	1,69 ± 0,07	1,68 ± 0,12	1,68 ± 0,09
IMC, kg/m²	22,92 ± 2,13	24,23 ± 2,80	23,57 ± 2,51
Temperatura axilar média, °C	36,4 ± 0,39	36,39 ± 0,29	36,39 ± 0,34
Sexo masculino, n (%)	5 (50)	5 (50)	10 (50)
Umidade do ar, %	59,3 ± 1,16	58,9 ± 1,19	59,1 ± 1,16
Temperatura ambiente média, °C	22,14 ± 0,30	22,06 ± 0,33	22,1 ± 0,31
Vazamento, l/min	2,16 ± 1,56	2,83 ± 4,31	2,32 ± 3,19

BiPAP: *bilevel positive airway pressure* (pressão positiva nas vias aéreas em dois níveis); e CPAP: *continuous positive airway pressure* (pressão positiva contínua nas vias aéreas). ^aValores expressos em média ± dp, exceto onde indicado.

Tabela 2. Classificação dos efeitos adversos segundo sua gravidade nos participantes segundo o modo ventilatório utilizado.^a

Efeitos adversos	Modo ventilatório			
	BiPAP (n = 10)		CPAP (n = 10)	
	Nenhum ou leve	Moderado ou intenso	Nenhum ou leve	Moderado ou intenso
Categoria 1 - Lesões de pele				
Eritema em bochecha	9 (90)	1 (10)	10 (100)	0 (0)
Eritema em dorso do nariz	5 (50)	5 (50)	6 (60)	4 (40)
Eritema em queixo	9 (90)	1 (10)	9 (90)	1 (10)
Prurido em bochecha	8 (80)	2 (20)	10 (100)	0 (0)
Prurido em nariz	7 (70)	3 (30)	9 (90)	1 (10)
Prurido em queixo	8 (80)	2 (20)	10 (100)	0 (0)
Categoria 2 - Dor				
Dorso do nariz	9 (90)	1 (10)	9 (90)	1 (10)
Ouvido	8 (90)	2 (20)	10 (100)	0 (0)
Seios paranasais	9 (90)	1 (10)	10 (100)	0 (0)
Bochecha	9 (90)	1 (10)	10 (100)	0 (0)
Queixo	10 (100)	0 (0)	10 (100)	0 (0)
Cabeça	10 (100)	0 (0)	9 (90)	1 (10)
Categoria 3 - Outros efeitos adversos				
Claustrofobia	9 (90)	1 (0)	10 (100)	0 (0)
Vazamento	8 (80)	2 (20)	10 (100)	0 (0)
Ressecamento	6 (60)	4 (40)	9 (90)	1 (10)
Congestão nasal	8 (80)	2 (20)	10 (100)	0 (0)
Dificuldade respiratória	9 (90)	1 (10)	9 (90)	1 (10)
Desconforto torácico	10 (100)	0 (0)	10 (100)	0 (0)

BiPAP: *bilevel positive airway pressure* (pressão positiva nas vias aéreas em dois níveis); e CPAP: *continuous positive airway pressure* (pressão positiva contínua nas vias aéreas). ^aDados expressos em n (%).

A Tabela 2 apresenta os resultados dos escores para os efeitos adversos em três categorias pré-definidas em relação ao modo ventilatório. Os efeitos com maior grau de problema ou incômodo durante a VNI no modo BiPAP foram prurido no nariz, claustrofobia, ressecamento e congestão nasal, enquanto, no modo CPAP, nenhum dos efeitos adversos atingiu o grau máximo de incômodo.

Ao compararmos as respostas dos participantes em relação à intensidade de cada efeito adverso isoladamente em relação ao modo ventilatório não se encontraram diferenças significativas; entretanto (Figura 2A), ao agruparmos as respostas de todas as categorias de efeitos adversos dos participantes, houve uma diferença significativa na ocorrência de efeitos adversos de maior intensidade no modo BiPAP. Constatou-se de forma significativa que os efeitos adversos em intensidade moderada e intensa (escores 2 e 3) ocorreram com maior frequência no momento inicial à retirada da máscara no grupo de participantes nos quais não ocorreu uma redução da temperatura no dorso do nariz (Figura 2B). Houve uma diminuição estatisticamente significativa da temperatura média na referida região, quando comparada com o momento inicial, imediatamente, no 5º, 15º e 30º min após a retirada da VNI. A Figura 3A representa os valores da temperatura média na superfície de contato oronasal e no dorso do nariz, antes e imediatamente após 60 min de VNI, assim como aos 5, 15 e 30 min após a

retirada da máscara. Evidenciou-se um comportamento diferenciado entre as duas regiões de forma significativa. Na região de contato oronasal com a interface no momento imediato à retirada da VNI, houve uma diminuição da temperatura; entretanto, nos momentos posteriores (5, 15 e 30 min após a retirada da máscara), houve uma tendência para o retorno aos valores iniciais. Na região de contato do dorso do nariz houve a diminuição da temperatura média no momento imediato à retirada da VNI, com persistência desse esfriamento nos momentos posteriores. A Figura 3B representa a variação da temperatura na região do dorso do nariz em relação aos modos ventilatórios. Foi observada uma permanência da queda de temperatura no modo CPAP.

Na avaliação qualitativa (Figura 4) com as imagens sobrepostas do momento antes da VNI em relação aos outros momentos (imediato, 5, 15 e 30 min), foi constatado que, no modo CPAP, prevaleceu a cor azul (esfriamento) e que no modo BiPAP predominou a cor vermelha, representando um maior aquecimento na região de contato da máscara após a sua retirada.

Não houve correlações estatisticamente significativas entre os efeitos adversos e a variação da temperatura nas duas regiões de interesse quando utilizou-se a correlação de Pearson, conforme Tabela no Anexo 2. (Disponível na versão on-line do JBP; http://www.jornaldepneumologia.com.br/detalhe_anexo.asp?id=49)

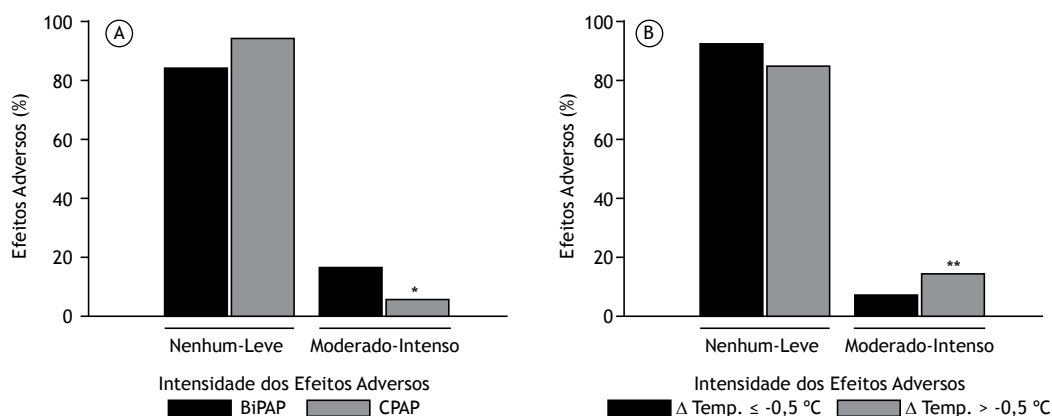


Figura 2. Em A, proporção dos relatos sobre os efeitos adversos, segundo os participantes, em relação ao modo ventilatório. Em B, proporção dos relatos sobre os efeitos adversos, segundo os participantes, em relação à variação da temperatura na região do dorso do nariz imediatamente após a retirada da ventilação não invasiva. ΔTemp: variação da temperatura entre o momento basal e imediatamente após a retirada da máscara; BiPAP: *bilevel positive airway pressure* (pressão positiva nas vias aéreas em dois níveis); e CPAP: *continuous positive airway pressure* (pressão positiva contínua nas vias aéreas). * $p = 0,001$; ** $p = 0,04$. Total dos relatos de efeitos adversos = 360.

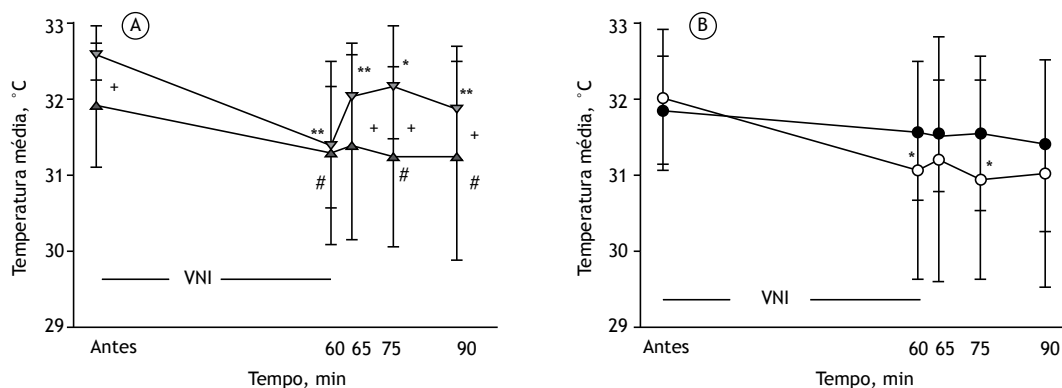


Figura 3. Em A, valores de temperatura média em relação ao tempo de contato na superfície oronasal (triângulos invertidos) e no dorso do nariz (triângulos cinza). antes e imediatamente depois de 60 min de ventilação não invasiva (VNI), assim como depois de 5 (65 min), 15 (75 min) e 30 min (90 min) da retirada da máscara. Em B, valores de temperatura média em relação ao tempo de contato, nos mesmos tempos, na superfície do dorso do nariz em função dos modos ventilatórios — pressão positiva nas vias aéreas em dois níveis (círculos pretos) e pressão positiva contínua nas vias aéreas (círculos brancos). Figura 3A: * $p < 0,05$ e ** $p < 0,01$ vs. temperatura basal; + $p < 0,05$ zona do dorso do nariz vs. zona de contato oronasal; # $p < 0,05$ zona de contato do dorso do nariz vs. temperatura basal. Figura 3B: * $p < 0,05$ modo ventilatório pressão positiva contínua nas vias aéreas vs. basal.

DISCUSSÃO

A incidência e a intensidade dos efeitos adversos agudos decorrentes do uso da VNI (claustrofobia, ressecamento e congestão nasal) foram maiores nos participantes submetidos ao modo BiPAP que naqueles submetidos ao modo CPAP. A análise termográfica da região de contato oronasal evidenciou um esfriamento na região de contato da máscara com a pele da face e na região do dorso do nariz imediatamente após a retirada da VNI. A região no dorso do nariz variou menos em relação à temperatura basal, esfriando menos que a zona de contato da pele com a máscara. Na região de contato com a interface, a temperatura foi retornando à basal, ou seja, esquentando nos momentos posteriores. A análise visual de zonas de esfriamento e aquecimento na face ao longo do tempo demonstrou a coexistência de regiões de hipoperfusão ou hiperemia decorrentes

do uso agudo da VNI após a retirada da máscara, com tendência a um aumento de temperatura no grupo BiPAP.

Os efeitos adversos agudos de maior intensidade avaliados no momento imediato à retirada da máscara ocorreram nos participantes com menor esfriamento na pele do dorso do nariz.

O presente estudo é o primeiro a utilizar a análise termográfica da pele da face antes e depois da utilização da VNI em vários momentos e a testar a associação desses achados, nos modos BiPAP e CPAP, com efeitos adversos agudos. Os dados de temperatura cutânea da face do presente estudo são coerentes com aqueles obtidos por Haddad et al.,⁽¹⁹⁾ demonstrando a validade da metodologia utilizada.

Holanda et al.⁽⁸⁾ estudaram três modelos de interface e os efeitos adversos agudos em duas situações diferenciadas para VNI em indivíduos saudáveis. Na

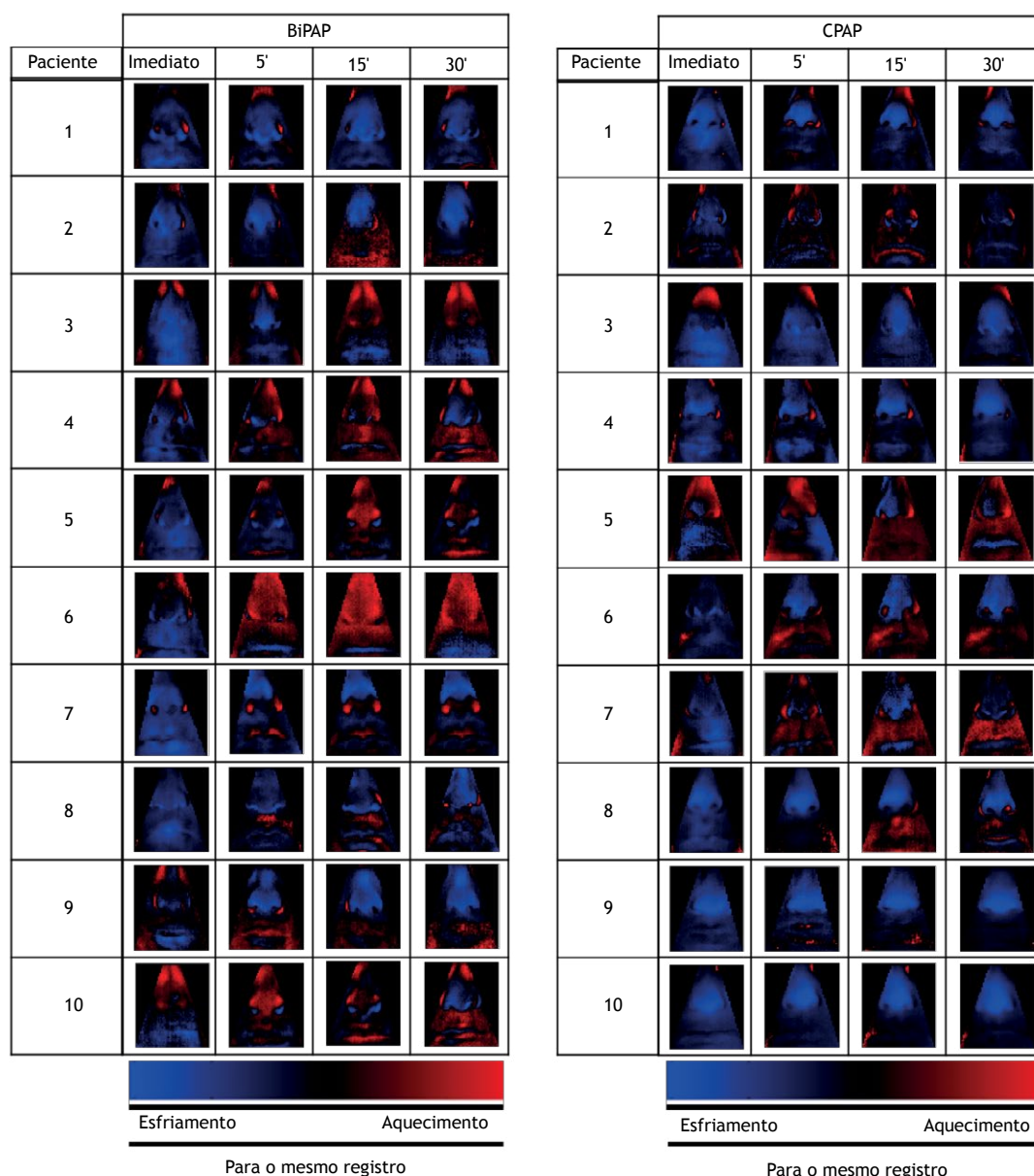


Figura 4. Avaliação qualitativa com as imagens sobrepostas do momento antes da ventilação não invasiva em relação aos outros momentos: imediato, 5, 15 e 30 min depois da retirada da máscara. A barra com escala visual de cores com o máximo esfriamento (cor azul) e o máximo aquecimento (cor vermelha) foi utilizada para cada registro. BiPAP: *bilevel positive airway pressure* (pressão positiva nas vias aéreas em dois níveis); e CPAP: *continuous positive airway pressure* (pressão positiva contínua nas vias aéreas).

primeira situação, níveis pressóricos mais baixos (IPAP = 11 cmH₂O e EPAP = 6 cmH₂O), e, na segunda situação, níveis considerados mais altos (IPAP = 15 cmH₂O e EPAP = 10 cmH₂O). O incremento da pressão aumentou a incidência de efeitos adversos agudos nas três interfaces. É possível inferir que, no presente estudo, o modo BiPAP provavelmente associou-se a maior incidência e intensidade desses efeitos em comparação ao modo CPAP provavelmente devido aos níveis mais elevados de IPAP (20 cmH₂O vs. 10 cmH₂O).

A microcirculação na área de contato entre a máscara e a pele, apesar de não ter sido objeto de mensuração

direta, pode ter sido comprometida com a diminuição do aporte sanguíneo (no momento imediato da retirada da máscara), o que se refletiria em esfriamento da mesma, causado por uma provável isquemia por pressão; posteriormente, constatou-se um retorno da temperatura aos valores basais ou mesmo os ultrapassando, refletindo um aquecimento na região, supostamente devido à hiperemia reativa. Na região do dorso do nariz, inicialmente, houve uma menor queda da temperatura média em relação à basal. Na média, não houve retorno aos valores basais (antes da VNI); porém, em alguns indivíduos, verificou-se um

aquecimento dessa região, demonstrando que a resposta à aplicação da VNI é bastante individual e variável.

O fenômeno de hiperemia reativa explicaria os achados do presente estudo, ou, ainda, a pobreza vascular desse território cutâneo justificaria um menor impacto da pressão da máscara sobre a variação da temperatura na região do dorso do nariz. A análise visual de zonas de esfriamento e aquecimento na face ao longo do tempo evidenciaram que a resposta à aplicação da VNI é bastante individual e variável.

A pressão de perfusão capilar desempenha importante papel na integridade do tecido cutâneo. A pressão usual para ocorrer o colapso capilar varia de 12 a 32 mmHg ou de 20 a 40 cmH₂O. A aplicação direta de pressão superior à pressão de fechamento dos capilares sobre a pele e tecidos moles provocará hipóxia em toda essa região, culminando em isquemia e anóxia tecidual.⁽²⁰⁾ Removendo-se a pressão após um curto período de tempo, o fluxo sanguíneo é restaurado através da hiperemia reativa. Em caso de persistência da aplicação da pressão por um tempo prolongado, o risco de um dano isquêmico mais profundo aumenta, podendo ocasionar o surgimento de úlcera por pressão.⁽²¹⁾ No presente estudo, houve uma maior incidência de efeitos adversos agudos de maior intensidade no grupo de participantes com menor queda da temperatura média na região do dorso do nariz, destacando a predisposição nessa região em particular para distúrbios da perfusão cutânea. Souto et al.⁽¹³⁾ destacaram que a máscara oronasal apresenta várias áreas sujeitas a valores de tensão crítica, com maior relevância na região superolateral do nariz, para o desenvolvimento de lesões cutâneas.

Weng⁽²²⁾ buscou medidas preventivas contra o desenvolvimento de lesões cutâneas em pacientes utilizando máscaras faciais para VNI no modo BiPAP e constatou uma proporção de 96% de úlceras de primeiro estágio com hiperemia no dorso do nariz,

alinhando-se aos dados de estudos clínicos em relação à susceptibilidade da região do dorso do nariz para lesão cutânea, incluindo a sua característica anatômica de possuir uma fina camada da epiderme pouco vascularizada cobrindo a superfície óssea.

Concluiu-se que a incidência e a intensidade dos efeitos adversos agudos foram maiores nos participantes submetidos a VNI no modo BiPAP. Verificou-se uma associação entre os efeitos adversos agudos da aplicação de VNI por máscara oronasal e um menor esfriamento ou a uma maior hiperemia reativa na região do dorso do nariz após a retirada da interface. A termografia pode eventualmente ser uma ferramenta adicional na detecção de zonas da pele com maior risco para o desenvolvimento de lesões cutâneas.

O rigor metodológico com a preparação do ambiente e dos participantes, com uma revisão na literatura sobre as condições ideais para a realização da termografia foram pontos fortes desta pesquisa. Porém, o estudo tem limitações. A amostra foi pequena, envolvendo participantes saudáveis, e os resultados provavelmente poderiam ser diferentes em situações nas quais outros fatores de risco (idade, estado nutricional, uso de medicações, presença de comorbidades e nível de consciência) estivessem presentes.^(12,21,23) Outra limitação importante foi a ausência de um grupo controle com a utilização de umidificação aquecida.^(24,25)

A implicação prática é reforçar a importância da monitorização dos efeitos adversos agudos na pele de pacientes que utilizam a VNI. O uso de máscaras sob pressão está associado ao desenvolvimento de lesões cutâneas faciais, provavelmente por comprometimento da perfusão.⁽²⁶⁻²⁹⁾ A termografia seria um recurso adicional para a determinação mais precisa das zonas da pele com maior risco de lesões ou de úlceras por pressão na face associada à VNI. Portanto, os resultados suscitam o interesse por ensaios clínicos que avaliem essa perspectiva futuramente.

REFERÊNCIAS

1. Ferreira S, Nogueira C, Conde S, Taveira N. Non-invasive ventilation [Article in Portuguese]. *Rev Port Pneumol*. 2009;15(4):655-67. [https://doi.org/10.1016/S0873-2159\(15\)30162-8](https://doi.org/10.1016/S0873-2159(15)30162-8)
2. Crimi C, Noto A, Princi P, Esquinas A, Nava S. A European survey of noninvasive ventilation practices. *Eur Respir J*. 2010;36(2):362-9. <https://doi.org/10.1183/09031936.00123509>
3. Barbas CS, Isola AM, Farias AM, Cavalcanti AB, Gama AM, Duarte AC, et al. Brazilian recommendations of mechanical ventilation 2013. Part I. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2014; 26(2):89-121. <https://doi.org/10.5935/0103-507X.20140017>
4. Liu J, Duan J, Bai L, Zhou L. Noninvasive Ventilation Intolerance: Characteristics, Predictors, and Outcomes. *Respir Care*. 2016;61(3):277-84. <https://doi.org/10.4187/respcare.04220>
5. Nava S, Ceriana P. Causes of failure of noninvasive mechanical ventilation. *Respir Care*. 2004;49(3):295-303.
6. Azevedo LC, Park M, Salluh JI, Rea-Neto A, Souza-Dantas VC, Varaschin P, et al. Clinical outcomes of patients requiring ventilatory support in Brazilian intensive care units: a multicenter, prospective, cohort study. *Crit Care*. 2013;17(2):R63. <https://doi.org/10.1186/cc12594>
7. Mehta S, Hill NS. Noninvasive ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(2):540-77. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.163.2.9906116>
8. Holanda MA, Reis RC, Winkler GF, Fortaleza SC, Lima JW, Pereira ED. Influence of total face, facial and nasal masks on short-term adverse effects during noninvasive ventilation. *J Bras Pneumol*. 2009;35(2):164-73. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132009000200010>
9. Keenan SP, Winston B. Interfaces for noninvasive ventilation: does it matter? *J Bras Pneumol*. 2009;35(2):103-5. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132009000200001>
10. Schallom M, Cracchiolo L, Falker A, Foster J, Hager J, Morehouse T, et al. Pressure Ulcer Incidence in Patients Wearing Nasal-Oral Versus Full-Face Noninvasive Ventilation Masks. *Am J Crit Care*. 2015;24(4):349-56; quiz 357. <https://doi.org/10.4037/ajcc2015386>
11. Visscher MO, White CC, Jones JM, Cahill T, Jones DC, Pan BS. Face Masks for Noninvasive Ventilation: Fit, Excess Skin Hydration, and Pressure Ulcers. *Respir Care*. 2015;60(11):1536-47. <https://doi.org/10.4187/respcare.04036>
12. Black J, Alves P, Brindle CT, Dealey C, Santamaria N, Call E, et al. Use of wound dressings to enhance prevention of pressure ulcers caused by medical devices. *Int Wound J*. 2015;12(3):322-7. <https://doi.org/10.1111/ifuw.12111>
13. Souto L, Talaia P, Ramos A, Silva N, Drummond M, Jorge RN. Análise da interface da máscara oronasal em um modelo de face humana. *Proceedings of the 10th Congresso Ibero-Americano de Engenharia Mecânica*; 2011 Sep 4-7; Porto, Portugal. CIBEM; 2011.
14. Brioschi ML, Macedo JF, Macedo RA. Termometria cutânea: novos conceitos. *J Vasc Bras*. 2003;2:151-60.

15. Lahiri BB, Bagavathiappan S, Jayakumar T, Philip J. Medical applications of infrared thermography: A review. *Infrared Phys. Technol.* 2012;55:221-35. <https://doi.org/10.1016/j.infrared.2012.03.007>
16. Fernández-Cuevas I, Bouzas-Marins JC, Arnáiz-Lastras J, Gómez-Carmona PM, Pi-onosa-Cano S, García-Concepción MA, et al. Classification of factors influencing the use of infrared thermography in humans: a review. *Infrared Phys Technol.* 2015;71:28-55. <https://doi.org/10.1016/j.infrared.2015.02.007>
17. Schettino GP, Reis MA, Galas F, Park M, Franca S, Okamoto V. Ventilação mecânica não invasiva com pressão positiva. *J Bras Pneumol.* 2007;33(Suppl 2):92-105. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132007000800004>
18. Reis RC. Estudo comparativo do conforto e efeitos adversos de interfaces para ventilação não invasiva em voluntários saudáveis. [dissertation]. Fortaleza: Universidade Federal do Ceará; 2006.
19. Haddad DS, Brioschi ML, Baladi MG, Arita ES. A new evaluation of heat distribution on facial skin surface by infrared thermography. *Dentomaxillofac Radiol.* 2016;45(4):20150264. <https://doi.org/10.1259/dmfr.20150264>
20. Medeiros AB, Lopes CH, Jorge MS. Analysis of prevention and treatment of the pressure ulcers proposed by nurses [Article in Portuguese]. *Rev Esc Enferm USP* 2009;43(1):223-8. <https://doi.org/10.1590/S0080-62342009000100029>
21. Caliri MH. Feridas crônicas, prevenção e tratamento. [monograph on the Internet]. Ribeirão Preto: Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo; 2010 [cited 2016 May 8]; Available from: <http://www2.eerp.usp.br/site/grupos/feridascrônicas/index.php>
22. Weng MH. The effect of protective treatment in reducing pressure ulcers for non-invasive ventilation patients. *Intensive Crit Care Nurs.* 2008;24(5):295-9. <https://doi.org/10.1016/j.iccn.2007.11.005>
23. Gomes FS, Bastos MA, Batista JA, Velásquez-Meléndez G. Analysis of agreement of the evaluation of pressure ulcer staging [Article in Portuguese]. *Rev Min Enferm.* 2013;17(2):14-17. <https://doi.org/10.5935/1415-2762.20130020>
24. Esquinas-Rodríguez AM, Scala R, Soroksky A, BaHammam A, de Klerk A, Valipour A, et al. Clinical review: humidifiers during non-invasive ventilation—key topics and practical implications. *Crit Care.* 2012;16(1):203. <https://doi.org/10.1186/cc10534>
25. Terabe DS. Umidificação das vias aéreas em UTI: como uma padronização de atendimento altera o uso dos umidificadores. [dissertation]. São Paulo: Fundação Antônio Prudente; 2006.
26. Yamaguti WP, Moderno EV, Yamashita SY, Gomes TG, Maida AL, Kondo CS, et al. Treatment-related risk factors for development of skin breakdown in subjects with acute respiratory failure undergoing noninvasive ventilation or CPAP. *Respir Care.* 2014;59(10):1530-6. <https://doi.org/10.4187/respcare.02942>
27. Galvez AT, Oliva MI, Alonso AR, Alvarez AA. Ventilación no invasiva con presión positiva. *Rev Cubana Med.* 2002;41(1):29-44.
28. Sferrazza Papa GF, Di Marco F, Akoumianaki E, Brochard L. Recent advances in interfaces for non-invasive ventilation: from bench studies to practical issues. *Minerva Anesthesiol.* 2012;78(10):1146-53.
29. Ahmad Z, Venus M, Kisku W, Rayatt SS. A case series of skin necrosis following use of non invasive ventilation pressure masks. *Int Wound J.* 2013;10(1):87-90. <https://doi.org/10.1111/j.1742-481X.2012.00948.x>



Modelo murino de enfisema induzido por instilação de elastase e exposição a fumaça de cigarro

Rubia Rodrigues¹, Clarice Rosa Olivo¹, Juliana Dias Lourenço¹, Alyne Riane¹, Daniela Aparecida de Brito Cervilha¹, Juliana Tiyaki Ito¹, Milton de Arruda Martins¹, Fernanda Degobbi Tenório Quirino dos Santos Lopes¹

1. Departamento de Medicina, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Recebido: 30 junho 2016.

Aprovado: 31 outubro 2016.

Trabalho realizado no Departamento de Medicina, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

RESUMO

Objetivo: Descrever um modelo murino de enfisema induzido por exposição a fumaça de cigarro (FC) e instilação de elastase pancreática porcina (EPP). **Métodos:** Trinta e oito camundongos C57BL/6 foram aleatoriamente divididos em quatro grupos: controle (uma instilação intranasal de solução salina a 0,9%); EPP (duas instilações intranasais de EPP); FC (exposição a FC durante 60 dias) e FC + EPP (duas instilações intranasais de EPP + exposição a FC durante 60 dias). No fim do protocolo experimental, todos os animais foram anestesiados e traqueostomizados para o cálculo de parâmetros de mecânica respiratória. Em seguida, todos os animais foram sacrificados e seus pulmões foram removidos para a medição da interceptação linear média (Lm) e a determinação do número de células imunorreativas a antígeno macrofágico (MAC)-2, metaloproteinase da matriz (MMP)-12 e glicoproteína glicosilada de 91 kDa (gp91 α) no parênquima pulmonar distal e na região peribrônquica. **Resultados:** Embora não tenha havido diferenças entre os quatro grupos quanto aos parâmetros de mecânica respiratória avaliados, houve aumento da Lm no grupo FC + EPP. O número de células positivas para MAC-2 na região peribrônquica e no parênquima pulmonar distal foi maior no grupo FC + EPP do que nos outros grupos, assim como o foi o número de células positivas para MMP-12 e gp91 α , porém somente no parênquima pulmonar distal. **Conclusões:** Nosso modelo de enfisema induzido por instilação de EPP e exposição a FC resulta em um grau significativo de destruição parenquimatosa em um período de tempo menor que o empregado em outros modelos de enfisema induzido por FC, o que reforça a importância do desequilíbrio entre proteases e antiproteases e entre oxidantes e antioxidantes na patogênese do enfisema.

Descritores: Tabaco; Modelos animais; Enfisema; Fenômenos fisiológicos respiratórios; Lesão pulmonar.

INTRODUÇÃO

Modelos animais de enfisema têm sido amplamente usados para que se compreenda melhor a patogênese da doença. Isso ocorre em virtude do fato de que estudos com seres humanos concentram-se exclusivamente na análise morfológica e molecular de fragmentos de tecido pulmonar de pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos ou são estudos *in vitro* realizados em um único momento.

Os modelos de enfisema induzido por fumaça de cigarro (FC) ou elastase são os mais usados modelos murinos da doença, e ambos são capazes de produzir alterações patológicas semelhantes ao enfisema em seres humanos. No entanto, como nenhum dos dois modelos é capaz de simular minuciosamente a doença em seres humanos, é importante compreender as vantagens e desvantagens de cada um.⁽¹⁾ Embora os modelos de enfisema induzido por FC aparentemente sejam os que

representam melhor a patogênese do enfisema em seres humanos, uma grande limitação desses modelos é que, independentemente de quanto tempo os animais sejam expostos a FC, o aumento alveolar resultante é leve em comparação com o resultante de modelos animais de enfisema induzido por elastase.⁽¹⁻³⁾ Dependendo da dose, a instilação intratraqueal ou intranasal de elastase pode resultar em enfisema grave em pouco tempo,^(1,4-7) além de resultar em aumento significativo do tamanho dos alvéolos, da quantidade de fibras de colágeno e da quantidade de fibras elásticas, o que sugere um processo de remodelação do parênquima pulmonar.^(4,6) No entanto, a principal desvantagem dos modelos de enfisema induzido por elastase é que eles não desencadeiam todos os eventos fisiológicos desencadeados pelos modelos de enfisema induzido por FC; portanto, sua relevância para abordagens terapêuticas é limitada.⁽¹⁾

Modelos animais de enfisema induzido por FC e elastase têm sido usados não só para elucidar as alterações

Endereço para correspondência:

Fernanda Lopes. Departamento de Medicina, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, Avenida Dr. Arnaldo, 455, Sala 1210, CEP 01246-903, São Paulo, SP, Brasil.

Tel.: 55 11 3061-7180. Fax: 55 11 3094-2621. E-mail: fernanda@experimental.fm.usp.br

Apoio financeiro: Este estudo recebeu apoio financeiro da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) e do Instituto dos Laboratórios de Investigação Médica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (LIMs-HC/FMUSP).

estruturais do tecido pulmonar, mas também para esclarecer os mecanismos de desenvolvimento do enfisema. Embora a hipótese do desequilíbrio entre proteases e antiproteases ainda seja a mais amplamente aceita para explicar a destruição parenquimatosa característica do enfisema,⁽⁸⁻¹¹⁾ o estresse oxidativo também deve ser levado em conta, já que a carga de oxidantes é maior em fumantes em resposta a compostos presentes na FC.^(12,13) Na tentativa de reduzir o tempo de exposição à fumaça necessário para induzir enfisema e simular da melhor maneira possível as características patológicas do enfisema em seres humanos, elaboramos um modelo experimental de enfisema induzido por instilação de elastase pancreática porcina (EPP) e exposição a FC durante apenas 2 meses.

MÉTODOS

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Humana e Animal da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, na cidade de São Paulo (SP). Foram usados no estudo camundongos C57BL/6 machos de seis a oito semanas de idade e 20-25 g de peso. Todos os animais receberam tratamento humanitário em conformidade com o Guia de Tratamento e Uso de Animais de Laboratório do *National Institutes of Health* dos EUA (Publicação n. 85-23 do NIH, revisada em 1996).

Para a indução do enfisema, os animais foram anestesiados com xilazina e cetamina (i.m., 5 mg/kg e 40 mg/kg, respectivamente) e então submetidos a instilação intranasal de 50 µl de EPP tipo I (E1250; Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EUA), cuja dose foi menor (isto é, 0,33 UI) que a usada em outros modelos de enfisema induzido por EPP, já que nosso objetivo era induzir enfisema por meio de instilação de EPP e exposição a FC.⁽¹⁴⁾ Os animais receberam um total de duas doses de EPP (uma dose no dia 0 e uma dose no dia 30). Os animais de controle receberam 50 µl de solução salina a 0,9% (veículo).

Para os animais expostos a FC, o protocolo começou no dia 1. Os animais foram expostos a FC em uma câmara de inalação de 28 l com duas entradas (uma para o ar e outra para a fumaça), uma saída e uma ventoinha para misturar melhor o ar e a fumaça dentro da câmara. Uma das entradas foi ajustada para fornecer fluxo de ar sintético a 2 l/min e a outra para fornecer fluxo de ar sintético proveniente de um sistema Venturi conectado a um cigarro aceso, aspirando a FC para dentro da câmara. Era possível alterar o fluxo de modo a aumentar ou diminuir a quantidade de fumaça na câmara. Após várias medições da concentração de CO na câmara, o fluxo foi ajustado para 1,5 l/min, o que resultou em uma concentração de CO de 250-350 ppm. Os níveis de carboxi-hemoglobina foram mantidos em $10 \pm 1,3\%$ em todos os camundongos expostos a FC. Os animais foram expostos à fumaça proveniente de 12 ± 1 cigarros comerciais com filtro (cada um contendo 0,8 mg de nicotina, 10 mg de alcatrão e 10 mg de CO), com concentração total de material particulado = $411,4 \pm 30 \mu\text{g}/\text{m}^3$ por dia. A duração da

exposição foi de 60 min por dia (isto é, dois períodos de exposição de 30 min) 5 dias por semana durante 2 meses. Os camundongos de controle foram expostos ao ar ambiente.⁽¹⁵⁾

Trinta e oito camundongos C57BL/6 foram aleatoriamente divididos em quatro grupos (Figura 1):

1. controle (n = 9), formado por camundongos que receberam uma instilação intranasal de solução salina a 0,9% no dia 0 e foram sacrificados no dia 60
2. EPP (n = 9), formado por camundongos que receberam duas instilações intranasais de EPP (uma no dia 0 e uma no dia 30) e foram sacrificados no dia 60
3. FC (n = 10), formado por camundongos expostos a FC duas vezes por dia 5 dias por semana durante 60 dias e sacrificados no dia 60
4. FC + EPP (n = 10), formado por camundongos que receberam duas instilações intranasais de EPP (uma no dia 0 e uma no dia 30), foram submetidos ao supracitado protocolo de exposição a FC a partir do dia 1 e foram sacrificados no dia 60

No fim do protocolo experimental, todos os animais foram anestesiados profundamente com uma injeção intraperitoneal de tiopental (70 mg/kg), traqueostomizados e então conectados a um ventilador para animais de pequeno porte (flexiVent™; SCIREQ, Montreal, QC, Canadá) cujos parâmetros foram volume corrente = 10 ml/kg e FR = 120 ciclos/min. Todos os animais receberam uma injeção intraperitoneal de brometo de pancurônio (0,2 mg/kg) para evitar o aumento do trabalho respiratório.⁽¹⁵⁾ A impedância de entrada do sistema respiratório foi medida pela técnica de oscilações forçadas, com aplicação de uma perturbação de 16 s (com frequências de 0,25-9,125 Hz) e a válvula de expiração fechada.⁽¹⁶⁾ Foi gerada pressão, e a impedância foi calculada em função das diferentes frequências. Para calcular parâmetros de mecânica respiratória, como resistência das vias aéreas, resistência tecidual e elastância tecidual, usamos um modelo de fase constante descrito anteriormente.⁽¹⁷⁾

Após o cálculo dos parâmetros supracitados, foi realizada uma incisão de 2 cm no abdome e os animais foram sacrificados por exsanguinação da aorta abdominal. Em seguida, a parede torácica anterior foi aberta e os pulmões foram removidos em bloco e fixados em formaldeído a 4% com pressão constante de 20

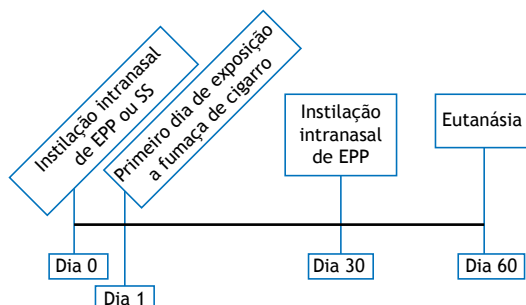


Figura 1. Cronologia do protocolo experimental. EPP: elastase pancreática porcina; e SS: solução salina.

cmH₂O durante 24 h. Foi então realizada a histologia convencional. Em suma, espécimes do lobo inferior e superior foram incluídos em parafina e cortados em seções de 5 µm que foram coradas com hematoxilina e eosina para medir a interceptação linear média (Lm), que é um indicador do diâmetro alveolar médio.⁽¹⁸⁾

O tecido pulmonar foi imunomarcado com os seguintes anticorpos: anticorpo monoclonal de rato antimacrófago (MAC)-2 de camundongo (1:50.000; CEDARLANE®, Burlington, ON, Canadá); antimetalo proteinase da matriz (MMP)-12 de camundongo policlonal de cabra (1:500; Santa Cruz Biotechnology, Inc., Santa Cruz, CA, EUA) e antiglicoproteína glicosilada de 91 kDa de camundongo policlonal de cabra (gp91*phox*; 1:300; Santa Cruz Biotechnology, Inc.). Foi usado o método da biotina-estreptavidina-peroxidase. Os anticorpos secundários foram os kits ABC VECTASTAIN® anticeoelho, anticabra e antirrato (Vector Laboratories, Inc., Burlingame, CA, EUA), que também foram usados sem um anticorpo primário, servindo de controle negativo.⁽¹⁹⁾

Para a histomorfometria, um retículo ocular de 100 pontos de área conhecida foi colocado na ocular do microscópio.⁽²⁰⁾ Para cada animal, 20 campos não sobrepostos de parênquima pulmonar foram selecionados aleatoriamente e examinados por meio de microscopia de luz (aumento: 200×). A Lm foi medida por meio da contagem do número de vezes que as linhas do retículo interceptaram as paredes alveolares e foi calculada por meio da seguinte equação:

$$Lm = Ltotal/Nl$$

na qual *Ltotal* é a soma de todos os segmentos do retículo, calculada por meio da medição de cada segmento com uma régua (Carl Zeiss Microscopy GmbH, Jena, Alemanha) ao microscópio, e *Nl* é a média do número de vezes que as linhas interceptaram as paredes alveolares. Todos os valores de Lm foram expressos em micrômetros (µm).

A histomorfometria também foi usada para determinar o número de células imunorreativas a MAC-2, MMP-12 e gp91*phox* no parênquima pulmonar distal e na região peribrônquica por meio de uma técnica de contagem de pontos com o retículo supracitado na ocular do microscópio (aumento: 400×). Para cada animal, foram selecionados aleatoriamente 15 campos de parênquima pulmonar e 5 vias aéreas. Os resultados foram expressos em células/µm².⁽²¹⁻²⁴⁾

A análise estatística foi realizada com o programa SigmaStat, versão 11 (Systat Software, Inc., San Jose, CA, EUA). Os quatro grupos de camundongos foram comparados por meio de ANOVA de uma via. As diferenças foram consideradas significativas quando $p < 0,05$.

RESULTADOS

No dia 60 do protocolo experimental, não foram observadas diferenças significativas entre os quatro grupos de camundongos no tocante aos parâmetros de mecânica respiratória (isto é, resistência das vias aéreas, resistência tecidual e elastância tecidual; Figura 2). A Lm foi maior no grupo FC + EPP do que

nos outros grupos ($p < 0,05$; Figura 3); o aumento da Lm é um atributo marcante do enfisema pulmonar.

A Figura 4 mostra o número de células positivas para MAC-2 na região peribrônquica e no parênquima pulmonar distal. Houve um aumento do número de macrófagos na região peribrônquica ($p < 0,05$) e no parênquima pulmonar distal ($p < 0,005$) no grupo FC + EPP.

Não houve diferenças significativas entre os quatro grupos quanto ao número de células positivas para MMP-12 na região peribrônquica (Figura 5A). No entanto, no parênquima pulmonar distal, o número de células positivas para MMP-12 foi maior no grupo FC + EPP que no grupo controle ($p = 0,007$; Figura 5B).

O número de células positivas para gp91*phox* na região peribrônquica foi maior no grupo FC do que nos grupos controle e EPP ($p = 0,001$; Figura 6A). No parênquima pulmonar distal, o número de células

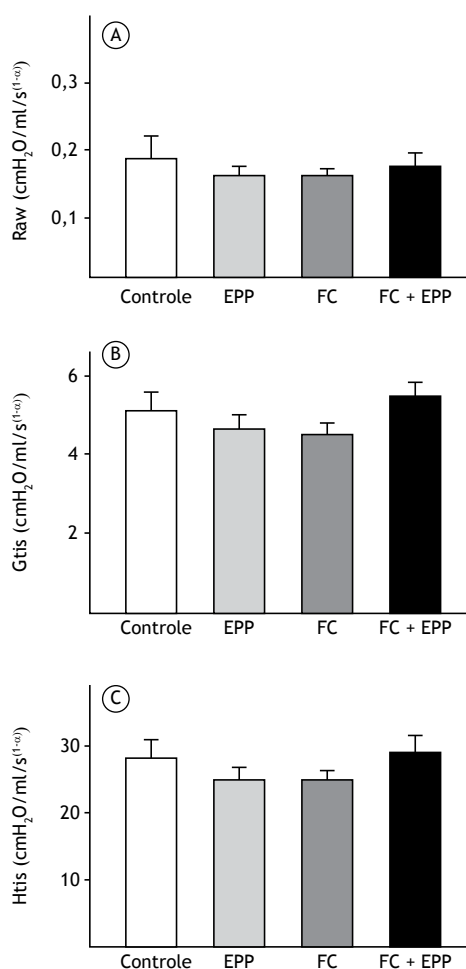


Figura 2. Parâmetros de mecânica respiratória nos quatro grupos experimentais, expressos em forma de média ± ep. Em A, resistência das vias aéreas (Raw); em B, resistência tecidual (Gtis); em C, elastância tecidual (Htis). Não houve diferenças significativas entre os grupos experimentais quanto aos parâmetros avaliados. EPP: elastase pancreática porcina; e FC: fumaça de cigarro.

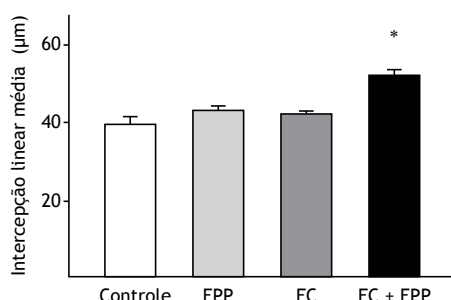


Figura 3. Intercepção linear média (Lm) nos quatro grupos experimentais, expressa em forma de média $\pm$ ep. O grupo FC + EPP apresentou um aumento dos valores de Lm em comparação com os outros grupos. EPP: elastase pancreática porcina; e FC: fumaça de cigarro. * $p < 0,05$ vs. controle, EPP e FC.

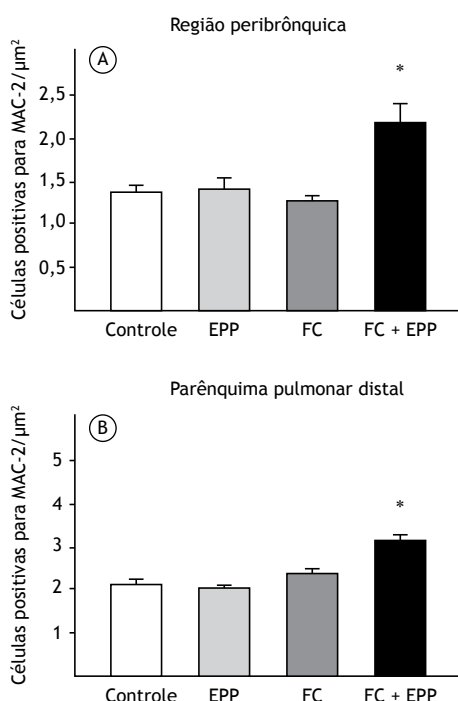


Figura 4. Número de células positivas para macrófagos (MAC)-2 nos quatro grupos experimentais, expresso em forma de média $\pm$ ep. Houve um aumento do número de células positivas para MAC-2 na região peribrônquica (em A; * $p < 0,05$) e no parênquima pulmonar distal (em B; * $p < 0,005$) no grupo FC + EPP em comparação com os outros grupos. EPP: elastase pancreática porcina; e FC: fumaça de cigarro.

positivas para gp91 α foi maior no grupo FC que no grupo controle ($p = 0,03$), além de ter sido maior no grupo FC + EPP do que nos grupos controle e EPP ($p < 0,003$; Figura 6B).

DISCUSSÃO

No presente estudo, testamos um modelo experimental de enfisema induzido por exposição a FC em curto prazo e instilação de EPP. Após 2 meses, houve aumento da Lm, bem como infiltração de macrófagos na região peribrônquica e no parênquima pulmonar

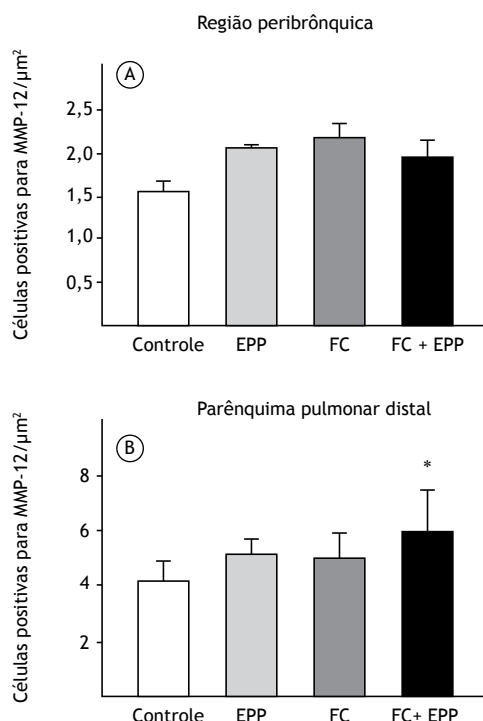


Figura 5. Número de células positivas para metaloproteínase da matriz (MMP)-12 nos quatro grupos experimentais, expresso em forma de média $\pm$ ep. Não houve diferenças entre os grupos experimentais quanto ao número de células positivas para MMP-12 na região peribrônquica (em A). O número de células positivas para MMP-12 no parênquima pulmonar distal foi maior no grupo FC + EPP do que no grupo controle (em B; * $p = 0,007$). EPP: elastase pancreática porcina; e FC: fumaça de cigarro.

distal, além de um aumento do número de células positivas para MMP-12 e gp91 α no parênquima pulmonar distal.

O fato de que não se observaram alterações funcionais no presente estudo deve-se provavelmente ao fato de que houve menos aumento alveolar em nosso estudo do que em estudos com modelos de enfisema induzido por EPP e doses mais elevadas de elastase⁽²⁵⁾ ou em estudos com modelos de enfisema induzido por FC e períodos mais longos de exposição.⁽¹⁵⁾ Além disso, alguns estudos mostraram que a avaliação da mecânica respiratória não reflete a presença de enfisema tão bem como a análise morfométrica.^(21,26) Foronjy et al.⁽²⁷⁾ não observaram alterações da complacência pulmonar não obstante a presença de enfisema significativo, sem correlação entre o enfisema medido pela análise morfométrica e a complacência pulmonar. Os autores concluíram que essa falta de correlação ocorre porque os mecanismos envolvidos no enfisema anatômico podem ser distintos daqueles que causam a perda de retração elástica.⁽²⁷⁾

O desequilíbrio entre a atividade das proteases e a das antiproteases no pulmão continua a ser o mecanismo mais amplamente aceito para a destruição do parênquima pulmonar no enfisema.^(10,14,28-30) Além disso, estudos demonstraram que as MMPs,

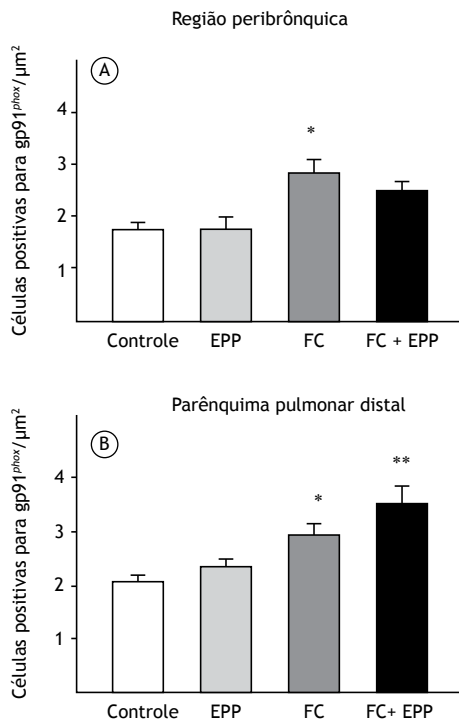


Figura 6. Número de células positivas para glicoproteína glicosilada de 91 kDa (gp91^{phox}) nos quatro grupos experimentais, expresso em forma de média $\pm$ ep. O número de células positivas para gp91^{phox} na região peribrônquica foi maior no grupo FC do que nos grupos controle e EPP (em A; * $p = 0,001$). No parênquima pulmonar distal, o número de células positivas para gp91^{phox} foi maior no grupo FC do que no grupo controle (em B; * $p = 0,03$) e maior no grupo FC + EPP do que nos grupos controle e EPP (em B; ** $p < 0,003$). EPP: elastase pancreática porcina; e FC: fumaça de cigarro.

particularmente a MMP-12, desempenham um papel importante no ataque aos componentes proteicos da matriz extracelular do parênquima pulmonar.^(31,32)

A MMP-12 é produzida principalmente por macrófagos alveolares⁽³³⁾ e é reconhecida como tendo um papel importante no enfisema. Em um estudo, camundongos com deficiência de MMP-12 foram expostos a FC 6 dias por semana durante 6 meses e não houve aumento do número de macrófagos nem destruição parenquimatosa.⁽³⁴⁾ Além disso, há relatos de aumento da expressão da MMP-12 nos macrófagos em fumantes e de maior atividade da MMP-12 no escarro de pacientes com DPOC do que no de fumantes sem limitação do fluxo aéreo.^(35,36)

No presente estudo, houve um aumento de macrófagos na região peribrônquica e no parênquima pulmonar distal, bem como um aumento do número de células positivas para MMP-12 em comparação com o grupo controle, porém somente no parênquima pulmonar distal. Embora os níveis de MMP-12 tenham sido mais elevados nos grupos EPP e FC do que no grupo controle, a diferença não foi significativa. Esses achados são coerentes com as alterações estruturais observadas no parênquima pulmonar distal.

No presente estudo, a Lm foi maior no grupo FC + EPP do que nos outros grupos. Já se observou um aumento semelhante na Lm, embora somente após 6 meses de exposição a FC⁽¹⁵⁾ ou com o uso do dobro da EPP usada no presente estudo.^(25,37)

No presente estudo, o estresse oxidativo foi medido pela determinação do número de células positivas para gp91^{phox}, que é a subunidade de ligação ao heme da NADPH oxidase geradora de superóxido.⁽³⁸⁾ A FC contém muitos oxidantes e espécies reativas de oxigênio que promovem uma carga ambiental de oxidantes, a qual é aumentada pela liberação adicional de oxidantes provenientes de células inflamatórias, culminando na destruição de tecido corporal.^(39,40) Os macrófagos alveolares liberam mais espécies reativas de oxigênio em fumantes do que em não fumantes, e a capacidade antioxidante plasmática dos fumantes é reduzida.⁽³⁹⁾ No presente estudo, a exposição a FC resultou em um aumento das células positivas para gp91^{phox} na região peribrônquica e no parênquima pulmonar distal. O número de células positivas para gp91^{phox} na região peribrônquica foi maior no grupo FC do que nos grupos controle e EPP. Além disso, houve um aumento das células positivas para gp91^{phox} no parênquima pulmonar distal nos grupos FC e FC + EPP. Esse aumento foi incrementado pelo uso tanto de exposição a FC como de instilação de EPP, e a presença de aumento alveolar sugere que os oxidantes desempenham um papel importante em nosso modelo murino de enfisema.

Embora o estresse oxidativo tenha sido descrito como um mecanismo importante no desenvolvimento do enfisema,⁽⁴¹⁻⁴³⁾ demonstrou-se que a NADPH oxidase desempenha um papel importante na coibição da atividade das MMPs nos macrófagos; a atividade *in vitro* da MMP-12 é maior em macrófagos com deficiência de oxidantes do que em macrófagos com gp91^{phox} nula e em macrófagos de tipo selvagem.⁽⁴⁴⁾ Além disso, demonstrou-se *in vivo* que camundongos com deficiência de gp91^{phox} podem apresentar enfisema progressivo espontâneo semelhante ao observado em animais de tipo selvagem expostos a FC.⁽⁴⁴⁾ As diferenças entre nossos resultados e os do estudo supracitado⁽⁴⁴⁾ podem ser decorrentes de diferenças entre os protocolos experimentais empregados.

Nosso modelo de enfisema induzido por exposição a FC e instilação de EPP resulta em um grau significativo de destruição parenquimatosa em um período de tempo menor que o empregado em estudos anteriores, o que reforça a importância do desequilíbrio entre proteases e antiproteases e entre oxidantes e antioxidantes na patogênese do enfisema. Em virtude da diversidade de modelos experimentais na literatura, é importante escolher cuidadosamente o melhor modelo para cada propósito. Um modelo murino de enfisema induzido por exposição a FC e instilação de EPP pode ser útil para avaliar as alterações estruturais que ocorrem durante os processos de destruição e remodelação do parênquima pulmonar no enfisema.

REFERÊNCIAS

- Wright JL, Cosio M, Churg A. Animal models of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2008;295(1):L1-15. <https://doi.org/10.1152/ajplung.90200.2008>
- Lopes FD, Toledo AC, Olivo CR, Prado CM, Leick EA, Medeiros MC, et al. A comparative study of extracellular matrix remodeling in two murine models of emphysema. *Histol Histopathol*. 2013;28(2):269-76.
- Mahadeva R, Shapiro SD. Chronic obstructive pulmonary disease * 3: Experimental animal models of pulmonary emphysema. *Thorax*. 2002;57(10):908-14. <https://doi.org/10.1136/thorax.57.10.908>
- Janoff A, White R, Carp H, Harel S, Dearing R, Lee D. Lung injury induced by leukocytic proteases. *Am J Pathol*. 1979;97(1):111-36.
- Lieberman J. Elastase, collagenase, emphysema, and alpha1-antitrypsin deficiency. *Chest*. 1976;70(1):62-7. <https://doi.org/10.1378/chest.70.1.62>
- Janoff A. Elastases and emphysema. Current assessment of the protease-antiprotease hypothesis. *Am Rev Respir Dis*. 1985;132(2):417-33.
- Lesser M, Padilla ML, Cardozo C. Induction of emphysema in hamsters by intratracheal instillation of cathepsin B. *Am Rev Respir Dis*. 1992;145(3):661-8. <https://doi.org/10.1164/ajrccm/145.3.661>
- Churg A, Cosio M, Wright JL. Mechanisms of cigarette smoke-induced COPD: insights from animal models. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2008;294(4):L612-31. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00390.2007>
- Parks WC, Shapiro SD. Matrix metalloproteinases in lung biology. *Respir Res*. 2001;2(1):10-9.
- Barnes PJ, Shapiro SD, Pauwels RA. Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms. *Eur Respir J*. 2003;22(4):672-88. <https://doi.org/10.1183/09031936.03.00040703>
- Shapiro SD. Proteinases in chronic obstructive pulmonary disease. *Biochem Soc Trans*. 2002;30(2):98-102. <https://doi.org/10.1042/bst030098>
- Rahman I. Pharmacological antioxidant strategies as therapeutic interventions for COPD. *Biochim Biophys Acta*. 2012;1822(5):714-28. <https://doi.org/10.1016/j.bbdis.2011.11.004>
- Vlahos R, Bozinovski S. Recent advances in pre-clinical mouse models of COPD. *Clin Sci (Lond)*. 2014;126(4):253-65. <https://doi.org/10.1042/CS20130182>
- Ito S, Ingenito EP, Brewer KK, Black LD, Parameswaran H, Lutchen KR, et al. Mechanics, nonlinearity, and failure strength of lung tissue in a mouse model of emphysema: possible role of collagen remodeling. *J Appl Physiol* (1985). 2005;98(2):503-11. <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00590.2004>
- Toledo AC, Magalhaes RM, Hizume DC, Vieira RP, Biselli PJ, Moriya HT, et al. Aerobic exercise attenuates pulmonary injury induced by exposure to cigarette smoke. *Eur Respir J*. 2012;39(2):254-64. <https://doi.org/10.1183/09031936.00003411>
- Gomes RF, Shen X, Ramchandani R, Tepper RS, Bates JH. Comparative respiratory system mechanics in rodents. *J Appl Physiol* (1985). 2000;89(3):908-16.
- Hantos Z, Daróczy B, Suki B, Nagy S, Fredberg JJ. Input impedance and peripheral inhomogeneity of dog lungs. *J Appl Physiol* (1985). 1992;72(1):168-78.
- Margraf LR, Tomashefski JF Jr., Bruce MC, Dahms BB. Morphometric analysis of the lung in bronchopulmonary dysplasia. *Am Rev Respir Dis*. 1991;143(2):391-400. <https://doi.org/10.1164/ajrccm/143.2.391>
- Standiford TJ, Kunkel SL, Greenberger MJ, Laichalk LL, Strieter RM. Expression and regulation of chemokines in bacterial pneumonia. *J Leukoc Biol*. 1996;59(1):24-8. <https://doi.org/10.1159/000109191>
- Weibel ER. Principles and methods for the morphometric study of the lung and other organs. *Lab Invest*. 1963;12:131-55.
- Anciaes AM, Olivo CR, Prado CM, Kagohara KH, Pinto Tda S, Moriya HT, et al. Respiratory mechanics do not always mirror pulmonary histological changes in emphysema. *Clinics (Sao Paulo)*. 2011;66(10):1797-803.
- van der Poll T, Opal SM. Pathogenesis, treatment, and prevention of pneumococcal pneumonia. *Lancet*. 2009;374(9700):1543-56. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61114-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61114-4)
- Radak Z, Chung HY, Goto S. Systemic adaptation to oxidative challenge induced by regular exercise. *Free Radic Biol Med*. 2008;44(2):153-9. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2007.01.029>
- Reis Gonçalves CT, Reis Gonçalves CG, de Almeida FM, Lopes FD, dos Santos Durão AC, dos Santos FA, et al. Protective effects of aerobic exercise on acute lung injury induced by LPS in mice. *Crit Care*. 2012;16(5):R199. <https://doi.org/10.1186/cc11807>
- Robertoni FS, Olivo CR, Lourenço JD, Gonçalves NG, Velosa AP, Lin CJ, et al. Collagenase mRNA Overexpression and Decreased Extracellular Matrix Components Are Early Events in the Pathogenesis of Emphysema. *PLoS One*. 2015;10(6):e0129590. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0129590>
- Guerassimov A, Hoshino Y, Takubo Y, Turcotte A, Yamamoto M, Ghezzi H, et al. The development of emphysema in cigarette smoke-exposed mice is strain dependent. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170(9):974-80. <https://doi.org/10.1164/rccm.200309-1270OC>
- Foronjy RF, Mercer BA, Maxfield MW, Powell CA, D'Armiento J, Okada Y. Structural emphysema does not correlate with lung compliance: lessons from the mouse smoking model. *Exp Lung Res*. 2005;31(6):547-62. <https://doi.org/10.1080/019021490951522>
- Snider GL, Lucey EC, Stone PJ. Animal models of emphysema. *Am Rev Respir Dis*. 1986;133(1):149-69. <https://doi.org/10.1164/arrd.1986.133.1.149>
- Stockley RA. Proteases and antiproteases. *Novartis Found Symp*. 2001;234:189-99; discussion 199-204. <https://doi.org/10.1002/0470868678.ch12>
- Takubo Y, Guerassimov A, Ghezzi H, Triantafyllopoulos A, Bates JH, Hoidal JR, et al. Alpha1-antitrypsin determines the pattern of emphysema and function in tobacco smoke-exposed mice: parallels with human disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(12 Pt 1):1596-603. <https://doi.org/10.1164/rccm.2202001>
- Churg A, Zhou S, Wright JL. Series "matrix metalloproteinases in lung health and disease": Matrix metalloproteinases in COPD. *Eur Respir J*. 2012;39(1):197-209. <https://doi.org/10.1183/09031936.00121611>
- Shapiro SD. Elastolytic metalloproteinases produced by human mononuclear phagocytes. Potential roles in destructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;150(6 Pt 2):S160-4. https://doi.org/10.1164/ajrccm/150.6_Pt_2.S160
- Shipley JM, Wesselschmidt RL, Kobayashi DK, Ley TJ, Shapiro SD. Metalloelastase is required for macrophage-mediated proteolysis and matrix invasion in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996;93(9):3942-6. <https://doi.org/10.1073/pnas.93.9.3942>
- Hautamaki RD, Kobayashi DK, Senior RM, Shapiro SD. Requirement for macrophage elastase for cigarette smoke-induced emphysema in mice. *Science*. 1997;277(5334):2002-4. <https://doi.org/10.1126/science.277.5334.2002>
- Demedts IK, Morel-Montero A, Lebecque S, Pacheco Y, Cataldo D, Joos GF, et al. Elevated MMP-12 protein levels in induced sputum from patients with COPD. *Thorax*. 2006;61(3):196-201. <https://doi.org/10.1136/thx.2005.042432>
- Woodruff PG, Koth LL, Yang YH, Rodriguez MW, Favoreto S, Dolganov GM, et al. A distinctive alveolar macrophage activation state induced by cigarette smoking. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172(11):1383-92. <https://doi.org/10.1164/rccm.200505-686OC>
- Lourenço JD, Neves LP, Olivo CR, Duran A, Almeida FM, Arantes PM, et al. A treatment with a protease inhibitor recombinant from the cattle tick (*Rhipicephalus Boophilus microplus*) ameliorates emphysema in mice. *PLoS One*. 2014;9(6):e98216. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0098216>
- Yu L, Quinn MT, Cross AR, Dinanuer MC. Gp91(phox) is the heme binding subunit of the superoxide-generating NADPH oxidase. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95(14):7993-8. <https://doi.org/10.1073/pnas.95.14.7993>
- Domej W, Oettl K, Renner W. Oxidative stress and free radicals in COPD—implications and relevance for treatment. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014;9:1207-24. <https://doi.org/10.2147/COPD.S51226>
- MacNee W. Oxidants and COPD. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy*. 2005;4(6):627-41. <https://doi.org/10.2174/156801005774912815>
- de Moura RS, Pires KM, Santos Ferreira T, Lopes AA, Nesi RT, Resende AC, et al. Addition of açai (*Euterpe oleracea*) to cigarettes has a protective effect against emphysema in mice. *Food Chem Toxicol*. 2011;49(4):855-63. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2010.12.007>
- Valença SS, Castro P, Pimenta WA, Lanzetti M, Silva SV, Barja-Fidalgo C, et al. Light cigarette smoke-induced emphysema and NF-kappaB activation in mouse lung. *Int J Exp Pathol*. 2006;87(5):373-81. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2613.2006.00492.x>
- Valença SS, Rueff-Barroso CR, Pimenta WA, Melo AC, Nesi RT, Silva MA, et al. L-NAME and L-arginine differentially ameliorate cigarette smoke-induced emphysema in mice. *Pulm Pharmacol Ther*. 2011;24(5):587-94. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2011.05.006>
- Kassim SY, Fu X, Liles WC, Shapiro SD, Parks WC, Heinecke JW. NADPH oxidase restrains the matrix metalloproteinase activity of macrophages. *J Biol Chem*. 2005;280(34):30201-5. <https://doi.org/10.1074/jbc.M503292200>



Pneumomediastino espontâneo: experiência adquirida com 18 pacientes nos últimos 12 anos

Patrícia Dionísio¹, Luís Martins¹, Susana Moreira¹, Alda Manique¹, Rita Macedo¹, Fátima Caeiro¹, Luísa Boal¹, Cristina Bárbara¹

1. Departamento de Pneumologia, Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Lisboa Norte, Lisboa, Portugal.

Recebido: 9 março 2016.

Aprovado: 15 agosto 2016.

Trabalho realizado no Departamento de Pneumologia, Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Lisboa Norte, Lisboa, Portugal.

RESUMO

Objetivo: Caracterizar clinicamente todos os pacientes com pneumomediastino espontâneo (PME) admitidos em uma enfermaria de pneumologia para adultos em Lisboa, Portugal. **Métodos:** Estudo descritivo retrospectivo no qual foram analisados todos os pacientes adultos (≥ 18 anos de idade) com diagnóstico de PME entre janeiro de 2004 e setembro de 2015. **Resultados:** Pelo menos um fator predisponente foi identificado na maioria (isto é, em 88,9%) dos 18 pacientes que apresentaram PME durante o período de estudo. No tocante a fatores precipitantes, crises de tosse ocorreram em 50,0% dos pacientes. Outros fatores precipitantes foram um aumento repentino do consumo de tabaco, uso de drogas inalatórias, inalação ocupacional de vapores de vernizes, exercício intenso e vômitos. As queixas mais comuns foram dispneia (em 83,3%) e dor torácica (em 77,8%). Outras queixas foram tosse, cervicalgia, disfagia e odinofagia. Constatou-se a presença de enfisema subcutâneo na maioria dos pacientes. O diagnóstico de PME baseou-se na radiografia de tórax em 61,1% dos pacientes. **Conclusões:** Embora seja uma doença rara, o PME deve ser levado em conta no diagnóstico diferencial de dor torácica e dispneia. O PME pode surgir sem um evento desencadeante e sem achados conclusivos na radiografia de tórax, que é geralmente suficiente para o diagnóstico.

Descritores: Enfisema mediastínico; Enfisema subcutâneo; Dispneia.

INTRODUÇÃO

O pneumomediastino espontâneo (PME) ou enfisema mediastínico espontâneo é uma doença rara caracterizada pela presença de ar livre no mediastino sem que antes tenha havido trauma torácico, cirurgia ou qualquer outro procedimento médico.⁽¹⁻³⁾ Foi descrito pela primeira vez por Louis Hamman, em 1939, motivo pelo qual é também denominado síndrome de Hamman.^(1,2,4-7) No entanto, em 1819, o pneumomediastino secundário já havia sido descrito, como complicação traumática, por René Laennec.⁽⁷⁾ O PME é uma doença benigna e geralmente autolimitada que afeta principalmente jovens do sexo masculino. Em muitos casos, não é possível identificar o fator precipitante ou doença subjacente.^(1,8) A literatura descreve fatores/doenças preexistentes que facilitam a ocorrência do PME — os fatores predisponentes — e eventos/doenças que o desencadeiam — os fatores precipitantes.⁽⁷⁾

A fisiopatologia do PME foi descrita pela primeira vez em 1944 por Macklin e Macklin, que sugeriram a presença de um gradiente de pressão alveolar-intersticial. O aumento da pressão das vias aéreas resulta em ruptura alveolar e, consequentemente, dissecação do ar ao longo da bainha broncovascular em direção ao mediastino, que pode se estender ao tecido subcutâneo cervical, pleura, pericárdio, cavidade peritoneal e espaço epidural.^(2,5,9,10) O aumento da pressão no espaço intrapleural e na via aérea ocorre em virtude de uma combinação de fatores predisponentes, tais

como tabagismo, asma brônquica, infecção respiratória e doença pulmonar intersticial,^(1,2) e fatores precipitantes, tais como crises de tosse, êmese e exercício vigoroso.⁽⁴⁾ Em alguns casos, não há nenhuma causa identificável.⁽⁴⁾ Já se estabeleceu uma relação entre o PME e o uso de drogas inalatórias, tais como a maconha, a cocaína e o ecstasy, que se relacionam com diversos mecanismos, tais como a manobra de Valsalva, forte vasoconstrição pulmonar e efeitos diretos na membrana alveolar.⁽⁶⁾ Embora o PME já tenha sido relacionado com ventilação não invasiva⁽¹¹⁾ e procedimentos odontológicos que envolvam o uso de caneta de alta rotação,^(12,13) casos desse tipo são mais apropriadamente classificados em iatrogênicos.

Os mais comuns sintomas e sinais de PME são dispneia, dor torácica, cervicalgia e enfisema subcutâneo.^(4,5,14) Durante a auscultação do tórax, às vezes é possível ouvir um som de mastigação ruidosa em sincronia com os batimentos cardíacos (o sinal de Hamman).^(1,4) O diagnóstico de pneumomediastino baseia-se tipicamente em radiografias de tórax em incidência posteroanterior e em perfil.⁽³⁾

O PME pode passar despercebido por diversos motivos. Em primeiro lugar, é uma doença rara, cuja incidência varia de 1:7.000 a 1:45.000 internações hospitalares.⁽⁷⁾ Em segundo lugar, é uma doença mal reconhecida; os únicos estudos publicados até o momento são relatos de casos clínicos isolados ou pequenas séries de casos. Finalmente, as queixas dos pacientes não são específicas

Endereço para correspondência:

Patrícia Alexandra Vieira Dionísio. Departamento de Pneumologia, Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Lisboa Norte, Avenida Prof. Egas Moniz, 1649-035, Lisboa, Portugal.

Tel.: 351 96029-2138. E-mail: patriciadionisio1@gmail.com

Apoio financeiro: Nenhum.

do PME e são comuns em muitas outras doenças cardiopulmonares.^(3,5,8,14)

O prognóstico é geralmente excelente com tratamento conservador, isto é, repouso, oxigenoterapia e analgesia (se necessário). Embora o PME seja raro, os pacientes devem ser monitorados quanto a complicações como pneumotórax hipertensivo, pneumopericárdio, pneumomediastino, pneumoperitônio, pneumorraque e mediastinite. Embora o risco de recidiva seja baixo, as causas secundárias devem ser excluídas^(2,4): perfuração iatrogênica/traumática do esôfago ou traqueia/trato respiratório e infecção intratorácica.⁽²⁾

O objetivo do presente estudo foi caracterizar clinicamente todos os pacientes com PME admitidos na Enfermaria de Pneumologia do Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Lisboa Norte, em Lisboa, Portugal, nos últimos 11 anos, por meio da análise de seu progresso e resposta ao tratamento conservador.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo descritivo retrospectivo cujo objetivo foi identificar todos os pacientes adultos (≥ 18 anos de idade) admitidos na supracitada enfermaria com diagnóstico de PME no período decorrido de janeiro de 2004 a setembro de 2015. Para isso, foram analisados todos os documentos de alta emitidos durante o período de estudo. Foram excluídas as causas secundárias de pneumomediastino, incluindo trauma torácico, cirurgia, testes invasivos e manipulação do trato aerodigestivo superior. Todos os pacientes foram admitidos pelo serviço de emergência de nosso hospital, diretamente ou encaminhados por outros hospitais.

Todos os dados foram colhidos de acordo com um protocolo previamente estabelecido e incluíram as seguintes informações: dados demográficos; possíveis fatores predisponentes e precipitantes; sintomas e sinais; testes diagnósticos adicionais; tratamento recebido durante a hospitalização; curso clínico; duração da hospitalização e readmissões. Quando foram colhidos os dados referentes aos sintomas e sinais, informações sobre a presença de tosse, dispneia, disfagia, odinofagia, cervicálgia, dor torácica e enfisema subcutâneo foram buscadas ativamente. Arquivos ambulatoriais também foram analisados, a fim de identificar recidivas.

A análise estatística foi realizada por meio do programa Microsoft Office Excel 2013; proporções, médias e desvios-padrão foram calculados. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Hospitalar Lisboa Norte.

RESULTADOS

Durante 11 anos e 9 meses, 1.835.817 pacientes adultos (≥ 18 anos de idade), sem levar em conta as pacientes ginecológicas/obstétricas, procuraram o pronto-socorro do Hospital de Santa Maria. Durante o mesmo período, 8.581 pacientes foram admitidos em nossa enfermaria de pneumologia. Destes, 18 receberam

diagnóstico de PME. Portanto, a incidência de PME em nosso estudo foi de aproximadamente 1:102.000. Dos 18 pacientes que receberam diagnóstico de PME, 66,7% eram do sexo masculino (o mais jovem tinha 18 anos e o mais velho tinha 87 anos), e a média de idade foi de $35,4 \pm 24,7$ anos. A média de duração da hospitalização foi de $10,5 \pm 9,9$ dias.

Como se pode observar na Tabela 1, pelo menos um fator predisponente foi identificado na maioria dos pacientes (88,9%): 44,4% eram fumantes; 22,2% eram ex-fumantes; 44,4% tinham histórico de infecção respiratória recente; 27,8% haviam recebido diagnóstico de asma brônquica; 22,2% tinham histórico de hiper-reatividade brônquica (sem asma brônquica) e 11,1% tinham histórico de doença pulmonar intersticial. No tocante aos fatores precipitantes (Tabela 2), 50,0% dos casos de PME estiveram relacionados com crises de tosse; 2 estiveram relacionados com episódios de vômito; 2 estiveram relacionados com o uso de drogas inalatórias; 1 esteve relacionado com um aumento repentino do consumo de tabaco; 1 esteve relacionado com a inalação ocupacional de vapores de vernizes e 1 esteve relacionado com atividade física intensa. Em 2 (11,1%) dos pacientes, não se identificou nenhum fator precipitante.

Como se pode observar na Tabela 3, foram identificados os seguintes sintomas: dispneia, em 83,3% dos pacientes; dor torácica, em 77,8%; tosse, em 55,6%; cervicálgia, em 55,6%; disfagia, em 27,8%; odinofagia, em 16,7%. O exame físico revelou enfisema subcutâneo em 83,3% e o sinal de Hamman em apenas 1 paciente (Tabela 3).

Todos os pacientes foram submetidos aos seguintes exames: hemograma completo; teste de coagulação sanguínea; teste de função renal; teste de função hepática; dosagem de eletrólitos séricos e gasometria arterial. No momento da admissão no pronto-socorro, a média da contagem de leucócitos foi de $12.540 \times 10^3/l$ (variação: $3.500 \times 10^3/l$ a $20.570 \times 10^3/l$). Do total de pacientes, 10 apresentaram leucocitose e 12 apresentaram neutrofilia ($> 70\%$ da contagem relativa de leucócitos). Todos os pacientes foram submetidos à radiografia de tórax, e o diagnóstico baseou-se na radiografia de tórax em 11 (61,1%). Os demais pacientes foram submetidos à TC de tórax para esclarecer o diagnóstico. Dos 2 pacientes nos quais o PME esteve relacionado com uma crise de vômito, 1 foi submetido à esofagografia com bário e 1 foi submetido à endoscopia gastrointestinal superior, que excluiu a presença de descontinuidade esofágica. Na maioria (isto é, em 11) dos pacientes, não houve complicações diretamente relacionadas com o PME. Dos 7 pacientes restantes, 5 apresentaram pneumotórax e 2 apresentaram pneumorraque.⁽¹⁵⁾ Embora 1 paciente tenha morrido — um homem de 81 anos de idade com histórico de pneumonite de hipersensibilidade crônica — não houve relação entre a causa da morte e o PME. Sua morte foi atribuída a pneumonia nosocomial com insuficiência respiratória do tipo II. Embora tenha

Tabela 1. Fatores predisponentes para pneumomediastino espontâneo (N = 18).

Fator predisponente	n	%
Tabagismo atual	8	44,4
Infecção respiratória recente	8	44,4
Asma brônquica	5	27,8
Tabagismo passado	4	22,2
Hiper-reatividade brônquica (sem asma brônquica)	4	22,2
Doença pulmonar intersticial	2	11,1

Tabela 2. Fatores precipitantes de pneumomediastino espontâneo (N = 18).

Fator precipitante	n	%
Tosse	9	50,0
Vômito	2	11,1
Uso de drogas inalatórias	2	11,1
Exercício intenso	1	5,6
Inalação ocupacional de vapores de vernizes	1	5,6
Aumento repentino do consumo de tabaco	1	5,6
Não identificado	2	11,1

Tabela 3. Sintomas e sinais presentes no momento da internação (N = 18).

Sintomas e sinais	n	%
Dispneia	15	83,3
Enfisema subcutâneo	15	83,3
Dor torácica	14	77,8
Tosse	10	55,6
Cervicalgia	10	55,6
Disfagia	5	27,8
Odinofagia	3	16,7
Sinal de Hamman	1	5,6

sido necessário o uso de ventilação não invasiva, o PME fora diagnosticado antes do início da ventilação.

Todos os pacientes receberam tratamento médico conservador. O tratamento consistiu em repouso no leito, analgesia, oxigenoterapia e radiografias de tórax seriadas. Dos 18 pacientes, 7 receberam antibioticoterapia para infecção concomitante do trato respiratório. Não houve recidiva nos 13 pacientes que foram posteriormente acompanhados ambulatorialmente, e o período de acompanhamento variou de 1 mês a 76 meses. Dos 5 pacientes restantes, 4 foram perdidos durante o acompanhamento e 1 morreu (como mencionado anteriormente).

Como mencionado anteriormente, há poucos relatos de pneumomediastino relacionado com procedimentos odontológicos que envolvam o uso de canetas de alta rotação. Portanto, decidimos mencionar aqui o caso de um paciente que foi admitido em nossa enfermaria de pneumologia durante o período de estudo. Não foi incluído em nossa análise estatística porque foi considerado um caso de pneumomediastino iatrogênico/secundário. O paciente era uma mulher não fumante de 36 anos de idade que subitamente apresentara enfisema subcutâneo cervical, dor torácica e cervicalgia durante um procedimento de limpeza dentária por meio de uma caneta de alta rotação. O diagnóstico baseou-se na radiografia de tórax, e a paciente recebeu

tratamento conservador. Não houve recidiva durante a hospitalização, e a paciente recebeu alta após 5 dias.

DISCUSSÃO

Embora não se saiba a verdadeira incidência de PME, é provável que seja subestimada, pois poucos médicos estão cientes dessa doença, cujo diagnóstico requer um alto nível de suspeita.⁽¹⁶⁾ Em Portugal, não foram encontrados estudos publicados que tenham examinado essa questão, e não havia estimativas da incidência de PME no país antes do presente estudo. A incidência de PME em nosso estudo (1:102.000) é muito menor do que a relatada em outros estudos. Embora isso sugira que o PME seja subdiagnosticado, são necessários mais estudos para confirmar isso.

As características demográficas de nossa amostra também são diferentes das relatadas na literatura. A média de idade foi relativamente maior no presente estudo, provavelmente em virtude do fato de que a idade de nossos pacientes variou amplamente. Como em outros estudos,^(3,17) houve predominância de indivíduos do sexo masculino no presente estudo (2:1).

Na maioria dos estudos, a proporção de casos de PME nos quais há um fator precipitante varia de 21,0% a 75,0%.^(2,4-6,14,17,18) No presente estudo, contudo, essa proporção foi substancialmente maior (88,9%). É possível que isso se deva ao fato de que todos os

pacientes do presente estudo tenham sido admitidos em uma enfermaria de pneumologia na qual fatores precipitantes foram ativamente investigados. A maioria dos casos de PME no presente estudo esteve relacionada com a manobra de Valsalva realizada durante crises de tosse ou vômito, o que está de acordo com outros estudos.^(5,6,10,14,19) Nos casos em que o PME esteve relacionado com um aumento repentino do consumo de tabaco, inalação ocupacional de vapores de vernizes ou uso de drogas inalatórias, o PME também foi atribuído à manobra de Valsalva, realizada durante a inalação ou durante as crises de tosse desencadeadas por irritação das vias aéreas. Ao analisarmos os documentos de alta, não encontramos nenhuma referência a perguntas feitas sistematicamente aos pacientes a respeito de abuso de drogas inalatórias e do(s) tipo(s) de droga(s) usada(s).

Em uma revisão sistemática de 27 estudos sobre PME (incluindo um total de 600 pacientes), pelo menos um fator predisponente foi identificado em 22,0% dos casos. O fator predisponente mais comum foi a asma brônquica, seguida de doença pulmonar intersticial, DPOC, bronquiectasias, bolhas, neoplasias torácicas, doença cística e infecção do trato respiratório.⁽¹⁷⁾ No presente estudo, o fator predisponente mais comum foi o tabagismo atual ou passado (em 12 dos 18 pacientes), que levou a inflamação do trato respiratório e, conseqüentemente, crises de tosse. O fato de o tabagismo atual ou passado ter sido considerado um fator predisponente para PME no presente estudo aumentou significativamente o número de pacientes com pelo menos um fator predisponente para PME.

Em todos os pacientes do presente estudo, o PME foi agudo ou subagudo sem sinais de instabilidade hemodinâmica ou resposta inflamatória exuberante. No tocante aos sintomas mais comumente relacionados com o PME, nossos achados são consistentes com os da maioria dos estudos,^(2-6,10,14,17-20) assim como o é nosso achado de resposta inflamatória leve a moderada ao PME.^(4-6,18)

No presente estudo, o diagnóstico de PME baseou-se na radiografia de tórax na maioria dos pacientes (61,1%). A TC de tórax foi usada apenas em casos de incerteza, como recomendado em outros estudos.^(6,16) No entanto, um grupo de autores⁽⁹⁾ relatou que o pneumomediastino pôde ser visto na radiografia de tórax em apenas 52,9% dos pacientes. Essa diferença entre os estudos quanto às proporções pode ser atribuída às diferentes especialidades médicas ou cirúrgicas dos médicos envolvidos e aos diferentes setores hospitalares nos quais os pacientes foram admitidos.

No presente estudo, o curso clínico do PME foi invariavelmente benigno, e todos os pacientes receberam tratamento conservador. A média de duração da hospitalização foi de $10,5 \pm 9,9$ dias, significativamente maior do que a relatada em uma revisão sistemática

publicada em 2013 ($4,1 \pm 2,3$ dias).⁽¹⁷⁾ Essa discrepância se explica pelo fato de que a média de idade dos pacientes do presente estudo foi maior e pela presença de doenças associadas, tais como doenças pulmonares intersticiais. Nos 13 pacientes que foram acompanhados ambulatorialmente, não houve recidiva, o que está de acordo com a literatura.⁽¹⁷⁾

Relatos de procedimentos invasivos em casos de PME são raros. Seu uso é reservado para pneumomediastino de tensão com desconforto respiratório,⁽²¹⁾ comprometimento cardiorrespiratório significativo, como nos casos de pneumopericárdio que resulta em tamponamento aéreo,⁽²²⁾ e casos específicos de ruptura esofágica.⁽²³⁾

Embora seja uma doença rara, o PME deve ser levado em conta no diagnóstico diferencial de dor torácica e dispnéia, o qual se concentra em fontes cardiovasculares e pulmonares, tais como síndromes coronarianas agudas, pericardite, dissecação aórtica, tromboembolismo pulmonar, pneumonia, derrame pleural e pneumotórax.⁽²⁾ Dor musculoesquelética, doença do refluxo gastroesofágico, perfuração esofágica e espasmos também são incluídos no diagnóstico diferencial.⁽²⁾

O presente estudo confirma que o PME pode surgir sem um evento desencadeante e sem achados conclusivos na radiografia de tórax. Como são geralmente suficientes para o diagnóstico, as radiografias de tórax em incidência posteroanterior e em perfil devem ser realizadas primeiro; a TC de tórax fica reservada para os casos em que os achados da radiografia de tórax sejam inconclusivos. Da mesma forma, a esofagografia e a TC de tórax devem ser realizadas somente se houver histórico ou evidência clínica de ruptura esofágica, ao passo que a fibrobroncoscopia e a TC de tórax devem ser realizadas somente em casos de suspeita de ruptura traqueal. Não obstante o excelente prognóstico com tratamento conservador e o baixo risco de recidiva, causas secundárias devem ser excluídas, e os pacientes devem ser monitorados quanto a complicações. Nossos achados sugerem que pode ser útil para os departamentos de pneumologia implantar protocolos que permitam o diagnóstico precoce de pneumomediastino por meio da inclusão não só de perguntas específicas sobre o uso de drogas inalatórias como também de testes de drogas.

AGRADECIMENTOS

Os autores gostariam de agradecer aos funcionários dos Departamentos de Emergência e Pneumologia do Hospital de Santa Maria o fornecimento de todas as informações necessárias para realizar este estudo retrospectivo. Os autores agradecem o apoio e a assistência da Dra. Isabel Correia durante a realização deste estudo.

REFERÊNCIAS

1. Fishman AP, Elias JA, Fishman JA, Grippi MA, Senior RM, Pack AI. Fishman's Pulmonary Disease and Disorders. 4th ed. Philadelphia: McGraw-Hill Medical; 2008.
2. Caceres M, Ali SZ, Braud R, Weiman D, Garrett HE Jr. Spontaneous

- pneumomediastinum: a comparative study and review of the literature. *Ann Thorac Surg.* 2008;86(3):962-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.athoracsur.2008.04.067>
3. Sahni S, Verma S, Grullon J, Esquire A, Patel P, Talwar A. Spontaneous pneumomediastinum: time for consensus. *N Am J Med Sci.* 2013;5(8):460-4. <http://dx.doi.org/10.4103/1947-2714.117296>
 4. Ryoo JY. Clinical analysis of spontaneous pneumomediastinum. *Tuberc Respir Dis (Seoul).* 2012;73(3):169-73. <http://dx.doi.org/10.4046/trd.2012.73.3.169>
 5. Macia I, Moya J, Ramos R, Morera R, Escobar I, Saumench J, et al. Spontaneous pneumomediastinum: 41 cases. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2007;31(6):1110-4. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejcts.2007.03.008>
 6. Bakhos CT, Pupovac SS, Ata A, Fantauzzi JP, Fabian T. Spontaneous pneumomediastinum: an extensive workup is not required. *J Am Coll Surg.* 2014;219(4):713-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2014.06.001>
 7. Meireles J, Neves S, Castro A, França M. Spontaneous pneumomediastinum revisited. *Respir Med CME.* 2011;4(4):181-3. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmedc.2011.03.005>
 8. Koullias GJ, Korkolis DP, Wang XJ, Hammond GL. Current assessment and management of spontaneous pneumomediastinum: experience in 24 adult patients. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2004;25(5):852-5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejcts.2004.01.042>
 9. Al-Mufarrej F, Badar J, Gharagozloo F, Tempesta B, Strother E, Margolis M. Spontaneous pneumomediastinum: diagnostic and therapeutic interventions. *J Cardiothorac Surg.* 2008;3:59. <http://dx.doi.org/10.1186/1749-8090-3-59>
 10. Kelly S, Hughes S, Nixon S, Paterson-Brown S. Spontaneous pneumomediastinum (Hamman's syndrome). *Surgeon.* 2010;8(2):63-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.surge.2009.10.007>
 11. Ruggeri P, Girbino G. Fatal pneumomediastinum associated with use of noninvasive mechanical ventilation. *Respir Case Rep.* 2014;2(4):126-8. <http://dx.doi.org/10.1002/rccr.2.73>
 12. Aslaner MA, Kasap GN, Demir C, Akkas M, Aksu NM. Occurrence of pneumomediastinum due to dental procedures. *Am J Emerg Med.* 2015;33(1):125.e1-3. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajem.2014.05.055>
 13. Johannesma PC, Vonk Noordegraaf A. Pneumomediastinum and pneumopericardium due to high-speed air turbine drill used during a dental procedure. *Ann Thorac Surg.* 2014;98(6):2232. <http://dx.doi.org/10.1016/j.athoracsur.2014.08.013>
 14. Iyer VN, Joshi AY, Ryu JH. Spontaneous pneumomediastinum: analysis of 62 consecutive adult patients. *Mayo Clin Proc.* 2009;84(5):417-21. [http://dx.doi.org/10.1016/S0025-6196\(11\)60560-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0025-6196(11)60560-0)
 15. Martins L, Dionísio P, Moreira S, Manique A, Correia I, Bárbara C. Case Report An Unusual Association in an Uncommon Disease : Two Cases of Spontaneous Pneumomediastinum Associated with Pneumorrhachis. *Case Rep Pulmonol.* 2016;2016:5092157.
 16. Esayag Y, Furer V, Izbicki G. Spontaneous pneumomediastinum : is a chest X-ray enough ? *Isr Med Assoc J.* 2008;10(8-9):575-8.
 17. Dajer-Fadel WL, Argüero-Sánchez R, Ibarra-Pérez C, Navarro-Reynoso FP. Systematic review of spontaneous pneumomediastinum: a survey of 22 years' data. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2014;22(8):997-1002. <http://dx.doi.org/10.1177/0218492313504091>
 18. Takada K, Matsumoto S, Hiramatsu T, Kojima E, Watanabe H, Sizu M, et al. Management of spontaneous pneumomediastinum based on clinical experience of 25 cases. *Respir Med.* 2008;102(9):1329-34. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2008.03.023>
 19. Lee SY, Sheu CY, Wu CL, Hung CL, Weng YL, Lin CC, et al. Spontaneous pneumomediastinum: a clinical radiologic analysis. *Int J Gerontol.* 2008;2(4):222-8. [http://dx.doi.org/10.1016/S1873-9598\(09\)70011-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1873-9598(09)70011-0)
 20. Banki F, Estrera AL, Harrison RG, Miller CC 3rd, Leake SS, Mitchell KG, et al. Pneumomediastinum: etiology and a guide to diagnosis and treatment. *Am J Surg.* 2013;206(6):1001-6; discussion 1006. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjsurg.2013.08.009>
 21. Dondelinger RF, Coulon M, Kurdziel JC, Hemmer M. Tension mediastinal emphysema: emergency percutaneous drainage with CT guidance. *Eur J Radiol.* 1992;15(1):7-10. [http://dx.doi.org/10.1016/0720-048X\(92\)90193-D](http://dx.doi.org/10.1016/0720-048X(92)90193-D)
 22. Cummings RG, Wesly RL, Adams DH, Lowe JE. Pneumopericardium resulting in cardiac tamponade. *Ann Thorac Surg.* 1984;37(6):511-8. [http://dx.doi.org/10.1016/S0003-4975\(10\)61146-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0003-4975(10)61146-0)
 23. Aga Z, Avelino J, Darling GE, Leung JJ. An Unusual Case of Spontaneous Esophageal Rupture after Swallowing a Boneless Chicken Nugget. *Case Rep Emerg Med.* 2016;2016:5971656. <http://dx.doi.org/10.1155/2016/5971656>



Recorrência de tuberculose em município prioritário do estado de São Paulo

Amadeu Antonio Vieira^{1,2}, Danila Torres Leite³, Solange Adreoni²

1. Programa de Controle da Tuberculose do Município de Carapicuíba, Carapicuíba (SP) Brasil.
2. Universidade Federal de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
3. Centro Universitário São Camilo de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Recebido: 21 janeiro 2016.

Aprovado: 1 setembro 2016.

Trabalho realizado no Programa de Controle da Tuberculose do Município de Carapicuíba, Carapicuíba (SP) Brasil.

RESUMO

Objetivo: Descrever os casos de recorrência de tuberculose (RTB) e identificar possíveis preditores segundo a classificação RTB recente ou tardia. **Métodos:** Estudo epidemiológico observacional analítico retrospectivo a partir de uma coorte de 963 casos novos de tuberculose pulmonar notificados e tratados no Programa de Controle de Tuberculose de Carapicuíba (SP). O período de estudo foi de 2000 a 2010. Todos os casos novos de tuberculose pulmonar que completaram com sucesso o tratamento (com ou sem cura confirmada) foram selecionados e seguidos até 31 de dezembro de 2012.

Resultados: Dos 963 casos, RTB ocorreu em 47 (4,88%). O tempo médio transcorrido até o segundo episódio foi de 36,12 meses. Dos 47 casos de RTB, 16 (34,04%) ocorreram em até 18 meses da alta do primeiro tratamento (RTB recente), e 31 (65,96%) ocorreram após 18 meses (RTB tardia). Entre as variáveis investigadas, somente houve diferenças significativas entre os grupos RTB recente e tardia em relação ao ganho de peso na alta do primeiro tratamento (1,78 kg vs. 5,31 kg; $p < 0,045$) e nível de escolaridade (≤ 3 vs. > 3 anos de estudo; $p < 0,004$). **Conclusões:** A baixa escolaridade pode indicar uma menor adesão ao tratamento, dificultando a esterilização dos bacilos e facilitando sua sobrevivência em forma dormente, o que mascara a efetividade do tratamento. A ausência ou um reduzido aumento de peso na alta do tratamento poderá servir como um marcador biológico que pode ser utilizado pelos serviços de saúde que realizam o tratamento de tuberculose.

Descritores: Recorrência; Tuberculose; Fatores de risco.

INTRODUÇÃO

A tuberculose é uma das doenças mais antigas da história da humanidade, apesar de ser considerada uma doença curável. A introdução dos esquemas terapêuticos de curta duração, com a associação de rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol, mostrou eficácia próxima a 100%, desde que os fármacos sejam administrados nas doses corretas e pelo tempo adequado nos casos sensíveis aos fármacos; contudo, a tuberculose continua a ser um grave problema de saúde pública em pleno século XXI.⁽¹⁻⁴⁾ Anualmente, segundo estimativas da Organização Mundial de Saúde, a tuberculose incidiu em mais de 9 milhões de pessoas, das quais 1,5 milhões evoluíram para óbito, enquanto 300.000 desenvolveram um segundo episódio da doença após ser tratadas e consideradas curadas,⁽³⁾ situação denominada recorrência de tuberculose (RTB).

Estudos mostram que os indivíduos curados previamente de tuberculose apresentam um maior risco de desenvolver novamente a doença quando comparados à população geral, risco esse que pode chegar a mais de quatro vezes, de acordo com a situação epidemiológica da doença no local de estudo.^(5,6) Ressalta-se que a RTB é um grande problema para os programas de controle da doença e é ainda pouco valorizada e estudada pela academia e autoridades sanitárias. A taxa de RTB mostra ampla variação, sendo de 0,4% nas localidades que realizam o tratamento diretamente supervisionado (TDO) e

alcançando valores superiores a 30% dos casos tratados adequadamente, porém, na forma autoadministrada.⁽⁷⁻⁹⁾

A RTB pode ser devida a duas situações. A primeira seria a reativação endógena da tuberculose, também denominada de recidiva, causada pela mesma cepa bacteriana do primeiro episódio da doença, provavelmente devido à persistência bacilar. A segunda situação seria devida a uma segunda infecção exógena, ou reinfeção, decorrente de uma nova cepa do *Mycobacterium tuberculosis*. Não há diferença clínica entre as situações de recidiva e reinfeção; contudo, é possível diferenciá-las empregando-se técnicas de biologia molecular, que não estão habitualmente disponíveis nas atividades clínicas rotineiras.^(5,8,10-12) O *British Medical Research Council* identificou que 91% das recidivas ocorreram antes do 12º mês pós-alta do tratamento, e uma recente revisão dos últimos ensaios clínicos para novos esquemas terapêuticos para tuberculose demonstrou que 94% das recidivas ocorreram em até 18 meses após o término do tratamento prévio.⁽¹³⁾ Alguns estudiosos classificam a RTB em recente ou tardia; a RTB recente deve ocorrer em até 18 meses pós-alta do primeiro tratamento, enquanto a RTB tardia ocorreria em período superior a 18 meses pós-alta do tratamento prévio.^(6,8,12,14)

O melhor conhecimento e entendimento dos casos de RTB permitirão aprimorar as ações de vigilância e de seguimento dos casos pós-alta do tratamento de tuberculose,

Endereço para correspondência:

Amadeu Vieira. Avenida Juvenal Arantes, 1435, casa 20 CEP 13212-354, Jundiá, SP, Brasil.
Tel.: 55 11 4525-2377. E-mail: nantico@uol.com.br
Apoio financeiro: Nenhum.

melhorando o controle da doença e minimizando a perpetuação da cadeia de transmissão nas populações. O presente estudo pretendeu descrever os casos de RTB a partir de uma coorte de pacientes de um Programa de Controle de Tuberculose (PCT) municipal e identificar possíveis preditores entre os casos de RTB segundo a sua classificação (recente ou tardia).

MÉTODOS

Caracterização do local do estudo

O estudo foi realizado no município de Carapicuíba, cidade-dormitório da região metropolitana da Grande São Paulo. Segundo o último censo, apresentava 369.908 habitantes, com uma das maiores densidades populacionais do país, 10.576 habitantes/km². O município de Carapicuíba é considerado um município prioritário pelo Programa Nacional de Controle da Tuberculose (PNCT) desde 1995 devido a sua alta carga de tuberculose, apresentando uma incidência média de 41,77 casos por 100.000 habitantes nos últimos 5 anos.⁽¹⁵⁾ O PCT municipal iniciou suas atividades na década de 1990, considerado pelo Ministério da Saúde como prioritário, segundo critérios epidemiológicos desde então. Em 2004, o PCT implantou a estratégia de TDO nas unidades básicas de saúde e descentralização do diagnóstico por meio da busca ativa de pacientes sintomáticos respiratórios e coleta de material para a realização de baciloscopia em todas as unidades de saúde públicas. Recentemente foi implantado o teste rápido de biologia molecular.

Desenho do estudo

Estudo epidemiológico observacional analítico e retrospectivo a partir de uma coorte de casos novos de tuberculose notificados e tratados no PCT municipal. O período de formação da coorte foi de primeiro de janeiro de 2000 até 31 de dezembro de 2010. Todos os casos que apresentaram um primeiro diagnóstico de tuberculose pulmonar (TBP) e completaram com sucesso o tratamento (alta e cura confirmada ou não, segundo o PNCT) foram selecionados e seguidos até 31 de dezembro de 2012 (Figura 1). Os critérios de inclusão, exclusão e seguimento da coorte fizeram parte

de um estudo maior aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo, protocolo nº 0690/11.⁽¹⁵⁾ Definiu-se como caso de RTB (variável dependente) todo aquele em que houve desenvolvimento de um segundo episódio de tuberculose após completar o primeiro tratamento, sendo classificados como RTB recente ou tardia. Considerou-se como caso de RTB recente aquele no qual houve um segundo diagnóstico de TBP em até 18 meses pós-alta do primeiro tratamento. Considerou-se como caso de RTB tardia aquele no qual houve um segundo diagnóstico de TBP após 18 meses pós-alta do primeiro tratamento.

Fonte dos dados e variáveis analisadas

Utilizaram-se relatórios de notificação dos casos de TBP dos Sistemas de Notificação de Tuberculose Epi-TB (2000-2005) e TBweb (2006-2010), esse último em tempo real, utilizados no Estado de São Paulo. Após a identificação dos respectivos números dos prontuários médicos, esses foram levantados para a coleta individual dos dados em questionários específicos para o estudo, digitados no pacote estatístico Epi Info, versão 3.3. Foi realizada a digitação dupla e a utilização do utilitário "data compare" para verificar possíveis inconsistências e eliminar erros de digitação.

As variáveis independentes analisadas do primeiro episódio de TBP foram sociodemográficas (sexo, idade, escolaridade, ocupação segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística e comunicante domiciliar); comorbidades/hábitos deletérios (diabetes mellitus, HIV, etilismo, tabagismo e drogadição); sinais e sintomas (tempo dos sinais e sintomas, tosse, febre e sudorese); clínicas (TBP bacilífera, comprometimento pulmonar bilateral e presença de cavitação pulmonar); equipamentos de saúde e de diagnóstico (tipo de estabelecimento e tipo de serviço); e acompanhamento do tratamento do primeiro episódio de TBP (número de tomadas autoadministradas, número de tomadas em estratégia TDO, número de tomadas em estratégia TDO não realizadas [faltantes], ganho de peso em kg na fase de ataque do tratamento, ganho de peso em kg na alta do tratamento, baciloscopia negativa na fase de ataque do tratamento, eventos adversos durante o tratamento e comunicante domiciliar adoecido por tuberculose ativa durante seguimento da coorte).

Análise estatística

Foi confeccionada uma tabela de distribuição de frequências em números absolutos e relativos para análise do perfil dos casos de RTB. Para a análise de possíveis associações das variáveis independentes, segundo a variável dependente categorizada em RTB recente ou tardia, foi realizado o teste de qui-quadrado com a correção de Yates ou o teste exato de Fisher quando indicado; para a estimativa de risco foi utilizada a razão de prevalência (RP), com IC95% e nível de significância de $p \leq 0,05$; para as variáveis contínuas segundo a categoria de RTB (grupos independentes), foram realizadas análises pelos testes t de Student (Levene) ou de Mann-Whitney (Kruskal-Wallis) com

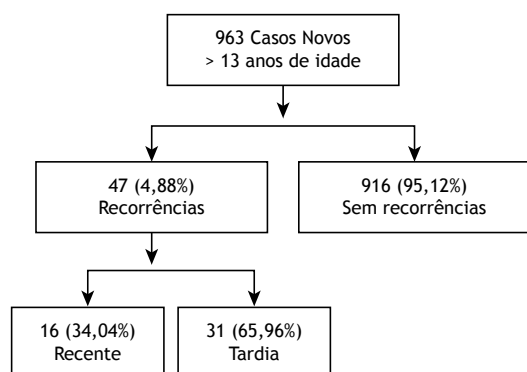


Figura 1. Fluxograma da coorte dos casos novos de tuberculose pulmonar. Carapicuíba, 2000-2012.

nível de significância de $p \leq 0,05$. Todas as análises estatísticas foram executadas com o pacote estatístico SPSS Statistics, versão 20 (IBM Corporation, Armonk, NY, EUA).

RESULTADOS

Ao final do seguimento da coorte ($N = 963$), observaram-se 47 casos de RTB (4,88%); metade deles ocorreu em até 34 meses pós-alta do primeiro tratamento, com média de tempo transcorrido para o segundo episódio de 36,12 meses (variação, 2,52-98,04 meses). Desses 47 casos, 7 (14,89%) ocorreram em até 6 meses pós-alta do tratamento, enquanto 13 (27,66%) e 16 (34,04%) ocorreram em até 12 meses e em até 18 meses, respectivamente, sendo considerados como casos de RTB recente; os demais 31 casos (65,96%) ocorreram após 18 meses e considerados como RTB tardia (Figura 2).

Observamos que 35 (74,47%) dos casos de RTB eram do sexo masculino, e a média de idade era de 32,77 anos. Aproximadamente 45% tinham de ≥ 8 anos de estudo, a maioria estava ocupada (70,22%) e possuía comunicantes domiciliares (93,62%). A comorbidade mais prevalente foi diabetes mellitus (14,89%), e o hábito deletério mais prevalente foi tabagismo (44,68%). Tosse foi relatada pela maioria dos indivíduos (97,87%). Das variáveis clínicas, verificamos que 80,85% eram casos bacilíferos (baciloscopia positiva ao diagnóstico), 63,83% tinham comprometimento pulmonar bilateral, e 57,45% apresentavam imagens sugestivas de cavidades do parênquima pulmonar; somente 8,51% foram diagnosticados em estabelecimentos privados

e pouco mais da metade em unidades de urgência/emergência ou em hospitais.

O número médio de tomadas dos medicamentos nas modalidades autoadministrada e TDO foi de 92,27 e 84,73 tomadas, respectivamente; 46,81% dos casos apresentaram eventos adversos durante o primeiro tratamento de TBP, porém somente 1 caso (4,54%) foi identificado como do tipo maior (hepatotoxicidade medicamentosa), sem substituição do esquema padrão de tratamento. Em 74,47% e 82,98% dos casos, respectivamente, verificamos aumento de peso no final da fase de ataque e na alta do tratamento, enquanto aproximadamente 15% dos casos apresentaram comunicantes domiciliares adoecidos pela doença (tuberculose ativa) durante o tratamento dos casos da coorte.

Na análise bivariada das variáveis categóricas segundo as variáveis RTB recente ou tardia (Tabela 1), o nível de escolaridade foi a única variável com significância ($p \leq 0,05$), ou seja, quanto menor era o nível de escolaridade, maior foi a associação com RTB recente ($RP = 1,70$ para até 3 anos de estudo; $RP = 1,59$ para 4-7 anos de estudo). Para as demais variáveis categóricas, não verificamos significância estatística. Ainda segundo a análise bivariada das variáveis quantitativas (Tabela 2), verificamos diferença significativa somente para a variável ganho de peso em kg na alta do tratamento, que foi em média de 1,78 kg e de 5,31 kg para os grupos de RTB recente e tardia, respectivamente.

DISCUSSÃO

Considerando as proporções de casos de RTB em diferentes localidades, essas variaram de 0,4% até

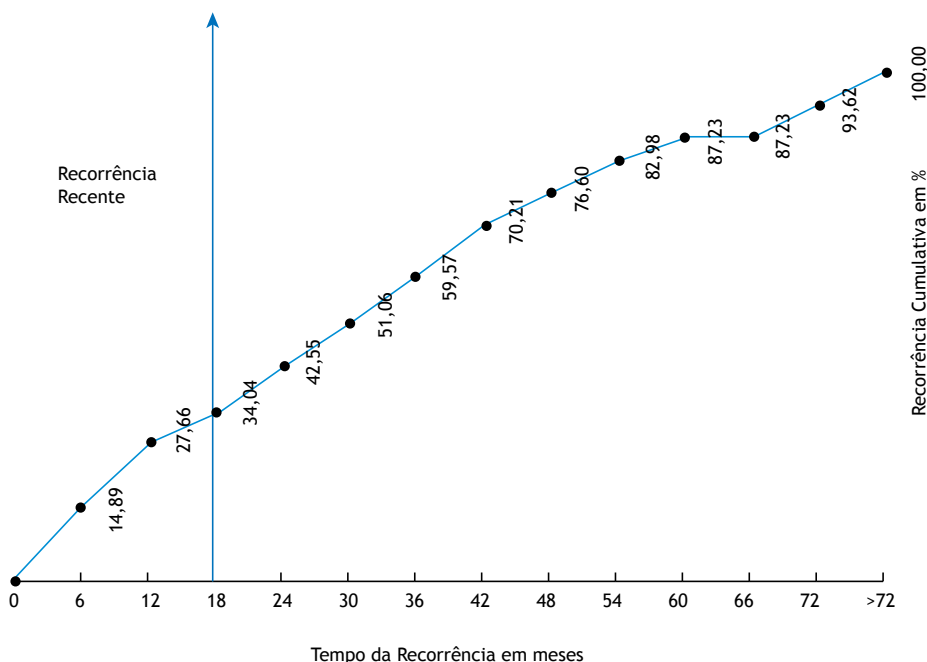


Figura 2. Recorrência acumulada de tuberculose pulmonar segundo o tempo de seguimento em meses. Carapicuíba, 2000-2012.

Tabela 1. Distribuição de frequência e razão de prevalência segundo tipo de recorrência de tuberculose pulmonar. Carapicuíba, 2000-2012.

Variáveis	Total	%	Recorrência				RP	IC95%	p
			Recente		Tardia				
			n	%	n	%			
TOTAL	47	100,00	16	34,04	31	65,96			
Sexo									
Masculino	35	74,47	11	31,43	24	68,57	1,33	0,58-3,04	0,518
Feminino	12	25,53	5	41,67	7	58,33			
Nível de escolaridade, anos									
≤ 3	8	17,02	6	75,00	2	25,00	1,70	1,19-2,42	0,004
4-7	18	38,30	4	22,22	14	77,78	1,59	1,11-2,27	0,011
≥ 8	21	44,68	6	28,57	15	71,43			
Ocupação									
Desocupado	7	14,89	4	57,14	3	42,86	1,39	0,94-2,06	0,102
Ocupado	33	70,22	8	24,24	25	75,76	1,00	0,60-1,68	1,000
Outros	7	14,89	3	42,86	4	57,14			
Comunicante domiciliar									
Não	3	6,38	0	0,00	3	100,00			
Sim	44	93,62	16	36,36	28	63,64			
Diabetes									
Não	40	85,11	13	32,50	27	67,50	1,32	0,50-3,46	0,676
Sim	7	14,89	3	42,86	4	57,14			
HIV									
Não	45	95,74	15	33,33	30	66,67	1,50	0,35-6,37	0,626
Sim	2	4,26	1	50,00	1	50,00			
Etilismo									
Não	33	70,21	12	36,36	21	63,64	1,27	0,50-3,27	0,742
Sim	14	29,79	4	28,57	10	71,43			
Tabagismo									
Não	26	55,32	10	38,46	16	61,54	1,35	0,59-3,10	0,477
Sim	21	44,68	6	28,57	15	71,43			
Drogadição									
Não	41	87,23	15	36,58	26	63,42	2,20	0,35-13,74	0,648
Sim	6	12,77	1	16,67	5	83,33			
Tempo sinais/sintomas, semanas									
≤ 3	4	8,51	1	25,00	3	75,00	1,40	0,24-8,00	0,690
≥ 4	43	91,49	15	34,88	28	65,12			
Tosse									
Não	1	2,13	1	100,00	0	0,00			
Sim	46	97,87	15	32,61	31	67,39			
Febre									
Não	8	17,02	3	37,50	5	62,50	1,13	0,41-3,05	0,821
Sim	39	82,98	13	33,33	26	66,67			
Sudorese									
Não	7	14,89	3	42,86	4	57,14	1,32	0,50-3,46	0,676
Sim	40	85,11	13	32,50	27	67,50			
Bacilífero									
Não	9	19,15	5	55,56	4	44,44	1,92	0,89-4,41	0,239
Sim	38	80,85	11	28,95	27	71,05			
Comprometimento bilateral									
Não	17	36,17	5	21,41	12	78,59	1,25	0,52-2,99	0,614
Sim	30	63,83	11	36,67	19	63,33			
Cavitação pulmonar									
Não	20	42,55	6	30,00	14	60,00	1,23	0,54-2,83	0,615
Sim	27	57,45	10	37,04	17	62,96			
Tipo de estabelecimento									
Ambulatório	23	48,93	9	39,13	14	60,87	1,34	0,60-3,00	0,471
Outros ^a	24	51,07	7	29,17	17	70,83			
Tipo de serviço									
Público	43	91,49	14	32,56	29	67,44	1,54	0,53-4,48	0,598
Privado	4	8,51	2	50,00	2	50,00			
Baciloscoopia negativa na fase de ataque									
Sim	33	70,21	10	30,30	23	69,70	1,41	0,64-3,13	0,406
Não	14	29,79	6	42,86	8	57,14			
TDO									
Não	28	59,57	10	35,71	18	64,29	1,13	0,49-2,59	0,769
Sim	19	40,43	6	31,58	13	68,42			
Eventos adversos									
Não	25	53,19	8	32,00	17	68,00	1,14	0,51-2,52	0,753
Sim	22	46,81	8	36,36	14	63,64			
Comunicantes adoecidos									
Não	40	85,11	13	32,50	27	67,50	1,32	0,50-3,46	0,676
Sim	7	14,89	3	42,86	4	57,14			

RP: razão de prevalência; e TDO: tratamento diretamente observado. ^aUrgência/emergência e hospital.

Tabela 2. Variáveis segundo o tipo de recorrência. Carapicuíba, 2000-2012.

Variáveis	Recorrência		Diferença ^a	p
	Recente Média	Tardia Média		
Idade, anos	37,94	30,10	7,84	0,096
Tomadas TA, n	99,57	88,50	11,07	0,667
Tomadas TDO, n	85,00	84,89	0,11	0,419
Falta de tomadas TDO, n	11,22	2,19	9,03	0,119
Ganho de peso em 60 dias de tratamento, kg	1,11	3,39	2,27	0,108
Ganho de peso no final do tratamento, kg	1,78	5,31	3,53	0,045

TA: tratamento autoadministrado; e TDO: tratamento diretamente observado. ^aValores em módulo.

61,7% entre os estudos revisados^(4,6,9,16-20); nossos achados apresentaram uma incidência de RTB dentro do estimado para localidades que apresentam um PCT bem estruturado, variando em 5-6%.^(21,22) Comparando a incidência de RTB em diversas localidades, como na América do Norte e Austrália,^(16,18) consideradas localidades de baixa incidência de tuberculose; Brasil e Espanha,^(19,20) com média incidência, e África do Sul e Etiópia,^(4,20) com alta incidência, nossos achados estão dentro da variabilidade apresentada de acordo com os estudos analisados, independentemente da heterogeneidade e da carga de tuberculose que os mesmos apresentavam.^(3,4,6,12,16-20)

A RTB por recidiva ocorre em períodos mais próximos ao término do tratamento prévio, principalmente entre o 6º e 12º mês^(13,14); por esse motivo, ensaios clínicos de fase 3 para a análise da eficácia de drogas novas ou de esquemas de tratamento para tuberculose realizam o seguimento dos casos até o 18º mês pós-alta (cura) do tratamento prévio.⁽¹³⁾ A recidiva, também denominada de reativação endógena, é causada pela mesma cepa bacteriana do primeiro episódio da doença, provavelmente devido à persistência bacilar. O termo persistência refere-se à capacidade dos bacilos de sobreviverem dormentes dentro de macrófagos alveolares ou em áreas de caseificação, mesmo quando esses são sensíveis aos tuberculostáticos e quando as concentrações bactericidas dos quimioterápicos durante o tratamento são adequadas. Ao encontrar condições favoráveis, esses bacilos se tornam metabolicamente ativos e iniciam a multiplicação celular. Quando essa multiplicação ocorre durante o tratamento, eles são esterilizados completamente pela quimioterapia; porém, se a retomada da atividade metabólica ocorrer após a alta medicamentosa, ocorre a RTB.^(13,23-26)

Vários pesquisadores^(8,12,19,26-30) concordam que a RTB por reinfeção exógena ocorre em períodos mais longínquos ao término do primeiro tratamento, de forma mais constante com o passar do tempo e predominantemente em localidades com média e alta carga de tuberculose, devido à cadeia de transmissão estar ativa. Essa observação foi comprovada experimentalmente em laboratório,⁽²¹⁾ onde se pôde observar que, após a cura, os animais do experimento desenvolveram uma resposta imune antigênica específica transitória, contudo decrescente com o passar do tempo. Essa resistência temporária limitaria a disseminação hematogênica de

novas invasões bacilares e, por inferência, um segundo episódio de tuberculose por infecção exógena precoce.

Identificamos como fator de risco para RTB recente em nosso estudo a baixa escolaridade, que pode ter interferido na adesão ao tratamento. Mesmo sem significância estatística, nos casos de RTB recente, o número de tomadas autoadministradas do medicamento foi superior em relação ao número nos casos de RTB tardia; contudo, não foi possível mensurar exatamente o número de doses ingeridas. Podemos conjecturar uma menor adesão para os casos de RTB recente, reforçando as recomendações de diversos estudos e da Organização Mundial de Saúde para a utilização da modalidade TDO.^(3,14,16,19,24) Há muito tempo a tuberculose é uma doença relacionada com a pobreza e ao baixo desenvolvimento socioeconômico, mensurada indiretamente por níveis educacionais muito baixos ou ausentes^(9,10,12,31); portanto, a pobreza pode estar associada às piores condições de saúde, ou essa última pode limitar as condições e a manutenção do trabalho ou de melhores oportunidades laborais. Essa situação também pode impactar na adesão do tratamento e na irregularidade do uso dos fármacos,^(14,16,19,24) justificando o mecanismo biológico já mencionado anteriormente para a persistência bacilar nos casos de RTB e confirmado por outros estudos.^(32,33)

Em nossa casuística verificamos a associação de RTB recente com os pacientes com menor aumento de peso em kg na alta do tratamento, sugerindo uma maior ativação dos mediadores químicos identificados nos casos de tuberculose e/ou uma menor velocidade na normalização desses. Um ensaio clínico⁽³⁴⁾ concluiu que, nos indivíduos com relatos de emagrecimento prévio ao diagnóstico e posterior aumento de peso inferior a 5% da massa corporal durante o tratamento, havia um maior risco de RTB. A associação entre emagrecimento e RTB foi encontrada em estudos observacionais⁽³⁵⁻³⁷⁾ e em um estudo operacional realizado em Bangladesh,⁽³⁸⁾ assim como essa também já havia sido verificada em experimentos com animais de laboratório.^(23,33) Emagrecimento e desnutrição frequentemente são observados nos doentes com tuberculose; porém, a causa e o efeito são difíceis de serem distinguidos. Sabe-se que o TNF- α é liberado na circulação desses doentes pelas células fagocitárias sensibilizadas e que essa substância está relacionada com emagrecimento e caquexia, o que pode explicar em parte essa queixa

comumente observada nos casos de tuberculose.⁽³²⁻³⁶⁾ Além do TNF- α , IL-1, IL-6, IFN- γ e prostaglandinas apresentam concentrações alteradas em indivíduos com caquexia, enfatizando o papel das doenças crônicas, como a tuberculose, no processo do emagrecimento.⁽³⁷⁾

Há potenciais limitações no presente estudo, como vieses de memória e de informação. O primeiro viés seria consequência das respostas autorrelatadas dos pacientes ou de seus responsáveis para algumas das variáveis de exposição, como tempo do início dos sinais e sintomas até o tratamento, assim como presença de tosse, febre e sudorese. As variáveis com possível viés de informação seriam principalmente as comorbidades e os hábitos deletérios, como etilismo, tabagismo e drogadição. Esses dois possíveis vieses podem ter alterado a significância nas análises dessas variáveis. Também não foi possível controlar as variáveis de confusão devido ao pequeno número de casos de RTB ocorridos durante o seguimento da coorte, impossibilitando análises estatísticas estratificadas ou multivariadas entre os dois tipos de RTB analisadas. Outra limitação foi a impossibilidade de distinção do tipo de RTB entre reativação endógena e reinfeção exógena. Os métodos de biologia molecular não são empregados como rotina nos programas brasileiros como já em alguns países, como os Estados Unidos.

Contudo, isso não invalida os resultados do presente estudo. Um fator favorável ao presente estudo é que esse foi um estudo observacional retrospectivo com dados secundários de um PCT municipal, que são muito mais próximos e representativos das práticas clínico-operacionais quotidianas do que em ensaios clínicos controlados.

Em resumo, verificamos, segundo o critério de RTB, uma maior intensidade de recorrências até o 18º mês (RTB recente) e um aumento praticamente constante após aquele período para os casos de RTB tardia, o que está de acordo com a literatura científica. A baixa escolaridade pode indicar uma menor adesão ao tratamento, dificultando a esterilização dos bacilos e facilitando sua persistência em forma dormente, o que mascara a efetividade do tratamento, como também encontrado em nosso estudo. Prolongar o tratamento de acordo com as tomadas em TDO não realizadas, como já preconizado pelo PNCT, poderia ser uma medida para diminuir a RTB recente e também para os casos com ausência ou reduzido aumento de peso ao final do tratamento. Essa variação de peso poderá servir como um marcador biológico que pode ser utilizado pelos serviços de saúde que realizam o tratamento de tuberculose; contudo, esses achados devem ser mais bem estudados por outros estudos sobre RTB.

REFERÊNCIAS

- Dooley KE, Lahlou O, Ghali I, Knudsen J, Elmessaoudi MD, Cherkaoui I, et al. Risk factors for tuberculosis treatment failure, default or relapse and outcomes of retreatment in Morocco. *BMC Public Health*. 2011;11:140. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-11-140>
- Vynnycky E, Borgdorff MW, Leung CC, Tam CM, Fine PE. Limited impact of tuberculosis control in Hong Kong: attributable to high risks of reactivation disease. *Epidemiol Infect*. 2008;136(7):943-52. <https://doi.org/10.1017/S0950268807008552>
- World Health Organization. Global tuberculosis report 2014. Geneva: World Health Organization; 2014.
- Datiko DG, Lindtjorn B. Tuberculosis recurrence in smear-positive patients cured under DOTS in southern Ethiopia: retrospective cohort study. *BMC Public Health*. 2009;9:348. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-9-348>
- Cacho J, Pérez Meixeira A, Cano I, Soria T, Ramos Martos A, Sánchez Concheiro M, et al. Recurrent tuberculosis from 1992 to 2004 in a metropolitan area. *Eur Respir J*. 2007;30(2):333-7. <https://doi.org/10.1183/09031936.00005107>
- Millet JP, Orcau A, de Olalla PG, Casals M, Rius C, Caylà JA. Tuberculosis recurrence and its associated risk factors among successfully treated patients. *J Epidemiol Community Health*. 2009;63(10):799-804. <https://doi.org/10.1136/jech.2008.077560>
- Chaisson RE, Churchyard GJ. Recurrent tuberculosis: relapse, reinfection, and HIV. *J Infect Dis*. 2010; 201(5): 653-5. <https://doi.org/10.1093/infdis/jip531>
- Pascopella L, Deriemer K, Watt JP, Flood JM. When tuberculosis comes back: who develops recurrent tuberculosis in California? *PLoS One*. 2011;6(11):e26541. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0026541>
- Maehira Y, Chowdhury EI, Reza M, Drahozal R, Gayen TK, Masud I, et al. Factors associated with relapse into drug use among male and female attendees of a three-month drug detoxification-rehabilitation programme in Dhaka, Bangladesh: a prospective cohort study. *Harm Reduc J*. 2013;10:14. <https://doi.org/10.1186/1477-7517-10-14>
- de Peralta YT, Forment AS, Sánchez EB, Mulet EC, Smith NN. Relapse and associated risk factors in patients with tuberculosis in Santiago de Cuba (2002-2008) [Article in Spanish]. *MEDISAN*. 2010;14(8):1045-53.
- Gomes MG, Aguas R, Lopes JS, Nunes MC, Rebelo C, Rodrigues P, et al. How host heterogeneity governs tuberculosis reinfection? *Proc Biol Sci*. 2012;279(1737):2473-8. <https://doi.org/10.1098/rspb.2011.2712>
- Millet JP, Shaw E, Orcau A, Casals M, Miró JM, Caylà JA, et al. Tuberculosis recurrence after completion treatment in a European city: reinfection or relapse? *PLoS One*. 2013;8(6):e64898. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0064898>
- Johnson JL, Thiel BA. Time until relapse in tuberculosis treatment trials: implication for phase 3 trial design. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(5):464. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.186.5.464>
- Selassie AW, Pozsik C, Wilson D, Ferguson PL. Why pulmonary tuberculosis recurs: a population-based epidemiological study. *Ann Epidemiol*. 2005;15(7): 519-25. <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2005.03.002>
- Vieira AA. Fatores associados à recorrência de tuberculose e óbito pós-tratamento no município de Carapicuíba. [thesis]. São Paulo: Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo; 2015.
- Dobler CC, Marks GB, Simpson SE, Crawford AB. Recurrence of tuberculosis at a Sydney chest clinic between 1994 and 2006: reactivation or reinfection? *Med J Aust*. 2008;188(3):153-5.
- Dobler CC, Crawford AB, Jelfs PJ, Gilbert GL, Marks GB. Recurrence of tuberculosis in a low-incidence setting. *Eur Respir J*. 2009;33(1):160-7. <https://doi.org/10.1183/09031936.00104108>
- Schneider E, Laserson KF, Wells CD, Moore M. Tuberculosis along the United States-Mexico border, 1993-2001. *Rev Panam Salud Publica*. 2004;16(1): 23-33. <https://doi.org/10.1590/S1020-49892004000700004>
- Picon PD, Bassanesi SL, Caramori ML, Ferreira RL, Jarczewski CA, Vieira PR. Risk factors for recurrence of tuberculosis. *J Bras Pneumol*. 2007;33(5):572-8. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132007000500013>
- Middelkoop K, Bekker LG, Shashkina E, Kreiswirth B, Wood R. Retreatment tuberculosis in a South African community: the role of re-infection, HIV and antiretroviral treatment. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2012;16(11): 1510-6. <https://doi.org/10.5588/ijtld.12.0049>
- Woolhiser LK, Hoff DR, Marietta KS, Orme IM, Lenaerts AJ. Testing of experimental compounds in a relapse model of tuberculosis using granulocyte-macrophage colony-stimulating factor gene-disrupted in

- mice. Antimicrob Agents Chemother. 2009;53(1):306-8. <https://doi.org/10.1128/AAC.01346-07>
22. Ruffino-Neto A. Recurrence of tuberculosis. J Bras Pneumol. 2007;33(5): xxvii-xxviii.
23. Pettit AC, Kaltenbach LA, Maruri F, Cummins J, Smith TR, Warkentin JV, et al. Chronic lung disease and HIV infection are risk factors for recurrent tuberculosis in low-incidence setting. Int J Tuberc Lung Dis. 2011;15(7):906-11. <https://doi.org/10.5588/ijtld.10.0448>
24. Chang KC, Leung CC, Yew WW, Chan SL, Tam CM. Dosing schedules of 6-month regimens and relapse for pulmonary tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med. 2006;174(10):1153-8. <https://doi.org/10.1164/rccm.200605-637OC>
25. Harries AD, Hargreaves NJ, Kwanjana JH, Salaniponi FM. Relapse and recurrent tuberculosis in the context of a national tuberculosis control programme. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2000;94(3):247-9. [https://doi.org/10.1016/S0035-9203\(00\)90306-7](https://doi.org/10.1016/S0035-9203(00)90306-7)
26. Bandera A, Gori A, Catozzi L, Degli Esposti A, Marchetti G, Molteni C, et al. Molecular epidemiology study of exogenous reinfection in an area with a low incidence of tuberculosis. J Clin Microbiol. 2001;39(6):2213-8. <https://doi.org/10.1128/JCM.39.6.2213-2218.2001>
27. Lambert ML, Hasker E, Van Deun A, Roberfroid D, Boelaert M, Van der Stuyt P. Recurrence in tuberculosis: relapse or reinfection? Lancet Infect Dis. 2003;3(5):282-7. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(03\)00607-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(03)00607-8)
28. Jasmer RM, Bozeman L, Schwartzman K, Cave MD, Saukkonen JJ, Metchock B, et al. Recurrent tuberculosis in the United States and Canada: relapse or reinfection? Am J Respir Crit Care Med. 2004;170(12):1360-6. <https://doi.org/10.1164/rccm.200408-1081OC>
29. Glynn JR, Murray J, Bester A, Nelson G, Shearer S, Sonnenberg P. High rates of recurrence in HIV-infected and HIV-uninfected patients with tuberculosis. J Infect Dis. 2010; 201(5):704-11. <https://doi.org/10.1093/infdis/jip106>
30. Kim L, Moonan PK, Yelk Woodruff RS, Kammerer JS, Haddad MB. Epidemiology of recurrent tuberculosis in the United States, 1993-2010. Int J Tuberc Lung Dis. 2013;17(3):357-60. <https://doi.org/10.5588/ijtld.12.0640>
31. Geraldes Santos Mde L, Figueiredo Vendramini SH, Gazetta CE, Cruz Oliveira SA, Scatena Villa TC. Poverty: socioeconomic characterization at tuberculosis. Rev Lat Am Enfermagem. 2007;15 Spec No:762-7.
32. Campos H. Da infecção pelo M. tuberculosis a doença tuberculosa. Bol Pneum Sanit. 1998;6(2):7-34.
33. Wayne LG, Sohaskey CD. Nonreplicating persistence of Mycobacterium tuberculosis. Annu Rev Microbiol. 2001;55:139-63. <https://doi.org/10.1146/annurev.micro.55.1.139>
34. Khan A, Sterling TR, Reeves R, Vernon A, Horsburgh CR. Lack of weight gain and relapse risk in a large tuberculosis treatment trial. Am J Respir Crit Care Med. 2006;174(3): 344-8. <https://doi.org/10.1164/rccm.200511-1834OC>
35. Sita-Lumsden A, Lapthorn G, Swaminathan R, Milburn HJ. Reactivation of tuberculosis and vitamin D deficiency: the contribution of diet and exposure to sunlight. Thorax. 2007;62(11):1003-7. <https://doi.org/10.1136/thx.2006.070060>
36. Rohini K, Surekha B, Srikanth PS, Jyoti S, Mahesh Kumar A. Body weight gain in pulmonary tuberculosis during chemotherapy. Int J Collab Res Intern Med Public Health. 2013;5(4):247-54.
37. Associação Brasileira de Cuidados Paliativos. Consenso brasileiro de caquexia, anorexia em cuidados paliativos. Rev Bras Cuid Paliativos. 2011;3(Suppl 1):4-42.
38. Aung KJ, Declercq E, Ali MA, Naha S, Datta Roy SC, Taleb MA, et al. Extension of the intensive phase reduces relapse but not failure in a regimen with rifampicin throughout. Int J Tuberc Lung Dis. 2012;16(4):455-61. <https://doi.org/10.5588/ijtld.11.0216>



Estimativas das taxas de recidiva, cura e abandono de tratamento em pacientes com tuberculose pulmonar tratados com esquema de dose fixa combinada de quatro drogas em uma unidade de saúde terciária na cidade do Rio de Janeiro

Vangie Dias da Silva¹, Fernanda Carvalho de Queiroz Mello²,
Sonia Catarina de Abreu Figueiredo²

1. Programa de Pós-Graduação, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
2. Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

Recebido: 8 julho 2016.

Aprovado: 31 outubro 2016.

Trabalho realizado no Hospital
Universitário Clementino Fraga Filho –
HUCFF – Instituto de Doenças do Tórax
– IDT – Universidade Federal do
Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

RESUMO

Objetivo: Estimar as taxas de recidiva, cura e abandono de tratamento em pacientes com tuberculose pulmonar tratados com o esquema de dose fixa combinada (DFC) de quatro drogas e avaliar possíveis fatores associados. **Métodos:** Estudo observacional retrospectivo com 208 pacientes com diagnóstico confirmado de tuberculose pulmonar registrados no Programa de Controle da Tuberculose Hospitalar do Instituto de Doenças do Tórax, localizado na cidade do Rio de Janeiro. Os pacientes tratados entre janeiro de 2007 e outubro de 2010 receberam o esquema rifampicina-isoniazida-pirazinamida (RHZ), e aqueles tratados entre novembro de 2010 e junho de 2013 receberam o esquema rifampicina-isoniazida-pirazinamida-etambutol em DFC (RHZE/DFC). Os dados dos pacientes sobre recidiva e óbito foram obtidos no Sistema de Informação de Agravos de Notificação e no Sistema de Informação de Mortalidade, respectivamente. O período de acompanhamento foi de dois anos após o encerramento do tratamento. **Resultados:** As taxas de cura, abandono e óbito foram de 90,4%, 4,8% e 4,8%, respectivamente. Houve 7 casos de recidivas durante o período de acompanhamento. Não houve diferenças significativas na taxa de recidiva entre os grupos de tratamento RHZ e RHZE/DFC ($p = 0,13$). Não foram identificados fatores associados com a ocorrência de recidiva, nem houve diferenças estatisticamente significativas na ocorrência dos efeitos adversos ou nas taxas de cura, abandono e óbito entre os grupos de tratamento. **Conclusões:** A adoção do esquema de tratamento RHZE/DFC não produziu diferenças estatisticamente significativas nas taxas de recidiva, cura e abandono nem na ocorrência de efeitos adversos em comparação com o esquema RHZ.

Descritores: Tuberculose pulmonar; Combinação de medicamentos; Recidiva.

INTRODUÇÃO

A tuberculose permanece sendo um grave problema de saúde pública mundial e uma das maiores causas de mortes no mundo, segundo os dados da Organização Mundial de Saúde. O Brasil é um dos 22 países responsáveis por 80% dos casos de tuberculose pulmonar em todo o mundo, ocupando a 18ª posição. Em 2014, a taxa de incidência de tuberculose no Brasil foi de 44 casos por 100 mil habitantes, com taxa de coinfeção tuberculose/HIV de 17%. A taxa de mortalidade por tuberculose/HIV foi de 1,2 caso por 100 mil habitantes.⁽¹⁾ O estado do Rio de Janeiro detém uma das maiores taxas de incidência do país (54,5 casos/100 mil habitantes), atrás apenas do Amazonas, com a maior taxa de mortalidade do país (5,1 casos/100 mil habitantes), e com taxa de coinfeção tuberculose/HIV de 8,9%.⁽²⁾ A doença tem relação com a pobreza, a desnutrição e a exclusão social,⁽³⁾ predominando em homens de 45 a 59 anos.^(3,4)

Desde 1994, a Organização Mundial de Saúde e a *International Union Against Tuberculosis and Lung Diseases* têm recomendado a utilização da dose fixa combinada (DFC), propondo a mudança do tratamento anterior com a justificativa de que a adesão ao tratamento seria melhor e diminuiria a seleção de bacilos mutantes resistentes aos fármacos,⁽⁴⁻⁸⁾ o que refletiria em melhores taxas de cura, abandono, óbito e recidiva.

Devido aos dados do II Inquérito Nacional de Resistência aos Fármacos Antituberculose, realizado em 2007-2008,^(4,9) que indicou um aumento da taxa de resistência primária à isoniazida (de 3,5% para 6%) e à rifampicina (de 0,2% para 1,5%) entre os anos de 1997 e 2007, o Programa Nacional de Controle da Tuberculose/Ministério da Saúde decidiu, em 2009, mudar o esquema utilizado, em vigência desde 1979. O esquema até então utilizado, conhecido como esquema I — dois meses de rifampicina, isoniazida e pirazinamida (RHZ), seguidos por quatro meses de rifampicina e isoniazida (RH) — foi

Endereço para correspondência:

Vangie Dias da Silva. Rua Prof. Rodolpho Paulo Rocco, 255, Prédio do HUCFF, 1º andar, sala 01D58, Cidade Universitária, CEP 21941-913, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
Tel./fax: 55 21 3938-2887. E-mail: direcao@idt.ufrj.br e vangiedias@hotmail.com
Apoio financeiro: Nenhum.

modificado, sendo acrescentado um quarto fármaco, o etambutol, na fase intensiva do tratamento (de 2 meses), conhecido como o esquema 2RHZE/4RH. Houve a modificação da apresentação, de cápsulas para comprimidos, compostos pelos quatro fármacos da fase intensiva do tratamento em DFC (RHZE/DFC) e, na fase de continuação de 4 meses, com os dois fármacos também em DFC (mantida a apresentação em forma de cápsulas). Houve ajuste das doses de isoniazida e pirazinamida em adultos para 300 mg/dia e 1.600 mg/dia, respectivamente.^(4,9)

O objetivo do presente estudo foi avaliar a taxa de recidiva da tuberculose pulmonar com a introdução do esquema RHZE/DFC e descrever os possíveis fatores de risco que levaram os pacientes do estudo à recidiva, além de descrever as taxas de cura, abandono e óbito, assim como a ocorrência de efeitos adversos em comparação com o esquema I (RHZ).

MÉTODOS

Estudo observacional retrospectivo, realizado no período entre janeiro de 2007 e junho de 2013, no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF), Instituto de Doenças do Tórax (IDT), que é um complexo hospitalar terciário ligado à Universidade Federal do Rio de Janeiro e localizado na zona norte da cidade do Rio de Janeiro. O hospital é referência para o tratamento de pacientes com HIV/AIDS e com doenças que exigem tratamentos complexos, como transplantes, doenças autoimunes, neoplasias e diabetes mellitus, sendo comum a presença de comorbidades. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HUCFF/IDT em novembro de 2013 sob o número 465.507.

No HUCFF/IDT existe o Programa de Controle da Tuberculose Hospitalar (PCTH), instituído em 1998. O programa prevê a busca ativa de casos da doença entre pacientes hospitalizados, atendimento ambulatorial a pacientes suspeitos de tuberculose, isolamento de pacientes com suspeita ou confirmação da tuberculose pulmonar, realização de baciloscopia e cultura para micobactérias como rotina, pronta disponibilização dos resultados laboratoriais e educação continuada dos profissionais de saúde. Esse programa é multidisciplinar, com cuidado integrado, e acompanha todos os seus pacientes tratados por dois anos após o término do tratamento.⁽¹⁰⁾

Todos os pacientes atendidos no ambulatório do PCTH no período do estudo tiveram seus prontuários revisados, através da adoção de um instrumento de coleta de dados, mantendo-se sua confidencialidade. Além de variáveis sociodemográficas (sexo, idade e escolaridade), as informações coletadas incluíam variáveis clínicas e epidemiológicas (estado nutricional, data do primeiro episódio de tuberculose, data de recidiva e sorologia para HIV), hábitos de vida (consumo de álcool, tabagismo, carga tabágica e uso de drogas ilícitas) e presença de comorbidades. Todos os pacientes com o tratamento iniciado no PCTH foram acompanhados por dois anos após esse término,

buscando-se avaliar se houve recidivas ou não. Os dados desses pacientes foram verificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação do Ministério da Saúde para avaliar as recidivas, assim como no Sistema de Informação de Mortalidade para avaliar os óbitos durante os dois anos do acompanhamento. A busca foi feita através do nome do paciente, nome da mãe e data de nascimento.

Durante o tratamento no PCTH, todos os pacientes foram acompanhados mensalmente e indagados sobre a ocorrência de efeitos adversos, por meio de um instrumento de coleta de dados padronizado, que englobava as reações adversas; essas informações foram armazenadas em um banco de dados do PCTH. Os efeitos adversos foram classificados em menores e maiores. Os efeitos adversos maiores são os responsáveis pela suspensão do fármaco e troca do esquema inicial, a saber: hepatite, trombocitopenia causada por rifampicina, anemia hemolítica, insuficiência renal aguda, púrpura trombocitopênica trombótica, neurite óptica induzida por etambutol e artrite gotosa aguda induzida por pirazinamida.⁽⁶⁾ Os efeitos adversos menores são rash cutâneo, acne, prurido, artralgia e sintomas gastrointestinais leves, como náuseas, vômitos, inapetência e dor abdominal; no caso desses efeitos, geralmente não é necessário modificar o tratamento, sendo os pacientes manejados com a administração de medicamentos sintomáticos e mudança do horário de administração.⁽⁶⁾

A análise estatística foi processada pelo software *Statistical Analysis System*, versão 6.11 (SAS Institute Inc., Cary, NC, EUA). A análise descritiva foi expressa pela frequência (n) e proporção (%) para dados categóricos e pela média e desvio-padrão para dados numéricos. Com o objetivo de verificar se havia associações significativas das variáveis sociodemográficas, comorbidades e efeitos adversos com recidivas, foram aplicados o teste do qui-quadrado ou o teste exato de Fisher para a comparação de dados categóricos e o teste t de Student para amostras independentes para a comparação de dados numéricos (variáveis contínuas com distribuição normal). O critério de determinação de significância adotado foi o nível de 5% ($p < 0,05$).

RESULTADOS

Dos 466 pacientes tratados para tuberculose pulmonar no PCTH no período do estudo, foram incluídos 275 pacientes, maiores de 18 anos, com diagnóstico de tuberculose pulmonar confirmado por cultura realizada no PCTH, e que foram considerados curados ou que completaram o tratamento, utilizando o esquema I (RHZ) entre janeiro de 2007 e outubro de 2010, enquanto, entre novembro de 2010 e junho de 2013, utilizando o esquema RHZE em DFC. Foram excluídos do estudo 67 pacientes, por diferentes motivos (Figura 1). A amostra final para a análise das taxas de cura, abandono e óbito, assim como para a avaliação de efeitos adversos, foi composta por 208 pacientes, todos submetidos ao tratamento autoadministrado (Figura 1).

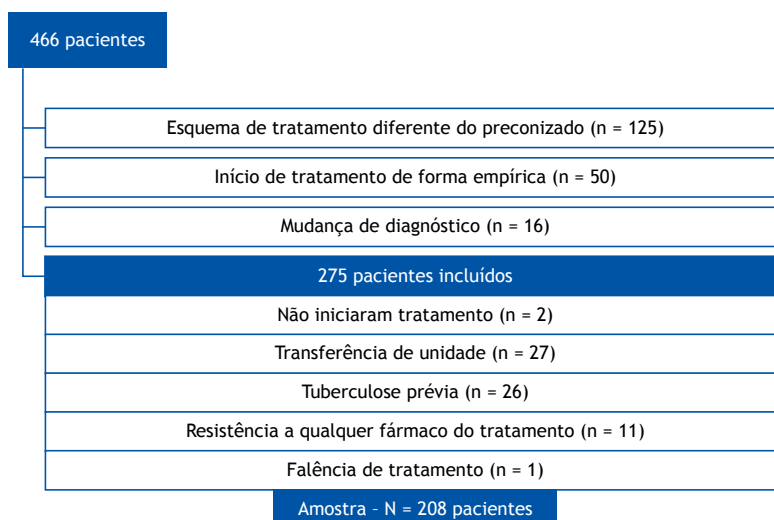


Figura 1. Seleção dos pacientes diagnosticados com tuberculose pulmonar para sua inclusão no estudo.

Na amostra de 208 pacientes para a avaliação de efeitos adversos e análise das taxas de cura, abandono e óbito, 125 pacientes (60,1%) receberam o esquema RHZ (em cápsulas e comprimidos), e 83 pacientes (39,9%) receberam o esquema RHZE/DFC.

O padrão de acometimento da tuberculose (primeiro episódio), descrevendo as variáveis sociodemográficas e clínicas nos dois grupos segundo o tipo de tratamento, está descrito na Tabela 1.

Entre 203 pacientes com dados sobre efeitos adversos (informação não encontrada em 5), 139 apresentaram sua presença (68,5%). Não houve diferenças significativas nas ocorrências de efeitos adversos entre os dois grupos de tratamento (Tabela 2).

A Tabela 3 apresenta dados quanto ao encerramento do tratamento segundo o tipo de tratamento administrado. A taxa global de cura foi de 90,4%, as taxas de abandono e óbito antes do final do tratamento foram de 4,8%. Durante o período de acompanhamento de 2 anos, outros 11 pacientes foram a óbito por causas diversas. Não houve diferenças significativas nessas taxas entre os dois grupos de tratamento. Houve necessidade de alteração do tipo de tratamento inicial devido à presença de efeitos adversos em 24 pacientes (grupo RHZ, em 18; e grupo RHZE/DFC, em 6), sem diferença estatística ($p = 0,11$; Tabela 3).

Para a análise da taxa de recidiva, foram excluídos 21 casos de óbito durante o tratamento ou no período de dois anos de acompanhamento após o final do tratamento por qualquer causa (sendo que 4 desses apresentaram efeitos adversos e trocaram de esquema de tratamento); 10 casos de abandono do tratamento (sendo que 1 apresentou efeitos adversos e trocou de esquema de tratamento); e 24 que tiveram a substituição de algum fármaco devido à intolerância medicamentosa. Portanto, para essa análise, foram excluídos 50 pacientes, e a amostra final foi de 158 pacientes (78,9%). Houve 7 recidivas durante todo o período de acompanhamento (taxa de recidiva =

4,4%), sendo 6 no grupo RHZ e 1 no grupo RHZE/DFC, sem diferença estatística ($p = 0,13$). Somente 4 recidivas ocorreram no período de 2 anos após o tratamento (RHZ = 3 pacientes e RHZE/DFC = 1 paciente), sendo a taxa de recidiva nesse período 2,5%. As outras 3 recidivas ocorreram após os dois anos de acompanhamento, após o término do tratamento.

Tabagismo, uso de drogas ilícitas, alcoolismo, sorologia positiva para HIV e índice de massa corpórea (IMC) $< 18,5 \text{ kg/cm}^2$ não foram fatores de risco para a ocorrência de recidiva (Tabela 4), tampouco a presença de comorbidades, presença de cavitação em radiografia de tórax ou cultura positiva no segundo mês de tratamento. O tempo de negatização das culturas (segundo mês) não foi diferente entre os grupos ($p = 0,36$). Houve apenas 7 casos de cultura positiva no segundo mês (4,8%). Tivemos essa informação em 145 pacientes (69,7%).

Dos 208 pacientes, 146 (70,2%) apresentavam comorbidades quando adoeeceram por tuberculose. As características relacionadas às comorbidades dos que recidivaram foram as seguintes: hepatite, em 1; hipertensão arterial sistêmica, em 2; diabetes mellitus, em 1; insulino dependente, em 1; insuficiência renal crônica, em 1; colagenose, em 2; uso de imunossuppressores, em 2; uso de corticoide, em 2; e doenças pulmonares, em 2. Nenhuma comorbidade demonstrou-se estatisticamente associada com o desfecho recidiva. Não houve associações entre a presença de efeitos adversos maiores ou menores e recidiva.

DISCUSSÃO

O nosso estudo não demonstrou diferenças estatisticamente significativas na taxa de recidiva entre os grupos RHZ e RHZE/DFC, nem associações desse desfecho com os fatores clínicos investigados. Não houve diferenças estatisticamente significativas na presença de efeitos

Tabela 1. Variáveis sociodemográficas e clínicas estudadas segundo o tipo de tratamento realizado.

Variáveis	Esquema de tratamento				p
	RHZ		RHZE/DFC		
	(n = 125)		(n = 83)		
	n	%	n	%	
Sexo					
Masculino	81	64,8	45	54,2	0,13
Feminino	44	35,2	38	45,8	
Idade, anos ^a	46 ± 17		42 ± 15		0,11*
Faixa etária, anos					
≤ 30	29	23,2	21	25,3	0,65*
31-44	31	24,8	26	31,3	
45-55	33	26,4	18	21,7	
> 55	32	25,6	18	21,7	
Raça ^b					
Branca	63	50,4	39	47,6	0,015
Parda	32	25,6	34	41,5	
Preta	30	24	9	11,0	
Escolaridade ^c					
Analfabeto/fundamental incompleto/completo	65	54,6	38	48,1	0,46
Médio incompleto/completo	38	31,9	32	40,5	
Superior incompleto/completo	16	13,4	9	11,4	
Tabagismo ^c					
Sim	18	14,6	8	9,6	0,45
Ex-tabagista	43	35	27	32,5	
Não	62	50,4	48	57,8	
Carga tabágica, anos-maço ^c					
0	62	54,9	48	63,2	0,43
≤ 20	18	15,9	12	15,8	
> 20	33	29,2	16	21,1	
Uso de drogas ^c					
Sim	9	7,5	4	4,9	0,47
Não	111	92,5	77	95,1	
Classificação IMC ^c					
Magro	19	23,2	16	27,6	0,83
Normal	47	57,3	31	53,4	
Sobrepeso/obeso	16	19,5	11	19,0	
Alcoolismo ^c					
Sim	23	18,5	8	9,8	0,084
Não	101	81,5	74	90,2	
Sorologia para HIV ^c					
Positiva	18	15,3	6	9,0	0,22
Negativa	100	84,7	61	91,0	

RHZ: esquema de tratamento rifampicina-isoniazida-pirazinamida; RHZE/DFC: esquema rifampicina-isoniazida-pirazinamida em dose fixa combinada; e IMC: índice de massa corpórea. ^aValores expressos em média ± dp. ^bUm paciente era indígena (RHZE/DFC). ^cFalta de informações quanto às seguintes variáveis: escolaridade (n = 10), tabagismo (n = 2), carga tabágica (n = 19), uso de drogas (n = 7), classificação IMC (n = 68), alcoolismo (n = 2) e sorologia para HIV (n = 23). *Teste t de Student para amostras independentes.

adversos entre os grupos tampouco. Desnutrição (p = 0,079), presença de colagenose (p = 0,12), e uso de imunossupressores ou corticoides apresentaram uma tendência de associação à recidiva, porém sem significância estatística. Não houve diferenças nas taxas de cura, abandono e óbito entre os grupos de tratamento, não sendo demonstradas melhoras nas taxas após a mudança do tratamento com RHZE/DFC, assim como já descrito na literatura.^(8,11-16)

A tuberculose predominou em homens (60,6%), na faixa etária da população economicamente ativa (27,4%), de raça branca (49,0%) e em pacientes com baixa escolaridade (52,0%). A baixa escolaridade sugere baixo nível socioeconômico e dificuldade de acesso aos serviços de saúde.^(3,17) Não houve diferenças com relação às variáveis sociodemográficas entre os grupos de tratamento (RHZ vs. RHZE/DFC), mostrando que eram grupos comparáveis.

Tabela 2. Efeitos adversos segundo o tipo de tratamento realizado.^a

Efeitos adversos	Esquema de tratamento				p
	RHZ	RHZE/DFC			
		n	%	n	
Total					
Sim	86	69,9	53	66,3	0,35
Não	37	30,1	27	33,8	
Menores					
Sim	78	63,4	48	60,0	0,37
Não	45	36,6	32	40,0	
Maiores					
Sim	14	11,4	7	8,8	0,36
Não	109	88,6	73	91,3	
Acne/prurido					
Sim	31	25,2	13	16,3	0,089
Não	92	74,8	67	83,8	
Artralgia					
Sim	34	27,6	15	18,8	0,099
Não	89	72,4	65	81,3	
Anorexia/vômito/dor abdominal/náuseas					
Sim	39	31,7	26	32,5	0,51
Não	84	68,3	54	67,5	
Parestesia					
Sim	21	17,1	15	18,8	0,45
Não	102	82,9	65	81,3	
Hepatotoxicidade					
Sim	13	10,6	6	7,5	0,32
Não	110	89,4	74	92,5	
Neurite óptica					
Sim	0	0	0	0	N/A
Não	123	100	80	100	
Exantema					
Sim	1	0,8	1	1,3	0,63
Não	122	99,2	79	98,8	

RHZ: esquema de tratamento rifampicina-isoniazida-pirazinamida; e RHZE/DFC: esquema rifampicina-isoniazida-pirazinamida em dose fixa combinada. ^aFalta de informações de 5 pacientes (2 no grupo RHZ e 3 no grupo RHZE/DFC). Os pacientes poderiam apresentar mais de um efeito adverso.

Tabela 3. Variáveis de encerramento e desfechos segundo o tipo de tratamento realizado.^a

Variáveis	Esquema de tratamento				p
	RHZ		RHZE/DFC		
	(n = 125)		(n = 83)		
	n	%	n	%	
Encerramento					
Cura	114	91,2	74	89,2	0,32
Abandono	4	3,2	6	7,2	
Óbito	7	5,6	3	3,6	
Cultura positiva no segundo mês					
Sim	3	3,7	4	6,3	0,36
Não	79	96,3	59	93,7	
Mudança do tratamento inicial					
Sim	18	14,4	6	7,2	0,11
Não	107	85,6	77	92,8	
Recidiva					
Sim	6	4,8	1	1,2	0,13
Não	119	95,2	82	98,8	

RHZ: esquema de tratamento rifampicina-isoniazida-pirazinamida; e RHZE/DFC: esquema rifampicina-isoniazida-pirazinamida em dose fixa combinada

Tabela 4. Variáveis sociodemográficas e clínicas segundo a ocorrência de recidiva (N = 158).

Variáveis	Recidiva		Sem recidiva		p
	n	%	n	%	
Sexo					
Masculino	4	57,1	88	58,3	0,62
Feminino	3	42,9	63	41,7	
Idade, anos ^a	44 ± 15		42 ± 15		
Faixa etária, anos					
≤ 30	1	14,3	42	27,8	0,61
31-44	2	28,6	42	27,8	
45-55	3	42,9	34	22,5	
> 55	1	14,3	33	21,9	
Raça					
Branca	2	28,6	69	46,0	0,45
Parda	4	57,1	51	34	
Preta	1	14,3	30	20,0	
Escolaridade					
Analfabeto/fundamental incompleto/completo	3	42,9	75	52,1	0,87
Médio incompleto/completo	3	42,9	49	34,0	
Superior incompleto/completo	1	14,3	20	13,9	
Tabagismo					
Sim	1	14,3	20	13,4	0,97
Ex-tabagista	2	28,6	49	32,9	
Não	4	57,1	80	53,7	
Carga tabágica, anos-maço^b					
0	4	66,7	80	59,3	0,33
≤ 20	2	33,3	24	17,8	
> 20	0	0,0	31	23,0	
Uso de drogas					
Sim	1	14,3	10	6,8	0,41
Não	6	85,7	136	93,2	
Classificação IMC^b					
Magro	3	75	24	24,7	0,079
Normal	1	25	53	54,6	
Sobrepeso/obeso	0	0,0	20	20,6	
Alcoolismo					
Sim	1	14,3	21	14,1	0,66
Não	6	85,7	128	85,9	
Sorologia para HIV					
Positiva	1	14,3	18	13,2	0,64
Negativa	6	85,7	118	86,8	

IMC: índice de massa corpórea. ^aValores expressos em média ± dp. ^bInformação desconhecida nos pacientes com recidiva: carga tabágica, em 1; e classificação IMC, em 3.

Em nossa amostra, 89 pacientes (43,4%) apresentavam radiografia de tórax sugestiva de tuberculose com cavitação, e apenas 7 casos (4,8%) de cultura positiva no segundo mês foram encontrados. Apesar de ser descrito na literatura que a presença de cavitação seja um fator de risco para a ocorrência de recidivas^(1,18-21), assim como a presença de cultura positiva no segundo mês de tratamento,^(18,20,22) isso não foi evidenciado no presente estudo.

Houve uma tendência a maior ocorrência de efeitos adversos cutâneos (acne/prurido) e artralgia no grupo que usou o esquema RHZ. Talvez essa tendência seja explicada pela maior concentração das doses de

isoniazida e pirazinamida na apresentação RHZ, em comparação com o esquema RHZE/DFC. Apesar da possibilidade de a introdução do etambutol causar mais casos de neurite óptica, nenhum caso foi evidenciado. Alguns estudos não demonstraram diferenças quanto à ocorrência de efeitos adversos entre os fármacos usados separadamente e na forma de DFC, corroborando nosso estudo.^(9,13-15) Gravendeel et al. demonstraram uma maior ocorrência de efeitos adversos no grupo de fármacos usados separadamente, predominando os gastrointestinais e musculoesqueléticos.⁽¹²⁾ Segundo a literatura, as principais vantagens da mudança para o tratamento em DFC são melhorar a adesão, simplificar

o tratamento e evitar a monoterapia e a posterior seleção de bacilos mutantes resistentes.^(6,11,23,24)

Somente 4 recidivas ocorreram no período de 2 anos após o tratamento (RHZ = 3 e RHZE/DFC = 1), sendo a taxa de recidiva nesse período de 2,5%, semelhante ao já descrito.^(13,25) Segundo o grupo de tratamento, houve uma tendência à maior ocorrência de recidivas no grupo submetido ao tratamento com RHZ. Alguns autores demonstraram que a mudança no tratamento para DFC com RHZE trouxe uma tendência a maior recidiva.^(11,25-27) Outros estudos, por sua vez, não demonstraram diferenças na taxa de recidiva entre os grupos (DFC vs. apresentação em separado).^(8,15) Uma revisão publicada recentemente demonstrou pequena ou nenhuma diferença entre os grupos nas taxas de óbito e na frequência de efeitos adversos.⁽²⁷⁾ A DFC não influenciou diminuindo a taxa de abandono nem o uso irregular da medicação.^(5,9,13,15,23) A taxa de abandono no nosso estudo não variou de forma estatisticamente significativa nos dois grupos, possivelmente devido ao cuidado integrado e multidisciplinar do PCTH.⁽¹⁰⁾

O nosso estudo apresenta algumas limitações, como o tamanho da amostra, que podem não ter permitido detectarmos associações significativas. Foi utilizada uma amostra de conveniência, por ser um estudo limitado à rotina operacional de uma unidade. O fato de ser retrospectivo é outra limitação, uma vez que a coleta dos dados analisados por meio da adoção de um instrumento de coleta de dados e revisão de prontuários pode não ter permitido a captação de alguma informação. Além disso, o acesso dos pacientes com tuberculose ao HUCFF/IDT fez com que a maioria

dos pacientes atendidos fossem portadores de comorbidades, limitando a validade externa dos achados. Não foi feito o cálculo de tamanho da amostra para comparar a taxa de recidiva com RHZE/DFC e RHZ, nem para comparar pacientes com e sem recidiva. Contudo, o fato de ser um estudo realizado em uma unidade de atendimento à tuberculose com cuidado integrado e multidisciplinar,⁽¹⁰⁾ associado à confirmação bacteriológica com perfil de sensibilidade aos fármacos dos esquemas utilizados realizado de forma rotineira, com seguimento pós-cura, funcionando com rotinas padronizadas e com coleta de dados sistematizada, pode contribuir para a análise do efeito do esquema RHZE/DFC em condições operacionais otimizadas para o cuidado do portador de tuberculose ativa.

Concluimos que a mudança do tratamento para DFC de quatro drogas não demonstrou diferenças estatisticamente significativas nas taxas de recidiva em comparação com o esquema anterior. Foi identificada uma tendência para fator de risco de recidiva ter IMC < 18,5 kg/cm² e presença de colagenose, que talvez não tenha atingido o nível de significância estatística devido ao tamanho amostral. Não houve diferenças estatisticamente significativas nas taxas de abandono, óbito, cura e na ocorrência de efeitos adversos maiores e menores entre os grupos. Porém, o grupo tratado com o esquema RHZ apresentou uma tendência à maior incidência de efeitos cutâneos (acne/prurido) e artralgia do que o grupo submetido ao esquema RHZE/DFC. Novos estudos com maiores casuísticas e com dados de rotinas operacionais distintas das do PCTH/HUCFF/IDT poderão contribuir para uma melhor elucidação do impacto do uso do esquema RHZE/DFC no Brasil.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. Global Tuberculosis report 2015. Geneva: World Health Organization; 2015.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretária de Vigilância à Saúde. Perspectivas brasileiras para o fim da tuberculose como problema de saúde pública. Brasília: o Ministério. Boletim Epidemiológico. 2016;47(13):1-15.
3. Guimarães RM, Lobo Ade P, Siqueira EA, Borges TF, Melo SC. Tuberculosis, HIV, and poverty: temporal trends in Brazil, the Americas, and worldwide. *J Bras Pneumol.* 2012;38(4): 511-7. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132012000400014>
4. Conde MB, Melo FA, Marques AM, Cardoso NC, Pinheiro VG, Dalcin Pde T, et al. III Brazilian Thoracic Association Guidelines on tuberculosis. *J Bras Pneumol.* 2009;35(10):1018-48.
5. Blomberg B, Spinaci S, Fourie B, Laing R. The rationale for recommending fixed-dose combination tablets for treatment for tuberculosis. *Bull World Health Organ.* 2001;79(1):61-8.
6. Shin HJ, Know YS. Treatment of Drug Susceptible Pulmonary Tuberculosis. *Tuberc Respir Dis (Seoul).* 2015;78(3):161-7. <https://doi.org/10.4046/trd.2015.78.3.161>
7. Mitchison DA. How drug resistance emerges as a result of poor compliance during short course chemotherapy for tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 1998;2(1):10-5.
8. Wu JT, Chiu CT, Wei YF, Lai YF. Comparison of the safety and efficacy of a fixed-dose combination regimen and separate formulations for pulmonary tuberculosis treatment. *Clinics (Sao Paulo).* 2015;70(6):429-34 [https://doi.org/10.6061/clinics/2015\(06\)08](https://doi.org/10.6061/clinics/2015(06)08)
9. Ferreira AC, Silva Júnior JL, Conde MB, Rabahi MF. Clinical treatment outcomes of tuberculosis treated with the basic regimen recommended by the Brazilian Ministry of Health using fixed-dose combination tablets in the greater metropolitan area of Goiânia, Brazil. *J Bras Pneumol.* 2013;39(1):76-83. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132013000100011>
10. National Institute for Health and Care Excellence [homepage on the Internet]. London: the Institute c2016 [updated 2016 May; cited 2016 Jan 13] NICE Guideline 33. [about 3 screens]. Available from: www.nice.org.uk/guidance/ng33
11. Suryanto AA, van den Broek J, Hatta M, de Solderhoff R, van der Werf MJ. Is there an increased risk of TB relapse in patients treated with fixed-dose combination drugs in Indonesia? *Int J Tuberc Lung Dis.* 2008;12(2):174-9.
12. Gravendeel JM, Asapa AS, Becx-Bleumink M, Vrakking HA. Preliminary results of an operational field study to compare side-effects, complaints and treatment results of a single-drug short-course regimen with a four-drug fixed combination (4FDC) regimen in South Sulawesi, Republic of Indonesia. *Tuberculosis (Edinb).* 2003;83(1-3):183-6. [https://doi.org/10.1016/S1472-9792\(02\)00053-7](https://doi.org/10.1016/S1472-9792(02)00053-7)
13. Lienhardt C, Cook SV, Burgos M, Yorke-Edwards V, Rigouts L, Anyo G, et al. Efficacy and safety of a 4-drug fixed-dose combination regimen compared with separate drugs for treatment of pulmonary tuberculosis: the Study C randomized controlled trial. *JAMA.* 2011;305(14):1415-23. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.436>
14. Bartacek A., Schütt D, Panosch B, Borek M; Rimstar 4-FDC Study Group. Comparison of a four-drug fixed-dose combination regimen with a single tablet regimen in smear-positive pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2009;13(6):760-6.
15. Monedero I, Caminero JA. Evidence for promoting fixed-dose combination drugs in tuberculosis treatment and control: a review. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2011;15(4):433-9. <https://doi.org/10.5588/ijtld.09.0439>

16. Maciel EL, Guidoni LM, Favero JL, Hadad DJ, Molino LP, Jonhson JL, et al. Adverse effects of the new tuberculosis treatment regimen recommended by the Brazilian Ministry of Health. *J Bras Pneumol*. 2010;36(2):232-8.
17. Hung CL, Chien JY, Ou CY. Associated factors for tuberculosis recurrence in Taiwan: a nationwide nested case-control study from 1998 to 2010. *PLoS One*. 2015;10(5):e 0124822.
18. Panjabi R, Comstock GW, Golub JE. Recurrent tuberculosis and its risk factors: adequately treated patients are still at high risk. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2007;11(8):828-37.
19. Crofts JP, Andrews NJ, Barker RD, Delpech V, Abubakar I. Risk factors for recurrent tuberculosis in England and Wales, 1998-2005. *Thorax*. 2010;65(4):310-4. <https://doi.org/10.1136/thx.2009.124677>
20. Jo KW, Yoo JW, Hong Y, Lee JS, Lee SD, Kim WS, et al. Risk factors for 1-year relapse of pulmonary tuberculosis treated with a 6-month daily regimen. *Respir Med*. 2014;108(4):654-9. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2014.01.010>
21. Mallory KF, Churchyard GJ, Kleinschmidt I, De Cock KM, Corbett EL. The impact of HIV infection on recurrence of tuberculosis in South African gold miners. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2000;4(5):455-62.
22. Wallis RS, Peppard T, Hermann D. Month 2 culture status and treatment duration as predictors of recurrence in pulmonary tuberculosis: model validation and update. *PLoS One*. 2015;10(4):e0125403. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0125403>
23. Blomberg B, Fourie B. Fixed-dose combination drugs for tuberculosis application in standardised treatment regimens. *Drugs*. 2003;63(6):535-53. <https://doi.org/10.2165/00003495-200363060-00002>
24. Reed GW, Choi H, Lee YS, Lee M, Kim Y, Park H, et al. Impact of diabetes and smoking on mortality in tuberculosis. *PLoS One*. 2013;8(2):e58044. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0058044>
25. Albanna AS, Smith BM, Cowan D, Menzies D. Fixed-dose combination antituberculosis therapy: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2013;42(3):721-32. <https://doi.org/10.1183/09031936.00180612>
26. Nunn AJ, Cook SV, Burgos M, Rigouts L, Yorke-Edwards V, Anyo G, et al. Results at 30 months of a randomised trial of FDCs and separate drugs for the treatment of tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014;18(10):1252-4. <https://doi.org/10.5588/ijtld.14.0281>
27. Gallardo CR, Rigau Comas D, Valderrama Rodríguez A, Roqué i Figuls M, Parker LA, Caylà J, et al. Fixed-dose combinations of drugs versus single-drug formulations for treating pulmonary tuberculosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(5):CD009913. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd009913.pub2>



Teste do suor e fibrose cística: panorama da realização do teste em centros públicos e privados do estado de São Paulo

Maria Fátima Servidoni^{1,2}, Carla Cristina Souza Gomez¹,
Fernando Augusto Lima Marson^{1,3}, Adyléia Aparecida Dalbo Contrera Toro¹,
Maria Ângela Gonçalves de Oliveira Ribeiro¹, José Dirceu Ribeiro¹,
Antônio Fernando Ribeiro¹; Grupo Colaborativo de Estudos em Fibrose Cística

1. Departamento de Pediatria, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas – Unicamp – Campinas (SP) Brasil.
2. Gastrocentro – Unidade de Endoscopia, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas – Unicamp – Campinas (SP) Brasil.
3. Departamento de Genética Médica, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas – Unicamp – Campinas (SP) Brasil.

Recebido: 18 março 2016.

Aprovado: 6 janeiro 2017.

Trabalho realizado na Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas – Unicamp – Campinas (SP) Brasil.

RESUMO

Objetivo: O teste do suor (TS) mede os níveis de cloro no suor e é considerado o padrão ouro para o diagnóstico da fibrose cística (FC). Contudo, a confiabilidade do TS depende de sua realização por técnicos experientes e segundo diretrizes rígidas. Nosso objetivo foi avaliar como são realizadas a estimulação e coleta do suor e a dosagem de cloro em 14 centros (9 públicos e 5 privados) que realizam TS rotineiramente no estado de São Paulo, que possui a maior frequência de FC do Brasil. **Métodos:** Estudo de coorte transversal utilizando um questionário padronizado aplicado in loco ao pessoal responsável pela realização dos TS. **Resultados:** Não houve uniformidade entre os centros quanto aos procedimentos. A maioria dos centros não era aderente às diretrizes internacionais, especialmente quanto à coleta do suor (amostras insuficientes em 10-50% dos indivíduos testados), disponibilidade de equipamentos de estimulação (limitada em 2 centros), modernidade e certificação dos mesmos (a maioria utilizada há 3-23 anos) e protocolos escritos (ausentes em 12 centros). Avaliou-se o conhecimento sobre diretrizes para TS em apenas 1 centro. **Conclusões:** Nossos resultados mostram que, nos centros participantes, os TS estão muito distantes das diretrizes internacionalmente aceitas. Portanto, há necessidade urgente de padronização dos TS, de treinamento de pessoal qualificado e de aquisição/certificação de equipamentos adequados. Essas são condições essenciais para um diagnóstico confiável de FC, especialmente com a crescente demanda resultante da triagem neonatal em todo o país, e para a avaliação do possível benefício clínico do uso de moduladores.

Descritores: Fibrose cística/diagnóstico; Fibrose cística/prevenção & controle; Suor.

INTRODUÇÃO

As primeiras observações de suor salgado na fibrose cística (FC) levaram ao desenvolvimento do “ainda” teste padrão ouro para o diagnóstico da FC, que consiste na dosagem de cloro (Cl^-) e sódio (Na^+) no suor. Para a maioria dos pacientes com FC, pelo menos aqueles com FC clássica, esse ensaio irá revelar níveis elevados de ambos os eletrólitos, confirmando o diagnóstico de FC por meio desse teste do suor (TS) relativamente simples.

Assim como em muitos outros países,⁽¹⁾ a implementação da triagem neonatal (TN) no Brasil desafiou o paradigma diagnóstico ao levar ao diagnóstico rotineiro de diversas crianças assintomáticas. Em 2001, foi iniciada a TN em alguns estados do Brasil, com cobertura nacional pelo Sistema Único de Saúde em 2014 (Anexo 1; disponível na versão on-line do JBP; http://www.jornaldepneumologia.com.br/detalhe_anexo.asp?id=48). Embora a incidência de FC varie de 1:2.500 a 1:6.000 nascidos vivos na Europa e na América do Norte,⁽²⁾ a incidência estimada no Brasil é de 1:10.000 nascidos vivos.⁽³⁾ Com base nesses dados, estima-se que ocorram 60 novos casos

de FC por ano no estado de São Paulo (SP). A TN para FC causou um aumento na sobrevida desses pacientes, pois possibilitou o diagnóstico precoce da FC e permitiu a adoção de abordagens nutricionais e terapêuticas antes do surgimento das manifestações clínicas e complicações da doença,⁽⁴⁻⁶⁾ sendo economicamente justificável para a iniciativa de saúde pública.⁽⁷⁾ No primeiro mês de vida de um indivíduo, a TN é realizada por meio de duas dosagens de tripsinogênio imunorreativo. Contudo, o acompanhamento dos pacientes com resultados positivos na TN exige a confirmação do diagnóstico de FC. Isso é conseguido por meio de valores ≥ 60 mEq/L no TS em duas amostras diferentes e/ou a identificação de duas mutações no gene *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* (CFTR).⁽⁸⁾

Embora o TS continue sendo o indicador mais sensível da FC, para que seja considerado o “padrão ouro”, ele deve ser realizado segundo a técnica de Gibson & Cooke (GC), também denominada TS por iontoforese quantitativa com pilocarpina.⁽⁹⁾

Endereço para correspondência:

Maria Fátima Servidoni e José Dirceu Ribeiro. Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, Cidade Universitária, CEP 13083-887, Campinas, SP, Brasil.

Tel.: 55 19 3521-8983 ou 55 19 3521-8959. Fax: 55 19 3521-8970. E-mail: mfservidoni@hotmail.com ou jdirceuribeiro@gmail.com

Apoio financeiro: Fernando Augusto Lima Marson recebeu apoio financeiro da Fundação do Estado de São Paulo (FAPESP; Processos n° 2011/12939-4 e n° 2015/12858-5) e do Fundo de Apoio ao Ensino, à Pesquisa e Extensão da Universidade Estadual de Campinas (FAEPEX; Processo n° 0648/2015).

Para que o método de GC seja confiável, ele precisa ser realizado em laboratórios com técnicos experientes e habilidosos, segundo diretrizes rígidas,⁽¹⁰⁾ exigindo que o suor seja estimulado por iontoforese com pilocarpina; o suor é coletado em papel-filtro ou gaze, pesado, eluído e analisado para Na^+ e Cl^- por meio de uma variedade de métodos validados descritos abaixo. A *Cystic Fibrosis Foundation* resumiu suas diretrizes em 23 tópicos para garantir a qualidade apropriada dos TS.^(11,12) Os tópicos baseiam-se no método clássico de GC de estimulação com pilocarpina,⁽⁹⁾ no uso de papel-filtro ou do Macroduct® *Sweat Collection System* (MSCS, sistema de coleta de suor Macroduct®; EliTechGroup, Paris, França) para a coleta do suor e na dosagem de Cl^- por titulação manual ou teste quantitativo coulométrico.^(9,10,12-15) O método qualitativo não é aceito para confirmação do diagnóstico definitivo de FC.^(10,13,16)

De fato, o TS é complexo, e sua acurácia está relacionada à competência e ao comprometimento dos profissionais que realizam suas diversas etapas.^(9,10) Por isso, diversos países organizaram protocolos padronizados para os TS. O primeiro país a publicar uma padronização de consenso e controle externo de qualidade para os TS foram os EUA em 1994, seguidos pelo Reino Unido em 2000.⁽¹⁷⁻²⁰⁾ Desde então, inúmeras diretrizes foram publicadas, com aplicação de regras específicas a serem adotadas durante a realização dos TS e também a exigência de acreditação e acompanhamento periódico dos laboratórios por agências reguladoras oficiais.⁽¹³⁾

Não obstante, mesmo em países onde a padronização dos TS já está bem estabelecida, há detalhes da realização e interpretação dos testes que são frequentemente omitidos ou negligenciados de um centro para o outro.^(12,21) Além do mais, os TS também se tornaram a principal medida de desfecho em ensaios clínicos, isto é, aqueles envolvendo moduladores de CFTR que resgatam a função da proteína mutante disfuncional.^(22,23) Portanto, torna-se cada vez mais relevante que a realização e os procedimentos padrão dos TS sejam revisados na atualidade.

Levando-se em consideração o nível socioeconômico e a miscigenação da população brasileira, a importância dos TS e outros métodos para o diagnóstico da FC é ainda mais relevante.⁽²⁴⁻²⁸⁾ No Brasil, até o momento, não há uma análise crítica e comparativa sobre a realização e interpretação dos TS. Selecionamos o estado de SP por ele ser o mais populoso do Brasil, com aproximadamente 45 milhões de habitantes em 2016 (Anexo 2; disponível na versão on-line do JBP; http://www.jornaldepneumologia.com.br/detalhe_anexo.asp?id=48).⁽²⁹⁾

O objetivo do presente estudo foi avaliar como os TS são realizados e interpretados nos centros que aceitaram participar do estudo e que realizam esses testes rotineiramente em diversas cidades do estado de SP, comparando sua rotina àquelas especificadas em diretrizes internacionais. Ao todo, esses centros realizam aproximadamente 4.500 testes por ano.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo observacional descritivo de coorte transversal. Um total de 18 centros que realizam rotineiramente os TS no estado de SP foi convidado a participar do estudo em 2013. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Campinas (Protocolo nº 86624/2012) e foi realizado de acordo com a Declaração de Helsinki. Todos os participantes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido.

Foi desenvolvido um questionário constituído por 54 questões que incluíam todas as etapas da realização dos TS: estimulação do suor, coleta do suor e dosagem de Cl^- .^(12,13) (Anexo 3; disponível na versão on-line do JBP; http://www.jornaldepneumologia.com.br/detalhe_anexo.asp?id=48). O questionário foi entregue ao pessoal responsável pela realização dos TS em todos os centros incluídos no estudo. Em nosso estudo, dois pesquisadores realizaram as entrevistas simultaneamente. Os dados foram compilados em planilhas Excel, e os resultados foram apresentados em tabelas e figuras.

RESULTADOS

Identificou-se um total de 18 centros que realizam TS como parte de sua rotina (9 privados e 9 públicos). Dos 18 centros, 14 aceitaram participar do estudo, sendo 5 (35,7%) instituições privadas e 9 (64,3%) centros públicos de saúde (Figura 1). No momento da visita, 4 dos centros não estavam realizando TS por falta de insumos. Os 14 centros incluídos no estudo realizam aproximadamente 4.500 TS/ano, sendo que 4.000 desses testes são realizados em centros públicos. O número de TS/ano por centro é apresentado na Figura 2. Entre os 14 centros, o tempo de experiência na realização de TS variou de 1 a > 20 anos (Anexo 4; disponível na versão on-line do JBP; http://www.jornaldepneumologia.com.br/detalhe_anexo.asp?id=48).

Entrevistamos os profissionais envolvidos na realização dos três estágios dos TS nos centros participantes. Quanto à ocupação, um era médico, sete eram biomédicos, dois eram biólogos, quatro eram enfermeiros, e sete eram técnicos de enfermagem. Entre os 14 centros, 11 profissionais foram treinados por colegas do mesmo centro (treinamento interno), 2 foram treinados em outro centro (treinamento externo), e 1 recebeu treinamento tanto interno quanto externo. Apenas 1 dos centros conhecia as diretrizes para TS e possuía uma versão impressa do manual de procedimentos operacionais padrão.

Entre os 14 centros, 2 não possuíam equipamentos para estimulação do suor. Alguns centros utilizavam mais de um dispositivo, sendo os equipamentos utilizados nove MSCS; um CF-Indicator® (Polychrome Medical Inc., Brooklyn Center, MN, EUA); cinco Iontokit® (Advanced Instruments Inc., Norwood, MA, EUA); e um produzido pela Qualiterm (Qualiterm, São Paulo, Brasil). Os cinco dispositivos conectados à rede elétrica eram



Figura 1. Centros de referência em fibrose cística do estado de São Paulo participantes do estudo, de acordo com as cidades onde estão localizados.

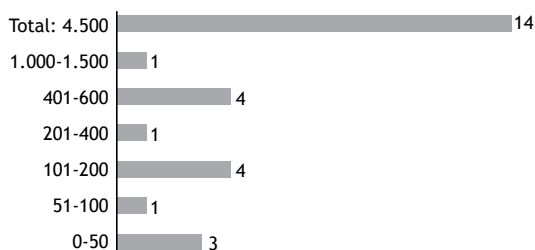


Figura 2. Número de testes de suor realizados por ano, por centro. De 0 a 50 testes: dois centros privados e um público; de 51 a 100 testes: um centro privado; de 101 a 200 testes: três centros públicos e um privado; de 201 a 400 testes: um centro privado; e de 401 a 1.500 testes: cinco centros públicos. Total = 4.500 testes/ano nos 14 centros.

os seguintes: três Iontokit® (Advanced Instruments Inc.), um Iontoplus® (NAIMCO Inc., Chattanooga, TN, EUA); e um aparato artesanal. Esses dispositivos eram mais velhos, com tempo médio de uso de 15 anos (Figura 3).

Ao todo, havia 21 equipamentos de estimulação em 12 dos centros. Nenhum dos equipamentos tinha registro oficial para o diagnóstico clínico de FC no país. Entre esses, havia 8 MSCS, dos quais 7 não estavam em operação por falta de peças sobressalentes ou insumos ou porque quebraram menos de um ano atrás. Entre os 12 centros que realizavam a estimulação do suor, 8 utilizavam o antebraço/braço para a colocação dos eletrodos, enquanto os outros 4 utilizavam outros locais (Figura 4A). A estimulação do suor era conseguida por meio de uma ou mais das seguintes técnicas: uso de cobertor, em 6 centros; uso de casaco, em 6; corrida ou caminhada ao ar livre, em 4; oclusão da pele com filme plástico, em 2; uso de curativo, em 1; e uso de parafilme, em 1. O suor era coletado do paciente com

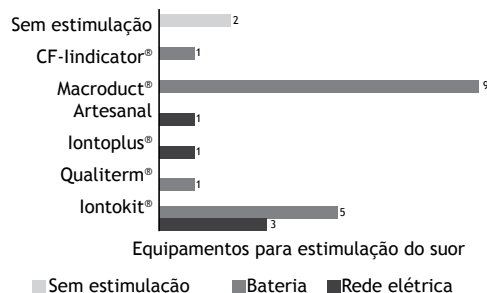


Figura 3. Equipamentos de estimulação do suor utilizados nos centros segundo a fonte de energia utilizada. Nenhum foi licenciado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária. CF-Indicator® (Polychrome Medical Inc., Brooklyn Center, MN, EUA); sistema de coleta de suor Macroduct® (EliTechGroup, Paris, França); Iontoplus® (NAIMCO Inc., Chattanooga, TN, EUA); Qualiterm (Qualiterm, São Paulo, Brasil); e Iontokit® (Advanced Instruments Inc., Norwood, MA, EUA).

o auxílio de uma colher descartável e colocado em um tubo estéril para a dosagem de Cl⁻ em 1 centro. Em 2 centros privados, o suor era induzido sem estimulação por dispositivos de iontoforese (Anexo 5; disponível na versão on-line do JBP; http://www.jornaldepneumologia.com.br/detalhe_anexo.asp?id=48).

O tempo de estimulação elétrica para a indução do suor variou de 3 a 10 min (Figura 4B). O tipo de corrente utilizado era conhecido em apenas 3 dos 14 centros (corrente direta) e desconhecido em 9, dos quais 5 também não informaram a intensidade de corrente utilizada. A intensidade de corrente era conhecida em 5 centros (Figura 4C). Em 4 centros (28,6%), foi relatado que o procedimento de estimulação elétrica havia causado queimadura de pele em alguns pacientes; porém, 5 centros (35,7%) relataram que isso nunca havia acontecido com nenhum de seus pacientes,

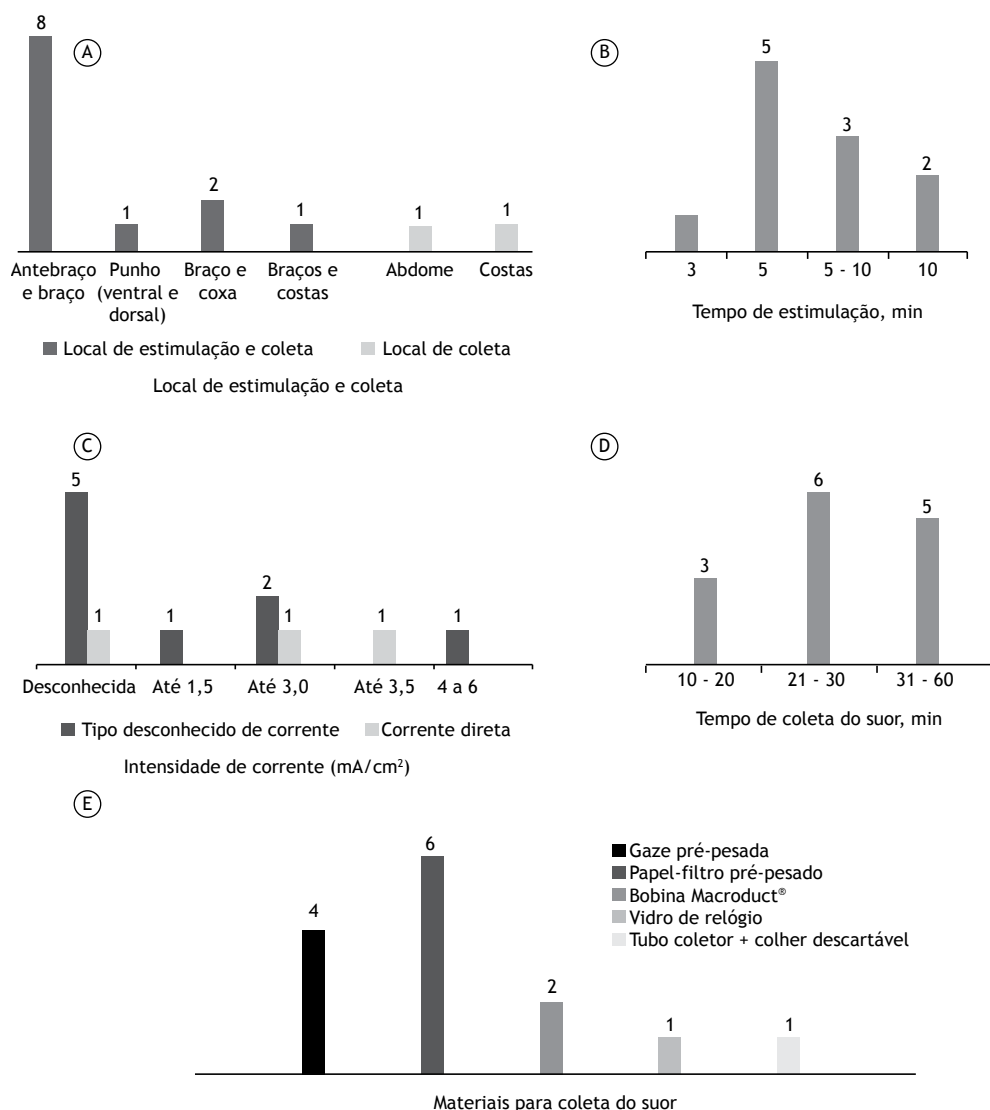


Figura 4. Em A, local de estimulação e coleta do suor nos 12 centros participantes que realizavam a estimulação do suor. Em B, tempo de estimulação para induzir o suor por centro. Em C, informações disponíveis sobre o tipo e a intensidade de corrente aplicada para a estimulação do suor por centro. Em D, duração da coleta por centro. Em E, materiais empregados para a coleta do suor por centro.

enquanto 3 centros (21,4%) não puderam relatar essa informação, pois os entrevistados estavam trabalhando há pouco tempo nesses centros. Finalmente, 2 centros (14,3%) não utilizavam estimulação elétrica.

O tempo de coleta do suor variou de 10 a 60 min (Figura 4D). Os materiais empregados para a coleta do suor nos 14 centros são descritos na Figura 4E. Cabe ressaltar que 2 centros estavam utilizando materiais/técnicas incomuns: um vidro de relógio era colocado sobre o local da estimulação com pilocarpina e então fixado com fita, e as gotículas de suor eram coletadas utilizando uma pipeta estéril ou uma colher descartável e colocadas em um tubo estéril em 1 dos centros, enquanto o outro centro não tinha balanças de precisão apropriadas para a pesagem do material coletado. Além disso, 2 centros realizavam a estimulação do suor sem

utilizar nenhum tipo de equipamento e, portanto, foram desconsiderados quanto a essa questão.

A dosagem de Cl^- era realizada por meio da técnica de titulação manual e do teste quantitativo coulométrico (cloridrômetro), em 6 centros cada. Entre estes últimos, 1 centro não estava em operação. A necessidade de repetição do TS deveu-se a suor insuficiente ou a causas desconhecidas em 10 e em 4 centros, respectivamente. A taxa de repetição dos TS foi de 5%, em 1 centro; de 10-20%, em 7; de 30%, em 1; e > 50%, em 1.

O número de pessoas que coletavam o suor e realizavam os TS está resumido na Figura 5A. O mesmo profissional era responsável pela coleta e realização do TS em 6 centros. A quantidade mínima aceitável de suor para a realização de um teste do suor confiável variou

consideravelmente entre os centros e está resumida na Figura 5B. Em 11 centros que utilizavam papel-filtro ou gaze para a coleta do suor, a quantidade de suor variou consideravelmente de 50 a 100 mg, e 1 centro não tinha conhecimento do valor aceitável (Figura 5B). Quanto aos 3 centros que utilizavam o MSCS, o volume aceitável de suor era de 15 µl, 20 µl e sem padrão. O centro que utilizava o vidro de relógio relatou que o volume mínimo necessário era de 20 µl. A maioria dos profissionais dos centros desconhecia o número correto de testes com resultados positivos ($Cl^- \geq 60$ mEq/l) para

o diagnóstico definitivo de FC (Figura 5C). A Figura 6 mostra o quão aderente às diretrizes da *Cystic Fibrosis Foundation*⁽¹³⁾ era cada um dos 14 centros.

DISCUSSÃO

No Brasil, a diversidade de expressão da doença é condicionada pela miscigenação, que aumenta muito a diversidade genética expressa em uma variabilidade de mutações no gene *CFTR* em nossa população, tornando assim o diagnóstico genético difícil e dispendioso. O acompanhamento de pacientes com FC no Brasil é realizado em centros de referência, a maioria dos quais é público e vinculado ao Sistema Único de Saúde com apoio financeiro público e geralmente associada a universidades. O estado de SP possui a segunda renda per capita do país e o maior número de centros de referência em FC ($n = 7$), todos os quais são centros públicos de saúde (Anexo 6; disponível na versão on-line do JBP; http://www.jornaldepneumologia.com.br/detalhe_anexo.asp?id=48).

O presente estudo sobre a realização do TS em 14 centros, que, ao todo, realizam 4.500 testes/ano, revelou que não há uniformidade nos procedimentos do TS e que há sérias dificuldades em sua realização e condições significativamente inadequadas, que o deixam muito distante das diretrizes internacionalmente aceitas.

Estudos semelhantes, no entanto, já haviam sido realizados sobre a qualidade dos TS em diversos centros em vários outros países, também apresentando diversidade significativa e resultados inconsistentes.^(12,30,31) A confirmação diagnóstica da FC possibilita que os centros de saúde proporcionem melhores cuidados e acompanhamento, o que se traduz em maior expectativa de vida para os pacientes.⁽⁹⁾ Isso também foi encontrado em nosso centro de referência.⁽³²⁾ A padronização dos TS é fundamental para um diagnóstico confiável de FC.

Em particular, o presente estudo mostrou que não há uniformidade na realização do TS em seus três estágios (estimulação, coleta e quantificação) nos centros participantes. As principais questões e possíveis alternativas para as três etapas podem ser resumidas da seguinte forma:

- (i) Estimulação: o desconhecimento da existência de equipamentos adequados para estimulação do suor e do uso dos mesmos estava presente em aproximadamente 30% dos centros participantes. Métodos alternativos de estimulação, não aderentes às diretrizes internacionais (e.g., exposição ao sol com um cobertor, exposição ao sol dentro de um carro, uso de equipamentos de indução do suor não certificados e falta de conhecimento de técnicas de estimulação), eram praticados em 4 dos centros e podem até prejudicar a saúde dos pacientes (e.g., queimadura de pele, desidratação ou até morte). Além disso, esses 4 centros também coletavam amostras de suor inadequadas para dosagem de Cl^- . Cada centro deve contar com a técnica de estimulação por iontoforese com pilocarpina, utilizar equipamentos certificados de estimulação e submeter os mesmos a manutenção

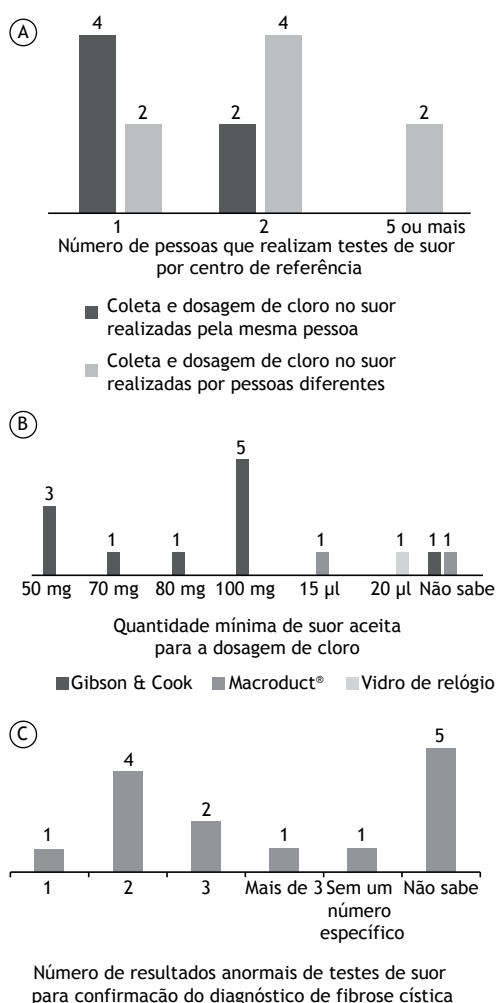


Figura 5. Em A, número de pessoas que realizam testes de suor (coleta e dosagem de cloro) por centro. Em seis centros, o pessoal é responsável pela coleta do suor e pela dosagem de cloro no mesmo. Em oito centros, o pessoal que coleta o suor não é o mesmo que faz a dosagem de cloro. Nesses centros, a equipe do laboratório é responsável pela dosagem de cloro. Em B, conhecimento dos profissionais envolvidos na realização dos testes de suor sobre a quantidade mínima aceitável de suor para a dosagem de cloro, por método de coleta, por centro. Em C, conhecimento dos profissionais envolvidos na realização dos testes de suor sobre o número necessário de resultados anormais dos testes para a confirmação do diagnóstico de fibrose cística, por centro.

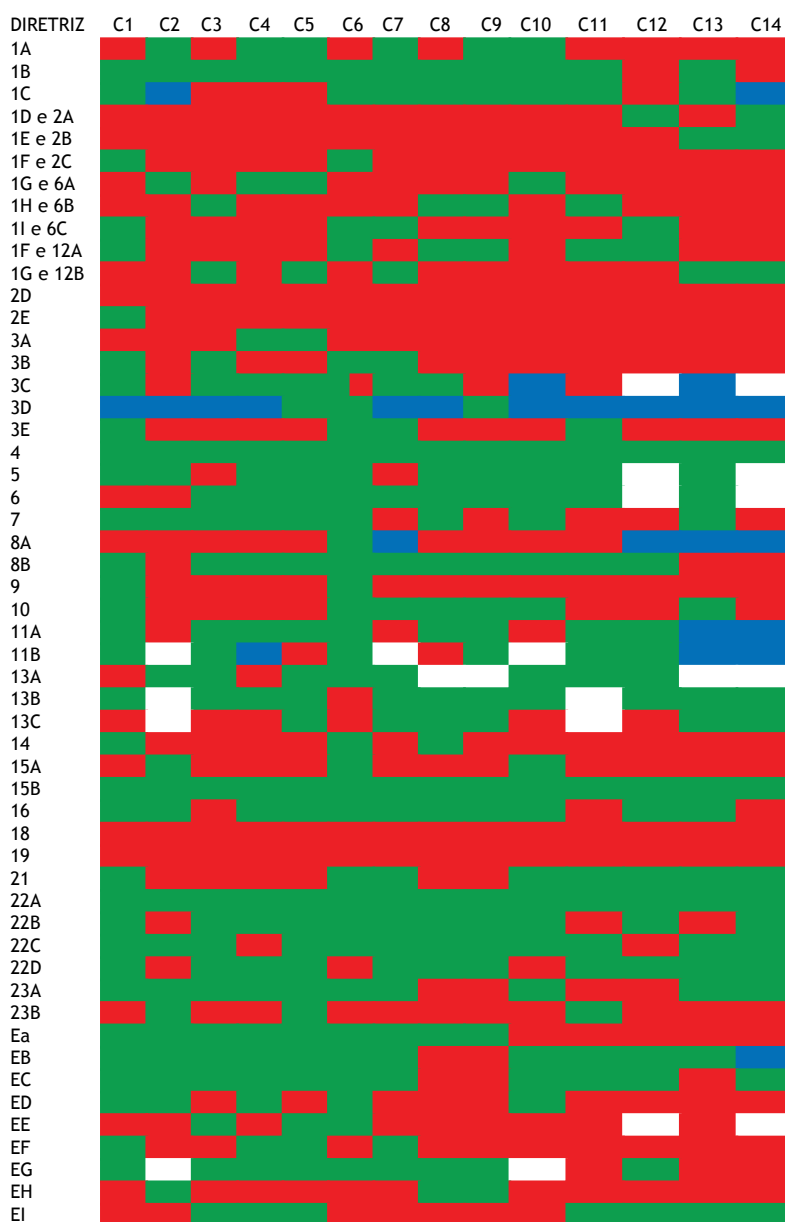


Figura 6. Adesão às diretrizes de LeGrays et al.⁽¹³⁾ para testes de suor, por centro. 1A: Bobinas Macroduct® disponíveis; 1B: Estimulação do suor por iontoforese com pilocarpina; 1C: Avaliação da quantidade coletada em peso (mg) ou volume (µl); 1D e 2A: sem estimulação do suor; 1E e 2B: método inadequado de coleta (métodos alternativos); 1F e 2C: uso de método auxiliar para aumentar o volume de suor; 1G e 6: coleta do suor em bobinas Macroduct®; 1H e 6B: coleta do suor em papel-filtro; 1I e 6C: coleta do suor em gaze; 1F e 12A: dosagem de cloro por titulação manual pelo método com nitrato de mercúrio de Schales e Schales; 1G e 12B: dosagem de cloro por titulação coulométrica, utilizando-se um cloridrômetro; 2D: seguindo as diretrizes do Comitê Nacional Americano para Padrões de Laboratórios Clínicos⁽¹⁷⁾; 2E: laboratório deve ter acesso a uma cópia das diretrizes⁽¹⁷⁾ (cópia em papel ou arquivo eletrônico); 3A: equipamento de iontoforese deve ser alimentado por bateria e inspecionado regularmente; 3B: equipamento de iontoforese alimentado pela rede elétrica; 3C: iontoforese realizada com cabo-eletrôdo; 3D: conhecimento da corrente aplicada; 3E: inspeção para controle da corrente e vazamentos deve ser realizada periodicamente pela engenharia biomédica de acordo com as recomendações do fabricante; 4: a idade mínima para o teste é de 48 horas de vida; 5: braços ou pernas foram utilizados como locais de coleta, e a corrente da iontoforese não deve cruzar o coração; 6: iontoforese deve ser realizada utilizando pilocarpina durante 5 min; 7: tempo de coleta do suor de não mais de 30 min; 8A: a incidência de amostras insuficientes foi investigada e resolvida se excedesse 5% para pacientes com mais de três meses de idade; 8B: foram adotados critérios de exclusão; 9: coleta e análise foram realizadas em duplicata; 10A: amostras insuficientes não foram analisadas e não foram combinadas para análise; 11A: procedimentos de coleta e de análise foram desenvolvidos para minimizar evaporação ou contaminação; 11B: suor coletado em gaze, uma vez repesado, foi armazenado com ou sem diluentes em recipiente hermeticamente fechado por até 3 dias à temperatura de refrigerador; 13A: realização e avaliação do controle de qualidade em cada análise do suor para determinação do controle de qualidade; 13B: foi utilizada uma

amostra controle com cada paciente; 13C: foram utilizados um controle positivo e um negativo (ou mais) com cada paciente; 14: testes de suor são incluídos na avaliação global da melhora contínua da qualidade no laboratório; 15A: reagentes foram devidamente rotulados; 15B: amostras de suor foram devidamente rotuladas para a identificação dos pacientes durante todo o processo de coleta e análise do suor; 16: foram utilizados valores de referência adequados para cloro no suor; 18: laboratórios documentam desempenho bem sucedido no ensaio de proficiência para análise de testes de suor da Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 19: o diretor do centro revisa todos os resultados dos testes de suor utilizando procedimentos compatíveis com as regulamentações da Lei de Portabilidade e Responsabilidade de Seguros de Saúde de 1996; e 21: todos os testes positivos foram confirmados por repetição do teste do cloro no suor. Vermelho: não aderente às diretrizes; verde: aderente às diretrizes; branco: não avaliado; e azul: sem informação.

e calibração regulares pelo fabricante ou por uma empresa qualificada a fim de garantir a segurança do procedimento. Cada centro também deve proporcionar (ou buscar em outro lugar) treinamento adequado dos profissionais responsáveis pelo manuseio dos equipamentos.

- (ii) Coleta: a maioria dos centros participantes utilizava métodos para coleta do suor que estavam de acordo com as recomendações estabelecidas (uso de papel-filtro, gaze ou MSCS). No entanto, 2 centros utilizavam métodos de coleta alternativos e não recomendados (uso de uma colher ou um vidro de relógio), que afetam a confiabilidade do TS. Embora o MSCS seja descrito como um método adequado para a coleta do suor pelo Departamento de Saúde dos EUA desde 2003, o mesmo não estava registrado no Brasil durante o período estudado.⁽¹³⁾ Em setembro de 2014, o uso do MSCS foi devidamente licenciado, bem como o do cloridrômetro digital, o que possibilitou a manutenção periódica adequada dos equipamentos e a aquisição ininterrupta de insumos. Esse fato possivelmente mudará o cenário atual: 7 centros não estavam utilizando o MSCS por falta de peças sobressalentes/insumos, dificuldades na manutenção dos equipamentos ou falta de profissionais treinados capazes de utilizar o sistema (como realizar a indução do suor, a coleta do suor e a dosagem de Cl^-). Outro fator a ser considerado é o alto custo dos insumos, que são importados, em comparação ao método tradicional de estimulação e coleta para o método de GC, que utiliza pilocarpina e papel-filtro ou gaze para a coleta do suor.

- (iii) Quantificação: A dosagem de Cl^- deve ser quantitativa e realizada por coulometria, fotometria de chama ou titulação manual. Independentemente do procedimento, não houve problemas quanto a essa questão nos centros participantes, exceto pelo fato de que a condutividade, que não é um procedimento confiável, foi utilizada para o diagnóstico da FC em 2 centros. Em outro centro, a condutividade foi utilizada apenas para triagem, o que é uma abordagem apropriada e correta.

A FC é uma doença progressiva, que exige que os pacientes sejam atendidos em centros de referência para que recebam os melhores cuidados de saúde e tratamento adequado. Um diagnóstico seguro e confiável é o primeiro passo, e é fundamental para a orientação dos pacientes e suas famílias pela equipe médica.

O presente estudo mostra a real situação dos TS no estado de SP, a qual pode ser representativa da situação geral para TS no Brasil. Ao todo, nossos resultados mostram que, nos centros participantes, os TS estão

muito distantes das diretrizes internacionalmente aceitas. Há necessidade urgente de equipamentos domésticos ou importados para estimulação do suor e para dosagem de Cl^- no suor de acordo com as diretrizes internacionais. A manutenção deve ser adequada, e peças sobressalentes e insumos devem estar sempre disponíveis para que os resultados obtidos sejam confiáveis e apropriados.

A partir desse momento único, quando comemoramos a introdução da TN para FC em todos os estados do Brasil, devemos estar preparados para superar os desafios à nossa frente. Esses desafios só podem ser superados se forem primeiramente identificados e enfrentados de forma objetiva pelas equipes de FC. Além disso, precisamos trabalhar juntos para mudar a realidade atual; acreditamos que só poderemos construir uma nova realidade se primeiramente nos conscientizarmos das limitações e dificuldades inerentes a cada centro individual.

O presente estudo serve como um alerta sobre a necessidade de padronização dos TS no Brasil por meio da construção e adoção de diretrizes para o diagnóstico da FC. A questão tem estado na agenda de discussões do Grupo Brasileiro de Estudos em Fibrose Cística.

Os diretores dos centros de referência em FC devem revisar cada etapa atual da realização dos TS, trabalhando bem de perto com o pessoal de laboratório, o que sem dúvida melhorará a qualidade dos resultados de forma a proporcionar um diagnóstico confiável de FC e minimizar o possível viés dos TS. Os profissionais que realizam os TS devem conhecer as especificidades da doença e reconhecer o importante papel de um TS corretamente realizado para a confirmação ou exclusão do diagnóstico de FC. Tal treinamento deve ser proporcionado pelos centros de referência a seus profissionais, fomentando a participação dos mesmos em treinamentos internos ou externos, eventos científicos e outros fóruns de discussão. A proximidade entre os diferentes profissionais que trabalham na área da FC, bem como a troca de informações entre os diferentes centros de referência, permitirá aumentar o conhecimento sobre os TS e, portanto, melhorar os procedimentos neles envolvidos para um diagnóstico mais confiável de FC.

Em conclusão, nos vários centros participantes do estado de SP, não encontramos uniformidade nas etapas executadas na realização dos TS e encontramos grande afastamento das diretrizes internacionalmente aceitas para TS. As principais condições inadequadas incluíram a produção insuficiente de suor, a falta de equipamentos de estimulação ou de equipamentos de química clínica, a ausência de protocolos escritos

e o uso de equipamentos de medição não certificados e obsoletos. Embora saibamos que há diversas dificuldades e barreiras a serem superadas, precisamos nos movimentar no sentido de atender os 23 tópicos das diretrizes da *Cystic Fibrosis Foundation*⁽¹³⁾ para que os TS sejam realizados adequadamente para esse fim. Há necessidade urgente de padronização dos TS, de treinamento de pessoal qualificado, de equipamentos adequados e de certificação. Essas são condições essenciais para um diagnóstico confiável de FC, especialmente com a crescente demanda resultante

da TN em todo o país, e para a avaliação do possível benefício clínico com o uso de moduladores de CFTR.

AGRADECIMENTOS

Grupo Colaborativo de Estudos em Fibrose Cística: Francisco Ubaldo Vieira Junior, Margarida Duarte Amaral, Neiva Damaceno, Joaquim Carlos Rodrigues, Giesela Fleischer Ferrari, Vera Lucia Sdepanian, João Batista Salomão Junior, Sônia Mayumi Chiba, Sônia Letícia Silva Lorena e Maria Inêz Machado Fernandes.

REFERÊNCIAS

- Levy H, Farrell PM. New challenges in the diagnosis and management of cystic fibrosis. *J Pediatr*. 2015;166(6):1337-41. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.03.042>
- Cystic Fibrosis Data Network [homepage on the Internet]. Belconnen, Australia: Geoff Sims Consulting Pty Ltd.; c2013 [cited 2016 Feb 2]. Cystic fibrosis data. Available: <http://www.cysticfibrosisdata.org/Home.htm>
- Raskin S, Pereira-Ferrari L, Reis FC, Abreu F, Marostica P, Rozov T, et al. Incidence of cystic fibrosis in five different states of Brazil as determined by screening of p.F508del, mutation at the CFTR gene in newborns and patients. *J Cyst Fibros*. 2008;7(1):15-22. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2007.03.006>
- Camargos P, Gomes DL, Alvim CG, Gomes FS, Cajazeiro JM. From lip to lab: salty tasting skin is the main clue that raises clinical suspicion of cystic fibrosis in young infants. *Acta Paediatr*. 2015;104(5):e210-5. <https://doi.org/10.1111/apa.12958>
- Dijk FN, Fitzgerald DA. The impact of newborn screening and earlier intervention on the clinical course of cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev*. 2012;13(4):220-5. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2012.05.003>
- Vernooij-van Langen AM, Gerzon FL, Loeber JG, Dompeling E, Dankert-Roelse JE. Differences in clinical condition and genotype at time of diagnosis of cystic fibrosis by newborn screening or by symptoms. *Mol Genet Metab*. 2014;113(1-2):100-4. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2014.07.012>
- van der Ploeg CP, van den Akker-van Marle ME, Vernooij-van Langen AM, Elvers LH, Gille JJ, Verkerk PH, et al. Cost-effectiveness of newborn screening for cystic fibrosis determined with real-life data. *J Cyst Fibros*. 2015;14(2):194-202. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2014.08.007>
- Smyth AR, Bell SC, Bojcin S, Bryon M, Duff A, Flume P, et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. *J Cyst Fibros*. 2014;13 Suppl 1:S23-42. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2014.03.010>
- Gibson LE, Cooke RE. A test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas utilizing pilocarpine by iontophoresis. *Pediatrics*. 1959;23(3):545-9.
- Collie JT, Massie RJ, Jones OA, LeGrys VA, Greaves RF. Sixty-five years since the New York heat wave: advances in sweat testing for cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2014;49(2):106-17. <https://doi.org/10.1002/ppul.22945>
- Cystic Fibrosis Foundation [homepage on the Internet]. Bethesda: the Foundation; [cited 2016 Feb 2]. Available: <https://www.cff.org/>
- Cirilli N, Padoan R, Raia V; ICFS Sweat Test Working Group. Audit of sweat testing: a first report from Italian Cystic Fibrosis Centres. *J Cyst Fibros*. 2008;7(5):415-22. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2008.03.005>
- LeGrys VA, Yankaskas JR, Quittell LM, Marshall BC, Mogayzel PJ Jr; Cystic Fibrosis Foundation. Diagnostic sweat testing: the Cystic Fibrosis Foundation guidelines. *J Pediatr*. 2007;151(1):85-9. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2007.03.002>
- Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB, Accurso FJ, Castellani C, Cutting GR, et al. Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report. *J Pediatr*. 2008;153(2):S4-S14. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2008.05.005>
- Castellani C, Southern KW, Brownlee K, Dankert Roelse J, Duff A, Farrell M, et al. European best practice guidelines for cystic fibrosis neonatal screening. *J Cyst Fibros*. 2009;8(3):153-73. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2009.01.004>
- Lezana JL, Vargas MH, Karam-Bechara J, Aldana RS, Furuya ME. Sweat conductivity and chloride titration for cystic fibrosis diagnosis in 3834 subjects. *J Cyst Fibros*. 2003;2(1):1-7. [https://doi.org/10.1016/S1569-1993\(02\)00146-7](https://doi.org/10.1016/S1569-1993(02)00146-7)
- US National Committee for Clinical Laboratory Standards. Sweat testing: sample collection and quantitative analysis; approved guideline. 2nd ed. Wayne (PA): US National Committee for Clinical Laboratory Standards; 2000 Jun. Document No: C34-A2.
- US National Committee for Clinical Laboratory Standards. Sweat testing: sample collection and quantitative analysis; approved guideline. 3rd ed. Wayne (PA): US National Committee for Clinical Laboratory Standards; 2009 Dec. Document No: C34-A3.
- LeGrys VA. Sweat analysis proficiency testing for cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2000;30(6):476-80. [https://doi.org/10.1002/1099-0496\(200012\)30:6<476::AID-PPUL7>3.0.CO;2-O](https://doi.org/10.1002/1099-0496(200012)30:6<476::AID-PPUL7>3.0.CO;2-O)
- LeGrys VA. Assessment of sweat-testing practices for the diagnosis of cystic fibrosis. *Arch Pathol Lab Med*. 2001;125(11):1420-4.
- Baumer JH. Evidence based guidelines for the performance of the sweat test for the investigation of cystic fibrosis in the UK. *Arch Dis Child*. 2003;88(12):1126-7. <https://doi.org/10.1136/adc.88.12.1126>
- Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG, Tullis E, Bell SC, Dřevínek P, et al. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. *N Engl J Med*. 2011;365(18):1663-72. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1105185>
- Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW, Marigowda G, Huang X, Cipolli M, et al. Lumacaftor-vacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del CFTR. *N Engl J Med*. 2015;373(3):220-31. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1409547>
- Quinton P, Molyneux L, Ip W, Dupuis A, Avolio J, Tullis E, et al. β -adrenergic sweat secretion as a diagnostic test for cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(8):732-9. <https://doi.org/10.1164/rccm.201205-0922OC>
- Gonska T, Ip W, Turner D, Han WS, Rose J, Durie P, et al. Sweat gland bioelectrics differ in cystic fibrosis: a new concept for potential diagnosis and assessment of CFTR function in cystic fibrosis. *Thorax*. 2009;64(11):932-8. <https://doi.org/10.1136/thx.2009.115295>
- Sousa M, Servidoni MF, Vinagre A, Ramalho AS, Bonadia LC, Felício V, et al. Measurements of CFTR-mediated Cl⁻ secretion in human rectal biopsies constitute a robust biomarker for Cystic Fibrosis diagnosis and prognosis. *PLoS One*. 2012;7(10):e47708. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0047708>
- Gonçalves AC, Marson FA, Mendonça RM, Ribeiro JD, Ribeiro AF, Paschoal IA, et al. Saliva as a potential tool for cystic fibrosis diagnosis. *Diagn Pathol*. 2013;8:46. <https://doi.org/10.1186/1746-1596-8-46>
- Ng RT, Marson FA, Ribeiro JD, Ribeiro AF, Bertuzzo CS, Ribeiro MA, et al. Nasal potential difference in cystic fibrosis considering severe CFTR mutations. *Dis Markers*. 2015;2015:306825
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística [homepage on the Internet]. São Paulo: IBGE; c2016 [cited 2016 Feb 2]. Estados@-São Paulo: Botucatu. [about 3 screens]. Available from: <http://www.ibge.gov.br/estadosat/perfil.php?sigla=sp>
- Kirk JM. Inconsistencies in sweat testing in UK laboratories. *Arch Dis Child*. 2000;82(5):425-7. <https://doi.org/10.1136/adc.82.5.425>
- Mackay R, George P, Kirk J. Sweat testing for cystic fibrosis: A review of New Zealand laboratories. *J Paediatr Child Health*. 2006;42(4):160-4. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1754.2006.00822.x>
- Marson FA, Hortencio TD, Aguiar KC, Ribeiro JD; CYFIUC Group. Demographic, clinical, and laboratory parameters of cystic fibrosis during the last two decades: a comparative analysis. *BMC Pulm Med*. 2015;15:3. <https://doi.org/10.1186/1471-2466-15-3>



Ressecções pulmonares anatômicas por cirurgia torácica videoassistida: experiência de 117 casos em um centro de referência no Brasil

Stephan Adamour Soder¹, Frederico Barth¹, Fabiola Adelia Perin¹,
José Carlos Felicetti^{1,2}, José de Jesus Peixoto Camargo^{1,2},
Spencer Marcantônio Camargo¹

1. Serviço de Cirurgia Torácica, Pavilhão Pereira Filho, Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.
2. Disciplina de Cirurgia Torácica, Universidade de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.

Submetido: 26 janeiro 2016.

Aprovado: 31 outubro 2016.

Trabalho realizado no Serviço de Cirurgia Torácica, Pavilhão Pereira Filho, Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.

RESUMO

Objetivo: Relatar a experiência com cirurgia torácica videoassistida (CTVA) para ressecções pulmonares anatômicas em um centro nacional de referência de cirurgia torácica no Brasil.

Métodos: Foram incluídos todos os pacientes tratados com ressecções pulmonares anatômicas por CTVA entre 2010 e 2015 e analisados dados clínicos e patológicos, assim como complicações pós-operatórias. **Resultados:** Foram realizadas 117 ressecções pulmonares por CTVA, sendo 98 lobectomias e 19 segmentectomias anatômicas. A média de idade foi de 63,6 anos (variação, 15-86 anos), sendo a maioria mulheres (n = 69; 59%). A média de tempo de permanência com dreno foi de 2,47 dias e a de estada em UTI foi de 1,88 dias. A média de tempo de internação foi de 4,48 dias. Sangramento ≥ 400 ml ocorreu em 15 pacientes. Houve conversão para toracotomia em 4 pacientes. **Conclusões:** Nossos resultados vão ao encontro de publicações em grandes séries internacionais, corroborando que a CTVA é uma importante via de execução de ressecções pulmonares e que pode ser realizada com segurança quando há treinamento adequado, devendo ser mais utilizada no Brasil para o tratamento das doenças pulmonares.

Descritores: Neoplasias pulmonares/terapia; Neoplasias pulmonares/complicações; Cirurgia torácica videoassistida.

INTRODUÇÃO

O câncer de pulmão é a principal causa de morte por câncer no Brasil e no mundo.^(1,2) No Brasil, para o ano de 2014, estimavam-se 16.400 casos novos de câncer de pulmão entre homens e 10.930 entre mulheres. Tais valores correspondem a um risco estimado de 16,79 casos novos a cada 100 mil homens e de 10,75 a cada 100 mil mulheres. A última estimativa mundial apontou uma incidência de 1,82 milhão de casos novos de câncer de pulmão no ano de 2012, sendo 1,24 milhão em homens e 583 mil em mulheres.⁽¹⁾ O tratamento cirúrgico é o padrão ouro para as neoplasias em estágios iniciais. Primeiramente descrita no início da década de 90, a lobectomia por cirurgia torácica videoassistida (CTVA) tem sido cada vez mais adotada na prática diária no tratamento do câncer de pulmão. Dados da *Society of Thoracic Surgeons* demonstram que 44,7% das ressecções pulmonares foram realizadas em 2010 por CTVA.⁽³⁾

Além das neoplasias malignas, outras doenças pulmonares podem demandar tratamento cirúrgico, entre elas as de etiologia neoplásica benigna, inflamatória e infecciosa, que também podem ser tratadas com ressecção por CTVA. Os potenciais benefícios documentados da ressecção pulmonar por CTVA são a realização de incisões menores, menor intensidade da dor, menor índice de complicações ventilatórias, menor impacto sobre o sistema imunológico, menor liberação de mediadores inflamatórios e menor período de internação, dentre outros.⁽³⁻⁶⁾

A CTVA deve seguir os mesmos princípios da cirurgia convencional com ressecção pulmonar anatômica e linfadenectomia mediastinal. Em relação aos critérios oncológicos, a cirurgia videoassistida apresenta bons resultados e diversos trabalhos têm demonstrado que o número de linfonodos ressecados com essa técnica é similar ao com a cirurgia convencional⁽⁷⁻⁹⁾ e sem prejuízo no resultado oncológico desses pacientes.⁽¹⁰⁻¹²⁾ Ao se verificar a sobrevida dos pacientes submetidos à lobectomia por CTVA, observa-se, também, que os resultados são semelhantes quando comparados àqueles submetidos à lobectomia convencional, com sobrevida livre de doença em 5 anos chegando a 88% nos pacientes em estágio IA.⁽¹⁰⁾

Embora seja uma técnica já bem estabelecida mundialmente, a CTVA ainda não faz parte da rotina de muitos centros de cirurgia torácica no Brasil. A baixa disponibilidade de materiais e de equipamentos indispensáveis para a realização desses procedimentos, tanto no sistema privado quanto no público, tem retardado a introdução e consolidação dessa técnica em muitos serviços no país.

MÉTODOS

Seleção dos pacientes e análise estatística

O presente estudo pretendeu avaliar o perfil clínico e epidemiológico de pacientes submetidos a ressecções

Endereço para correspondência:

Stephan Adamour Soder. Rua Professor Annes Dias, 295, Pavilhão Pereira Filho, térreo, CEP 90020-090, Porto Alegre, RS, Brasil.
Tel.: 55 51 9959-8259. E-mail: stephansoder99@gmail.com
Apoio financeiro: Nenhum.

pulmonares anatômicas por CTVA no Serviço de Cirurgia Torácica do Pavilhão Pereira Filho da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, localizado em Porto Alegre (RS). Foram analisados todos os pacientes submetidos a ressecções pulmonares anatômicas por CTVA desde 2010, quando o primeiro procedimento foi realizado, até 2015. No presente estudo as seguintes variáveis foram avaliadas: sexo, estágio clínico, tipo histológico, localização do tumor, tipo de ressecção e dados pós-operatórios relevantes. Todos os dados foram coletados prospectivamente e analisados.

As variáveis categóricas foram avaliadas por medidas de frequência. As variáveis numéricas contínuas foram calculadas normalmente através de médias; porém foram também avaliadas as medianas e desvios-padrões, considerando-se que alguns parâmetros apresentavam dados com distribuição assimétrica e grande amplitude do intervalo. Todas as análises estatísticas foram realizadas através do programa IBM SPSS Statistics, versão 22 (IBM Corporation; Armonk, NY, EUA).

Avaliação pré-operatória

Todos os pacientes com neoplasia pulmonar suspeita ou confirmada candidatos à ressecção por CTVA realizaram, previamente à cirurgia, TC de tórax e de abdômen superior. A TC por emissão de pósitrons foi realizada sempre que disponível, considerando-se que há uma portaria de regulamentação acerca da execução de tal exame no sistema público de saúde e critérios específicos também nos convênios. A função pulmonar foi avaliada através de espirometria. A realização dos exames seguiu a recomendação das principais diretrizes de avaliação pré-operatória e condutas no câncer de pulmão, seguindo-se principalmente as diretrizes americana⁽¹³⁾ e europeia.⁽¹⁴⁾

Técnica operatória

Os pacientes foram submetidos à anestesia geral com intubação seletiva e posicionados em decúbito lateral. A técnica cirúrgica utilizada foi a descrita pelo grupo da Duke University,⁽¹⁵⁾ consistindo na colocação de um trocarte de 10 mm para colocação de óptica de vídeo no 8º espaço intercostal, junto à linha axilar média. O portal de trabalho era realizado mediante incisão de cerca de 4-6 cm no 4º ou 5º espaço intercostal, cruzando a linha axilar anterior. Em alguns casos, um terceiro portal para introdução de uma pinça auxiliar e passagem de grampeadores vasculares foi utilizado, normalmente sobre o 8º espaço intercostal próximo à linha axilar posterior, conforme representado na Figura 1. As ligaduras vasculares e dos brônquios foram realizadas com uso de grampeador linear videotoroscópico. Em todos os casos de doença neoplásica foi realizada linfadenectomia mediastinal.

RESULTADOS

No período avaliado foram realizadas 117 ressecções pulmonares por CTVA, sendo 98 lobectomias e 19 segmentectomias anatômicas. A população foi composta em sua maioria por pacientes do sexo feminino (59% do total). A mediana de idade foi de 65 anos (variação, 15-86 anos), com média de $63,6 \pm 13,2$ anos. Cerca de um quarto (26,5%) dos pacientes não tinha história de tabagismo. Dentre os tabagistas, a média de carga tabágica foi de 44,2 anos-maço. O perfil das ressecções é mostrado na Tabela 1.

Ao analisarmos o sangramento operatório, observamos uma mediana de 100 ml (média = 189 ± 260 ml), com 69 pacientes (59%) tendo um sangramento menor ou igual a 100 ml. Dez pacientes (8,5% do total) tiveram sangramento operatório maior ou igual

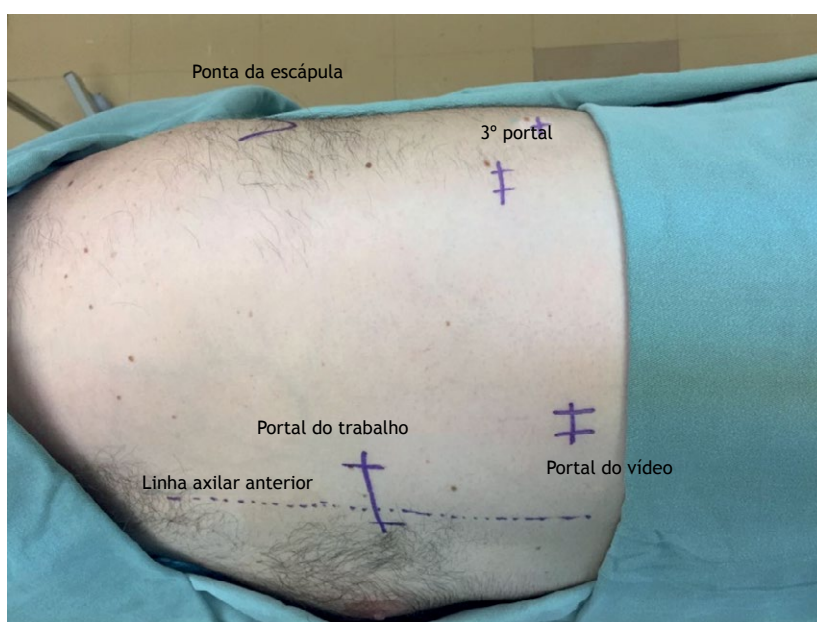


Figura 1. Representação anatômica da técnica operatória utilizada.

a 400 ml, secundário, na maioria dos casos, à própria dissecação e manipulação de pequenos vasos, com lesões menores manejadas com sucesso pela CTVA. Em 2 pacientes, houve lesão vascular arterial com necessidade de transfusão de hemocomponentes e conversão para toracotomia, porém sem importante instabilidade hemodinâmica.

A média de tempo de permanência com dreno foi de $2,47 \pm 2,18$ dias (mediana = 2 dias) e a de estada em UTI foi de $1,88 \pm 1,88$ dias (mediana = 2 dias). A média de tempo de internação foi $4,48 \pm 3,54$ dias (mediana = 4 dias). Alguns pacientes permaneceram no hospital após a retirada do dreno para otimização clínica. Nessa série estudada, 4 pacientes (3,4%) demandaram conversão para a técnica aberta, sendo 2 por sangramento, 1 para realização de broncoplastia e 1 por opção técnica transoperatória. Embora nesses últimos dois casos fosse antecipado por imagem e endoscopia que as lesões eram centrais, procedeu-se à CTVA e a cirurgia prosseguiu até onde foi factível. Quanto às complicações cirúrgicas pós-operatórias, houve 6 casos de derrame pleural complicado e empiema, tratados por pleuroscopia; 1 caso de torção de lobo médio, tratado com lobectomia média por CTVA; e 1 caso de escape aéreo prolongado, sendo realizada uma pequena toracotomia para tratamento da fístula aérea. Houve 1 caso de óbito nos primeiros 30 dias, decorrente de complicações de empiema e seps. Não houve casos de morte intraoperatória.

Com relação à morbidade perioperatória, foram observados 5 casos de empiema, 4 de escape aéreo prolongado pelo dreno (definido como escape por mais de 7 dias), 4 casos de delirium pós-operatório, 2 casos de insuficiência renal aguda demandando terapia dialítica, 2 casos de fibrilação atrial de alta resposta ventricular, 2 casos de pneumonia e 1 caso de pneumotórax com enfisema subcutâneo tardio.

A etiologia da maioria das lesões tratadas nessa casuística correspondeu, conforme mostrado na Tabela 2, a neoplasia maligna (83,7% dos casos), com 87 ressecções para neoplasia primária de pulmão, no qual predominou a histologia do tipo adenocarcinoma, e

Tabela 1. Ressecções realizadas por lobectomia (n = 98) ou por segmentectomia (n = 19).

Lobectomias	n (%)
Superior direita	19 (19,4)
Média	6 (6,1)
Inferior direita	20 (20,4)
Superior esquerda	26 (26,5)
Inferior esquerda	26 (26,5)
Bilobectomia	1 (1,0)
Segmentectomias	
Cúlmen	5 (26,3)
Língua	4 (21,1)
Pirâmide basal	2 (10,5)
Segmento superior	5 (26,3)
Segmento posterior	2 (10,5)
Bissegmentectomia	1 (5,3)

11 casos de metástases pulmonares, sendo 6 deles por lesões de origem colônica e o restante correspondendo a metástase de sarcoma, melanoma e carcinoma renal de células claras. Dezenove pacientes foram submetidos a ressecções pulmonares anatômicas para tratamento de doenças não neoplásicas, a grande maioria portador de bronquiectasias, sendo 1 caso para tratamento de sequela de doença fúngica.

Analisando-se o estadiamento patológico das lesões neoplásicas malignas, tomando-se por referência a classificação de tumor-nódulo-metástase (TNM) em sua 7ª edição,⁽¹⁶⁾ observamos que a grande maioria das lesões encontrava-se no estágio I. Quatro pacientes apresentaram linfonodos mediastinais comprometidos por neoplasia e demandaram adjuvância. A Tabela 3 especifica as lesões secundárias aos tumores não pequenas células com relação à sua classificação patológica pelo sistema TNM.

DISCUSSÃO

As ressecções pulmonares por CTVA estão sendo cada vez mais uma realidade no tratamento de pacientes nos principais centros de cirurgia torácica do Brasil. Do total de 117 casos apresentados, a maioria foi procedida nos últimos 2 anos do período de estudo, após a inclusão pela Agência Nacional de Saúde da CTVA no rol das cirurgias com cobertura pelos planos de saúde. A crescente experiência com sua execução e domínio técnico vem permitindo expandir sua inclusão na rotina do tratamento cirúrgico das doenças pulmonares. Durante o período entre janeiro e setembro de 2015, cerca de 30% das lobectomias realizadas no Pavilhão Pereira Filho foram por CTVA.

Tabela 2. Etiologia (tipo histológico) dos 117 pacientes incluídos no estudo.

Etiologia (tipo histológico)	n (%)
Adenocarcinoma	73 (62,4)
Carcinoma epidermoide	09 (7,7)
Tumor neuroendócrino de grandes células	01 (0,9)
Tumor neuroendócrino de pequenas células	01 (0,9)
Tumor carcinoide	03 (2,6)
Metástases	11 (9,4)
Lesões inflamatórias	19 (16,3)

Tabela 3. Estágio das lesões malignas (tumores não pequenas células; N = 86).

Classificação TNM	n (%)	Estágio patológico	n (%)
T1aN0M0	21 (24,4)	IA	30 (34,9)
T1bN0M0	9 (10,5)	IB	41 (47,7)
T2aN0M0	41 (47,7)	IIA	10 (11,6)
T2bN0M0	3 (3,5)	IIB	1 (1,2)
T1bN1M0	1 (1,2)	IIIA	4 (4,7)
T2aN1M0	6 (7,0)		
T3N0M0	1 (1,2)		
T2aN2M0	4 (4,7)		

TNM: tumor-nódulo-metástase.

Um dos principais receios em relação à CTVA, principalmente nas fases de introdução do método e no serviço de treinamento de residentes, é a ocorrência de sangramento e as suas formas de controle uma vez que aconteça. Observamos que o cuidadoso e correto manejo dos vasos e das cissuras permite realizar essas cirurgias com baixo volume de sangramento, mesmo em centros de formação de residentes. Na presente série, houve apenas 10 procedimentos com sangramento operatório estimado maior que 400 ml e duas conversões para controle de hemorragia, sem que isso implicasse comprometimento técnico ou afetasse o tratamento dos pacientes.

Observamos que os resultados de morbidade e mortalidade dessa experiência inicial de 5 anos são equiparáveis aos das principais séries internacionais. McKenna et al. publicaram em 2006 sua grande série de 1.100 casos,⁽⁶⁾ obtendo baixas taxas de complicações pós-operatórias e demonstrando a exequibilidade e eficácia dessa técnica em um centro de experiência com o método. Em sua série, tiveram uma taxa de conversão de 2,5% e uma mortalidade pós-operatória de 0,8%. Em 2008, Nicastrì et al.⁽⁵⁾ também relataram uma mortalidade pós-operatória de 0,7%, apesar de uma taxa de conversão para toracotomia um pouco maior (9,2%). Em uma revisão da literatura de mais de 6.000 casos, Whitson et al.⁽¹¹⁾ encontraram menor tempo de uso de dreno, menor tempo de internação e menor taxa de complicações pós-operatórias nos pacientes submetidos a ressecções por CTVA que por toracotomia.

Um dos objetivos da CTVA é reduzir a necessidade de manejo invasivo dos pacientes, evitando-se o uso de catéteres de analgesia no neuroeixo e sondagens, o que reduz também a necessidade de internação em UTIs. O Pavilhão Pereira Filho dispõe de uma UTI exclusiva para pacientes cirúrgicos. Embora a maioria dos pacientes tenha prescindido de analgesia peridural, mantivemos a rotina de recuperação de todos os pacientes na UTI nas primeiras 24 h. Tal fato justifica, em parte, a média de 1,88 dias de permanência na UTI. A mediana de tempo de internação foi de 4 dias com um tempo médio de 4,48 dias na presente série. Futuramente, diante

do aumento da experiência, pretendemos reduzir a permanência dos pacientes na UTI.

Embora a avaliação da quantidade de analgesia utilizada não tenha sido um dos objetivos, houve uma clara redução na referência de dor por parte dos pacientes, o que é muito mais evidente no primeiro retorno ambulatorial, quando a maioria dos pacientes retorna às suas atividades habituais. Embora não tenha sido aplicado um escore de dor, a continuidade da experiência na presente casuística permitiu prescindir da colocação de cateter peridural nos pacientes, o qual foi utilizado em alguns pacientes nos primeiros casos, mas não foi mais inserido na última metade da série, traduzindo-se em importante dado objetivo de redução de dor.

Analisando-se somente o grupo das ressecções sublobares (19 casos), observamos que 36,8% delas foram realizadas para o tratamento de neoplasias primárias, 26,4% para o de metástases e 36,8% para o de doenças de etiologia inflamatória. Embora a ressecção lobar seja ainda o padrão ouro no tratamento do carcinoma de pulmão, estudos recentes têm demonstrado que a segmentectomia anatômica com atenção especial às margens cirúrgicas e dissecação linfonodal pode ter resultados equivalentes aos da lobectomia,⁽¹⁷⁾ sendo considerada uma razoável opção oncológica particularmente nos pacientes com função pulmonar comprometida que poderiam não tolerar a realização de uma lobectomia.

O presente estudo ainda não tem o poder para determinar adequadamente a sobrevida desses pacientes, uma vez que a maioria das ressecções foi realizada nos últimos 2 anos. Pretendemos publicar esses dados quando houver maior tempo de seguimento.

As ressecções pulmonares por CTVA vêm sendo introduzidas em muitos centros brasileiros e já estão integradas à rotina em outros. O presente estudo procurou demonstrar que essa técnica pode ser executada com segurança e obter bons resultados, mesmo em centros de formação de residentes. Futuramente, mais estudos demonstrarão o impacto no resultado oncológico em médio e longo prazo da população submetida a esses procedimentos no Brasil.

REFERÊNCIAS

1. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2014: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2014.
2. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2015. Atlanta, GA: American Cancer Society; 2015.
3. Ceppa DP, Kosinski AS, Berry MF, Tong BC, Harpole DH, Mitchell JD, et al. Thoracoscopic lobectomy has increasing benefit in patients with poor pulmonary function: a Society of Thoracic Surgeons Database analysis. *Ann Surg* 2012;256(3):487-93. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e318265819c>
4. Swanson SJ, Meyers BF, Gunnarsson CL, Moore M, Howington JA, Madaus MA, et al. Video-assisted thoracoscopic lobectomy is less costly and morbid than open lobectomy: a retrospective multiinstitutional database analysis. *Ann Thorac Surg* 2012;93(4):1027-32. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2011.06.007>
5. Nicastrì DG, Wisnivesky JP, Little VR, Yun J, Chin C, Dembitzer FR, et al. Thoracoscopic lobectomy: report on safety, discharge independence, pain, and chemotherapy tolerance. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2008;135(3):642-7. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2007.09.014>
6. McKenna RJ Jr, Houck W, Fuller CB. Video-assisted thoracic surgery lobectomy: experience with 1,100 cases. *Ann Thorac Surg*. 2006;81(2):421-5; discussion 425-6. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2005.07.078>
7. Kondo T, Sagawa M, Tanita T, Sato M, Ono S, Matsumura Y, et al. Is complete systematic nodal dissection by thoracoscopic surgery possible? A prospective trial of video-assisted lobectomy for cancer of the right lung. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1998;116(4):651-2. [https://doi.org/10.1016/S0022-5223\(98\)70175-8](https://doi.org/10.1016/S0022-5223(98)70175-8)
8. Sagawa M, Sato M, Sakurada A, Matsumura Y, Endo C, Handa M, et al. A prospective trial of systematic nodal dissection for lung cancer by video-assisted thoracic surgery: can it be perfect? *Ann Thorac Surg*. 2002;73(3):900-4. [https://doi.org/10.1016/S0003-4975\(01\)03409-9](https://doi.org/10.1016/S0003-4975(01)03409-9)
9. McKenna RJ Jr. Lobectomy by video-assisted thoracic surgery with

- mediastinal node sampling for lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1994; 107(3):879-81; discussion 881-2.
10. Higuchi M, Yaginuma H, Yonechi A, Kanno R, Ohishi A, Suzuki H, et al. Long-term outcomes after video-assisted thoracic surgery (VATS) lobectomy versus lobectomy via open thoracotomy for clinical stage IA non-small cell lung cancer. *J Cardiothorac Surg.* 2014;9:88. <https://doi.org/10.1186/1749-8090-9-88>
 11. Whitson BA, Groth SS, Duval SJ, Swanson SJ, Maddaus MA. Surgery for early-stage non-small cell lung cancer: a systematic review of the video-assisted thoracoscopic surgery versus thoracotomy approaches to lobectomy. *Ann Thorac Surg.* 2008;86(6):2008-16; discussion 2016-8.
 12. Yan TD, Black D, Bannon PG, McCaughan BC. Systematic review and meta-analysis of randomized and nonrandomized trials on safety and efficacy of video-assisted thoracic surgery lobectomy for early-stage non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27(15):2553-62. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.18.2733>
 13. Silvestri GA, Gonzalez AV, Jantz MA, Margolis ML, Gould MK, Tanoue LT, et al. Methods for staging non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed. American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2013;143(5 Suppl):e211S-50S.
 14. De Leyn P, Doooms C, Kuzdzal J, Lardinois D, Passlick B, Rami-Porta R, et al. Revised ESTS guidelines for preoperative mediastinal lymph node staging for non-small-cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2014;45(5):787-98. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezu028>
 15. D'Amico TA. Operative techniques in early-stage lung cancer. *J Natl Compr Canc Netw.* 2010;8(7):807-13.
 16. Lung. In: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, editors. *AJCC Cancer Staging Manual.* 7th ed. New York, NY: Springer; 2010. p. 253-70. https://doi.org/10.1007/978-0-387-88441-7_25
 17. Altorki NK, Yip R, Hanaoka T, Bauer T, Aye R, Kohman L, et al. Sublobar resection is equivalent to lobectomy for clinical stage 1A lung cancer in solid nodules. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;147(2):754-62; Discussion 762-4. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2013.09.065>



Efeito do exercício passivo em cicloergômetro na força muscular, tempo de ventilação mecânica e internação hospitalar em pacientes críticos: ensaio clínico randomizado

Aline dos Santos Machado¹, Ruy Camargo Pires-Neto²,
Maurício Tatsch Ximenes Carvalho³, Janice Cristina Soares^{4,5},
Dannuey Machado Cardoso⁶, Isabella Martins de Albuquerque³

1. Curso de Especialização em Reabilitação Físico-Motora, Programa de Pós-Graduação em Gerontologia, Universidade Federal de Santa Maria – UFSM – Santa Maria (RS) Brasil.
2. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação, Departamento de Fisioterapia, Fonoaudiologia e Terapia Ocupacional, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
3. Programa de Pós-Graduação em Reabilitação Funcional, Departamento de Fisioterapia e Reabilitação, Universidade Federal de Santa Maria – UFSM – Santa Maria (RS) Brasil.
4. Unidade de Terapia Intensiva Adulto, Hospital Universitário de Santa Maria, Universidade Federal de Santa Maria – UFSM – Santa Maria (RS) Brasil.
5. Universidade Luterana do Brasil – ULBRA – Santa Maria (RS) Brasil.
6. Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS – Porto Alegre (RS) Brasil.

Recebido: 25 junho 2016.

Aprovado: 18 novembro 2016.

Trabalho realizado na Unidade de Terapia Intensiva Adulto do Hospital Universitário de Santa Maria – HUSM – Universidade Federal de Santa Maria – UFSM – Santa Maria (RS) Brasil.

INTRODUÇÃO

Atualmente, com a crescente evolução tecnológica, o paciente gravemente enfermo permanece por um período prolongado em UTI, predispondo a incidência de complicações advindas da imobilidade.⁽¹⁾ Essa imobilidade prolongada é nociva, com rápida redução da massa muscular e da densidade mineral óssea, assim como comprometimento em outros sistemas do corpo, sendo essas manifestações evidentes já na primeira semana de repouso,⁽²⁾ o que pode contribuir para o declínio funcional e a redução da qualidade de vida.⁽³⁾ Entre essas complicações estão a desnutrição, maiores taxas de infecção hospitalar,⁽⁴⁾ alterações na qualidade do sono⁽⁵⁾ e maior tempo de internação na UTI.⁽⁶⁾

O desenvolvimento de fraqueza muscular generalizada é uma complicação que acomete de 30% a 60% dos

pacientes internados nas UTIs,⁽⁶⁾ podendo persistir entre seis meses até dois anos após a alta da unidade,^(7,8) e, consequentemente, acarretando impactos na função física desses pacientes.⁽⁸⁾ Além disso, pacientes com força muscular periférica reduzida permanecem um maior tempo em ventilação mecânica (VM).⁽⁹⁾ No entanto, esses efeitos deletérios do imobilismo podem ser revertidos ou amenizados pela atuação da fisioterapia,^(10,11) a qual contribui para a redução do tempo de permanência na UTI, assim como no hospital.⁽¹²⁾ Estudos demonstram que a mobilização precoce do paciente crítico é uma abordagem considerada segura⁽¹³⁾ que visa a preservação da massa muscular e a redução da fraqueza muscular após a alta hospitalar e que promove a recuperação das atividades de vida diária desses pacientes.^(14,15) A mobilização precoce é definida, segundo Hodgson et al.,⁽¹⁶⁾

RESUMO

Objetivo: Avaliar os efeitos da realização de exercícios passivos com um cicloergômetro, associada à fisioterapia convencional, na força muscular periférica, no tempo de ventilação mecânica e no tempo de internação hospitalar em pacientes críticos internados em UTI de um hospital universitário terciário. **Métodos:** Ensaio clínico randomizado envolvendo 38 pacientes (idade > 18 anos) em ventilação mecânica e divididos aleatoriamente em grupo controle (n = 16), que realizou fisioterapia convencional, e grupo intervenção (n = 22) submetidos a fisioterapia convencional e exercícios passivos em cicloergômetro cinco vezes por semana. A média de idade dos pacientes foi de 46,42 ± 16,25 anos, e 23 eram homens. Os desfechos analisados foram força muscular periférica, mensurada pela escala *Medical Research Council*, tempo de ventilação mecânica e tempo de internação hospitalar. **Resultados:** Houve um aumento significativo da força muscular periférica (basal vs. final) tanto no grupo controle (40,81 ± 7,68 vs. 45,00 ± 6,89; p < 0,001) quanto no grupo intervenção (38,73 ± 11,11 vs. 47,18 ± 8,75; p < 0,001). Entretanto, a variação do aumento da força foi maior no grupo intervenção que no controle (8,45 ± 5,20 vs. 4,18 ± 2,63; p = 0,005). Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos quanto ao tempo de ventilação mecânica e tempo de internação hospitalar. **Conclusões:** Os resultados sugerem que a realização de mobilização passiva contínua de forma cíclica auxilia na recuperação da força muscular periférica de pacientes internados em UTI.

(ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01769846 [http://www.clinicaltrials.gov/])

Descritores: Modalidades de fisioterapia; Unidades de terapia intensiva; Deambulação precoce; Força muscular.

Endereço para correspondência:

Isabella Martins de Albuquerque. Avenida Roraima, 1000, Cidade Universitária, Camobi, CEP 97105-900, Santa Maria, RS, Brasil.

Tel.: 55 55 3220-8234. E-mail: albuisa@gmail.com

Apoio financeiro: Este estudo recebeu apoio financeiro do Programa de Auxílio à Pesquisa Recém-Doutor do Centro de Ciências da Saúde (CCS) da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM).

como a intensificação e a aplicação (nos primeiros 2-5 dias da doença crítica) de fisioterapia que é realizada no paciente crítico. Entretanto, a principal barreira reportada para a realização da mobilização precoce ainda é a sedação, a qual, embora seja necessária em alguns casos, limita a atuação do fisioterapeuta na recuperação funcional dos pacientes.^(17,18)

Nesse contexto, a mobilização passiva é uma estratégia que o fisioterapeuta possui para evitar o declínio funcional do paciente crítico. Embora amplamente utilizada pelos profissionais,^(19,20) seus efeitos em relação à recuperação clínica do paciente ainda não estão bem estabelecidos.

O cicloergômetro é um dos equipamentos mais estudados, até o momento, como adjuvante da terapia aplicada pelo terapeuta ao paciente de UTI.⁽²¹⁻²³⁾ O uso de mobilização passiva cíclica precoce (< 72 h de VM) é seguro e está relacionado a poucas alterações hemodinâmicas mesmo nos pacientes mais críticos.⁽²¹⁾ Entretanto, como já exposto, pouco se sabe sobre os efeitos da mobilização passiva (realizada com o cicloergômetro ou com o terapeuta) na recuperação clínica do paciente. Sendo assim, o objetivo do presente estudo foi avaliar os efeitos da realização de exercícios passivos com o cicloergômetro associados à fisioterapia convencional na recuperação da força muscular periférica, no tempo de VM e de internação hospitalar de pacientes internados em UTI.

MÉTODOS

Ensaio clínico randomizado, com cegamento de avaliadores de desfecho, realizado na UTI do Hospital Universitário de Santa Maria da Universidade Federal de Santa Maria, em Santa Maria (RS) entre janeiro e julho de 2015. O estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa local sob o número CAAE 07201712.8.0000.5346. Todos os participantes ou seus familiares assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido antes de serem incluídos no estudo.

Essa UTI possui 16 leitos, sendo 10 de terapia intensiva geral e 6 leitos de unidade cardiológica; apresenta predominantemente pacientes neurológicos, clínicos e cirúrgicos. A assistência fisioterapêutica é disponibilizada por 12 h/dia na unidade cardiológica, enquanto essa, na UTI geral, está disponível por 18 h/dia. A relação de atendimento dessa UTI como um todo é de 1:8 fisioterapeuta/paciente; já a relação enfermeiro/paciente é de 1:5, e a de técnico de enfermagem/paciente é de 1:2.

Foram incluídos em nosso estudo 49 pacientes (amostra de conveniência) de ambos os sexos, com idade superior a 18 anos, em VM, com nível de sedação leve, avaliado por meio da escala de agitação e sedação de Richmond⁽²⁴⁾ (escore -2), e hemodinamicamente estáveis. Foram excluídos pacientes que estavam recebendo cuidados paliativos, pacientes amputados, pacientes com fratura de membros inferiores, doenças neuromusculares, doenças neurológicas e/ou fraqueza muscular adquirida na UTI, assim como

pacientes incapazes de utilizar o cicloergômetro devido à pré-existência de disfunções articulares e/ou musculoesqueléticas.

Os pacientes recrutados para o estudo foram avaliados por meio de registros clínicos, informações demográficas, história clínica, razão primária de admissão na UTI e do escore *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation* II (APACHE II).⁽²⁵⁾

Os indivíduos foram alocados a partir de uma tabela de números aleatórios gerada por computador, e uma sequência de randomização foi criada pelo programa *Random Number Generator Pro*, versão 2.00 (Segobit; Issaquah, WA, EUA). Todos os participantes receberam a intervenção por dois fisioterapeutas. As avaliações também foram cegadas e realizadas por um único fisioterapeuta, que também foi responsável pela randomização.

A força muscular periférica foi mensurada pela pontuação da escala do *Medical Research Council* (MRC) nos membros superiores e inferiores,⁽²⁶⁾ antes e depois da implementação do protocolo do estudo, por um único avaliador treinado previamente. A avaliação inicial da força muscular era realizada no primeiro dia em que o paciente se apresentava colaborativo e responsivo (escore da escala de agitação e sedação de Richmond = -1) e no último dia de permanência na UTI.

Os pacientes que preencheram os critérios de inclusão foram alocados para o grupo intervenção (GI) ou grupo controle (GC). O GC foi submetido à fisioterapia convencional, enquanto o GI recebeu adicionalmente sessões de exercício passivo através da utilização de um cicloergômetro de membros inferiores (MOTomed letto 2; RECK-Technik GmbH & Co.KG, Betzenweiler, Alemanha). Tal dispositivo oferece a possibilidade de se realizar o exercício de forma passiva, em decúbito dorsal, mesmo o paciente estando sob sedação. Desse modo, foram realizadas sessões com o cicloergômetro de forma passiva, com duração de 20 min, cadência fixa de 20 ciclos/min, cinco vezes por semana, até o último dia de permanência na UTI. Com o propósito de garantir a realização do exercício passivo, a tela do equipamento, a qual possibilita a visualização/análise do treino e detecta movimentos ativos, foi constantemente monitorada durante o protocolo.

A fisioterapia convencional (respiratória e motora) foi realizada por fisioterapeutas da UTI, duas vezes ao dia, por aproximadamente 30 min, sete vezes por semana. O protocolo incluiu manobras de vibrocompressão, hiperinsuflação pelo ventilador mecânico e aspiração traqueal, quando necessária, além de exercícios motores de membros superiores e inferiores, passivos e ativoassistidos, conforme a evolução clínica do paciente.

A fim de assegurar a estabilidade clínica do paciente, durante e após a realização do protocolo, foram monitorados constantemente os parâmetros cardiovasculares, tais como SpO₂, FC, pressão arterial média, pressão arterial sistólica e pressão arterial diastólica, de forma não invasiva, pela observação do monitor multiparamétrico DX 2022 (Dixtal Biomédica, Manaus, Brasil).

Foram utilizados como critérios de interrupção do protocolo os seguintes parâmetros: instabilidade hemodinâmica (pressão arterial média < 60 ou > 125 mmHg), $SpO_2 < 88\%$, FC > 130 bpm ou < 40 bpm e sinais de desconforto respiratório.

A análise estatística foi realizada utilizando-se o programa IBM SPSS Statistics, versão 20.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, EUA). A normalidade das variáveis foi avaliada pelo teste de Shapiro-Wilk. As variáveis contínuas foram apresentadas na forma de média e desvio-padrão ou mediana e intervalo interquartil, enquanto as categóricas foram apresentadas em frequências absolutas e proporções. Para comparar os momentos pré- e pós-intervenção intragrupo, foi utilizado o teste t de Student pareado ou o teste de Wilcoxon. A comparação entre os grupos foi realizada através do teste t de Student não pareado ou pelo teste U de Mann-Whitney. Para efeito de significância estatística foi considerado um valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

No período estudado, foram admitidos 58 pacientes na UTI Adulto da instituição, sendo que, desses, 49 preencheram os critérios de inclusão, sendo randomizados em GC ($n = 23$) e GI ($n = 26$). Posteriormente, 7 e 4 pacientes do GC e do GI foram a óbito, respectivamente. Dessa forma, a amostra final foi constituída por 38 pacientes, sendo 16 e 22 desses no GC e no GI, respectivamente (Figura 1). A Tabela 1 apresenta a caracterização geral da amostra. Verificamos que o principal motivo de internação em UTI era de origem respiratória. O tempo de sedação, o tempo para o primeiro atendimento e o tempo para a primeira avaliação muscular foram similares nos dois grupos. As medianas (intervalos interquartis) do número de

sessões no GC e no GI foram de 30,0 (26,5-53,0) e 36,0 (30,0-59,0), respectivamente. Durante o estudo, não houve a necessidade da interrupção do protocolo e nem foi observado qualquer evento adverso durante e após a aplicação do mesmo.

A Tabela 2 demonstra o tempo de VM, de internação em UTI e de internação hospitalar nos dois grupos estudados. Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos quanto ao tempo de internação na UTI ($p = 0,824$), tempo de VM ($p = 0,715$) e tempo de internação hospitalar ($p = 0,794$).

A Figura 2 mostra os valores da escala MRC obtidos antes e depois da implementação do protocolo de estudo. Houve um aumento significativo da força muscular periférica, avaliada pelo escore da escala MRC, no GC ($40,81 \pm 7,68$ vs. $45,00 \pm 6,89$; $p < 0,001$) e no GI ($38,73 \pm 11,11$ vs. $47,18 \pm 8,75$; $p < 0,001$) após a implementação do protocolo. Na comparação da diferença apresentada pelos grupos entre os momentos pré- e pós-implementação do protocolo, o GI apresentou um incremento significativamente maior no escore da escala MRC que o GC ($8,45 \pm 5,20$ vs. $4,18 \pm 2,63$; $p = 0,005$).

DISCUSSÃO

O presente estudo é o primeiro ensaio clínico randomizado a analisar os efeitos de um programa de cicloergômetro passivo, associado à fisioterapia convencional, quanto à força muscular periférica, assim quanto ao tempo de VM e de internação hospitalar de pacientes críticos internados em UTI. O aumento da força muscular periférica avaliado pela escala MRC ocorreu em ambos os grupos (GC e GI); entretanto, o aumento da força foi maior no GI. Não foram observadas diferenças entre os grupos quanto

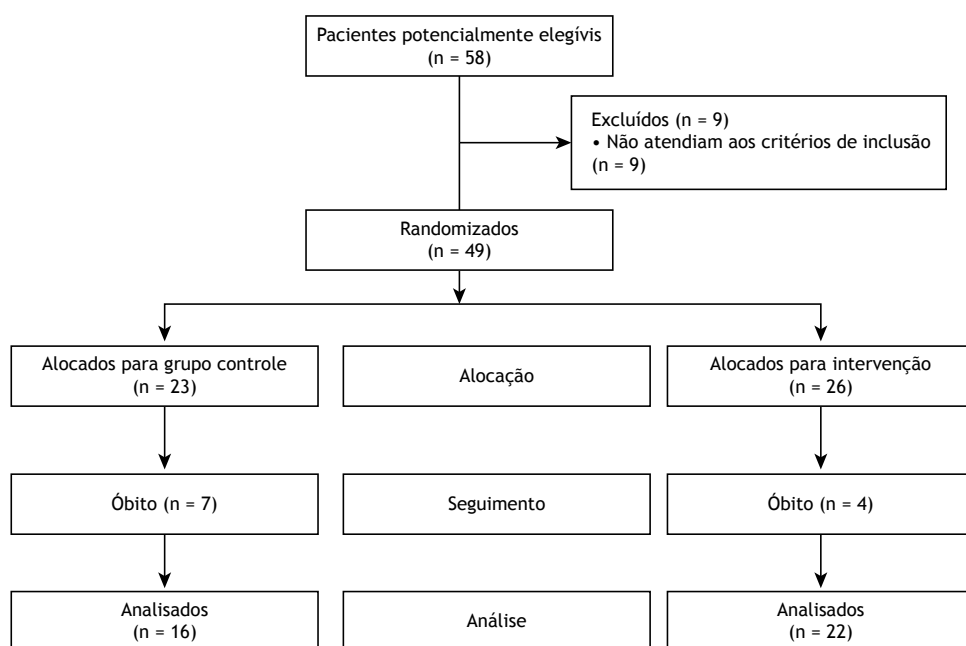


Figura 1. Fluxograma do estudo.

Tabela 1. Características clínicas e demográficas dos pacientes.^a

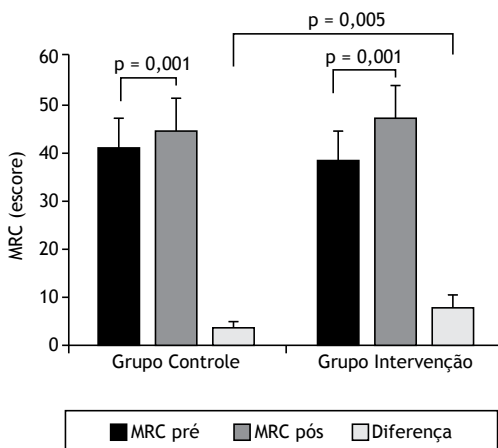
Variáveis	Grupo controle (n = 16)	Grupo intervenção (n = 22)
Idade, anos	45,13 ± 18,91	44,64 ± 19,23
Gênero masculino, n (%)	7 (43)	16 (72)
Escala de Coma de Glasgow	13,33 ± 2,91	14,21 ± 3,62
Escore APACHE II	18,12 ± 6,36	17,34 ± 6,72
Tempo de sedação, dias	4 (3-7)	4 (2-7)
Razão primária de admissão na UTI, n (%) [*]		
Neurológica	3 (18,75)	2 (9,09)
Respiratória	5 (31,25)	6 (27,27)
Abdominal	3 (18,75)	3 (13,64)
Cardíaca	0 (0,00)	4 (18,18)
Outras	5 (31,25)	7 (31,82)
Tempo para o primeiro atendimento, dias	2 (1-3)	3 (2-5)
Tempo para a primeira avaliação pela escala MRC, dias	2,5 (2,5-2,5)	2,5 (2,0-2,5)
Tempo de protocolo, dias	15 (12-30)	12 (7-25)

APACHE II: *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*; e MRC: (escala) *Medical Research Council*. ^aValores expressos em média ± dp ou mediana (intervalo interquartil) onde não indicado. ^{*}Todas as comparações foram realizadas pelo teste t Student, exceto onde indicado (Teste U de Mann-Whitney).

Tabela 2. Tempo de internação hospitalar, de internação na UTI e de ventilação mecânica nos grupos controle e intervenção.^a

Variáveis	Grupo controle (n = 16)	Grupo intervenção (n = 22)	p
Tempo de internação, dias	46 (25-75)	38 (17-73)	0,794 [*]
Tempo de ventilação mecânica, dias	15 (10-44)	18 (8,5-37)	0,824 [*]
Tempo de internação na UTI, dias	18 (12-35)	22 (10-28)	0,715 ^{**}

^aValores expressos em mediana (intervalo interquartil). ^{*}Teste t de Student. ^{**}Teste U de Mann-Whitney.

**Figura 2.** Força muscular periférica, avaliada através da escala *Medical Research Council* (MRC), antes e depois da implementação do protocolo do estudo. Teste t de Student.

ao tempo de internação na UTI, tempo de VM e tempo de internação hospitalar.

Nossos resultados corroboram os do estudo desenvolvido por Dantas et al.,⁽²⁷⁾ no qual os autores também não constataram diferenças no tempo de VM e de internação hospitalar ao compararem um grupo controle, submetido à fisioterapia convencional, a um grupo submetido à mobilização precoce, segundo um protocolo sistemático de mobilização, porém

não incluindo a utilização de um cicloergômetro em membros inferiores.

Recentemente, Witcher et al.,⁽²⁸⁾ em estudo retrospectivo realizado em uma UTI neurológica, demonstraram, de forma semelhante ao presente estudo, que a implementação de um programa de mobilização precoce não alterou o tempo de VM, nem o tempo de permanência na UTI ou hospitalar. Schweickert et al.⁽¹⁴⁾ submeteram, através de um pioneiro estudo prospectivo, randomizado e controlado, 49 pacientes em VM e internados em UTI a um programa de mobilização passiva e ativa precoce durante um período de 28 dias. Os autores demonstraram que, no momento da alta hospitalar, o grupo intervenção apresentou uma independência funcional mais precoce, assim como um tempo de suporte ventilatório de 2,4 dias a menos que o grupo controle, desfecho esse que não ocorreu em nosso estudo. Entretanto, é importante ressaltar que, no estudo de Schweickert et al.,⁽¹⁴⁾ o grupo controle não foi submetido a nenhum tipo de intervenção fisioterapêutica, ao passo que, no nosso estudo, o grupo controle realizava exercícios respiratórios e exercícios motores, sendo a realização de mobilização passiva cíclica a única diferença entre o GC e o GI.

Uma recente revisão sistemática⁽²⁹⁾ concluiu que há evidências de que os programas de mobilização precoce em UTI são seguros e que melhoram os desfechos clínicos dos pacientes internados em UTI.

Nosso estudo está de acordo com aquela revisão, na qual não foi encontrado nenhum efeito adverso importante durante a realização de fisioterapia nos pacientes críticos, e o aumento da força muscular foi encontrado em ambos os grupos.

Em relação ao achado do incremento significativamente maior da força muscular periférica apresentado pelo GI em relação ao GC, é importante mencionar o pioneiro estudo randomizado de Burtin et al.,⁽²³⁾ no qual os autores também encontraram aumento da força do quadríceps após a combinação de mobilização passiva e ativa associada ao uso precoce de cicloergômetro. Entretanto, nosso estudo diferencia-se daquele estudo em função dos seguintes aspectos: critérios de elegibilidade (os autores incluíram pacientes sob VM por mais de 7 dias, sendo que, no nosso estudo, o tempo médio de inclusão foi de 2,5 dias) e avaliação da força isométrica de somente um grupo muscular (quadríceps) através do uso de um dinamômetro.

Pacientes expostos ao período de imobilização na UTI estão predispostos a alterações morfológicas nos músculos, o que pode gerar diminuição da força muscular e hipotrofia.⁽³⁰⁾ Koukourikos et al.⁽³¹⁾ mencionam que a atrofia muscular é um dos mais frequentes e importantes problemas observados em pacientes críticos, sendo a prevenção da mesma o foco primário em UTI. Os fatores de risco para esse desfecho incluem o uso de corticosteroides, imobilidade, sepse e controle glicêmico inadequado. Nesse sentido, os autores apontam a mobilização precoce como uma das estratégias adotadas para a redução da incidência de fraqueza muscular na UTI. O aumento da força muscular periférica, demonstrado no GC no momento da alta da UTI, pode ser explicado pela eficácia da realização da fisioterapia convencional. Uma possibilidade para explicar tal achado é que, em nosso estudo, todos os pacientes receberam fisioterapia durante a internação na UTI, fato que não ocorre em centros americanos.⁽¹²⁾ A única diferença entre os grupos foi a realização da mobilização passiva cíclica com um cicloergômetro. Em relação ao achado do incremento significativamente maior na força muscular, demonstrado pelo aumento

nos escores da escala MRC, apresentado pelo GI, Llano-Diez et al.⁽³²⁾ e Renaud et al.⁽³³⁾ afirmam que os exercícios passivos têm um efeito positivo sobre a capacidade de geração de força muscular, pois eles amenizam os efeitos deletérios do imobilismo através da manutenção da arquitetura e das propriedades intrínsecas de contratilidade do músculo.

Nosso estudo apresenta algumas limitações que devem ser mencionadas. Primeiro, nossa avaliação se restringiu à avaliação de força muscular periférica na UTI. Dessa forma, não podemos dizer se essa diferença se manteria na alta hospitalar. Segundo, embora o cicloergômetro tenha sido utilizado de forma passiva, não foi possível garantir a ausência total de contração muscular pelo paciente (ao término da sedação) durante a terapia com o cicloergômetro. De fato, em aproximadamente 20% das sessões no GI, o recurso visual disponível no cicloergômetro detectou contração ativa. Nesses casos, o fisioterapeuta instruiu imediatamente os pacientes para não contraírem os músculos ou realizar qualquer esforço com os membros inferiores. Dessa forma, acreditamos que tais contrações foram de pequena magnitude e podem ter influenciado minimamente os nossos resultados. Ressaltamos ainda que, embora essa atividade ativa tenha sido deflagrada pelo equipamento, a maior parte da sessão ocorreu de forma passiva. Finalmente, não utilizamos em nossa avaliação medidas objetivas de força muscular, como o teste de preensão palmar. Entretanto, é importante ressaltar que estudos prévios têm demonstrado uma boa correlação de avaliações objetivas de força com avaliações musculares manuais.⁽³⁴⁾

Em conclusão, a mobilização precoce em UTI, através de um protocolo com um cicloergômetro de forma passiva em pacientes sob VM, pode aumentar de forma significativa a força muscular periférica desses pacientes; porém, ela não altera o tempo de VM e de internação hospitalar. Estudos futuros envolvendo populações mais amplas são necessários para que se chegue a conclusões mais definitivas a respeito dessa temática.

REFERÊNCIAS

1. Lee H, Ko YJ, Suh GY, Yang JH, Park CM, Jeon K, et al. Safety profile and feasibility of early physical therapy and mobility for critically ill patients in the medical intensive care unit: Beginning experiences in Korea. *J Crit Care*. 2015;30(4): 673-7. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2015.04.012>
2. Parry SM, Puthucherry ZA. The impact of extended bed rest on the musculoskeletal system in the critical care environment. *Extrem Physiol Med*. 2015;4:16. <https://doi.org/10.1186/s13728-015-0036-7>
3. Mehrholz J, Pohl M, Kugler J, Burridge J, Mückel S, Elsner B. Physical rehabilitation for critical illness myopathy and neuropathy: an abridged version of Cochrane Systematic Review. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2015;51(5):655-61. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd010942.pub2>
4. Shpata V, Ohri I, Nurka T, Prendushi X. The prevalence and consequences of malnutrition risk in elderly Albanian intensive care unit patients. *Clin Interv Aging*. 2015;10:481-6. <https://doi.org/10.2147/CIA.S77042>
5. Sterniczuk R, Rusak B, Rockwood K. Sleep disturbance in older ICU patients. *Clin Interv Aging*. 2014;9:969-77. <https://doi.org/10.2147/CIA.S59927>
6. Puthucherry ZA, Hart N. Skeletal muscle mass and mortality - but what about functional outcome? *Crit Care*. 2014;18(1):110. <https://doi.org/10.1186/cc13729>
7. Hermans G, Van den Berghe G. Clinical review: intensive care unit acquired weakness. *Crit Care*. 2015;19:274. <https://doi.org/10.1186/s13054-015-0993-7>
8. Wieske L, Dettling-Ihnenfeldt DS, Verhamme C, Nolle F, van Schaik IN, Schulz MJ, et al. Impact of ICU-acquired weakness on post-ICU physical functioning: a follow-up study. *Crit Care*. 2015;19:196. <https://doi.org/10.1186/s13054-015-0937-2>
9. Lee JJ, Waak K, Grosse-Sundrup M, Xue F, Lee J, Chipman D, et al. Global muscle strength but not grip strength predicts mortality and length of stay in a general population in a surgical intensive care unit. *Phys Ther*. 2012;92(12):1546-55. <https://doi.org/10.2522/ptj.20110403>
10. Kayambu G, Boots R, Paratz J. Physical therapy for the critically ill in the ICU: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*. 2013;41(6):1543-54. <https://doi.org/10.1097/CIA.0b013e3182900000>

CCM.0b013e31827ca637

11. Mehrholz J, Mückel S, Oehmichen F, Pohl M. First results about recovery of walking function in patients with intensive care unit-acquired muscle weakness from the General Weakness Syndrome Therapy (GymNAST) cohort study. *BMJ Open*. 2015;5(12):e008828. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-008828>
12. Morris PE, Goad A, Thompson C, Taylor K, Harry B, Passmore L, et al. Early intensive care unit mobility therapy in the treatment of acute respiratory failure. *Crit Care Med*. 2008;36(8): 2238-43. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e318180b90e>
13. Lima NP, Silva GM, Park M, Pires-Neto RC. Mobility therapy and central or peripheral catheter-related adverse events in an ICU in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2015;41(3):225-30. <https://doi.org/10.1590/S1806-3713201500004338>
14. Schweickert WD, Pohlman MC, Pohlman AS, Nigos C, Pawlik AJ, Esbrook CL, et al. Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: a randomized controlled trial. *Lancet*. 2009;373(9678):1874-82. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60658-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60658-9)
15. Brahmabhatt N, Murugan R, Milbrandt EB. Early mobilization improves functional outcomes in critically ill patients. *Crit Care*. 2010;14(5):321. <https://doi.org/10.1186/cc9262>
16. Hodgson CL, Berney S, Harrold M, Saxena M, Bellomo R. Clinical review: early patient mobilization in the ICU. *Crit Care*. 2013;17(1):207. <https://doi.org/10.1186/cc11820>
17. Barber EA, Everard T, Holland AE, Tipping C, Bradley SJ, Hodgson CL. Barriers and facilitators to early mobilisation in Intensive Care: A qualitative study. *Aust Crit Care*. 2015;28(4):177-82; quiz 183. <https://doi.org/10.1016/j.aucc.2014.11.001>
18. Dafoe S, Chapman MJ, Edwards S, Stiller K. Overcoming barriers to the mobilisation of patients in an intensive care unit. *Anaesth Intensive Care*. 2015;43(6):719-27.
19. Stockley RC, Hughes J, Morrison J, Rooney J. An investigation of the use of passive movements in intensive care by UK physiotherapists. *Physiotherapy*. 2010;96(3):228-33. <https://doi.org/10.1016/j.physio.2009.11.014>
20. Stockley RC, Morrison J, Rooney J, Hughes J. Move it or lose it? A survey of the aims of treatment when using passive movements in intensive care. *Intensive Crit Care Nurs*. 2012;28(2):82-7. <https://doi.org/10.1016/j.iccn.2011.10.010>
21. Camargo Pires-Neto R, Fogaça Kawaguchi YM, Sayuri Hirota A, Fu C, Tanaka C, Caruso P, et al. Very early passive cycling exercise in mechanically ventilated critically ill patients: physiological and safety aspects—a case series. *PLoS One*. 2013;8(9):e74182. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0074182>
22. Kho ME, Martin RA, Toonstra AL, Zanni JM, Manthey EC, Nelliott A, et al. Feasibility and safety of in-bed cycling for physical rehabilitation in the intensive care unit. *J Crit Care*. 2015;30(6):1419.e1-5. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2015.07.025>
23. Burtin C, Clerckx B, Robbeets C, Ferdinande P, Langer D, Troosters T, et al. Early exercise in critically ill patients enhances short-term functional recovery. *Crit Care Med*. 2009;37(9):2499-505. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181a38937>
24. Ely EW, Truman B, Shintani A, Thomason JW, Wheeler AP, Gordon S, et al. Monitoring sedation status over time in ICU patients: reliability and validity of the Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS). *JAMA*. 2003;289(22):2983-91. <https://doi.org/10.1001/jama.289.22.2983>
25. Knaus WA, Zimmermann JE, Wagner DP, Draper EA, Lawrence DE. APACHE-acute physiology and chronic health evaluation: a physiologically based classification system. *Crit Care Med*. 1981;9(8):591-7. <https://doi.org/10.1097/00003246-198108000-00008>
26. Kleyweg RP, van der Meché FG, Schmitz PI. Interobserver agreement in the assessment of muscle strength and functional abilities in Guillain-Barré syndrome. *Muscle Nerve*. 1991;14(11):1103-9. <https://doi.org/10.1002/mus.880141111>
27. Dantas CM, Silva PF, Siqueira FH, Pinto RM, Matias S, Maciel C, et al. Influence of early mobilization on respiratory and peripheral muscle strength in critically ill patients. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2012;24(2):173-8. <https://doi.org/10.1590/S0103-507X2012000200013>
28. Witcher R, Stoerger L, Dzierba AL, Silverstein A, Rosengart, Brodie D, et al. Effect of early mobilization on sedation practices in the neurosciences intensive care unit: a preimplementation and postimplementation evaluation. *J Crit Care*. 2015;30(2): 344-7. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2014.12.003>
29. Albuquerque IM, Machado AS, Carvalho MT, Soares JC. Impacto da mobilização precoce em pacientes de terapia intensiva. *Salud Ciencia*. 2015;21(4):403-8.
30. Patel BK, Pohlman AS, Hall JB, Kress JP. Impact of early mobilization on glycemic control and ICU-acquired weakness in critically ill patients who are mechanically ventilated. *Chest*. 2014;146(3):583-9. <https://doi.org/10.1378/chest.13-2046>
31. Koukourikos k, Tsaloglidou A, Kourkouta L. Muscle atrophy in intensive care unit patients. *Acta Inform Med*. 2014;22(6):406-10. <https://doi.org/10.5455/aim.2014.22.406-410>
32. Llano-Diez M, Renaud G, Andersson M, Marrero HG, Cacciani N, Engquist H, et al. Mechanisms underlying ICU muscle wasting and effects of passive mechanical loading. *Crit Care*. 2012;16(5):R209. <https://doi.org/10.1186/cc11841>
33. Renaud G, Llano-Diez M, Ravar B, Gorza L, Feng HZ, Jin JP, et al. Sparing of muscle mass and function by passive loading in an experimental intensive care unit model. *J Physiol*. 2013;591(5):1385-402. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2012.248724>
34. Fan E, Dowdy DW, Colantuoni E, Mendez-Tellez PA, Sevransky JE, Shanholtz C, et al. Physical complications in acute lung injury survivors: a two-year longitudinal prospective study. *Crit Care Med*. 2014;42(4):849-59. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000000040>



Doenças pulmonares císticas difusas: diagnóstico diferencial

Bruno Guedes Baldi¹, Carlos Roberto Ribeiro Carvalho¹, Olívia Meira Dias¹, Edson Marchiori^{2,3}, Bruno Hochhegger^{4,5,6}

1. Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração – InCor – Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
2. Universidade Federal Fluminense, Niterói (RJ) Brasil.
3. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
4. Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.
5. Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.
6. Escola de Medicina, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul – PUCRS – Porto Alegre (RS) Brasil.

Recebido: 9 novembro 2016.

Aprovado: 26 fevereiro 2017.

Trabalho realizado na Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração – InCor – Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

INTRODUÇÃO

Cisto se caracteriza por uma área arredondada e circunscrita, que é circundada por uma parede epitelizada ou fibrosa, de espessura variável. Na TC de tórax, o cisto representa uma área de baixo coeficiente de atenuação no parênquima pulmonar com uma interface bem definida com o pulmão normal adjacente, geralmente contendo ar, mas eventualmente com conteúdo líquido ou sólido.⁽¹⁾ O cisto pulmonar pode ser formado por diversos mecanismos, como obstrução das vias aéreas com dilatação dos espaços aéreos distais (mecanismo valvular), necrose das paredes das vias aéreas e destruição do parênquima pulmonar associada a proteases.⁽²⁾ As doenças pulmonares císticas difusas se caracterizam pela presença de cistos envolvendo mais de um lobo pulmonar, sendo geralmente bilaterais.

A TCAR ampliou o entendimento das doenças pulmonares císticas difusas, uma vez que permitiu melhor identificar as características dos cistos, sua distribuição e as lesões associadas, incluindo a avaliação da presença de alterações extrapulmonares, estreitando o diagnóstico diferencial, e, muitas vezes, evitando-se a necessidade de biópsia pulmonar para a confirmação diagnóstica.⁽³⁾

O diagnóstico diferencial dos cistos pulmonares difusos é extenso, incluindo doenças neoplásicas, inflamatórias e infecciosas, que apresentam prognóstico variável. Recentemente, novas etiologias, como a bronquiolite

RESUMO

As doenças pulmonares císticas difusas se caracterizam pela presença de cistos envolvendo mais de um lobo pulmonar, que se originam por diversos mecanismos, incluindo dilatação dos espaços aéreos distais por obstrução, necrose das paredes das vias aéreas e destruição do parênquima. Essas doenças apresentam evolução variável. A TCAR é fundamental na avaliação dessas doenças uma vez que permite uma melhor caracterização dos cistos pulmonares, incluindo sua distribuição, tamanho, extensão e regularidade das paredes, assim como a determinação de outras lesões pulmonares e extrapulmonares associadas. Frequentemente a TCAR é suficiente para a definição etiológica dos cistos pulmonares difusos, associada a achados clínicos e laboratoriais, sem a necessidade de realização de biópsia pulmonar. O diagnóstico diferencial das doenças pulmonares císticas difusas é extenso, incluindo etiologias neoplásicas, inflamatórias e infecciosas, sendo as mais frequentes determinantes desse padrão tomográfico a histiocitose pulmonar de células de Langerhans, a linfangioleiomiomatose, a pneumonia intersticial linfocitária e a bronquiolite folicular. Novas etiologias foram incluídas como potenciais determinantes desse padrão.

Descritores: Cistos; Diagnóstico diferencial; Doenças pulmonares intersticiais; Tomografia computadorizada por raios X.

constritiva e a paracoccidiodomicose, foram incorporadas como potenciais causadoras desse padrão tomográfico.^(4,5)

O objetivo do presente ensaio pictórico foi descrever as principais doenças que podem determinar a formação de cistos difusos no parênquima pulmonar, com ênfase nos aspectos tomográficos (Tabela 1).

HISTIOCITOSE PULMONAR DE CÉLULAS DE LANGERHANS

A histiocitose pulmonar de células de Langerhans (HPCL) se caracteriza pela infiltração de células de Langerhans nos pulmões, principalmente, e em outros órgãos menos frequentemente, determinando a ativação de um processo inflamatório com potencial disfunção dos locais atingidos. Ainda é controverso se a HPCL é uma doença neoplásica ou inflamatória policlonal. A média de idade dos pacientes varia de 20 a 40 anos e, em mais de 90% dos casos, a doença está associada ao tabagismo atual ou pregresso, inclusive o passivo. O pulmão é o local mais comumente envolvido, e o sintoma mais frequente é a dispneia progressiva aos esforços; porém, os pacientes podem ser assintomáticos. Pode haver febre, sudorese, perda de peso e, menos frequentemente, manifestações extrapulmonares, como diabetes insipidus, assim como lesões ósseas e cutâneas.⁽⁶⁾

Na TCAR, inicialmente ocorrem nódulos centrolobulares ou peribronquiolares, em geral de 1-10 mm de diâmetro

Endereço para correspondência:

Bruno Guedes Baldi. Avenida Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44, 8º andar, Bloco II, Cerqueira César, CEP 05403-900, São Paulo, SP, Brasil.
Tel.: 55 11 2661-5695. Fax: 55 11 2661-5695. E-mail: bruno.guedes2@terra.com.br
Apoio financeiro: Nenhum.

Tabela 1. Principais etiologias causadoras de cistos pulmonares difusos.

Doença	Características e distribuição dos cistos pulmonares	Outras manifestações radiológicas que podem ser identificadas
Histiocitose pulmonar de células de Langerhans	- Cistos irregulares de paredes espessas ou finas, posteriormente com aspecto bizarro, que podem confluir - Número e tamanho variados - Predomínio em regiões superiores, poupando a região dos seios costofrênicos	- Nódulos centrolobulares ou peribronquiolares, de bordas irregulares, de 1-10 mm de diâmetro - Alargamento do tronco pulmonar e das artérias pulmonares direita e esquerda
Linfangioleiomiomatose	- Cistos regulares e de paredes finas, em geral com 2-10 mm de diâmetro - Distribuição difusa - Número variável	- Nódulos centrolobulares regulares e pequenos - Áreas em vidro fosco - Derrame pleural - Ascite - Angiomiolipoma renal - Linfangioleiomiomas abdominais e pélvicos
Pneumonia intersticial linfocítica	- Cistos com formatos variados, de paredes finas - Diâmetro de até 30 mm - Distribuição difusa, com predomínio em lobos inferiores e ao longo do eixo peribroncovascular	- Opacidades em vidro fosco e consolidações focais - Espessamento do feixe peribroncovascular - Nódulos centrolobulares mal definidos - Espessamento dos septos interlobulares - Opacidades reticulares - Linfonodomegalia mediastinal e hilar
Bronquiolite folicular	- Cistos com formatos variados, de paredes finas - Diâmetro de até 30 mm - Distribuição difusa, com predomínio em lobos inferiores e ao longo do eixo peribroncovascular	- Nódulos ou opacidades em vidro fosco centrolobulares
Síndrome de Birt-Hogg-Dubé	- Cistos múltiplos, irregulares - Predomínio nas regiões medial e subpleural inferiores do pulmão	
Doença por depósito de cadeia leve	- Cistos difusos, de paredes finas, sem predileção - Diâmetro de até 20 mm	- Nódulos - Linfonodomegalia mediastinal
Amiloidose	- Cistos de paredes finas - Tamanho variável - Predomínio periférico	- Nódulos ou massas - Espessamento septal interlobular - Opacidades em vidro fosco - Linfonodomegalia
Doença pulmonar cística metastática	- Cistos difusos - Paredes espessas ou finas	- Nódulos ou massas
Paracoccidiodomicose	- Cistos difusos e de paredes finas, sem distribuição preferencial - Pouco numerosos	- Opacidades reticulares e lineares, consolidações, áreas em “halo invertido”, bronquiectasias e lesões escavadas - Enfisema paracatricial
Pneumocistose	- Cistos com tamanho, forma e espessura de parede variáveis - Predomínio em lobos superiores	- Áreas em vidro fosco extensas predominando em regiões centrais e peri-hilares - Espessamento septal
Infecção por <i>Staphylococcus aureus</i>	- Pneumatocelos	
Bronquiolite constritiva	- Cistos de paredes finas - Pouco numerosos e com distribuição randômica	- Áreas de atenuação em mosaico - Bronquiectasias e bronquiolectasias - Espessamento de paredes brônquicas
Pneumonite de hipersensibilidade	- Cistos esparsos, pouco numerosos e com distribuição randômica	- Micronódulos centrolobulares em vidro fosco - Áreas de atenuação em mosaico - Padrão de pneumonia intersticial usual ou pneumonia intersticial não específica
Pneumonia intersticial descamativa	- Cistos regulares, com diâmetro de até 20 mm - Predomínio em regiões inferiores	- Opacidades em vidro fosco difusas, predominando em regiões inferiores - Pouca distorção da arquitetura pulmonar

e com bordas irregulares. À medida que a doença progride, os nódulos sofrem escavação e originam as lesões císticas. Frequentemente se observa a presença da associação de nódulos e cistos (Figura 1A), o que é suficiente para a confirmação diagnóstica. Em fases mais tardias, os cistos predominam, variam em número e tamanho, são irregulares e frequentemente bizarros, podendo confluir (Figura 1B). Inicialmente, as paredes dos cistos são espessas e, posteriormente, ficam mais finas. As lesões císticas predominam nos lobos superiores, poupando a região dos seios costofrênicos (Figura 1C). Pode haver pneumotórax em até 15% dos casos (Figura 1D).^(3,6) Especula-se que os cistos sejam formados por dilatação das vias aéreas em função da inflamação da parede bronquiolar, por escavação dos nódulos ou por alargamento dos espaços aéreos secundário à tração provocada pelas lesões fibrosantes. Alterações tomográficas secundárias à hipertensão pulmonar também podem ser identificadas, como alargamento do tronco pulmonar e das artérias pulmonares direita e esquerda.⁽³⁾

O diagnóstico da HPCL é confirmado quando um indivíduo jovem e tabagista apresenta a combinação de nódulos e cistos em regiões superiores, poupando a região dos seios costofrênicos. Quando há cistos sem nódulos, o diagnóstico pode ser confirmado por broncoscopia, apesar de sua baixa sensibilidade, ao se identificar mais de 5% das células com marcador CD1A positivo no lavado broncoalveolar ou por biópsia transbrônquica. Nesse contexto, a biópsia pulmonar

cirúrgica tem maior rendimento diagnóstico. A biópsia de lesões cutâneas ou ósseas também pode determinar o diagnóstico.⁽⁶⁾

LINFANGIOLEIOMIOMATOSE

A linfangioleiomiomatose (LAM) é uma neoplasia de baixo grau, que atinge mais comumente mulheres em idade reprodutiva, caracterizada pela proliferação de células musculares lisas atípicas (células LAM) ao redor de vias aéreas, vasos sanguíneos e vasos linfáticos, que ocorre em forma esporádica ou associada ao complexo de esclerose tuberosa, causada por mutações no gene *tuberous sclerosis complex 1* ou 2.^(7,8) As manifestações respiratórias mais frequentes incluem dispneia progressiva aos esforços e pneumotórax de repetição (em até 70% dos casos) e, menos comumente, tosse, hemoptise e quilotórax.⁽⁸⁾ Os cistos na LAM são habitualmente regulares e de paredes finas, em geral de 2-10 mm de diâmetro, de distribuição difusa e em número variável, circundados por parênquima pulmonar normal (Figuras 2A e 2B).⁽⁹⁾ As hipóteses para a formação dos cistos na LAM incluem obstrução dos bronquíolos terminais pelas células LAM com dilatação dos espaços aéreos distais e/ou degradação do parênquima pulmonar por um desbalanço entre metaloproteinases e seus inibidores.^(3,9) Na TC, outras alterações podem ser encontradas, como pneumotórax, angiomiolipoma renal, quilotórax, ascite quilosa e linfangioleiomiomas abdominais e pélvicos (Figuras

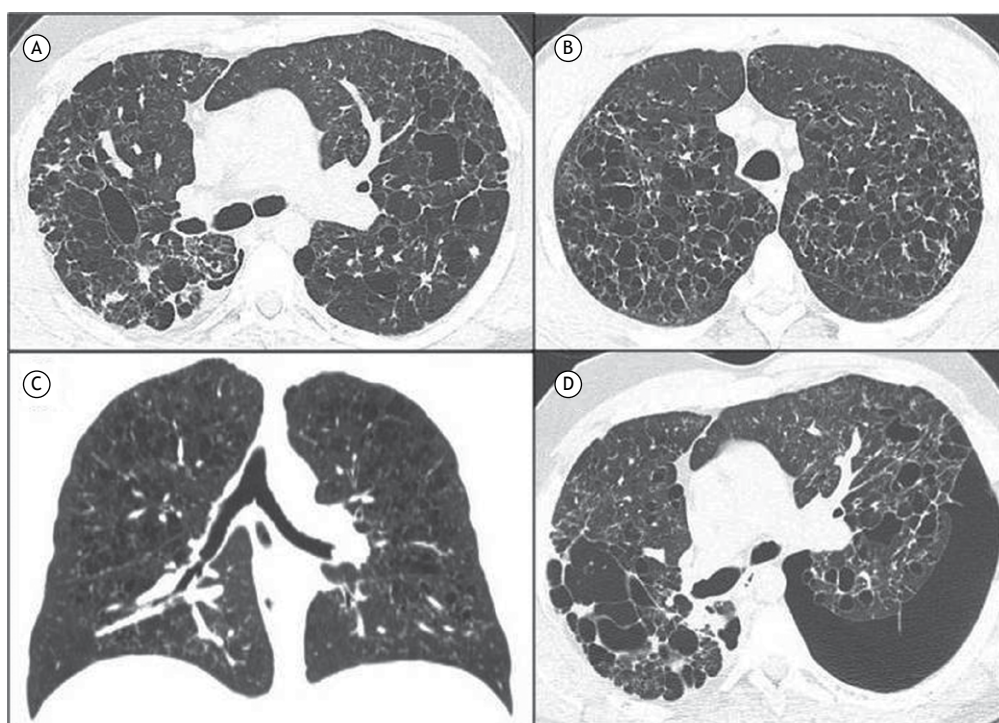


Figura 1. Imagens de TC de pacientes com histiocitose pulmonar de células de Langerhans. Em A, cistos irregulares e nódulos centrolobulares de bordas irregulares em lobos superiores (reconstrução axial). Em B, cistos irregulares de paredes finas (reconstrução axial). Em C, cistos irregulares predominando em lobos superiores e poupando a região dos seios costofrênicos (reconstrução coronal). Em D, cistos irregulares, alguns nódulos centrolobulares e pneumotórax à esquerda (reconstrução axial).

2C e 2D). Pode haver ainda nódulos centrolobulares regulares, habitualmente por hiperplasia micronodular multifocal de pneumócitos e, menos frequentemente, por áreas em vidro fosco secundárias à hemorragia alveolar ou à congestão linfática.^(3,9)

O diagnóstico de LAM pode ser confirmado pela identificação dos cistos característicos na TCAR, associada à presença de pelo menos uma das seguintes manifestações clínicas: complexo de esclerose tuberosa, angiomiolipoma renal, linfangioleiomioma, quilotórax ou ascite quilosa. Entretanto, se não houver uma das características clínicas descritas, pode-se estabelecer o diagnóstico ao se identificar uma elevação do nível de VEGF-D sérico, principalmente se estiver acima de 800 pg/ml. Se a quantificação de VEGF-D não estiver disponível ou não estiver aumentada, recomenda-se a realização de biópsia pulmonar, preferencialmente cirúrgica.⁽⁷⁾

PNEMONIA INTERSTICIAL LINFOCÍTICA

A pneumonia intersticial linfocítica (PIL) é uma doença linfoproliferativa benigna rara, caracterizada histologicamente por um infiltrado linfocitário e plasmocítico

acometendo alvéolos e septos interlobulares e podendo eventualmente formar agregados nodulares linfóides e centros germinativos reativos.⁽¹⁰⁾ A incidência é maior em mulheres, geralmente entre a quarta e sexta décadas de vida. A PIL está geralmente associada a outras doenças sistêmicas, principalmente collagenoses, como a síndrome de Sjögren, lúpus eritematoso sistêmico, infecção por HIV, infecção por vírus Epstein-Barr e imunodeficiências adquiridas, como a imunodeficiência comum variável. A forma idiopática é rara. Os pacientes podem ser assintomáticos, e as principais manifestações clínicas incluem dispneia, tosse, fadiga e dor torácica.^(10,11) O padrão restritivo é o mais comumente observado na prova de função pulmonar.⁽³⁾

Os cistos são frequentes na PIL, presentes em até 2/3 dos pacientes, e especula-se que sejam resultado de isquemia por obstrução vascular, dilatação alveolar pós-obstrutiva ou compressão bronquiolar por tecido linfóide, levando a um mecanismo valvular.⁽²⁾ Os cistos geralmente apresentam um diâmetro de até 30 mm, com paredes finas, formatos variáveis e distribuição difusa, predominando em lobos inferiores e ao longo do feixe peribroncovascular (Figura 3). Outras alterações

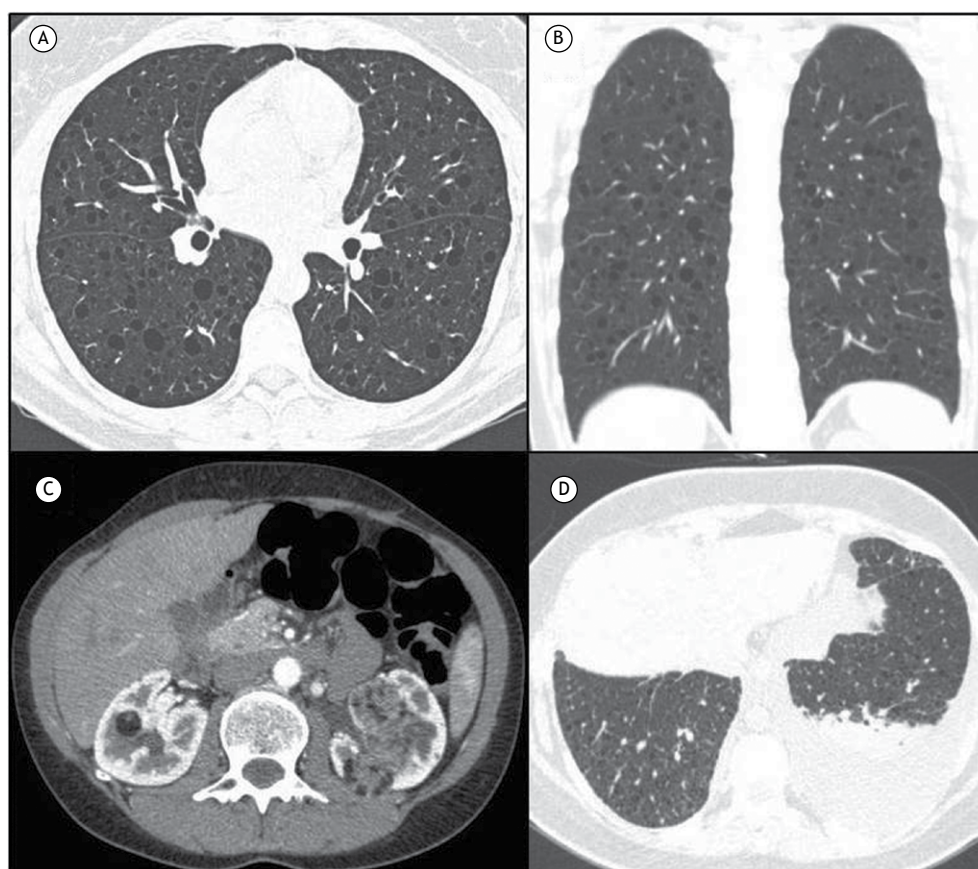


Figura 2. Em A, reconstrução axial e, em B, reconstrução coronal de imagens de TC de tórax de uma paciente do sexo feminino com linfangioleiomiomatose, apresentando cistos pulmonares difusos e de paredes regulares. Em C, imagem TC de abdome (reconstrução axial) de uma paciente portadora de linfangioleiomiomatose, apresentando massas renais heterogêneas bilaterais, compatíveis com angiomiolipomas. Em D, imagem de TC em reconstrução axial de uma paciente portadora de linfangioleiomiomatose com cistos pulmonares difusos e quilotórax à esquerda.

tomográficas que auxiliam o diagnóstico de PIL incluem opacidades em vidro fosco e consolidações focais, espessamento do feixe peribroncovascular e nódulos centrolobulares mal definidos. Menos comumente, podem ser encontrados septos interlobulares espessados, opacidades reticulares, espessamento pleural por nódulos subpleurais e linfadenomegalia mediastinal e hilar.⁽²⁾ Na ausência de uma doença sistêmica claramente estabelecida, recomenda-se a confirmação histológica para o diagnóstico.⁽¹¹⁾

BRONQUIOLITE FOLICULAR

A bronquiolite folicular também está incluída no espectro de doenças linfoproliferativas com acometimento pulmonar — o principal aspecto para a diferenciação com a PIL é o infiltrado linfocítico bronquiolocêntrico, que não se estende para outros compartimentos do interstício pulmonar, além de o padrão obstrutivo com aprisionamento aéreo ser o mais frequente na bronquiolite folicular.⁽¹¹⁾ O principal mecanismo responsável pelo aparecimento dos cistos envolve uma compressão extrínseca do tecido linfóide associado aos brônquios, causando um fenômeno valvular, mas também pode se relacionar à isquemia bronquilar por obstrução vascular. Os cistos são semelhantes aos encontrados na PIL, com distribuição predominantemente peribroncovascular e de paredes finas (Figura 4). Pode haver nódulos ou opacidades em vidro fosco centrolobulares.⁽²⁾

SÍNDROME DE BIRT-HOGG-DUBÉ

A síndrome de Birt-Hogg-Dubé (SBHD) é uma doença rara, autossômica dominante, caracterizada pelo desenvolvimento de tumores foliculares, tumores renais e cistos pulmonares. A SBHD é causada por mutações heterozigóticas no gene que codifica a foliculina (*FLCN*), localizado no cromossomo 17, que codifica uma proteína supressora tumoral. Embora o tratamento de tumores renais de baixo potencial maligno seja o foco primário dos cuidados longitudinais,



Figura 3. Imagem de TC de tórax em reconstrução axial demonstrando pneumonite intersticial linfocítica em uma paciente do sexo feminino com síndrome de Sjögren. Notam-se áreas com opacidades em vidro fosco, padrão reticulado e cistos com predomínio em campos pulmonares inferiores.

manifestações pulmonares, principalmente a formação de cistos e pneumotórax espontâneo, são frequentes.

Os cistos pulmonares se desenvolvem ao redor de 30-40 anos; porém, têm sido descritos em pacientes com idade entre 20 e 85 anos, e ocorrem com penetrância quase completa na SBHD.^(12,13) Toro et al. identificaram que 89% de 198 pacientes com SBHD apresentavam cistos pulmonares.⁽¹²⁾ Os cistos pulmonares na SBHD são múltiplos, irregulares, de paredes finas, predominando nas regiões medial e subpleural inferiores do pulmão, e frequentemente mal rotulados como bolhas (Figura 5). A história familiar de pneumotórax está presente em 35% dos casos.^(12,13)

O diagnóstico de SBHD deve ser suspeitado em pacientes jovens com pneumotórax espontâneo, especialmente com antecedentes pessoais ou familiares de pneumotórax, lesões cutâneas ou tumores renais. Menko et al.⁽¹⁴⁾ descreveram critérios para o diagnóstico de SBHD: critérios maiores: 1. pelo menos cinco fibroficulomas ou tricodiscomas, sendo ao menos um confirmado histologicamente, na idade adulta pela primeira vez; e 2. mutação germinativa, patogênica, no *FLCN*; critérios menores: 1. cistos pulmonares múltiplos e bilaterais, sem outra causa aparente, com ou sem pneumotórax espontâneo; 2. câncer renal de início precoce (< 50 anos), câncer renal multifocal ou bilateral, ou carcinoma de células renais cromóforo misto e histologia confirmando células oncocíticas; e 3. familiar de primeiro grau com SBHD. Os pacientes devem preencher um critério maior ou dois menores para o diagnóstico de SBHD.

DOENÇA POR DEPÓSITO DE CADEIA LEVE

A doença de depósito de cadeia leve (DPCL) não amiloide se caracteriza pela deposição da proteína monoclonal em vários tecidos e órgãos. Diferentemente da amiloidose, esses depósitos não são corados pelo

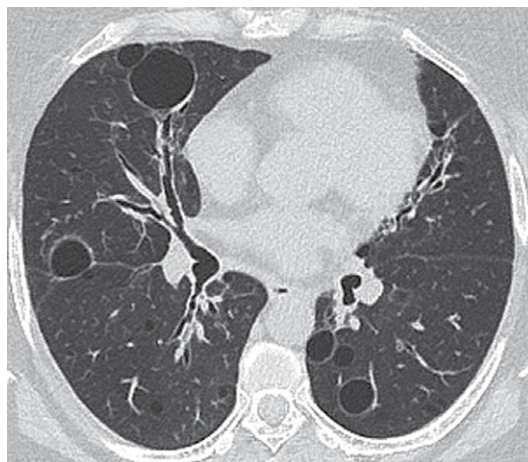


Figura 4. Imagem de TC em reconstrução axial de uma paciente portadora de bronquiolite folicular. Evidenciam-se cistos de paredes finas com diversos diâmetros ao longo do parênquima pulmonar, principalmente ao longo do feixe peribroncovascular.

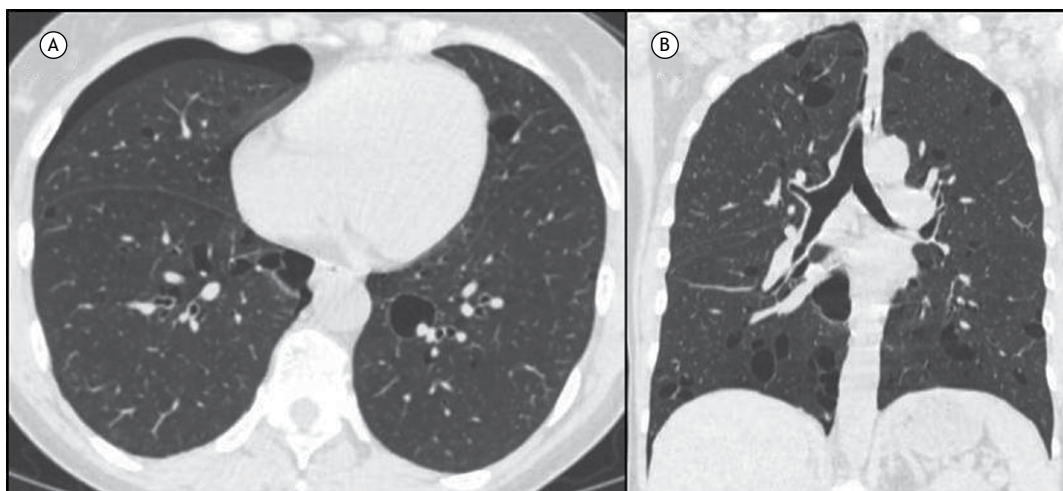


Figura 5. Em A, imagem de TC em reconstrução axial demonstrando cistos pulmonares de paredes finas associados a pneumotórax à direita. Em B, imagem de TC em reconstrução coronal evidenciando a distribuição dos cistos nos lobos inferiores, com predomínio medial. A paciente em questão tinha 49 anos, apresentava dispnéia súbita e foi diagnosticada com a síndrome de Birt-Hogg-Dubé. O diagnóstico foi confirmado pela presença dos cistos pulmonares característicos e pneumotórax espontâneo, associado à história de familiar de primeiro grau com a doença.

vermelho congo e são vistos à microscopia eletrônica como depósitos amorfos nodulares. O envolvimento renal é o mais comum, determinado por proteinúria e insuficiência renal, seguido por envolvimento cardíaco e hepático. Dos casos de DPCL, 75% ocorrem em associação com mieloma múltiplo ou macroglobulinemia.

As cadeias leves são secretadas por plasmócitos e depositam-se em paredes alveolares, pequenas vias aéreas e vasos. As manifestações tomográficas mais frequentes incluem nódulos, linfonodomegalia e cistos difusos, de paredes finas, e com até 2 cm de diâmetro (Figura 6). Acredita-se que a formação do cisto corresponda à dilatação das pequenas vias aéreas por depósitos parietais proteicos.⁽¹⁵⁾

AMILOIDOSE

A amiloidose ocorre por deposição de proteínas plasmáticas solúveis dentro do espaço extracelular em uma forma fibrilar insolúvel anormal. As manifestações clínicas e o prognóstico dos depósitos amiloides dependem da sua etiologia e distribuição anatômica. A amiloidose é extremamente heterogênea e pode ser benigna ou potencialmente fatal, sendo classificada como primária (associada com mieloma múltiplo ou macroglobulinemia) ou secundária (associada com artrite reumatoide, tuberculose, doença de Crohn, fibrose cística ou febre mediterrânea).

Os achados tomográficos da amiloidose pulmonar incluem nódulos, espessamento septal interlobular, opacidades em vidro fosco e linfonodomegalia. Os cistos pulmonares são raros e mais frequentemente descritos com amiloidose localizada em associação com síndrome de Sjögren. Os mecanismos propostos de formação de cistos incluem estreitamento da via aérea por células inflamatórias, determinando mecanismo valvular, e ruptura de paredes alveolares frágeis devido à deposição de substância amiloide ou por isquemia por

infiltração vascular por substância amiloide. Os cistos apresentam paredes finas, são predominantemente periféricos e frequentemente acompanhados de nódulos ou massas (Figura 7). O diagnóstico da amiloidose é baseado na confirmação histológica por coloração vermelho congo, que produz birrefringência esverdeada sob luz polarizada cruzada.^(16,17)

DOENÇA PULMONAR CÍSTICA METASTÁTICA

As metástases pulmonares císticas ocorrem mais frequentemente em tumores de origem epitelial. A frequência de escavação em nódulos metastáticos detectados em uma radiografia é de aproximadamente 4%.⁽¹⁸⁾ Os carcinomas de células escamosas, principalmente de cabeça e pescoço (Figura 8), são os que mais determinam metástases pulmonares escavadas em radiografias (69% dos casos).^(18,19) Entretanto, a escavação em adenocarcinomas metastáticos também é frequentemente encontrada.⁽¹⁸⁻²⁰⁾ Os sarcomas metastáticos e os leiomiomas metastáticos benignos também podem causar escavação, e o pneumotórax pode ser uma complicação. Pode haver nódulos e massas associados. Deve-se lembrar que a quimioterapia pode induzir à escavação. Acredita-se que o mecanismo da escavação seja a necrose do tumor ou a dilatação dos espaços aéreos distais secundária à infiltração brônquica do tumor. Nódulos escavados com paredes espessas são os mais frequentemente encontrados, embora cistos possam ser encontrados especialmente em metástases de sarcomas e adenocarcinomas, assim como no leiomioma metastático benigno.⁽²⁰⁾

INFECÇÕES

Paracoccidioidomicose

A paracoccidioidomicose é a micose sistêmica mais comum na América Latina, causada pelo fungo dimórfico

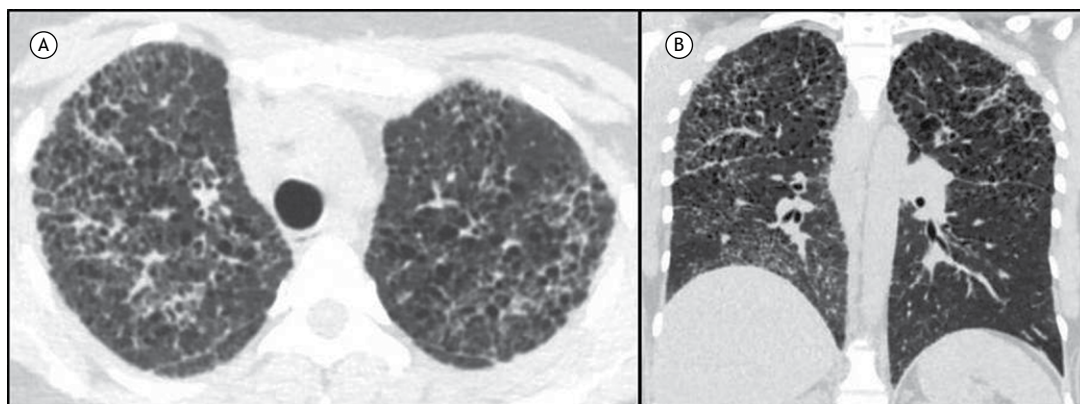


Figura 6. Imagens de TC de tórax. Em A, imagem em reconstrução axial demonstrando várias imagens císticas de paredes finas associadas ao espessamento de septos interlobulares e micronódulos pulmonares. Em B, imagem em reconstrução coronal evidenciando a distribuição cranial dos cistos pulmonares. A paciente em questão tinha 38 anos e foi diagnosticada com mieloma múltiplo, insuficiência renal e acometimento pulmonar associado à doença por depósito de cadeia leve.

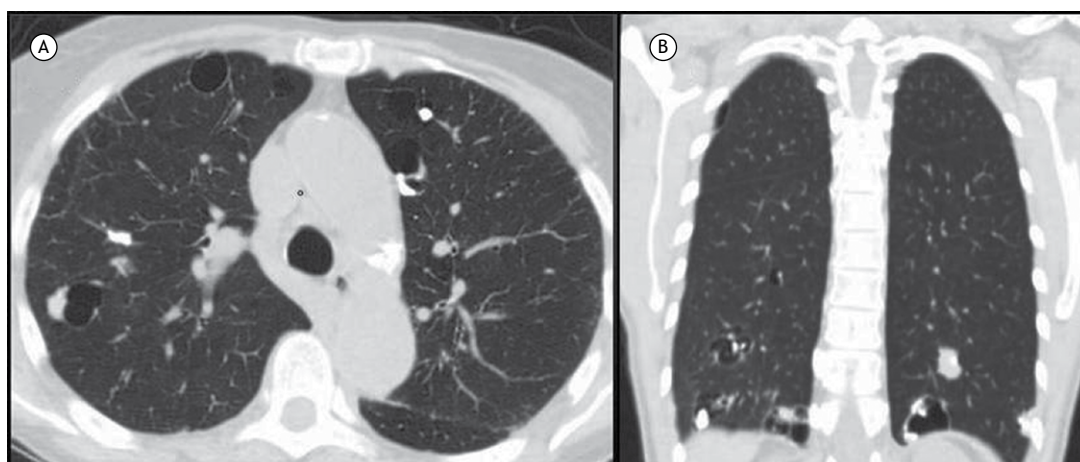


Figura 7. Em A, imagem de TC em reconstrução axial demonstrando várias imagens císticas pulmonares de paredes finas associadas a nódulos adjacentes, alguns deles calcificados. Em B, imagem de TC em reconstrução coronal evidenciando a distribuição aleatória dos cistos pulmonares e os nódulos associados. A paciente em questão tinha 56 anos e foi diagnosticada com síndrome de Sjögren e acometimento pulmonar relacionado a amiloidose.

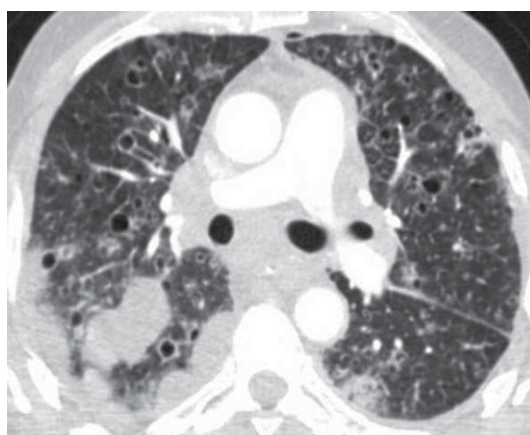


Figura 8. Imagem de TC em reconstrução axial de um paciente do sexo masculino de 66 anos e portador de neoplasia escamosa de laringe. A imagem demonstra vários nódulos escavados com paredes espessas e cistos associados a derrame pleural loculado, também de etiologia neoplásica secundária.

Paracoccidioides brasiliensis, que predomina em homens e em trabalhadores de zona rural. A doença é adquirida pela inalação de partículas infecciosas do fungo que, ao chegar aos pulmões, causam a infecção primária. Lesões mucocutâneas e linfonodomegalia também são achados comuns, e outros órgãos menos frequentemente acometidos incluem rins, fígado, ossos, glândulas adrenais, sistema nervoso central e vias aéreas, com formação de granulomas epitelioides, abscessos e necrose.⁽²¹⁾

Vários padrões radiológicos são descritos, incluindo opacidades reticulares, consolidações, áreas de “halo invertido”, bronquiectasias, cavitações pulmonares e enfisema paracatricial.⁽²²⁾ Em uma revisão tomográfica de 50 casos,⁽⁴⁾ cistos pulmonares foram encontrados em 10% dos casos, na maioria das vezes difusos e de paredes finas, sem distribuição preferencial e pouco numerosos. Postula-se como mecanismos para a formação dos cistos a obstrução brônquica pela fibrose

centrolobular, a formação de granulomas peribronquiais promovendo dilatação das vias aéreas ou a necrose central e a retração elástica ao redor das lesões.⁽⁴⁾

Pneumocistose

A pneumocistose, causada pelo fungo *Pneumocystis jiroveci*, ocorre em pacientes imunossuprimidos, como pacientes com infecção pelo vírus HIV com contagem de linfócitos CD4 abaixo de 200 células/mm³, transplantados de medula óssea e pacientes em uso de imunossupressores. Os sintomas são insidiosos, como tosse não produtiva, febre baixa e dispneia, e pode haver pneumotórax espontâneo — em casos não tratados, o paciente pode evoluir para insuficiência respiratória e óbito. Linfopenia e níveis séricos elevados de desidrogenase láctica auxiliam no diagnóstico.⁽²³⁾

Os achados tomográficos incluem áreas em vidro fosco extensas, localizadas preferencialmente em regiões centrais e peri-hilares, com espessamento septal e, eventualmente, derrame pleural e linfadenomegalias. O espessamento septal intralobular associado a opacidades em vidro fosco podem levar ao padrão de “pavimentação em mosaico”. Os cistos são relativamente comuns, especialmente nos pacientes infectados pelo HIV, com tamanho, forma e espessura de parede variáveis, e tendem a ter uma predileção pelos lobos superiores (Figura 9).^(24,25) A ruptura dos cistos pode causar pneumotórax e pneumomediastino.⁽²⁴⁾

Infecção por *Staphylococcus aureus*

As pneumonias estafilocócicas podem ocasionar a formação de pneumatoceles, que consistem em espaços aéreos de conteúdo gasoso, resultantes de dilatação das vias aéreas por mecanismo valvular e secundários à inflamação e à necrose do parênquima.⁽¹⁾ Pneumatoceles são mais frequentes em pacientes com até um ano de idade e em usuários de drogas endovenosas, e pode haver resolução das lesões com o tratamento da infecção.^(1,26)

BRONQUIOLITE CONSTRICTIVA

A bronquiolite constrictiva consiste no estreitamento bronquiolar por fibrose, que apresenta como principais etiologias infecções virais, doenças autoimunes, como a artrite reumatoide, e disfunção enxerto vs. hospedeiro após transplante de órgãos sólidos ou de medula óssea. Os sintomas mais comuns são dispneia progressiva aos esforços e tosse seca, e, funcionalmente, a doença se caracteriza por padrão obstrutivo e aprisionamento aéreo.⁽²⁷⁾

Na TCAR, as alterações mais comuns da bronquiolite constrictiva incluem áreas de atenuação em mosaico, bronquiolectasias, bronquiectasias e paredes brônquicas espessadas. Cistos são raros, pouco numerosos, com paredes finas e de distribuição randômica. Mecanismo valvular por obstrução das vias aéreas, com aprisionamento de ar e dilatação dos espaços aéreos distais, foi sugerido como um fator na formação dos cistos nessa condição.⁽⁵⁾

PNEUMONITE DE HIPERSENSIBILIDADE

A pneumonite de hipersensibilidade (PH) é uma doença intersticial com apresentação clínica variável, caracterizada por inflamação no parênquima pulmonar secundária à inalação de antígenos orgânicos específicos, por exemplo, derivados de fungos ou pássaros, ou substâncias químicas, como o isocianato. Dispneia progressiva e tosse seca são os sintomas mais comuns. Histologicamente, as formas subagudas e crônicas se caracterizam principalmente pela presença de inflamação linfocítica bronquiolocêntrica e granulomas mal formados, podendo haver ainda formas fibrosantes, incluindo padrão de pneumonia intersticial usual e pneumonia intersticial não específica.⁽²⁸⁾

A identificação de cistos na TCAR é pouco usual na PH, ocorrendo principalmente nas formas subaguda e crônica, sendo esparsos, pouco numerosos e com distribuição randômica (Figura 10).⁽²⁹⁾ A presença de

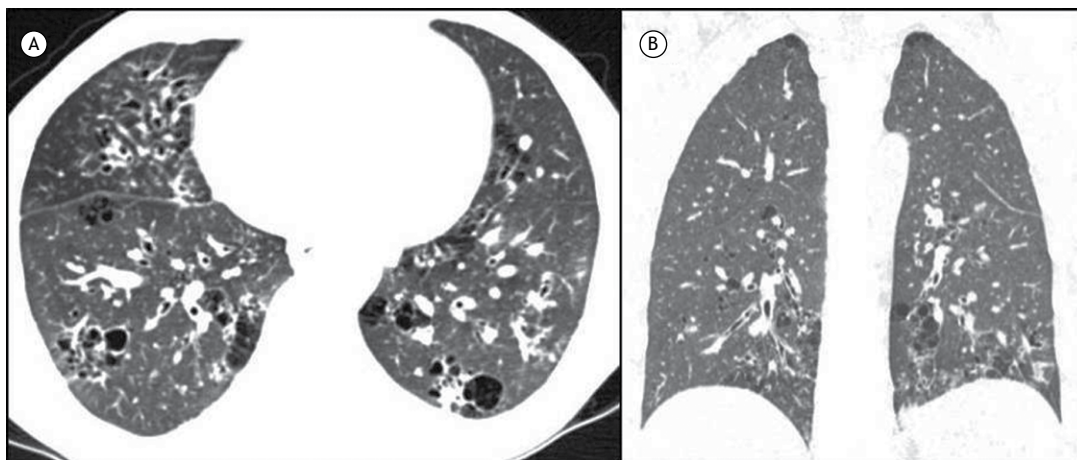


Figura 9. Imagens de TC de um paciente com 33 anos e portador de HIV há três anos, com tratamento irregular. Apresentava dispneia e acometimento pulmonar secundário à pneumocistose. Em A, imagem em reconstrução axial demonstrando áreas de densidade em vidro fosco difusas, entremeadas a espessamento parietal brônquico e várias imagens císticas peribronquiolares, de tamanhos variados. Em B, imagem em reconstrução coronal evidenciando a distribuição peribronquilar dos cistos pulmonares.

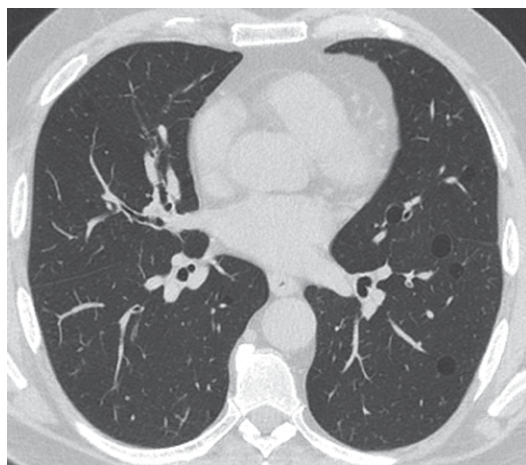


Figura 10. Imagem de TC em reconstrução axial de um paciente do sexo masculino com diagnóstico de pneumonite de hipersensibilidade por exposição a pássaros: após a fase subaguda, restaram cistos esparsos com distribuição randômica pelo parênquima pulmonar.

cistos associada às manifestações tomográficas clássicas de PH, como micronódulos centrolobulares em vidro fosco e áreas de atenuação em mosaico, auxiliam no diagnóstico.^(25,28) Especula-se que a obstrução das vias aéreas, com aprisionamento de ar e dilatação dos espaços aéreos distais, seja a responsável pela formação dos cistos na PH.

PNEUMONIA INTERSTICIAL DESCAMATIVA

A pneumonia intersticial descamativa (PID) se caracteriza pelo extenso acúmulo intra-alveolar de macrófagos com pigmento antracótico. Os sintomas são inespecíficos e incluem tosse e dispneia. A incidência em homens é duas vezes maior do que em mulheres, com maior incidência ao redor da quinta década de vida. A maior parte dos pacientes (> 90%) é tabagista, a despeito do encontro da PID em outros contextos, como na inalação de partículas

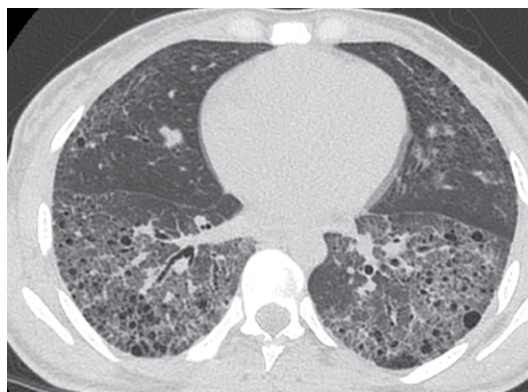


Figura 11. Imagem de TC em reconstrução axial de uma paciente portadora de esclerose sistêmica (forma limitada) e padrão de pneumonite intersticial descamativa confirmado por biópsia pulmonar a céu aberto. A imagem evidencia cistos pulmonares de pequeno diâmetro em meio a áreas com opacidades em vidro fosco e bronquiolectasias de tração, sobretudo em campos pulmonares inferiores.

inorgânicas e collagenoses, especialmente artrite reumatoide e esclerose sistêmica progressiva. Os achados tomográficos incluem cistos arredondados e de pequeno diâmetro (até 2 cm) entremeados a opacidades em vidro fosco difusas, principalmente nos lobos inferiores, geralmente com pouca distorção da arquitetura pulmonar (Figura 11).^(25,30)

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Múltiplas doenças de evolução variável, de origem neoplásica, inflamatória ou infecciosa, podem determinar a ocorrência de cistos pulmonares difusos, e novas etiologias têm sido incluídas como potenciais causadoras desse padrão radiológico. A TCAR se tornou uma ferramenta indispensável na análise dos pacientes com cistos pulmonares difusos, de modo que a avaliação de suas características e distribuição, além da presença de outras manifestações pulmonares e extrapulmonares, permite a conclusão diagnóstica ou o estreitamento dos diferenciais, otimizando a propedêutica.

REFERÊNCIAS

1. Silva CI, Marchiori E, Souza Júnior AS, Müller NL; Comissão de Imagem da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Illustrated Brazilian consensus of terms and fundamental patterns in chest CT scans. *J Bras Pneumol*. 2010;36(1):99-123. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132010000100016>
2. Gupta N, Vassallo R, Wikenheiser-Brokamp KA, McCormack FX. Diffuse Cystic Lung Disease. Part II. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192(1):17-29. <https://doi.org/10.1164/rccm.201411-2096CI>
3. Ferreira Francisco FA, Soares Souza A Jr, Zanetti G, Marchiori E. Multiple cystic lung disease. *Eur Respir Rev*. 2015;24(138):552-64. <https://doi.org/10.1183/16000617.0046-2015>
4. Costa AN, Marchiori E, Benard G, Araújo MS, Baldi BG, Kairalla RA, et al. Lung cysts in chronic paracoccidioidomycosis. *J Bras Pneumol*. 2013;39(3):368-72. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132013000300015>
5. Kawano-Dourado L, Baldi BG, Dias OM, Bernardi FD, Carvalho CR, Dolhnikoff M, et al. Scattered lung cysts as the main radiographic finding of constrictive bronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(3):294-5. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.186.3.294>
6. DeMartino E, Go RS, Vassallo R. Langerhans cell histiocytosis and other histiocytic diseases of the lung. *Clin Chest Med*. 2016;37(3):421-30. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2016.04.005>
7. McCormack FX, Gupta N, Finlay GR, Young LR, Taveira-DaSilva AM, Glasgow CG, et al. Official American Thoracic Society/Japanese Respiratory Society Clinical Practice Guidelines: Lymphangioleiomyomatosis Diagnosis and Management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194(6):748-61. <https://doi.org/10.1164/rccm.201607-1384ST>
8. Baldi BG, Freitas CS, Araújo MS, Dias OM, Pereira DA, Pimenta SP, et al. Clinical course and characterisation of lymphangioleiomyomatosis in a Brazilian reference centre. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2014;31(2):129-35.
9. Xu KF, Feng R, Cui H, Tian X, Wang H, Zhao J, et al. Diffuse Cystic Lung Diseases: Diagnostic Considerations. *Semin Respir Crit Care Med*. 2016;37(3):457-67. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1580690>
10. Panchabhai TS, Farver C, Highland KB. Lymphocytic Interstitial Pneumonia. *Clin Chest Med*. 2016;37(3):463-74. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2016.04.009>
11. Guinee DG Jr. Update on nonneoplastic pulmonary lymphoproliferative disorders and related entities. *Arch Pathol Lab*

- Med. 2010;134(5):691-701.
12. Toro JR, Pautler SE, Stewart L, Glenn GM, Weinreich M, Toure O, et al. Lung cysts, spontaneous pneumothorax, and genetic associations in 89 families with Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175(10):1044-53. <https://doi.org/10.1164/rccm.200610-1483OC>
 13. Tobino K, Gunji Y, Kurihara M, Kunogi M, Koike K, Tomiyama N, et al. Characteristics of pulmonary cysts in Birt-Hogg-Dubé syndrome: thin-section CT findings of the chest in 12 patients. *Eur J Radiol*. 2011;77(3):403-9. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2009.09.004>
 14. Menko FH, van Steensel MA, Giraud S, Friis-Hansen L, Richard S, Ungari S, et al. Birt-Hogg-Dubé syndrome: diagnosis and management. *Lancet Oncol*. 2009;10(12):1199-206. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(09\)70188-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70188-3)
 15. Colombat M, Stern M, Groussard O, Droz D, Brauner M, Valeyre D, et al. Pulmonary cystic disorder related to light chain deposition disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(7):777-80. <https://doi.org/10.1164/rccm.200510-1620CR>
 16. Desai SR, Nicholson AG, Stewart S, Twentyman OM, Flower CD, Hansell DM. Benign pulmonary lymphocytic infiltration and amyloidosis: computed tomographic and pathologic features in three cases. *J Thorac Imaging*. 1997;12(3):215-20. <https://doi.org/10.1097/00005382-199707000-00009>
 17. Jeong YJ, Lee KS, Chung MP, Han J, Chung MJ, Kim KI, et al. Amyloidosis and lymphoproliferative disease in Sjögren syndrome: thin-section computed tomography findings and histopathologic comparisons. *J Comput Assist Tomogr* 2004;28(6):776-81. <https://doi.org/10.1097/00004728-200411000-00008>
 18. Dodd GD, Boyle JJ. Excavating pulmonary metastases. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med*. 1961;85:277-93.
 19. Chaudhuri MR. Cavitary pulmonary metastases. *Thorax* 1970;25(3):375-81. <https://doi.org/10.1136/thx.25.3.375>
 20. Seo JB, Im JG, Goo JM, Chung MJ, Kim MY. Atypical pulmonary metastases: spectrum of radiologic findings. *Radiographics*. 2001;21(2):403-17. <https://doi.org/10.1148/radiographics.21.2.g01mr17403>
 21. Queiroz-Telles F, Escuissato DL. Pulmonary paracoccidioidomycosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2011;32(6):764-74. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1295724>
 22. Barreto MM, Marchiori E, Amorim VB, Zanetti G, Takayasu TC, Escuissato DL, et al. Thoracic paracoccidioidomycosis: radiographic and CT findings. *Radiographics*. 2012;32(1):71-84. <https://doi.org/10.1148/rg.321115052>
 23. Gilroy SA, Bennett NJ. Pneumocystis pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med*. 2011;32(6):775-82. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1295725>
 24. Hardak E, Brook O, Yigla M. Radiological features of Pneumocystis jirovecii pneumonia in immunocompromised patients with and without AIDS. *Lung*. 2010;188(2):159-63. <https://doi.org/10.1007/s00408-009-9214-y>
 25. Gupta N, Vassallo R, Wikenheiser-Brokamp KA, McCormack FX. Diffuse Cystic Lung Disease. Part I. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191(12):1354-66. <https://doi.org/10.1164/rccm.201411-2094CI>
 26. Quigley MJ, Fraser RS. Pulmonary pneumatocoele: pathology and pathogenesis. *AJR Am J Roentgenol*. 1988;150(6):1275-7. <https://doi.org/10.2214/ajr.150.6.1275>
 27. Barker AF, Bergeron A, Rom WN, Hertz MI. Obliterative bronchiolitis. *N Engl J Med*. 2014;370(19):1820-8. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1204664>
 28. Morell F, Villar A, Ojanguen I, Mu-oz X, Cruz MJ. Hypersensitivity Pneumonitis: Challenges in Diagnosis and Management, Avoiding Surgical Lung Biopsy. *Semin Respir Crit Care Med*. 2016;37(3):395-405. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1580692>
 29. Franquet T, Hansell DM, Senbanjo T, Remy-Jardin M, Müller NL. Lung cysts in subacute hypersensitivity pneumonitis. *J Comput Assist Tomogr*. 2003;27(4):475-8. <https://doi.org/10.1097/00004728-200307000-00003>
 30. Akira M, Yamamoto S, Hara H, Sakatani M, Ueda E. Serial computed tomographic evaluation in desquamative interstitial pneumonia. *Thorax*. 1997;52(4):333-7. <https://doi.org/10.1136/thx.52.4.333>



Escarro hemoptoico de etiologia desconhecida

Filipa Fernandes¹, Rita Gomes¹, Filomena Luís¹

Ex-fumante de 72 anos, sexo masculino, procurou seu médico com relato de tosse e escarro hemoptoico. Negava astenia, perda de apetite e perda significativa de peso. Foi transferido para uma unidade de emergência e se envolveu em um acidente de trânsito durante a transferência inter-hospitalar, resultando em politrauma (incluindo trauma torácico). No momento da admissão, apresentava estabilidade hemodinâmica, dispneia, amnésia e lesão no couro cabeludo. A ausculta pulmonar revelou murmúrio vesicular e roncos bilaterais.

A radiografia de tórax (Figura 1) evidenciou padrão alvéolo-intersticial no pulmão direito, e a TC de tórax (Figura 2) revelou espessamento da parede posterior do brônquio principal direito e redução do calibre da emergência do mesmo e também do calibre distal do brônquio do lobo superior direito.

Dados o contexto de trauma torácico e os achados de imagem, realizou-se broncoscopia para coleta de secreções brônquicas, LBA e amostras de biópsia. A broncoscopia revelou mucosa violácea edematosa, juntamente com infiltrado de acantócitos, no brônquio do lobo superior direito; diminuição do lúmen dos brônquios segmentares; e necrose caseosa semelhante a "pingos de cera de vela" (Figura 3). Os resultados da broncoscopia (sem evidências de sangramento ativo) nos permitiram excluir ruptura brônquica por trauma. A microscopia direta e a cultura bacteriana das secreções brônquicas levaram ao diagnóstico de tuberculose endobrônquica, sendo o agente etiológico identificado como complexo *Mycobacterium tuberculosis*.

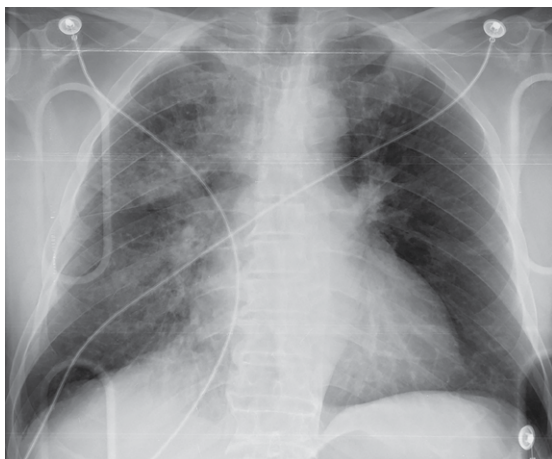


Figura 1. Radiografia de tórax em incidência posteroanterior revelando padrão alvéolo-intersticial no pulmão direito, com sinais de perda de volume ipsilateral.

Apesar dos avanços nas modalidades diagnósticas, o diagnóstico de tuberculose endobrônquica continua representando um desafio. A TC de tórax e a broncoscopia são ferramentas valiosas para a obtenção do diagnóstico patológico.

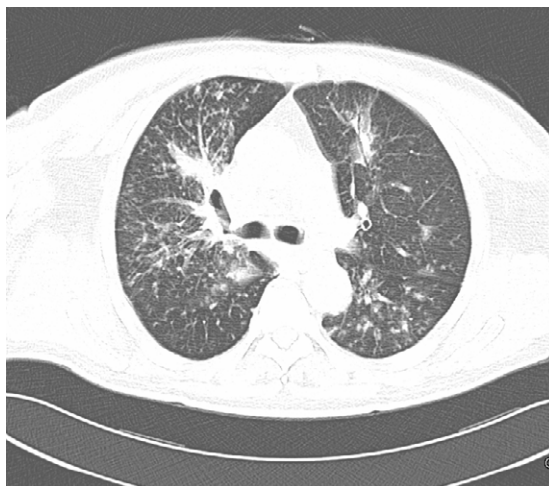


Figura 2. TC axial de tórax evidenciando espessamento da parede posterior do brônquio principal direito e redução do seu calibre, bem como irregularidades na emergência do brônquio do lobo superior direito.

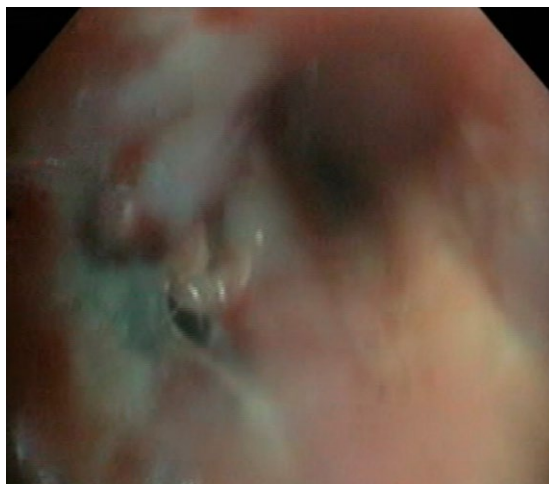


Figura 3. Imagem bronoscópica evidenciando o aspecto da lesão antes da biópsia: infiltrado de acantócitos; diminuição do lúmen dos brônquios segmentares; e necrose caseosa semelhante a "pingos de cera de vela".

LEITURAS RECOMENDADAS

1. Chung HS, Lee JH. Bronchoscopic assessment of the evolution of endobronchial tuberculosis. Chest. 2000;117(2):385-92. <https://doi.org/10.1378/chest.117.2.385>
2. Sucena M, Amorim A, Machado A, Hespanhol V, Magalhães A. Endobronchial tuberculosis – clinical and bronchoscopic features [Article in Portuguese]. Rev Port Pneumol. 2004;10(5):383-91. [https://doi.org/10.1016/S0873-2159\(04\)05014-7](https://doi.org/10.1016/S0873-2159(04)05014-7)

1. Departamento de Pneumologia, Hospital Sousa Martins, Unidade Local de Saúde da Guarda EPE, Guarda, Portugal.



Traqueobroncopatia osteocondrolástica

Mara Grazielle Maciel Silveira¹, Maria Vera Cruz de Oliveira Castellano²,
Clarice Emiko Fuzi², Ester Nei Aparecida Martins Coletta²,
Guilherme Nogueira Spinosa²

1. Serviço de Clínica Médica, Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
2. Serviço de Doenças do Aparelho Respiratório, Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Recebido: 21 setembro 2016.

Aprovado: 18 novembro 2016.

Trabalho realizado no Serviço de Doenças do Aparelho Respiratório, Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

RESUMO

A traqueobroncopatia osteocondrolástica é uma doença benigna rara, de causa desconhecida, caracterizada por numerosos nódulos submucosos sésseis, cartilagosos e/ou ósseos, distribuídos pelas paredes anterolaterais da traqueia, projetando-se no lúmen laringotraqueobrônquico. Em geral, a traqueobroncopatia osteocondrolástica é descoberta acidentalmente durante broncoscopias ou em necropsias e não é associada a uma doença específica. Relatamos o caso de um paciente que foi diagnosticado com traqueobroncopatia osteocondrolástica por broncoscopia e biópsia.

Descritores: Dispneia; Doenças da traqueia; Broncoscopia.

INTRODUÇÃO

A traqueobroncopatia osteocondrolástica (TO) é uma doença benigna rara, de causa desconhecida, caracterizada por numerosos nódulos submucosos sésseis, cartilagosos e/ou ósseos, distribuídos pelas paredes anterolaterais da traqueia, projetando-se no lúmen laringotraqueobrônquico. Apresenta-se como projeções osteocartilagosas arredondadas ou polipoides tornando a superfície mucosa traqueobrônquica corrugada e a árvore respiratória rígida e estreita.⁽¹⁻³⁾ As lesões nodulares são sésseis, calcificadas e variam de diâmetro de 1-10 mm. Caracterizam-se por crescimento lento e progressivo, podendo estar localizadas ou difusas, cobertas por epitélio metaplásico ou normal, emergindo desde o pericôndrio até a luz da traqueia, seguindo o trajeto dos anéis, com inclusão hematopoiética ativa nas neoformações nodulares. Pode causar estenose do lúmen laringotraqueobrônquico, mas sem comprometimento de sua parede posterior, com possibilidade de progressão para os brônquios principais.⁽⁴⁾

O primeiro caso foi descrito por Wilks, ainda no século XIX, em um paciente de 38 anos com tuberculose. Desde então, centenas de casos são reportados mundialmente.⁽⁵⁾ No entanto, muitos pacientes não são diagnosticados devido à falta de conhecimento da TO por parte dos médicos. A etiologia e a patogênese da TO permanecem desconhecidas; em geral, é descoberta acidentalmente durante broncoscopias ou em necropsias e não é associada a uma doença específica. Predomina no sexo masculino, entre a quinta e a sétima década de vida^(1,2) e habitualmente é assintomática.⁽⁶⁾

No presente estudo relatamos um caso de TO achado incidentalmente numa TC realizada em um paciente com dispneia a esclarecer.

RELATO DE CASO

Paciente do sexo masculino, 59 anos de idade, com queixa de dispneia aos grandes esforços há um mês, associada a tosse progressiva e pigarros. Era portador de hepatite B e de fibrilação atrial crônica. Negava tabagismo. Apresentava exame físico normal. Radiografia de tórax sem alterações significativas. Prova de função pulmonar indicava distúrbio ventilatório obstrutivo leve com resposta de fluxo com o uso de broncodilatador. Resultados do ecocardiograma: fração de ejeção de 49% e hipocontratibilidade difusa do ventrículo esquerdo em grau leve. As imagens da TC de tórax estão apresentadas na Figura 1. À broncoscopia, havia múltiplas lesões granulosas em traqueia e brônquios (Figura 2). A biópsia revelou áreas nodulares constituídas por tecido cartilaginoso ossificado em regiões subepiteliais, sendo o epitélio respiratório subjacente de padrão característico e sem atipia (Figura 3).

DISCUSSÃO

A TO é uma doença benigna rara, de causa desconhecida. Foi descrita macroscopicamente por Rokitsansk em 1855 e microscopicamente por Wilks em 1857. Algumas teorias etiopatogênicas foram postuladas. Em 1947, Dalgaard postulou que o tecido elástico sofre metaplasia, com formação de cartilagem e deposição de cálcio. Em 1863, Virchow relatou que econdrose e exostoses favorecem a deposição de cálcio e ossificação nos anéis traqueais. Em 1910, Aschoff-Freiburg atribuiu a TO a alterações no tecido elástico traqueal, introduzindo o termo traqueopatia osteoplástica, e, em 1964, Secrest et al. a rotularam como traqueobroncopatia osteoplástica.⁽⁷⁾

A TO habitualmente é assintomática. Os sintomas mais frequentes são dispneia, tosse crônica, expectoração, que é muitas vezes abundante, e, ocasionalmente,

Endereço para correspondência:

Mara Grazielle Maciel Silveira. Rua Borges Lagoa, 512, apto. 81B, Vila Clementino, CEP 04038-000, São Paulo, SP, Brasil.

E-mail: mgraziem@gmail.com

Apoio financeiro: Nenhum.

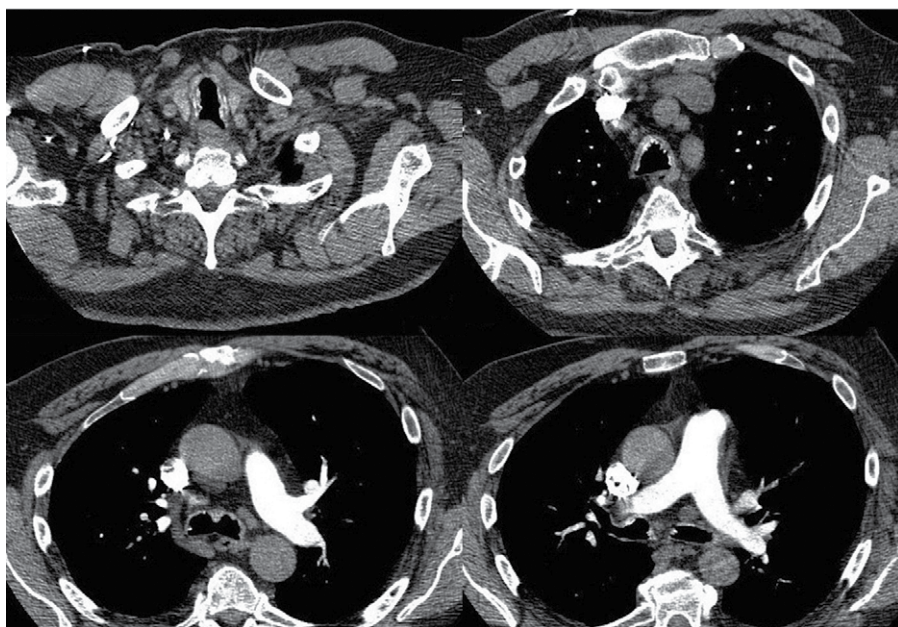


Figura 1. TC de tórax revelando a traqueia e brônquios principais com múltiplas calcificações parietais e protrusões nodulares intraluminais, poupando a membrana posterior.



Figura 2. Imagens de broncoscopia demonstrando que a traqueia estava com calibre preservado; mucosa de aspecto granular difuso grosseiro, de coloração esbranquiçada, porém, sem determinar estenose; a carina principal apresenta-se afilada, móvel e com lesões granulares. Os brônquios subsegmentares com óstios livres e recobertos por mucosa íntegra.

hemoptise. Testes de função pulmonar normalmente não mostram limitação ao fluxo aéreo. Apenas uma pequena fração dos pacientes apresenta anomalias de ventilação, mais frequentemente obstrução brônquica. A TC e a broncoscopia continuam sendo o padrão ouro para o reconhecimento de TO.

Sua incidência clínica estimada varia de 2 a 7 por 1.000 habitantes, com surgimento entre os 25 e 85 anos de idade, sendo a quinta década de vida a mais frequente. Não há predominância de sexo. O intervalo dos primeiros sintomas até o diagnóstico é de aproximadamente 4 anos em 45% dos casos; porém, com possibilidade de ser de mais de 25 anos.⁽⁷⁾ Achados broncoscópicos incidentais ocorrem aproximadamente na proporção

de 3:2.000-5.000 habitantes. Segundo Secrest et al., estima-se que apenas 51% dos casos sejam diagnosticados durante a vida.⁽⁷⁾ Não se evidenciou correlação com o tabagismo; porém, alguns estudos apontam a associação com processos inflamatórios crônicos da traqueia, argumentando ser este um possível fator de evolução da doença.^(8,9)

Histologicamente, o leito mucoso pode apresentar-se normal, com áreas alternadas de processos inflamatórios e de necrose, formação cartilaginosa ou óssea proliferativa anormal na submucosa, podendo estar presente metaplasia escamosa do epitélio colunar, depósitos de cálcio, fragmentos de adipócitos e tecido ósseo medular hematopoietico ativo.^(9,10) Temos a presença de tecido

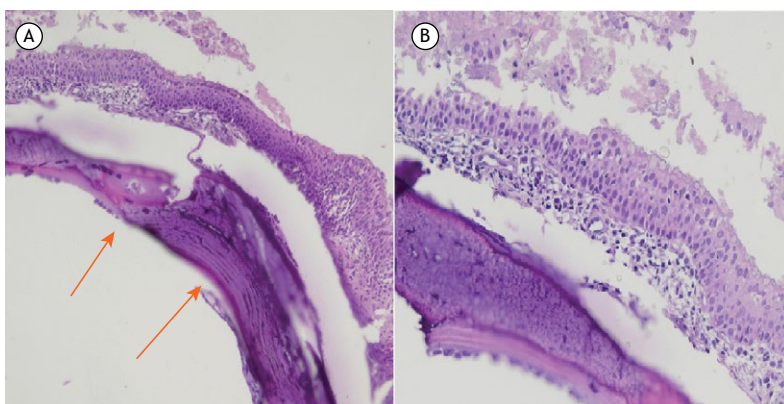


Figura 3. Em A, tecido cartilaginoso anormal em região de submucosa com ossificação metaplásica (setas; H&E; aumento, 40×). Em B, o maior aumento mostrando o epitélio metaplásico pavimentoso recobrendo o tecido ósseo metaplásico (H&E; aumento, 100×).

ósseo e frequentemente cartilaginoso, adjacente aos anéis cartilagosos. Microscopicamente, o tecido ósseo benigno e cartilaginoso cresce e substitui a submucosa do brônquio e comprime as glândulas mucosas. Medula óssea pode estar presente. O epitélio que recobre esses nódulos usualmente é intacto, metaplásico, algumas vezes displásico ou ulcerado. Na biópsia transbrônquica realizada no presente caso, nota-se em região de submucosa a presença de tecido cartilaginoso com focos de ossificação metaplásica. Epitélio metaplásico pavimentoso, intacto e sem atipias, recobre o nódulo osteocartilaginoso.

Entre os diagnósticos diferenciais encontram-se, principalmente, papilomatose, sarcoidose, cricoidite, hamartomas, amiloidose, calcificações tubercoides, dermatomiosite, escleroderma, granulomatose de Wegener e linfonodos paratraqueais calcificados.^(11,12)

Até o momento não existe terapia definitiva para erradicar a TO. O tratamento não é específico; anti-bióticos são utilizados para tratar infecções do trato respiratório, assim como antitussígenos e corticoide inalatório para a tosse. O tratamento cirúrgico é indicado quando os sintomas não respondem ao tratamento clínico, podendo ser realizada a ressecção do segmento traqueal, laringofissura anterior, laringectomia parcial, remoção broncoscópica das lesões.⁽⁸⁾ A fotocoagulação com o laser *neodymium:yttrium-aluminum-garnet* (Nd:YAG), como também a colocação de molde de silicone, pode ser uma opção terapêutica.⁽¹³⁻¹⁶⁾

O prognóstico dos pacientes com TO geralmente é favorável. Muitos casos na literatura mostraram pequena evolução ao longo dos anos. No entanto, já foi demonstrado que alguns pacientes morreram de infecções respiratórias graves.⁽¹⁷⁾

REFERÊNCIAS

- Corrin B, Nicholson AG. Diseases of the airways. In: Corrin B, Nicholson AG. Pathology of the lungs. 2nd ed. London: Churchill Livingstone; 2006. p. 87-130.
- Miscellaneous diseases of uncertain etiology. In: Travis WD, Colby TV, Koss MN, Rosado-di-Christenson ML, Muller NL, King Jr TE. Non-neoplastic disorders of the lower respiratory tract: Atlas of Nontumor Pathology. 1st ed. Washington: Armed Forces Institute of Pathology (U.S.); American Registry of Pathology; 2002. p. 857-93.
- Kanat F, Teke T, Ozer F. Tracheopathia osteoplastica associated with iron deficiency anemia. Indian J Chest Dis Allied Sci. 2005;47(1):47-51.
- Härmä RA, Suukari S. Tracheopathia condro-osteoplastica: a clinical study of thirty cases. Acta Otolaryngol. 1997;84(1-2):118-23.
- Hussain K, Gilbert S. Tracheopathia osteochondroplastica. Clin Med Res. 2003;1(3):239-42. <https://doi.org/10.3121/cmr.1.3.239>
- Faig-Leite FS, Defaveri J. Traqueobroncopatia osteocondroplástica em portador de tumor de Katskin. J Bras Patol Med Lab. 2008;44(6):459-62. <https://doi.org/10.1590/S1676-24442008000600010>
- Jabbardarjani HR, Radpey B, Kharabian S, Masjedi MR. Tracheobronchopathia osteochondroplastica: presentation of ten cases and review of the literature. Lung. 2008;186(5):293-7. <https://doi.org/10.1007/s00408-008-9088-4>
- Willms H, Wiechmann V, Sack U, Gillissen A. Tracheobronchopathia osteochondroplastica: A rare cause of chronic cough with haemoptysis. Cough. 2008;4:4. <https://doi.org/10.1186/1745-9974-4-4>
- Doshi H, Thankachen R, Philip MA, Kurien S, Shukla V, Korula RJ. Tracheobronchopathia osteochondroplastica presenting as an isolated nodule in the right upper lobe bronchus with upper lobe collapse. J Thorac Cardiovasc Surg. 2005;130(3):901-2. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2005.01.020>
- Pinto JA, Silva LC, Perfeito DJ, Soares Jdos S. Osteochondroplastic tracheobronchopathy: report on 02 cases and bibliographic review. Braz J Otorhinolaryngol. 2010;76(6):789-93. <https://doi.org/10.1590/S1808-86942010000600019>
- Chroneou A, Zias N, Gonzalez AV, Beamis JF Jr. Tracheobronchopathia Osteochondroplastica. An underrecognized entity? Monaldi Arch Chest Dis. 2008;69(2):65-9.
- Marom EM, Goodman PC, McAdams HP. Diffuse abnormalities of the trachea and main bronchi. AJR Am J Roentgenol. 2001;176(3):713-7. <https://doi.org/10.2214/ajr.176.3.1760713>
- Tadjeddein A, Khorgami Z, Akhlaghi H. Tracheobronchopathia osteoplastica: cause of difficult tracheal intubation. Ann Thorac Surg. 2006;81(4):1480-2. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2005.04.013>
- Lazor R, Cordier JF. Tracheobronchopathia osteochondroplastica. Orphanet Encyclopedia [serial on the Internet]. 2002 Jun [updated 2004 Jun; cited 2008 October 13]. [Adobe Acrobat document, 4p.]. Available from: <https://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-TO.pdf>
- Dutau H, Musani AI. Treatment of severe tracheobronchopathia osteochondroplastica. J Bronchol. 2004;11(3):182-5. <https://doi.org/10.1097/01.lab.0000131026.05007.34>
- Abu-Hijleh M, Lee D, Braman SS. Tracheobronchopathia osteochondroplastica: a rare large airway disorder. Lung. 2008;186(6):353-9. <https://doi.org/10.1007/s00408-008-9113-7>
- Leske V, Lazor R, Coetmeur D, Crestani B, Chatté G, Cordier JF, et al. Tracheobronchopathia osteochondroplastica: a study of 41 patients. Medicine (Baltimore). 2001;80(6):378-90. <https://doi.org/10.1097/00005792-200111000-00004>



Talco pulmonar causada por injeção intravenosa de metadona

Dante Luiz Escuissato¹, Rimarcs Gomes Ferreira², João Adriano de Barros¹, Edson Marchiori³

AO EDITOR:

Uma mulher de 38 anos de idade procurou nosso serviço de pneumologia com queixas de dispnéia progressiva e tosse seca há mais de três meses. Negava febre e perda de peso. Ao exame físico, apresentava-se hipoxêmica, com saturação de oxigênio em ar ambiente de 92% e FR de 24 ciclos/min. Os testes de função pulmonar mostraram que os valores espirométricos estavam dentro dos limites da normalidade, mas havia leve aumento do volume residual (127% do previsto), bem como redução da DLCO (70% do previsto). Os demais exames laboratoriais estavam normais. A TC de tórax mostrou nódulos centrolobulares bilaterais, a maioria apresentando aspecto de árvore em brotamento, espalhados de forma difusa pelo parênquima pulmonar (Figuras 1A e 1B). Após o exame de TC, realizou-se então broncoscopia flexível. As culturas do lavado broncoalveolar foram negativas. A biópsia transbrônquica de lobo inferior esquerdo mostrou granulomas de células gigantes multinucleadas com

material estranho birrefringente, compatível com talco (Figuras 1C e 1D). Os nódulos centrolobulares foram histopatologicamente caracterizados como minúsculas partículas de corpo estranho alojadas nas arteríolas centrolobulares e no espaço perivascular.

Após uma discussão mais aprofundada, a paciente lembrou que aproximadamente um mês antes do início dos sintomas, havia se autoaplicado uma injeção intravenosa de um comprimido de metadona esmagado diluído em água, por causa da forte dor causada por neuralgia trigeminal. Com base na história clínica, nos achados da TC e nos resultados da biópsia pulmonar, foi feito o diagnóstico de talco pulmonar secundária a injeção intravenosa de drogas. Os resultados do ecocardiograma foram normais. Não se observou nenhum sinal de hipertensão pulmonar. Durante 3 anos de acompanhamento, a paciente apresentou estabilidade clínica com persistência da dispnéia aos esforços e tosse seca. Os achados das TC de controle permaneceram inalterados.

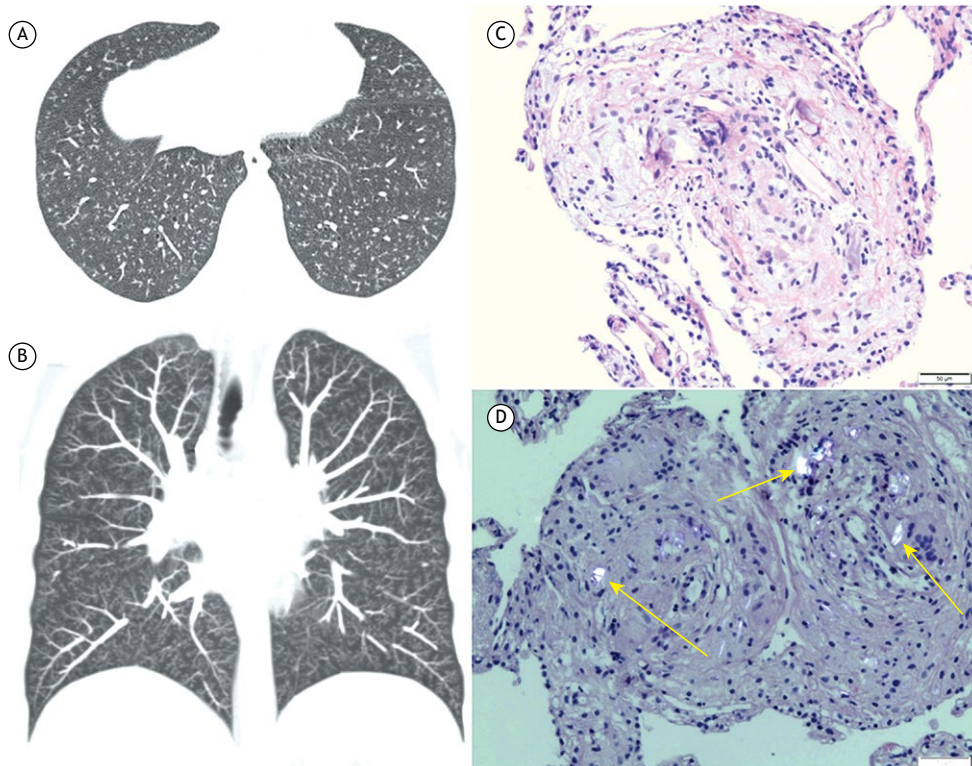


Figura 1. Imagens reformatadas de TC axial (em A) e coronal (em B) mostrando inúmeros pequenos nódulos centrolobulares bilaterais, associados a padrão de árvore em brotamento. Em C, biópsia de tecido pulmonar demonstrando reação granulomatosa intersticial a partículas de talco com reação de células gigantes (H&E; aumento, 100×), enquanto em D, sob luz polarizada, cristais birrefringentes (setas) são visíveis (H&E; aumento, 100×).

1. Universidade Federal do Paraná, Curitiba (PR) Brasil.
2. Universidade Federal de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
3. Universidade Federal do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

A talcose pulmonar é mais comumente observada após a inalação de talco resultante da exposição ocupacional (pneumoconiose por talco), do abuso de drogas por via intravenosa (talcose intravenosa) e, ocasionalmente, do uso excessivo de talco cosmético. Os sintomas clínicos, os achados de imagem e as apresentações histológicas da talcose pulmonar são essencialmente idênticos nessas diferentes etiologias.⁽¹⁻⁴⁾

A forma mais frequente de talcose é causada por administração intravenosa de talco. As drogas ilegais de rua comumente contêm adulterantes para aumentar sua massa, e esses adulterantes comumente contêm material insolúvel microscópico. Outra fonte comum desse material é a injeção de medicamentos destinados a uso oral. Os medicamentos são esmagados, misturados com água, aquecidos, e então injetados por via intravenosa. Os materiais de enchimento (excipientes) utilizados nos comprimidos orais incluem não apenas talco mas também outras partículas insolúveis, como celulose, crospovidona e amido, que podem induzir uma reação do tipo corpo estranho nas arteríolas pulmonares. A heroína, a cocaína e a metadona são as drogas mais comumente injetadas.⁽¹⁻⁵⁾ Porém, outros medicamentos, particularmente os analgésicos e os estimulantes, são também utilizados. Alguns autores⁽²⁾ sugeriram que o termo "talcose intravascular" é uma designação inapropriada, pois o talco é apenas um dos diversos possíveis materiais utilizados como excipientes, e propuseram o termo "doença pulmonar por excipiente" para identificar essa condição.

Os pacientes com talcose podem ser assintomáticos ou apresentar insuficiência respiratória. Os sintomas são geralmente inespecíficos e podem incluir dispneia, tosse, febre, perda de peso, insuficiência respiratória crônica causada por enfisema e condições relacionadas a hipertensão pulmonar ou fibrose. Outras complicações do abuso de drogas por via intravenosa que resultam da falta de técnica estéril incluem as infecções, como endocardite, embolia séptica, HIV e hepatite C. O exame físico e os achados laboratoriais geralmente não apresentam alterações em pacientes com talcose. Um achado característico da fundoscopia é a presença de cristais nos vasos retinianos. A história de abuso de drogas por via intravenosa é uma pista importante para o diagnóstico; porém, a maioria dos indivíduos que usam drogas por via intravenosa reluta em fornecer histórias de exposição, e a maioria dos diagnósticos é feita após biópsia pulmonar.⁽¹⁻⁴⁾ A administração intravenosa de talco ou outros excipientes resulta em embolização aguda de pequenos vasos. Inúmeras partículas minúsculas ficam alojadas nos vasos pulmonares e migram para o interstício pulmonar, onde causam uma reação granulomatosa do tipo corpo estranho, com ou sem fibrose. Os granulomas podem ser visualizados sob luz

polarizada como cristais birrefringentes de talco com formato de agulha no interior das células.⁽¹⁻³⁾

Na talcose, os achados iniciais da TC consistem em padrão nodular fino e difuso, que corresponde basicamente a nódulos centrolobulares e áreas de atenuação em vidro fosco em todas as zonas pulmonares. Os nódulos centrolobulares foram histopatologicamente caracterizados por minúsculas partículas de corpo estranho alojadas nas arteríolas centrolobulares e também no espaço perivascular. As opacidades em vidro fosco podem representar a confluência desses micronódulos e/ou granulomas microscópicos abaixo da resolução da TCAR.⁽¹⁻³⁾

Os micronódulos centrolobulares periarteriolares podem criar um padrão de árvore em brotamento, simulando doença bronquiolar. Padrões de enfisema centrolobular e panacinar foram relatados em usuários de drogas por via intravenosa, sendo predominante o padrão panacinar nos lobos inferiores. Com o tempo, os micronódulos de talco podem coalescer em massas conglomeradas peri-hilares, assemelhando-se a fibrose maciça progressiva da silicose ou a pneumoconiose dos trabalhadores do carvão. As massas conglomeradas na talcose podem conter material de alta atenuação.^(1,2,4,5) O diagnóstico diferencial para a nossa paciente (considerando-se a presença de pequenos nódulos centrolobulares bilaterais, a maioria com aspecto de árvore em brotamento) incluiu doenças arteriolares e bronquiolares. As principais condições consideradas foram doenças infecciosas (fúngicas, virais e bacterianas, particularmente a tuberculose), bronquiolite não infecciosa, fibrose cística, doenças causadas por aspiração/inalação e doenças vasculares pulmonares periféricas, como embolia tumoral intravascular pulmonar. Não existe tratamento estabelecido para a granulomatose por talco. Os pacientes devem cessar a exposição e abandonar completamente o uso do tabaco. A maioria dos autores acredita que o uso de esteroides e de imunossuppressores não tem nenhum benefício. A hipertensão pulmonar associada deve ser tratada com vasodilatadores. O transplante de pulmão é considerado uma opção viável para o tratamento da talcose. É reservado como último recurso para pacientes com doença em fase terminal.⁽⁴⁾ Em nosso caso, concordou-se que nenhum tratamento era necessário em razão da natureza estável da doença. Em conclusão, os achados da TC na talcose intravascular consistem em nódulos centrolobulares difusos associados a padrão de árvore em brotamento e opacidades em vidro fosco, massas conglomeradas heterogêneas contendo áreas de alta atenuação e enfisema panlobular nos lobos inferiores. O diagnóstico deve ser considerado no contexto de história de abuso de drogas por via intravenosa, mas o diagnóstico final é feito após biópsia pulmonar na maioria dos casos.

REFERÊNCIAS

1. Marchiori E, Lourenço S, Gasparetto TD, Zanetti G, Mano CM, Nobre LF. Pulmonary talcosis: imaging findings. *Lung*. 2010;188(2):165-71. <https://doi.org/10.1007/s00408-010-9230-y>
2. Nguyen VT, Chan ES, Chou SH, Godwin JD, Fligner CL, Schmidt RA, et al. Pulmonary effects of i.v. injection of crushed oral tablets: "excipient lung disease". *AJR Am J Roentgenol*. 2014;203(5):W506-15. <https://doi.org/10.2214/AJR.14.12582>
3. Griffith CC, Raval JS, Nichols L. Intravascular talcosis due to intravenous drug use is an underrecognized cause of pulmonary hypertension. *Pulm Med*. 2012;2012:617531. <https://doi.org/10.1155/2012/617531>
4. Siddiqui MF, Saleem S, Badireddi S. Pulmonary talcosis with intravenous drug abuse. *Respir Care*. 2013;58(10):e126-8. <https://doi.org/10.4187/respcare.02402>
5. Almeida RR, Zanetti G, Souza AS Jr, Souza LS, Silva JL, Escuissato DL, et al. Cocaine-induced pulmonary changes: HRCT findings. *J Bras Pneumol*. 2015;41(4):323-30. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132015000000025>



O Jornal Brasileiro de Pneumologia (J Bras Pneumol) ISSN-1806-3713, publicado bimestralmente, é órgão oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia destinado à publicação de trabalhos científicos referentes à Pneumologia e áreas correlatas.

Todos os manuscritos, após análise inicial pelo Conselho Editorial, serão avaliados por revisores qualificados, sendo o anonimato garantido em todo o processo de julgamento. Os artigos podem ser submetidos em português, espanhol ou inglês. Na versão eletrônica do Jornal (www.jornaldepneumologia.com.br, ISSN-1806-3756) todos os artigos serão disponibilizados tanto em língua latina como em inglês. A impressão de figuras coloridas é opcional e os custos relativos a esse processo serão transferidos aos autores. Favor entrar em contato com a secretaria do Jornal para esclarecimentos adicionais.

O Jornal Brasileiro de Pneumologia apóia as políticas para registro de ensaios clínicos da Organização Mundial da Saúde (OMS) e do *International Committee of Medical Journal Editors* (ICMJE), reconhecendo a importância dessas iniciativas para o registro e divulgação internacional de informações sobre estudos clínicos em acesso aberto. Sendo assim, somente serão aceitos para publicação ensaios clínicos que tenham recebido um número de identificação em um dos Registros de Ensaios Clínicos validados pelos critérios estabelecidos pela OMS e ICMJE. O número de identificação deverá ser registrado ao final do resumo.

Apresentação e submissão dos manuscritos

Os manuscritos deverão ser obrigatoriamente encaminhados via eletrônica a partir da própria *home-page* do Jornal. As instruções estão disponíveis no endereço www.jornaldepneumologia.com.br/sgp. Pedem-se aos autores que sigam rigorosamente as normas editoriais da revista, particularmente no tocante ao número máximo de palavras, tabelas e figuras permitidas, bem como às regras para confecção das referências bibliográficas. Com exceção de trabalhos de excepcional complexidade, a revista considera 8 o número máximo aceitável de autores. No caso de maior número de autores, enviar carta a Secretaria do Jornal descrevendo a participação de cada um no trabalho. Com exceção das unidades de medidas, siglas e abreviaturas devem ser evitadas ao máximo, devendo ser utilizadas apenas para termos consagrados. Estes termos estão definidos na Lista de Abreviaturas e Acrônimos aceitos sem definição, disponível no site da revista. Quanto a outras abreviaturas, sempre defini-las na primeira vez em que forem citadas, por exemplo: proteína C reativa (PCR). Com exceção das abreviaturas aceitas sem definição, elas não devem ser utilizadas nos títulos e evitadas no resumo dos manuscritos. Ao longo do texto evitar a menção ao nome de autores, dando-se sempre preferência às citações numéricas apenas. Quando os autores mencionarem qualquer substância ou equipamento inusitado, deverão incluir o modelo/número do catálogo, o nome do fabricante, a cidade e o país, por exemplo: "... esteira ergométrica (modelo ESD-01; FUNBEC, São Paulo, Brasil)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Exemplos:

Artigos regulares

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

Resumos

3. Rubin AS, Hertz 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:

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

Estaduais da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia

ASSOCIAÇÃO ALAGOANA DE DOENÇAS DO TÓRAX

Presidente: Tadeu Peixoto Lopes
Secretário: Artur Gomes Neto
Endereço: Rua Professor José Silveira Camerino, nº 1085 - Sala 501, Pinheiro, 57057-250- Maceió – AL
(82) 30321967 (82) | (82) 996020949
sociadadealagoana.dt@gmail.com
tadeupl@hotmail.com

ASSOCIAÇÃO CATARINENSE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Presidente: Márcio Andrade Martins
Secretário: Antônio Cesar Cavallazzi
Endereço: Rodovia SC, 401 Km 4 – 3854 - Saco Grande
CEP: 88.032 - 005 - Florianópolis – SC
Telefone: (48) 32310314
E-mail: acapti@acapti.org.br | site: www.acapti.org.br

ASSOCIAÇÃO DE PNEUMOLOGIA E CIRURGIA TORÁCICA DO ESTADO DO RIO GRANDE DO NORTE

Presidente: Paulo Roberto de Albuquerque
Secretária: Suzianne Ruth Hosannah de Lima Pinto
Endereço: Av. Campos Sales, 762 - Tirol
CEP: 59.020-300 - Natal – RN
Telefone: (84) 32010367 – (84) 99822853
E-mail: paulo213@uol.com.br

ASSOCIAÇÃO MARANHENSE DE PNEUMOLOGIA E CIRURGIA TORÁCICA

Presidente: Maria do Rosário da Silva Ramos Costa
Secretária: Denise Maria Costa Haidar
Endereço: Travessa do Pimenta, 46 - Olho D'Água
CEP: 65.065-340 - São Luís – MA
Telefone: (98) 3226-4074 | Fax: (98) 3231-1161
E-mail: rrcosta2904@gmail.com

ASSOCIAÇÃO PARAENSE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Presidente: José Tadeu Colares Monteiro
Secretária: Lilian França dos Santos Monteiro Pereira
Endereço: Passagem Bolonha, 134, Bairro Nazaré
CEP: 66053-060 - Belém – PA
Tel: (91) 9899346998
E-mail: spapnt@gmail.com | tadeucolares@hotmail.com

SOCIEDADE AMAZONENSE DE PNEUMOLOGIA E CIRURGIA TORÁCICA

Presidente: José Correa Lima Netto
Secretário: Evandro de Azevedo Martins
Endereço: Av. Joaquim Nabuco, 1359, Centro – Hospital Beneficente Portuguesa – Setor Cirurgia Torácica
CEP: 69020030 - Manaus – AM
Telefone: (92) 3234-6334
E-mail: aapctmanaus@gmail.com

SOCIEDADE BRASILENSE DE DOENÇAS TORÁCICAS

Presidente: Bianca Rodrigues Silva
Secretário: Edgar Santos Maestro
Endereço: Setor de Clubes Sul, Trecho 3, Conj. 6
CEP: 70.200-003 - Brasília – DF
Tel/fax: (61) 3245-8001
E-mail: sbdt@ambr.org.br

SOCIEDADE CEARENSE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Presidente: Mara Rúbia Fernandes de Figueiredo
Secretário: Thiago de Oliveira Mendonça
Endereço: Av. Dom Luis, 300, sala 1122, Aldeota
CEP: 60160-230 - Fortaleza – CE
Telefone: (85) 3087-6261 - 3092-0401
E-mail: assessoria@scpt.org.br | site: www.scpt.org.br

SOCIEDADE DE PNEUMOLOGIA DA BAHIA

Presidente: Guilherme Sôstenes Costa Montal
Secretária: Dalva Virginia Oliveira Batista Neves
Endereço: ABM - Rua Baependi, 162. Sala 03 - Terreo - Ondina
CEP: 40170-070 - Salvador – BA
Tel/fax: (71) 33326844
E-mail: pneumoba@gmail.com | spba@outlook.com.br

SOCIEDADE DE PNEUMOLOGIA DO ESPÍRITO SANTO

Presidente: Cilea Aparecida Victória Martins
Secretária: Karina Tavares Oliveira
Endereço: Rua Eurico de Aguiar, 130, Sala 514 –Ed. Blue Chip. Praia do Campo
CEP: 29.055-280 - Vitória – ES
Telefone: (27) 3345-0564 Fax: (27) 3345-1948
E-mail: cilea38@hotmail.com

SOCIEDADE DE PNEUMOLOGIA DO MATO GROSSO

Presidente: Carlos Fernando Gossn Garcia
Secretário: Paulo Cesar da Silva Neves
Endereço: Av. Miguel Sutil, n 8000, Ed. Santa Rosa Tower, sala 1207. Bairro: Santa Rosa
CEP: 78040-400
Cidade: Cuiabá - MT
Telefone: (65) 99681445
E-mail: cfigarcia@yahoo.com.br

SOCIEDADE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA DO MATO GROSSO DO SUL

Presidente: Ângela Maria Dias de Queiroz
Secretária: Lilian Andries
Endereço: Rua Dr. Arthur Jorge nº 2117 - 902, Bairro São Francisco
CEP: 79010-210 - Campo Grande - MS
Telefone: (67) 33252955 / (67) 99853782
E-mail: diasqueiroz@hotmail.com

SOCIEDADE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO

Presidente: Gilmar Alves Zonzin
Secretária: Mônica Flores Rick
Endereço: Rua da Lapa, 120 - 3º andar - salas 301/302 - Centro
CEP: 20.021-180 - Rio de Janeiro – RJ
Tel/fax: (21) 3852-3677
E-mail: sopterj@sopterj.com.br | site: www.sopterj.com.br

SOCIEDADE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA DO RIO GRANDE DO SUL

Presidente: Paulo Roberto Goldenfum
Vice: Adalberto Sperber Rubin
Endereço: Av. Ipiranga, 5.311, sala 403
CEP: 90.610-001 - Porto Alegre – RS
Telefone: (51) 3384-2889 Fax: (51) 3339-2998
E-mail: sptrs.secretaria@gmail.com | www.sptrs.org.br

SOCIEDADE GOIANA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Presidente: Karla Cristina de Moraes Arantes Curado
Secretária: Roseliane de Souza Araújo
Endereço: Galeria Pátio 22 - Rua 22, nº 69, Sala 17 – Setor Oeste
CEP: 74.120-130 - Goiânia – GO
Telefone: (62) 3251-1202 / (62) 3214-1010
E-mail: sgpt2007@gmail.com | karlacurado1@hotmail.com

SOCIEDADE MINEIRA DE PNEUMOLOGIA E CIRURGIA TORÁCICA

Presidente: David Vogel Koza
Secretária: Ana Cristina De Carvalho Fernandez Fonseca
Endereço: Av. João Pinheiro, 161 - sala 203 - Centro
CEP: 30.130-101 - Belo Horizonte – MG
Tel/fax: (31) 3213-3197
E-mail: smcpct@smcpct.org.br
Site: www.smpct.org.br

SOCIEDADE PARAIBANA DE PNEUMOLOGIA E CIRURGIA TORÁCICA

Presidente: Ronaldo Rangel Travassos Júnior
Secretária: Gerlânia Simplicio Sousa
Endereço: Rua José Florentino Jr. 333 – Tambauzinho
CEP: 58042-040 – João Pessoa – PB
Telefone: (83)991219129
E-mail: rangelfr@uol.com.br

SOCIEDADE PARANAENSE DE TISIOLOGIA E DOENÇAS TORÁCICAS

Presidente: Lêda Maria Rabelo
Secretária Geral: Daniella Porfírio Nunes
Endereço: Av. Sete de Setembro, 5402 - Conj. 105, 10º andar Batel
CEP: 80240-000 - Curitiba – PR
Tel/fax: (41) 3342-8889 - (41)91794203
E-mail: contato@pneumopr.org.br
Site: www.pneumopr.org.br

SOCIEDADE PAULISTA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Presidente: Regina Maria de Carvalho Pinto
Secretária: Sílvia Carla Sousa Rodrigues
Endereço: Rua Machado Bittencourt, 205, 8º andar, conj. 83 - Vila Clementino
CEP: 04.044-000 São Paulo – SP
Telefone: 0800 17 1618
E-mail: sppt@sppt.org.br | www.sppt.org.br

SOCIEDADE PERNAMBUCANA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Presidente: Adriana Vellozo Gonçalves
Secretária: Ana Lúcia Pereira Lima Alves Dias
Endereço: Rua João Eugênio de Lima , 235 - Boa Viagem
CEP: 51030-360 - Recife – PE
Tel/fax: (81) 3326-7098
E-mail: pneumopernambuco@gmail.com

SOCIEDADE PIAUIENSE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Presidente: Cromwell Barbosa de Carvalho Melo
Secretária: Tatiana Santos Malheiros Nunes
Endereço: Avenida Jose dos Santos e Silva, 1903 Nucleo de Cirurgia Torácica
CEP: 64001-300- Teresina – PI
Telefone: (86) 32215068
E-mail: cromwellmelo.cirurgiatoracica@gmail.com

SOCIEDADE SERGIPANA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Presidente: Anaelze Siqueira Tavares Tojal
Secretário: Ostílio Fonseca do Vale
Endereço: Av. Gonçalo Prado Rollemberg, 211, Sala 11 Bairro São José
CEP: 49050-370- Aracaju – SE
Telefone: (79) 21071412
E-mail: anaelze.tojal@gmail.com

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

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

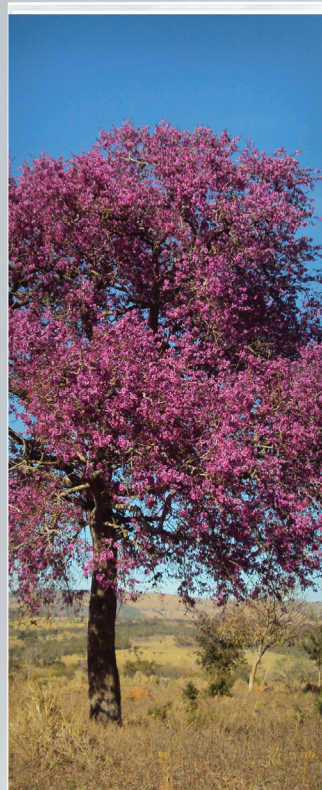
XVI Congresso de Pneumologia e Tisiologia do Estado do Rio de Janeiro

27 a 30 de setembro
Rio de Janeiro – RJ

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



**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.

**PREPARE-SE E
COMPAREÇA!**