



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

Volume 43, Número 4
julho | agosto
2017

Volume 43, Número 4 | julho | agosto | 2017

DESTAQUE

**Recomendações para
o tratamento
farmacológico da
DPOC**

**Desmame da
ventilação mecânica**

**Tomografia de tórax
em pacientes
disfágicos**

www.jornaldepneumologia.com.br
www.scielo.br/jbpneu



Confira o conteúdo completo

Publicação indexada em: Latindex, LILACS, SciELO Brazil, Scopus, ISI Web of Knowledge, MEDLINE e PubMed Central (PMC).



Publicação bimestral
SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA
www.sbpt.org.br

Jornal Brasileiro de **Pneumologia****Publicação Bimestral J Bras Pneumol. v.43, número 4, p. 247-326 julho/agosto 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
André Luis Pereira de Albuquerque - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Bruno Hochhegger - Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Porto Alegre - RS
Edson Marchiori - Universidade Federal Fluminense, Niterói - RJ
Fernanda Carvalho de Queiroz Mello - Universidade Federal do Rio de Janeiro - Rio de Janeiro - RJ
Frederico Leon Arrabal Fernandes - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Giovanni Battista Migliori - Director WHO Collaborating Centre for TB and Lung Diseases, Fondazione S. Maugeri, Care and Research Institute, Tradate - Italy
Giovanni Sotgiu - University of Sassari, Sassari - Italy
Irma de Godoy - Universidade Estadual Paulista, Botucatu - SP
Marcelo Alcântara Holanda - Universidade Federal do Ceará - Fortaleza - CE
Pedro Caruso - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Pedro Rodrigues Genta - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Renato Tetelbom Stein - Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre - RS
Ricardo de Amorim Corrêa - Universidade Federal de Minas Gerais - Belo Horizonte - MG
Ricardo Mingarini Terra - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Simone Dal Corso - Universidade Nove de Julho - São Paulo - SP
Tomás Pulido - Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez - México
Ubiratan de Paula Santos - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP
Veronica Amado - Universidade de Brasília, Brasília - DF

CONSELHO EDITORIAL

Alberto Cukier - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP
Álvaro A. Cruz - Universidade Federal da Bahia, Salvador, BA
Ana C. Krieger - Weill Cornell Medical College - New York - USA
Ana Luiza Godoy Fernandes - Universidade Federal de São Paulo, São Paulo - SP
Antonio Segorbe Luis - Universidade de Coimbra, Coimbra - Portugal
Ascedio Jose Rodrigues - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Brent Winston - University of Calgary, Calgary - Canada
Carlos Alberto de Assis Viegas - Universidade de Brasília, Brasília - DF
Carlos Alberto de Castro Pereira - Universidade Federal de São Paulo, São Paulo - SP
Carlos M. Luna - Hospital de Clínicas, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires - Argentina
Carmen Sílvia Valente Barbas - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP
Celso Ricardo Fernandes de Carvalho - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP
Dany Jasinowodolinski - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP
Denis Martinez - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre - RS
Douglas Bradley - University of Toronto, Toronto, ON - Canadá
Emílio Pizzichini - Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis - SC
Fábio Biscegli Jatene - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP
Frank McCormack - University of Cincinnati School of Medicine, Cincinnati, OH - USA
Geraldo Lorenzi Filho - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP
Gilberto de Castro Junior - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP
Gustavo Javier Rodrigo - Hospital Central de las Fuerzas Armadas, Montevideo - Uruguay
Ilma Aparecida Paschoal - Universidade de Campinas, Campinas - SP
C. Isabela Silva Müller - Vancouver General Hospital, Vancouver, BC - Canadá
J. Randall Curtis - University of Washington, Seattle, Wa - USA
John J. Godleski - Harvard Medical School, Boston, MA - USA
José Alberto Neder - Queen's University - Ontario, Canada
José Antonio Baddini Martinez - Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto - SP
José Dirceu Ribeiro - Universidade de Campinas, Campinas - SP
José Miguel Chatkin - Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre - RS
José Roberto de Brito Jardim - Universidade Federal de São Paulo, São Paulo - SP
José Roberto Lapa e Silva - Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro - RJ
Kevin Leslie - Mayo Clinic College of Medicine, Rochester, MN - USA
Luiz Eduardo Nery - Universidade Federal de São Paulo, São Paulo - SP
Marc Miravittles - University Hospital Vall d'Hebron - Barcelona, Catalonia, Spain
Marisa Dolhnikoff - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP
Marli Maria Knorst - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre - RS
Mauro Musa Zamboni - Instituto Nacional do Câncer, Rio de Janeiro - RJ
Nestor Muller - Vancouver General Hospital, Vancouver, BC - Canadá
Noé Zamel - University of Toronto, Toronto, ON - Canadá
Oliver Augusto Nascimento - Universidade Federal de São Paulo - São Paulo - SP
Paul Noble - Duke University, Durham, NC - USA
Paulo Francisco Guerreiro Cardoso - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP
Paulo Manuel Pêgo Fernandes - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP
Peter J. Barnes - National Heart and Lung Institute, Imperial College, London - UK
Renato Sotto Mayor - Hospital Santa Maria, Lisboa - Portugal
Richard W. Light - Vanderbilt University, Nashville, TN, USA
Rik Gosselink - University Hospitals Leuven - Bélgica
Robert Skomro - University of Saskatoon, Saskatoon - Canadá
Rubin Tudor - University of Colorado, Denver, CO - USA
Sérgio Saldanha Menna Barreto - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre - RS
Sônia Buist - Oregon Health & Science University, Portland, OR - USA
Talmadge King Jr. - University of California, San Francisco, CA - USA
Thais Helena Abrahão Thomaz Queluz - Universidade Estadual Paulista, Botucatu - SP
Vera Luiza Capelozzi - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP

Associação Brasileira
de Editores Científicos

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

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

ISI Web of KnowledgeSM

SCOPUS



INDEX COPERNICUS
 INTERNATIONAL





Jornal Brasileiro de Pneumologia

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

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

Diretoria da SBPT (Biênio 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 Athanazio - 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:** jpneumo@jornaldepneumologia.com.br**Tiragem:** 4000 exemplares | **Tamanho:** 18 × 26,5 cm**Distribuição:** Gratuita para sócios da SBPT e bibliotecas

Impresso em papel livre de ácidos

Expediente

APOIO:Ministério da
EducaçãoMinistério da
Ciência, Tecnologia
e Inovação



Jornal Brasileiro de Pneumologia

Publicação Bimestral J Bras Pneumol. v.43, número 4, p. 247-326 julho/agosto 2017

EDITORIAL

247 - JBP e os índices bibliométricos

Rogério Souza

249 - A ingrata tarefa de se buscar ferramentas que ajudem a prever o sucesso do desmame da ventilação mecânica

Bruno do Valle Pinheiro

EDUCAÇÃO CONTINUADA: IMAGEM

251 - Espessamento da parede traqueal

Edson Marchiori, Bruno Hochegger, Gláucia Zanetti

EDUCAÇÃO CONTINUADA: METODOLOGIA CIENTÍFICA

252 - Estudos prognósticos para a tomada de decisão em saúde

Cecilia Maria Patino, Juliana Carvalho Ferreira

ARTIGO ORIGINAL

253 - Utilidade de sinais radiológicos de congestão pulmonar para prever o fracasso do teste de respiração espontânea

Ana Carolina Peçanha Antonio, Cassiano Teixeira, Priscylla Souza Castro, Ana Paula Zanardo, Marcelo Basso Gazzana, Marli Knorst

259 - Papilomatose laringotraqueobrônquica: avaliação por TC de tórax

Helena Ribeiro Fortes, Felipe Mussi von Ranke, Dante Luiz Escuissato, Cesar Augusto Araujo Neto, Gláucia Zanetti, Bruno Hochegger, Klaus Loureiro Irion, Carolina Althoff Souza, Edson Marchiori

264 - Tradução e adaptação cultural de um instrumento específico para medir o controle e estado da asma: *Asthma Control and Communication Instrument*

Michelle Gonçalves de Souza Tavares, Carolina Finardi Brümmer, Gabriela Valente Nicolau, José Tavares de Melo Jr, Nazaré Otilia Nazário, Leila John Marques Steidle, Cecília Maria Patino, Marcia Margaret Menezes Pizzichini, Emílio Pizzichini

270 - Achados de tuberculose pulmonar na tomografia computadorizada de alta resolução em transplantados de pulmão

Irai Luis Giacomelli, Roberto Schuhmacher Neto, Carlos Schuller Nin, Priscilla de Souza Cassano, Marisa Pereira, José da Silva Moreira, Douglas Zaione Nascimento, Bruno Hochegger

274 - Tendência de mortalidade por pneumonia nas regiões brasileiras no período entre 1996 e 2012

Rosemeire de Olanda Ferraz, Jane Kelly Oliveira-Friestino, Priscila Maria Stolses Bergamo Francisco

280 - A distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos pode prever a ocorrência de exacerbações agudas da DPOC em pacientes brasileiros?

Fernanda Kazmierski Morakami, Andrea Akemi Morita, Gianna Waldrich Bisca, Josiane Marques Felcar, Marcos Ribeiro, Karina Couto Furlanetto, Nidia Aparecida Hernandez, Fabio Pitta



Jornal Brasileiro de Pneumologia

Publicação Bimestral J Bras Pneumol. v.43, número 4, p. 247-326 julho/agosto 2017

285 - Qualidade de sono em estudantes de medicina: comparação das diferentes fases do curso

Camila de Castro Corrêa, Felipe Kazan de Oliveira, Diego Scherlon Pizzamiglio, Erika Veruska Paiva Ortolan, Silke Anna Theresa Weber

ARTIGO ESPECIAL**290 - Recomendações para o tratamento farmacológico da DPOC: perguntas e respostas**

Frederico Leon Arrabal Fernandes, Alberto Cukier, Aquiles Assunção Camelier, Carlos Cezar Fritscher, Cláudia Henrique da Costa, Eanes Delgado Barros Pereira, Irma Godoy, José Eduardo Delfini Cançado, José Gustavo Romaldini, Jose Miguel Chatkin, José Roberto Jardim, Marcelo Fouad Rabahi, Maria Cecília Nieves Maiorano de Nucci, Maria da Penha Uchoa Sales, Maria Vera Cruz de Oliveira Castellano, Miguel Abidon Aidé, Paulo José Zimmermann Teixeira, Renato Maciel, Ricardo de Amorim Corrêa, Roberto Stirbulov, Rodrigo Abensur Athanazio, Rodrigo Russo, Suzana Tanni Minamoto, Fernando Luiz Cavalcanti Lundgren

META-ANÁLISE**302 - Antagonistas muscarínicos de longa duração vs. β_2 -agonistas de longa duração em exacerbações da DPOC: revisão sistemática e meta-análise**

Israel Silva Maia, Mariângela Pimentel Pincelli, Victor Figueiredo Leite, João Amadera, Anna Maria Buehler

ARTIGO DE REVISÃO**313 - Achados de TC de tórax em pacientes com disfagia e aspiração pulmonar: uma revisão sistemática**

Betina Scheeren, Erissandra Gomes, Giordano Alves, Edson Marchiori, Bruno Hochegger

IMAGENS EM PNEUMOLOGIA**319 - TC multidetectores no diagnóstico de fistula broncopleural**

Bruno Hochegger, Gláucia Zanetti, Edson Marchiori

RELATO DE CASO**320 - Granulomatose pulmonar de corpo estranho em um usuário crônico de cocaína em pó**

Shruti Khurana, Ankit Chhoda, Sandeep Sahay, Priyanka Pathania

CARTA AO EDITOR**322 - Sinal do halo invertido: pense também em pneumonia eosinofílica crônica**

Gaetano Rea, Giorgia Dalpiaz, Alessandro Vatrella, Stefania Damiani, Edson Marchiori

324 - Pneumotórax: entre a praia e a estratosfera

Eduardo Kaiser Ururahy Nunes Fonseca, Adham do Amaral e Castro, Yoshino Tamaki Sameshima

ERRATA



JBP e os índices bibliométricos

Rogério Souza^{1,2}

O processo de publicação de um periódico científico possui complexidades que vão muito além da escolha dos manuscritos, embora só esse processo já traga intrínsecas peculiaridades. Inicialmente, há de se considerar o contexto em que o periódico se insere.⁽¹⁾ O JBP é a principal revista da área respiratória da América Latina, fato esse confirmado recentemente com a divulgação dos índices bibliométricos referentes ao ano de 2016. Obtivemos o fator de impacto de 1,496, de acordo com o índice da Thomson Reuters, e, de acordo com a base de dados da Scopus, que usa a mesma metodologia, obtivemos o índice de 1,609, colocando-nos no segundo quartil das revistas de medicina respiratória, e são os maiores valores já alcançados pelo nosso Jornal. Além disso, observados os demais índices, podemos inferir a tendência de crescimento. Por exemplo, a colaboração internacional aumentou de forma consistente ao longo dos últimos anos, passando de 8,5% em 2013 para 16,9% em 2016, demonstrando a maior representatividade do JBP.

É importante reforçar o conceito de que os índices utilizados para avaliar as diversas publicações científicas não encerram em si a relevância de tais publicações e, por vezes, até criam complicadores adicionais.⁽²⁾ Precisamos manter o compromisso de aumentar nossa visibilidade sem perder o foco no caráter formativo que nosso Jornal tem, particularmente em nosso meio. Entretanto, a forma pela qual as publicações nacionais são avaliadas no sistema de pós-graduação brasileiro não leva isso em consideração, valorizando apenas o fator de impacto e fazendo com que os grandes grupos de pesquisa tenham menor interesse nas publicações nacionais. Esse é um problema que precisa ser abordado de forma direta se quisermos crescer ainda mais em relevância editorial.

Ao longo destes últimos dois anos temos conseguido equilibrar esses aspectos. O perfil dos artigos mais citados evidencia desde a revisão de temas mais prevalentes,^(3,4) passando por artigos originais tanto de temas prevalentes quanto de condições mais raras.^(5,6) Todavia, há de se considerar também que o JBP é o órgão oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia e, de tal forma, todas as áreas afins devem ser contempladas, independentemente do potencial de citação de cada uma delas, uma vez que notoriamente áreas menores ou ainda insipientes têm menor possibilidade de serem citadas ao longo do período de tempo utilizado nos índices bibliométricos. Todos esses aspectos devem ser tomados conjuntamente na análise da relevância do JBP no cenário da medicina respiratória.

Para que estas discussões passassem a ter um caráter crescente no JBP, a participação dos editores associados nas decisões editoriais tem sido da maior relevância. São eles os grandes responsáveis pelo crescimento do Jornal e pela sedimentação de nossos índices. Para que isso seja ainda mais duradouro, foi criada a função de Vice-Editor do JBP. Cabe ao Vice-Editor participar das decisões editoriais mais significativas, conjuntamente com o Editor-Chefe, pelo período de dois anos, quando então ele assume a chefia de editoria pelo período regular de quatro anos. Buscou-se, com essa nova posição, transições mais suaves, permitindo mudanças de políticas editoriais dentro de um contexto conhecido por todos os envolvidos. O processo de seleção do Vice-Editor foi divulgado através de nossos meios de comunicação e se encerrará em julho de 2017, e os resultados devem ser conhecidos até a publicação do exemplar do JBP de setembro/outubro do mesmo ano.

Se, por um lado, a descentralização das políticas editoriais está em andamento, existem ainda várias barreiras a serem transpostas. Com o aumento da visibilidade do JBP, houve um aumento significativo no número de submissões. Se tal aumento é desejável, por refletir nossa representatividade, traz consigo uma demanda ainda maior por revisores. Temos tido a colaboração inequívoca de um grande número de colegas, que, de forma quase anônima, tem acrescentado em muito com sua análise crítica e discernimento. Há a necessidade de maior reconhecimento desses colegas, a quem fica sempre o agradecimento de todo o corpo editorial. A SBPT tem estudado alternativas nesse sentido. Não é uma característica só nossa; os maiores periódicos internacionais também discutem como reconhecer melhor o trabalho dos revisores e, ao mesmo tempo, atrair mais pessoas para essa função, tão primordial ao cotidiano de qualquer periódico que prime pela excelência, como é o nosso caso. Precisamos fazer da análise crítica de estudos científicos parte do dia a dia do pneumologista em formação. A resultante desse processo, em longo prazo, será a melhor formação de pesquisadores e docentes. O aumento da massa crítica de revisores e potenciais editores será um efeito secundário bastante benéfico desse processo.

De forma geral, temos muito a celebrar com o crescimento do JBP, mas ainda temos inúmeros desafios conhecidos, além de outros ainda não reconhecidos. Para transpor todos eles, a participação do leitor do JBP é fundamental. Dessa forma, fica o convite: dê sua opinião e mostre suas ideias, críticas e sugestões! Isso permitirá ao JBP refletir de fato o anseio daquele a quem ele se destina.

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

2. Editor-Chefe do JBP - Jornal Brasileiro de Pneumologia, Brasília (DF) Brasil.

REFERÊNCIAS

1. Souza R. 2015—another step along the road in a 40-year journey. *J Bras Pneumol*. 2015;41(1):1-2. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132015000100001>
2. Souza R. Consolidating in the present, with an eye to the future. *J Bras Pneumol*. 2016;42(6):399-400. <https://doi.org/10.1590/s1806-37562016000600002>
3. Torres-Sánchez I, Rodríguez-Alzueta E, Cabrera-Martos I, López-Torres I, Moreno-Ramírez MP, Valenza MC. Cognitive impairment in COPD: a systematic review. *J Bras Pneumol*. 2015;41(2):182-90. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132015000004424>
4. Caruso P, Albuquerque AL, Santana PV, Cardenas LZ, Ferreira JG, Prina E, et al. Diagnostic methods to assess inspiratory and expiratory muscle strength. *J Bras Pneumol*. 2015;41(2):110-23. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132015000004474>
5. Freitas CS, Baldi BG, Araújo MS, Heiden GI, Kairalla RA, Carvalho CR. Use of sirolimus in the treatment of lymphangioleiomyomatosis: favorable responses in patients with different extrapulmonary manifestations. *J Bras Pneumol*. 2015;41(3):275-80. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132015000004553>
6. Stelmach R, Fernandes FL, Carvalho-Pinto RM, Athanazio RA, Rached SZ, Prado GF, et al. Comparison between objective measures of smoking and self-reported smoking status in patients with asthma or COPD: are our patients telling us the truth? *J Bras Pneumol*. 2015;41(2):124-32. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132015000004526>



A ingrata tarefa de se buscar ferramentas que ajudem a prever o sucesso do desmame da ventilação mecânica

Bruno do Valle Pinheiro¹

A ventilação mecânica (VM) é uma das medidas de suporte mais frequentemente empregadas em UTI, sendo fundamental na manutenção da vida em determinadas condições.⁽¹⁾ Entretanto, ela pode associar-se a complicações importantes, tais como pneumonia, traqueobronquite, neuromiopia do paciente crítico, delirium, barotrauma e lesão pulmonar induzida por VM, fazendo com que sua interrupção seja desejável tão logo o paciente tenha condições de assumir de forma segura a ventilação espontaneamente e sem necessidade da cânula traqueal.⁽²⁾ Este processo de separação do paciente do ventilador é denominado desmame.

O desmame permanece como um dos grandes desafios da VM, sobretudo pela impossibilidade de se prever, com a acurácia desejada, se a extubação será bem sucedida ou se será necessária a reintubação. Pacientes com extubação não programada não necessitam retornar para a VM em taxas que variam de 25% a 75%, dados que mostram que, em alguns casos, um conservadorismo exagerado pode retardar o desmame.⁽³⁾ Por outro lado, as taxas médias de reintubação após uma extubação eletiva permanecem entre 10% e 12%, independentemente dos índices empregados para prever o sucesso da extubação.⁽⁴⁾ Entretanto, esses valores são médios e certamente variam conforme o desmame seja simples — pacientes extubados após um primeiro teste de respiração espontânea (TRE) — difícil — pacientes que falham na primeira tentativa e requerem até três TRE ou até 7 dias após o primeiro teste para o desmame — ou prolongado — pacientes que requerem mais de três TRE ou mais de 7 dias após o primeiro teste para o desmame.⁽⁵⁾

Entre as causas de falha no desmame, sobretudo nos casos difíceis e prolongados, destaca-se a disfunção cardíaca, associada ou não a sobrecarga volêmica. Quando o paciente assume a respiração espontânea sem a pressão positiva do suporte ventilatório, seja no TRE em tubo T, seja após a extubação, a pressão intratorácica negativa durante a inspiração promove aumento do retorno venoso, com consequente aumento da pré-carga dos ventrículos direito e esquerdo (VE), assim como redução do gradiente de pressão de ejeção do VE, com aumento de sua pós-carga. Paralelamente, no momento da instituição da respiração espontânea, pode haver aumento do tônus adrenérgico, com elevação dos níveis de catecolaminas e aumentos nas pré e pós-cargas do VE. Essas alterações, em conjunto, aumentam o consumo de oxigênio pelo miocárdio, podendo inclusive gerar isquemia em pacientes com doença coronariana prévia. Outra consequência possível é a incapacidade do coração de lidar com as elevações de pré e pós-carga, resultando em aumento das pressões de enchimento e congestão pulmonar. A congestão pulmonar aumenta o

trabalho respiratório e pode ser responsável pela falha do desmame.⁽⁶⁾

Dada a importância da disfunção cardíaca e da hipervolemia na falência do desmame, espera-se que o seu reconhecimento possa ser útil na avaliação desses pacientes. Nesse sentido, Antonio et al.,⁽⁷⁾ no presente número do JBP, avaliaram se a presença de sinais de congestão pulmonar na radiografia de tórax correlaciona-se com falha no TER. Para tanto, os autores avaliaram pacientes com idade superior a 18 anos, em VM por mais de 24 h, em função de condições clínicas ou cirúrgicas. Os pacientes eram avaliados diariamente e eram considerados elegíveis para desmame caso apresentassem melhora da causa da falência respiratória, bom nível de consciência, trocas gasosas adequadas, ausência de acidose respiratória, estabilidade hemodinâmica e índice de respiração rápida e superficial ≤ 105 ciclos/min/l. Nesses casos, os pacientes eram colocados em tubo T por 30-120 min e observados em relação à ocorrência dos seguintes sinais de falha: FR > 30 ciclos/min, saturação arterial da oxi-hemoglobina $< 90\%$, uso de musculatura acessória, FC > 140 bpm, pressão arterial sistólica < 90 mmHg ou $< 20\%$ do valor basal e alteração do nível de consciência. A presença de qualquer um desses achados indicava falha no TRE, enquanto a ausência de todos caracterizava sucesso no processo, indicando a extubação. Um radiologista, sem conhecimento do resultado do TRE, avaliava a radiografia de tórax realizada dentro de 24 h antes do teste, aplicando um escore radiológico de avaliação de congestão pulmonar, descrito por Shochat et al.⁽⁸⁾

Os autores avaliaram 170 pacientes, sendo que a grande maioria apresentou desmame simples — 78,3% foram extubados na primeira tentativa, e a duração da VM antes do desmame foi de 4 dias (intervalo interquartil [II]: 2-4 dias) entre os que tiveram sucesso no TRE e de 6 dias (II: 4-11 dias) entre os que falharam. O escore radiológico de congestão não foi capaz de discriminar o resultado do TRE, sendo seus valores semelhantes entre os pacientes com sucesso ou falha no teste — mediana = 3 dias (II: 2-4 dias) nos dois grupos. A análise feita com a curva ROC não encontrou um ponto de corte que discriminasse com acurácia os pacientes que falharam ou não no TRE. Com esses resultados, os autores concluíram, de forma correta, que não há indicação de se realizar radiografia de tórax para avaliar congestão pulmonar como ferramenta adicional para se indicar a realização do TRE em pacientes que preenchem os critérios habitualmente aceitos para iniciar o teste.

Esse resultado negativo já poderia ser, sob certos aspectos, esperado. A grande maioria dos pacientes

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

apresentava desmame simples; portanto, com baixas taxas de falha, a qual pode ocorrer por diferentes causas, sendo a falência cardiovascular apenas uma delas. Além disso, entre os pacientes estudados naquela coorte, menos da metade apresentava disfunção sistólica ou diastólica, que seriam fatores de risco para a falência do desmame por causa cardiovascular ou por hipervolemia. Entretanto, esse resultado negativo não afasta a possibilidade de que a avaliação da disfunção cardíaca ou da hipervolemia possa ser útil como preditor do sucesso do desmame. Nesse sentido, pelo menos dois pontos merecem ser discutidos. O primeiro é se tal avaliação se faz necessária em todo paciente antes da realização do TRE. Acrescentar avaliações em pacientes com baixa probabilidade de falha pode ser apenas um fator de retardo na extubação, com aumento da exposição às complicações da VM. Sendo assim, seria interessante se definir uma população sob maior risco de falha, até mesmo com maior risco de falha por causa cardiovascular ou hipervolemia. Alguns critérios que poderiam definir essa população seriam a

classificação do desmame como difícil ou prolongado, antecedente de doença cardíaca ou de seus fatores de risco, como idade avançada. O segundo ponto seria avaliar se a radiografia de tórax é a ferramenta ideal para essa investigação ou se outras opções apresentam rendimentos superiores. Entre essas outras opções, alguns estudos já demonstraram a utilidade do ecocardiograma e da dosagem do peptídeo natriurético tipo B em identificar pacientes que falham no TRE por causas cardíacas.^(9,10)

Em resumo, mais um estudo mostrou a inefetividade de um parâmetro isolado em prever o sucesso ou a falha no TRE, nesse caso, um escore radiológico de congestão pulmonar. Apesar de a possibilidade do parâmetro em si não ser adequado, deve-se considerar que o resultado pode ter sido devido à população em que foi aplicado, constituída de pacientes com desmame simples, com baixa probabilidade de falência, nos quais a adição de preditores, além de desnecessária, pode acarretar em retardo a extubação, conforme muito bem discutido pelos autores.

REFERÊNCIAS

1. Esteban A, Ferguson ND, Meade MO, Frutos-Vivar F, Apezteguia C, Brochard L, et al. Evolution of mechanical ventilation in response to clinical research. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177(2):170-7. <https://doi.org/10.1164/rccm.200706-893OC>
2. Boles JM, Bion J, Connors A, Herridge M, Marsh B, Melot C, et al. Weaning from mechanical ventilation. *Eur Respir J*. 2007;29(5):1033-56. <https://doi.org/10.1183/09031936.00010206>
3. Kiekkas P, Aretha D, Panteli E, Baltopoulos GI, Filos KS. Unplanned extubation in critically ill adults: clinical review. *Nursing Crit Care*. 2012;18(3):123-34. <https://doi.org/10.1111/j.1478-5153.2012.00542.x>
4. Peñuelas O, Thille AW, Esteban A. Discontinuation of ventilatory support: new solutions to old dilemmas. *Curr Opin Crit Care*. 2015;21(1):74-81. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000169>
5. Perren A, Brochard L. Managing the apparent and hidden difficulties of weaning from mechanical ventilation. *Intensive Care Med*. 2013;39(11):1885-95. <https://doi.org/10.1007/s00134-013-3014-9>
6. Teboul JL. Weaning-induced cardiac dysfunction: where are we today? *Intensive Care Med*. 2014;40(8):1069-79. <https://doi.org/10.1007/s00134-014-3334-4>
7. Antonio ACP, Teixeira C, Castro PS, Zanardo AP, Gazzana MB, Knorst M. Radiological signs of pulmonary congestion do not predict failed spontaneous breathing trial. *J Bras Pneumol*. 2017;43(4):253-58.
8. Shochat M, Shotan A, Trachtengerts V, Blondheim DS, Kazatsker M, Gurovich V, et al. A novel radiological score to assess lung fluid content during evolving acute heart failure in the course of acute myocardial infarction. *Acute Card Care*. 2011;13(2):81-6. <https://doi.org/10.3109/17482941.2011.567279>
9. Lamia B, Maizel J, Ochagavia A, Chemla D, Osman D, Richard C, et al. Echocardiographic diagnosis of pulmonary artery occlusion pressure elevation during weaning from mechanical ventilation. *Crit Care Med*. 2009;37(5):1696-701. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31819f13d0>
10. Mekontso Dessap A, Roche-Campo F, Kouatchet A, Tomicic V, Beduneau G, Sonnevill R, et al. Natriuretic peptide-driven fluid management during ventilator weaning: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(12):1256-63. <https://doi.org/10.1164/rccm.201205-0939O>



Espessamento da parede traqueal

Edson Marchiori¹, Bruno Hochhegger², Gláucia Zanetti¹

Paciente feminina, 63 anos, queixando-se de poliartrite recorrente há mais de 1 ano, com aparecimento de tosse seca há 3 meses. Os exames laboratoriais estavam normais. O exame físico mostrava deformidade em ambas as orelhas, com sinais inflamatórios. A TC de tórax evidenciava espessamento difuso das paredes da traqueia e dos brônquios principais (Figura 1). O parênquima pulmonar era normal.

O espessamento difuso da parede traqueal tem um número grande de possíveis etiologias — amiloidose; policondrite recidivante (PR); traqueopatia osteocondroplástica (TOC); infecções, como tuberculose, paracoccidioidomicose e rinoscleroma; granulomatoses com poliangeíte; sarcoidose; linfomas; dentre outras. Algumas características de imagem podem ser úteis para

estrear o diagnóstico diferencial, como a presença de calcificações, e definir se o acometimento é de toda a circunferência da traqueia ou se a lesão preserva a parede membranosa posterior, acometendo apenas a porção cartilaginosa. No caso apresentado, duas características chamam a atenção no exame tomográfico: o espessamento parietal apresenta calcificações em toda a sua extensão longitudinal, e a porção membranosa posterior da parede traqueal está preservada.

Calcificações nas paredes traqueais podem ser observadas em pacientes saudáveis, relacionadas à senilidade. Contudo, calcificações associadas ao espessamento parietal podem ser vistas em amiloidose, TOC e PR. Na amiloidose, o comprometimento é circunferencial, envolvendo também a parede membranosa posterior. Desta forma, o diagnóstico diferencial no caso apresentado fica restrito a duas doenças: TOC e PR.

A TOC é uma doença de etiologia desconhecida, que se caracteriza pela formação de pequenas nodulações submucosas, em geral calcificadas, fazendo protrusão para a luz traqueal. É uma doença restrita à árvore traqueobrônquica. Pode ser assintomática, ou cursar com tosse, dispneia, sibilos ou, eventualmente, hemoptise.

A PR é caracterizada por episódios recorrentes, potencialmente graves, de inflamação nos tecidos cartilagosos, incluindo a cartilagem das orelhas, do nariz, das articulações periféricas e da árvore traqueobrônquica. Os sintomas das vias aéreas incluem dispneia progressiva, tosse, estridor e rouquidão, que ocorrem pela destruição e fibrose dos anéis cartilagosos laríngeos e traqueais, criando colapso luminal, e também pelo estreitamento das vias aéreas devido a inflamação e fibrose cicatricial.

Nossa paciente apresentava, além das alterações tomográficas traqueobrônquicas características, um quadro de artropatia soronegativa e condrite auricular. Com esses elementos, o diagnóstico de PR foi firmado. Na maioria dos casos, a biópsia não é necessária para a confirmação diagnóstica.

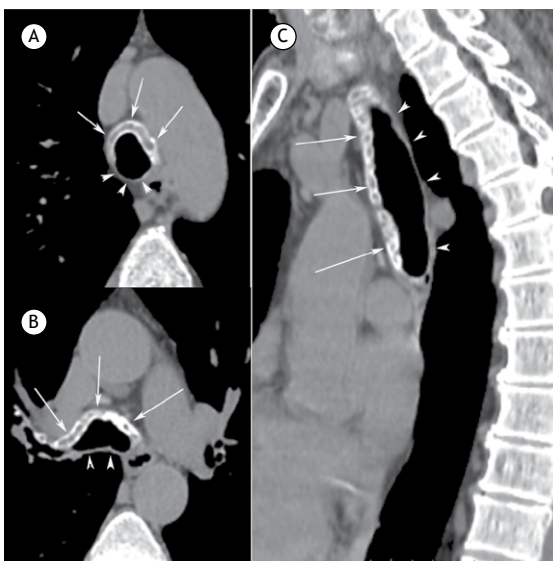


Figura 1. TCs em corte axial (em A e B) e reconstrução coronal (em C) mostrando espessamento difuso da parede anterior da traqueia e dos brônquios principais, com calcificações (setas). Notar que a parede posterior (cabeças de seta) está preservada.

LEITURA RECOMENDADA

1. Marchiori E, Pozes AS, Souza Junior AS, Escussato DL, Irion KL, Araújo Neto Cd, et al. Diffuse abnormalities of the trachea: computed tomography findings. J Bras Pneumol. 2008;34(1):47-54. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132008000100009>



Estudos prognósticos para a tomada de decisão em saúde

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

CENÁRIO PRÁTICO

Um estudo de coorte retrospectivo multicêntrico foi realizado a fim de elaborar e validar um modelo prognóstico para prever a mortalidade em 1 ano em pacientes adultos submetidos a pelo menos 14 dias ininterruptos de ventilação mecânica. Variáveis prognósticas prováveis foram escolhidas *a priori*, com base na literatura publicada e no julgamento clínico (10 variáveis). Durante a fase de desenvolvimento do estudo, as variáveis prognósticas foram incluídas em um modelo de regressão logística para avaliar quão bem cada variável previa a mortalidade em 1 ano pelo cálculo da discriminação (capacidade de classificar corretamente os participantes em pacientes que morreram e pacientes que não morreram) por meio da análise da curva ROC e da área sob a curva (ASC). Os autores constataram que 5 das 10 variáveis maximizavam a capacidade prognóstica do modelo para mortalidade em 1 ano (idade, contagem de plaquetas, uso de vasopressor, hemodiálise, sem diagnóstico de trauma) com discriminação muito boa (ASC = 0,80; IC95%: 0,76-0,83). Na fase de validação, os autores usaram os valores dos coeficientes β estimados para cada variável no modelo de regressão logística da coorte de desenvolvimento para prever a mortalidade em 1 ano em uma nova coorte de pacientes e mostraram que a discriminação também foi muito boa (ASC = 0,78; IC95%: 0,72-0,83), mostrando assim que o modelo de 5 variáveis era válido. Em seguida, os autores criaram uma regra de predição clínica, um sistema de pontos usado para calcular facilmente a probabilidade de mortalidade em 1 ano para cada paciente, com base na força de associação de cada variável (coeficiente β) com a mortalidade no modelo da fase de desenvolvimento. A todos os coeficientes β foi atribuído 1 ponto, à exceção da categoria "idade ≥ 65 anos", à qual foram atribuídos 2 pontos. Por fim, os autores validaram esse sistema de pontos mostrando que, à medida que o número de pontos aumentava, a probabilidade de mortalidade em 1 ano aumentava.⁽¹⁾

POR QUE ESTUDOS PROGNÓSTICOS SÃO ÚTEIS

O objetivo geral de estudos prognósticos em contextos clínicos é ajudar clínicos, pacientes e familiares a tomar decisões esclarecidas a respeito de cuidados de saúde com base em informações disponíveis sobre cada paciente no presente para prever desfechos no futuro. Em nosso exemplo, a identificação de pacientes cujo risco de

morte no prazo de 1 ano é alto justifica a recomendação dos clínicos de acompanhamento ambulatorial mais próximo após a alta. Além disso, ajuda os pacientes e os familiares a tomar decisões adequadas a respeito do fim da vida daqueles cujo risco de morte é muito alto e a identificar intervenções personalizadas para evitar futuras hospitalizações por insuficiência respiratória.

COMO ELABORAR UMA REGRA DE PREDIÇÃO CLÍNICA

O processo envolve a elaboração de um estudo de coorte retrospectivo ou prospectivo que avalie variáveis prognósticas nos participantes no início do estudo, que os acompanhe durante um período pré-especificado e que meça se eles desenvolvem o desfecho ou não. Usando os dados provenientes de um subgrupo de participantes, denominado coorte de desenvolvimento, constrói-se um modelo de regressão logística com o desfecho (em nosso exemplo, mortalidade em 1 ano) como variável dependente e variáveis preditivas plausíveis como variáveis independentes e calcula-se a ASC (Figura 1). Em seguida, a equação matemática (coeficientes β) proveniente do modelo da fase de desenvolvimento é testada em outro subgrupo de pacientes semelhantes, denominado coorte de validação. A regra de predição clínica é construída atribuindo-se pontos a cada variável preditiva com base em sua força de associação com o desfecho.⁽²⁾

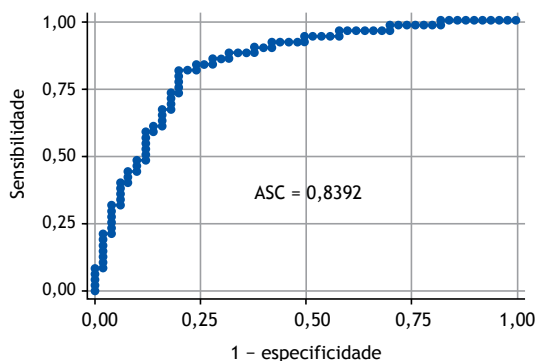


Figura 1. A curva ROC é usada para quantificar a discriminação do modelo plotando a taxa de verdadeiros positivos (sensibilidade) e a taxa de falsos positivos (1 – especificidade) para diferentes valores de corte possíveis de um modelo prognóstico. Quanto maior a área sob a curva (ASC), melhor o modelo discrimina indivíduos com o desfecho daqueles sem ele. A figura foi criada com dados fictícios.

REFERÊNCIAS

1. Hough CL, Caldwell ES, Cox CE, Douglas IS, Kahn JM, White DB, et al. Development and validation of a mortality prediction model for patients receiving 14 days of mechanical ventilation. Crit Care Med. 2015;43(11):2339-45. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000001205>
2. Steyerberg EW, Moons KG, van der Windt DA, Hayden JA, Perel P, Schroter S, et al. Prognosis Research Strategy (PROGRESS) 3: prognostic model research. PLoS Med. 2013;10(2):e1001381. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001381>
3. Department of Preventive Medicine, Keck School of Medicine, University of Southern California, Los Angeles (CA) USA.
4. Methods in Epidemiologic, Clinical and Operations Research (MECOR) program, American Thoracic Society/Asociación Latinoamericana del Tórax, Montevideo, Uruguay.
5. Divisão de Pneumologia do Instituto do Coração (InCor), Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.



Utilidade de sinais radiológicos de congestão pulmonar para prever o fracasso do teste de respiração espontânea

Ana Carolina Peçanha Antonio^{1,2}, Cassiano Teixeira², Priscylla Souza Castro^{2,3}, Ana Paula Zanardo², Marcelo Basso Gazzana², Marli Knorst⁴

1. Unidade de Terapia Intensiva Adulto, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS) Brasil.
2. Hospital Moinhos de Vento, Porto Alegre (RS) Brasil.
3. Unidade de Terapia Intensiva, Hospital Mãe de Deus, Porto Alegre (RS) Brasil.
4. Programa de Pós-Graduação em Pneumologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS) Brasil.

Recebido: 6 dezembro 2016.

Aprovado: 18 junho 2017.

Trabalho realizado no Hospital Moinhos de Vento, Porto Alegre (RS) Brasil.

RESUMO

Objetivo: A queda inspiratória da pressão intratorácica durante o teste de respiração espontânea (TRE) pode provocar disfunção cardíaca e edema pulmonar agudo. Nosso objetivo foi determinar a relação entre sinais radiológicos de congestão pulmonar antes do TRE e desfechos do desmame. **Métodos:** Análise *post hoc* de um estudo prospectivo de coorte envolvendo pacientes em uma UTI medicocirúrgica de adultos. Todos os indivíduos incluídos preencheram os critérios de elegibilidade para liberação da ventilação mecânica. Pacientes traqueostomizados foram excluídos. O desfecho primário foi o fracasso do TRE, cuja definição foi a incapacidade de tolerar o teste de tubo T durante 30-120 min. Um radiologista assistente usou um escore radiológico na interpretação de radiografias de tórax digitais realizadas antes do TRE. **Resultados:** Foram realizados 170 testes de tubo T; o TRE fracassou em 28 (16,4%), e 133 indivíduos (78,3%) foram extubados na primeira tentativa. Os escores radiológicos foram semelhantes nos grupos fracasso e sucesso do TRE [mediana (intervalo interquartil) = 3 (2-4) pontos vs. 3 (2-4) pontos; $p = 0,15$] e caracterizaram, segundo os critérios do escore, congestão pulmonar intersticial. A análise das curvas ROC revelou que os achados de congestão na radiografia de tórax antes do TRE apresentavam baixa precisão (área sob a curva = 0,58) para discriminar entre fracasso e sucesso do TRE. Não houve correlação entre o balanço hídrico nas 48 h anteriores ao TRE e os resultados do escore radiológico ($p = -0,13$). **Conclusões:** Achados radiológicos de congestão pulmonar não deveriam atrasar o TRE, já que não previram o fracasso do desmame na população médico-cirúrgica em estado crítico.

(ClinicalTrials.gov identifier: NCT02022839 [http://www.clinicaltrials.gov/])

Descritores: Radiografia; Edema pulmonar; Desmame do respirador.

INTRODUÇÃO

O desmame da ventilação mecânica (VM) é um processo gradual que envolve a retirada do paciente do ventilador e a remoção do tubo endotraqueal. O processo de desmame pode representar até 42% do tempo total de VM.⁽¹⁻³⁾ A VM está relacionada com complicações significativas que são dependentes do tempo; a intubação prolongada resulta em aumento da incidência de complicações como pneumonia associada à VM e aumento da mortalidade.^(4,5) No entanto, tentativas impetuosas de desmame da VM também são perigosas. Uma tentativa fracassada de extubação está relacionada com um aumento de 8 vezes na *odds ratio* de pneumonia nosocomial e com um aumento de 6 a 12 vezes no risco de mortalidade.⁽⁶⁾ Portanto, o desafio clínico é equilibrar audácia e segurança.

Grandes ensaios clínicos realizados na década de 1990 mostraram que os clínicos frequentemente perdem oportunidades de desmamar pacientes da VM. O fato de que a maioria dos pacientes (75%) é extubada no mesmo dia em que o processo de desmame é iniciado sugere que o processo pode ser iniciado antes; o desmame demora

em virtude de equívocos e procedimentos “lentos” de desmame.^(7,8)

A disfunção cardíaca induzida pelo desmame é reconhecidamente uma causa importante de fracasso do desmame.⁽⁹⁾ Durante um teste de respiração espontânea (TRE), uma queda abrupta da pressão intratorácica durante a inspiração tende a aumentar o gradiente de pressão de retorno venoso sistêmico e a diminuir o gradiente de pressão de ejeção do ventrículo esquerdo (VE), resultando em aumento da pressão de enchimento do VE. Um aumento acentuado do trabalho respiratório pode resultar em aumento do trabalho cardíaco e da demanda de oxigênio no miocárdio.^(9,10)

A radiografia de tórax (RT) é comumente usada para detectar edema pulmonar. Os sinais radiológicos que sugerem a presença de acúmulo de líquido no interstício pulmonar ou no espaço alveolar são redistribuição vascular, linhas septais (linhas A e B de Kerley), espessamento dos septos interlobulares, espessamento peribronquico, opacidades bilaterais (padrão de “asa de morcego”), broncograma aéreo e derrame pleural. Em pacientes com edema pulmonar em virtude de

Endereço para correspondência:

Ana Carolina Peçanha Antonio. Rua Ari Marinho, 11, apto. 210, CEP 90520-300, Porto Alegre, RS, Brasil.
Tel.: 55 51 3359-8000. E-mail: ana.carolina.antonio@gmail.com
Apoio financeiro: Nenhum.

insuficiência cardíaca, é comum que o coração esteja aumentado.^(11,12) Alguns especialistas recomendam que se realize RT rotineiramente antes de um TRE a fim de confirmar a “reversão da doença”, descartar a sobrecarga de líquidos e definir a elegibilidade.^(2,13-15) No entanto, esses critérios não foram definidos nem avaliados prospectivamente em um ensaio clínico controlado aleatório. Além disso, a precisão da RT é significativamente limitada por técnicas de aquisição e questões clínicas que sobrepujam procedimentos de padronização, especialmente na UTI.^(11,12)

Shochat et al.⁽¹⁶⁾ elaboraram um escore radiológico (ER) para avaliar o conteúdo líquido pulmonar em indivíduos com insuficiência cardíaca aguda após infarto agudo do miocárdio. Naquele estudo prospectivo conduzido em um único centro, o novo ER mostrou-se capaz de avaliar a gravidade do edema pulmonar e suas mudanças ao longo do tempo, além de ter se correlacionado significativamente com o estado clínico dos pacientes.

Em um estudo recente, nosso grupo de pesquisa demonstrou, por meio de ultrassonografia pulmonar à beira do leito, perda de aeração pulmonar durante o processo de desmame; entretanto, não foi possível, com base na presença de síndrome intersticial antes do início do desmame da VM, distinguir indivíduos cujo desmame foi bem-sucedido daqueles cujo desmame falhou.⁽¹⁷⁾ Supomos que achados de edema pulmonar na RT também não possam poder preditivo para discriminar o sucesso do fracasso do desmame; portanto, sinais radiológicos de congestão pulmonar não deveriam atrasar a decisão de iniciar o processo de desmame. O objetivo do presente estudo foi avaliar prospectivamente se havia correlação entre sinais radiológicos de congestão pulmonar antes do TRE e desfechos do desmame em um grupo heterogêneo de pacientes submetidos a VM.

MÉTODOS

Entre janeiro de 2011 e março de 2013, pacientes não consecutivos com mais de 18 anos de idade e submetidos a VM invasiva durante pelo menos 24 h foram selecionados dentre aqueles tratados em uma UTI médico-cirúrgica semifechada em um hospital particular, com intensivistas de plantão durante 24 h. Os pacientes com traqueostomia foram excluídos. O comitê de ética em pesquisa da instituição aprovou o estudo e dispensou o consentimento livre e esclarecido. O presente estudo foi uma análise *post hoc* de um estudo prospectivo de coorte projetado para investigar o possível papel da ultrassonografia pulmonar na predição de desfechos do desmame.

Os pacientes foram avaliados diariamente a fim de determinar se estavam aptos para o desmame de acordo com os seguintes parâmetros: melhora clínica da doença de base que provocou insuficiência respiratória aguda; estado de alerta e capacidade de comunicação; trocas gasosas adequadas, caracterizadas por PaO_2 de no mínimo 60 mmHg e $\text{FiO}_2 < 0,40$; sem

acidose respiratória significativa (isto é, $\text{pH} > 7,3$); índice de respiração rápida e superficial ≤ 105 ciclos/min/l e drogas vasoativas em doses baixas e estáveis (doses de norepinefrina $< 0,12$ $\mu\text{g/kg/min}$ ou doses equivalentes de dopamina).

Médicos assistentes solicitaram RT digital em padrão heterogêneo. A confirmação da resolução da doença é um motivo típico de solicitação de RT em nosso centro, notadamente durante a VM. A RT em incidência anteroposterior foi realizada com os pacientes na posição semissentada. Para cada paciente pronto para o desmame, um único médico radiologista assistente interpretou, às cegas, a mais recente RT disponível, geralmente obtida 1-24 h antes, em conformidade com o ER sugerido por Shochat et al.⁽¹⁶⁾ Em seguida, a equipe, que ignorava os achados da RT, coordenou a descontinuação do ventilador por meio de um teste de tubo T.

A cada sinal radiológico selecionado de congestão pulmonar foi atribuído um valor predeterminado (Tabela 1), baseado na soma dos pontos obtidos no ER: maiores aumentos do conteúdo líquido pulmonar representaram mais pontos no ER, refletindo o acúmulo de líquido. No entanto, foi necessário fazer um único ajuste em um dos parâmetros do ER: a relação cardiorádica $\geq 60\%$ foi considerada anormal, já que os pacientes estavam na posição semissentada durante a aquisição das imagens.⁽¹⁸⁾ Exemplos de achados de edema pulmonar na RT são apresentados nas Figuras 1A e 1B.

O desfecho primário nessa análise *post hoc* foi o fracasso do TRE, cuja definição foi a incapacidade de tolerar o teste de tubo T durante 30-120 min; nesse caso, os pacientes não foram extubados. O TRE era interrompido se o paciente apresentasse sinais de desconforto respiratório ($\text{FR} > 35$ ciclos/min; $\text{SaO}_2 < 90\%$; uso de músculos respiratórios acessórios ou ventilação toracoabdominal paradoxal); taquicardia ($\text{FC} > 140$ bpm); instabilidade hemodinâmica (pressão arterial sistólica < 90 mmHg ou 20% acima dos níveis basais) ou alteração do estado mental (sonolência, coma ou ansiedade). Não houve desfechos secundários no presente estudo.

Foram registrados dados demográficos, incluindo idade, sexo e raça, bem como comorbidades, gravidade da doença no momento da internação na UTI, motivo pelo qual a VM foi iniciada, preditores fisiológicos de desmame e balanço hídrico (entrada total menos saída total) 48 h antes do TRE. A presença de disfunção diastólica ou sistólica do VE (esta última caracterizada por fração de ejeção $< 45\%$) foi documentada com base em um laudo de ecocardiograma formal emitido até seis meses antes da internação. O diagnóstico de DPOC baseou-se no histórico, exame físico, RT e testes de função pulmonar realizados anteriormente, caso estivessem disponíveis.

Shochat et al.⁽¹⁶⁾ observaram um aumento de 4,8 pontos em média no ER de indivíduos que apresentaram insuficiência cardíaca aguda patente durante a hospitalização, cuja média basal havia sido

de 0,6. Portanto, nossa amostra final de 170 indivíduos disponíveis para a análise do desfecho primário teve 99% de poder para detectar a mesma diferença entre os grupos sucesso e fracasso do TRE, com nível alfa bilateral de 0,05.

Os resultados foram expressos em forma de média ± dp, mediana [intervalo interquartil (II)] e proporções,

Tabela 1. Parâmetros e valores do escore radiológico.^a

Parâmetro	Valor
Redistribuição de vasos pulmonares	
Não	0
Sim	1
Tamanho da área cardíaca > 60%	
Não	0
Sim	1
Espessamento peribrônquico	
Não	0
Sim	1
Novo derrame pleural	
Não	0
Unilateral	1
Bilateral	2
Linhas A, B ou C de Kerley	
Nenhuma	0
Indefinidas	1
Definidas	2
Opacidade pulmonar	
Nenhuma	0
Opacidade pulmonar	1
Opacidade em vidro fosco	2
Padrão de “asa de morcego”	3

Baseado em Shochat et al.⁽¹⁶⁾ ^aA gravidade do edema pulmonar foi determinada da seguinte maneira: radiografia de tórax normal, 0-1 pontos; congestão pulmonar intersticial, 2-4 pontos; edema alveolar leve, moderado e grave, 5-6 pontos, 7-8 pontos e 9-10 pontos, respectivamente.

conforme apropriado. A distribuição normal dos diversos parâmetros foi investigada pela distribuição dos dados e por meio do teste de Kolmogorov-Smirnov. Usamos o teste t de Student ou o teste U de Mann-Whitney para comparar as variáveis contínuas e o teste do qui-quadrado ou o teste exato de Fisher para comparar as proporções, conforme apropriado. Uma curva ROC foi gerada com base em resultados preditivos do ER e desfechos do TRE. O coeficiente de correlação de Spearman foi calculado a fim de correlacionar o balanço hídrico com os resultados do ER. As análises foram realizadas por meio do programa IBM SPSS Statistics, versão 20.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, EUA).

RESULTADOS

Obtivemos dados completos referentes a 170 procedimentos de desmame. O TRE fracassou em 28 (16,4%) deles. A Tabela 2 mostra as características basais da coorte de acordo com o desfecho. Os pacientes cuja extubação foi bem-sucedida estiveram intubados por menos tempo que aqueles cuja extubação fracassou (mediana de tempo de VM: 4 dias vs. 6 dias; p = 0,003). Em nossa coorte, 133 pacientes (78,3%) foram extubados na primeira tentativa. Sepses de qualquer origem foi o principal motivo pelo qual se iniciou a VM, em aproximadamente 40% de todos os indivíduos em ambos os grupos. Aproximadamente 11% dos indivíduos foram intubados em virtude de insuficiência cardíaca congestiva, e a mesma quantidade havia anteriormente recebido diagnóstico de disfunção sistólica do VE.

Os resultados do ER foram semelhantes nos grupos de fracasso e sucesso do TRE [mediana = 3 (II: 2-4) vs. 3 (II: 2-4); p = 0,15] e caracterizaram congestão pulmonar intersticial. A análise da curva ROC revelou que o ER antes do teste de tubo T não foi suficientemente preciso para discriminar entre fracasso e sucesso do

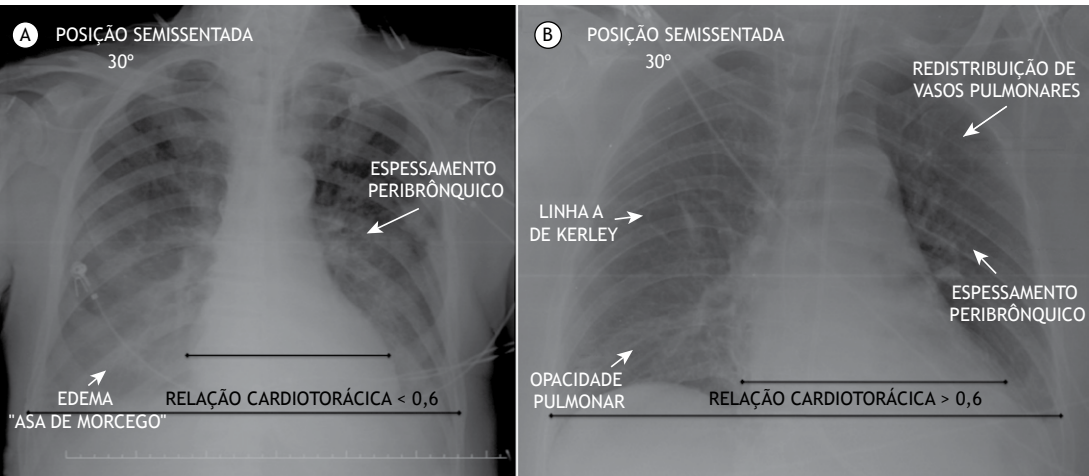


Figura 1. Em A, radiografia de tórax de uma paciente de 68 anos mostra espessamento peribrônquico e opacidade com padrão de “asa de morcego”, revelando edema, resultando em um escore radiológico de 4 pontos, que caracteriza congestão pulmonar intersticial.⁽¹⁶⁾ Em B, radiografia de tórax de um paciente de 57 anos mostra relação cardiotorácica > 60%, espessamento peribrônquico, redistribuição de vasos pulmonares, linha A de Kerley e opacidade pulmonar, resultando em um escore de 5 pontos, que caracteriza edema alveolar leve.⁽¹⁶⁾

Tabela 2. Características dos pacientes da coorte (N = 170).^a

Característica	Grupos		p
	Sucesso do TRE (n = 142)	Fracasso do TRE (n = 28)	
Idade, anos	76 (66-84)	67 (52-80)	0,15
Sexo feminino	62 (43,7)	13 (46,4)	0,79
Pontuação no APACHE II	21 ± 6,9	23 ± 7,8	0,16
Pontuação no SOFA	5 (3-9)	5 (2-10)	0,50
IMC, kg/m ²	25 (23-28)	25 (23-29)	0,97
IRRS, f/V _T	53 (41-75)	52 (36-71)	0,94
Tempo de VM, dias	4 (2-6)	6 (4-11)	0,003
Balanco hídrico 48 h antes do TRE, ml	1.219 ± 2.912	1.838 ± 1.896	0,48
Comorbidades			
DPOC	14 (9,9)	5 (17,9)	0,32
FE < 45%	15 (10,6)	4 (14,3)	0,52
Disfunção diastólica do VE	55 (38,7)	8 (28,6)	0,30
Doença coronariana isquêmica	28 (19,7)	4 (14,3)	0,50
TRS	23 (16,2)	7 (25,0)	0,28
Presença de ascite	3 (2,1)	2 (7,1)	0,19
Motivo da VM			
Sepse respiratória	25 (17,6)	6 (21,4)	0,63
Sepse não respiratória	32 (22,5)	5 (17,9)	0,58
ICC	18 (12,7)	1 (3,6)	0,16
Coma	29 (20,4)	4 (14,3)	0,45
IRA pós-operatória	7 (4,9)	2 (7,1)	0,63
DPOC/asma	2 (1,4)	2 (7,1)	0,13
Embolia pulmonar	6 (4,2)	1 (3,6)	1,00
SDRA	10 (7,0)	4 (14,3)	0,25
Desmame simples	108 (76,1)	25 (89,3)	0,27
Infusão de vasopressor durante o teste de tubo T	27 (19,0)	4 (14,3)	0,55
Infusão de vasodilatador durante o teste de tubo T	11 (7,7)	2 (7,1)	1,00

TRE: teste de respiração espontânea; APACHE II: *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*; SOFA: *Sequential Organ Failure Assessment*; IMC: índice de massa corporal; IRRS: índice de respiração rápida e superficial; f/V_T: relação FR/volume corrente; VM: ventilação mecânica; FE: fração de ejeção; VE: ventrículo esquerdo; TRS: terapia renal substitutiva; ICC: insuficiência cardíaca congestiva; e IRA: insuficiência respiratória aguda. ^aDados apresentados em forma de mediana (intervalo interquartil), média ± dp ou n (%).

TRE (área sob a curva = 0,58; p = 0,2; Figura 2). Não houve correlação entre o balanço hídrico 48 h antes do TRE e os resultados do ER (p = -0,13; p = 0,1).

DISCUSSÃO

Em uma coorte heterogênea de pacientes submetidos a VM que eram candidatos ao TRE, não encontramos relação entre os sinais radiológicos de congestão pulmonar indicados pelo ER e os desfechos do TRE. Nosso estudo sugere que a incorporação de estimativas radiológicas de edema pulmonar como critério de prontidão para o desmame da VM potencialmente o atrasa, desde que se tenha observado congestão pulmonar intersticial no TRE. Pelo que sabemos, este é o primeiro relato a respeito desse tema.

É possível que o motivo pelo qual o TRE não é feito quando há sinais radiológicos de congestão pulmonar seja a crença de que pacientes submetidos a VM não passariam no teste de tubo T a menos que estivessem “secos” novamente, já que interações

cardiorrespiratórias sob pressão negativa promovem aumentos tanto na pré-carga como na pós-carga do VE. No entanto, uma miríade de alterações na mecânica respiratória e no sistema cardiovascular relacionadas com o fracasso do desmame não é evidente até que apareçam manifestações clínicas de sofrimento, que prontamente exigem a interrupção do teste ou a reintubação do paciente.⁽¹⁾ O balanço hídrico também não é capaz de prever os desfechos do TRE em uma população de UTI médico-cirúrgica mista ligeiramente maior, sendo talvez mais relevante em pacientes com DPOC, como publicamos anteriormente.⁽¹⁹⁾ Um estudo observacional com 100 pacientes imediatamente antes de um teste de tubo T demonstrou que os níveis basais de peptídeo natriurético cerebral — um marcador substituto de insuficiência cardíaca congestiva — estavam moderadamente elevados exclusivamente nos indivíduos nos quais o TRE foi malsucedido, que acabaram não passando em virtude de disfunção cardíaca.⁽²⁰⁾ Além disso, o tratamento excessivo baseado em interpretações isoladas de RT pode ser prejudicial no que tange à prontidão para o desmame.⁽¹⁰⁾

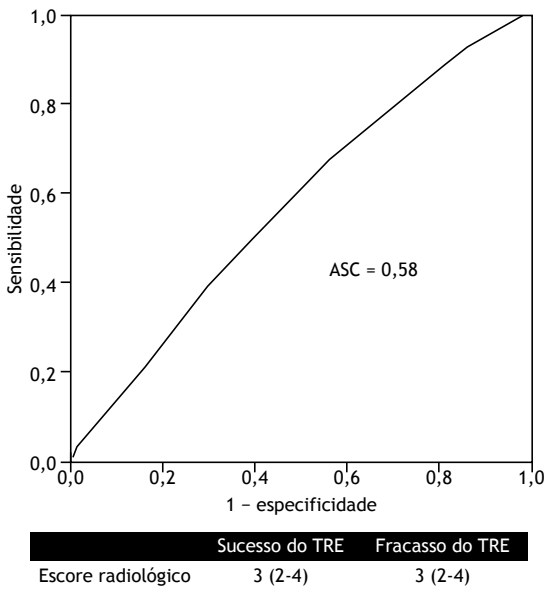


Figura 2. Curva ROC da capacidade do escore radiológico de prever o fracasso do teste de respiração espontânea (TRE). A área sob a curva (ASC) é 0,58 ($p = 0,2$), o que revela baixa precisão.

Um estudo de concordância interobservador examinou até que ponto médicos intensivistas e um radiologista concordariam ou não que a RT revelava infiltrados bilaterais difusos para o diagnóstico de SDRA e concluiu que os intensivistas sem treinamento formal de consenso são capazes de alcançar níveis moderados de concordância.⁽²¹⁾ Com efeito, na prática clínica real, uma opinião radiológica especializada não está disponível de imediato, e atrasar o processo de desmame com base em interpretações ruins de RT pode ser ainda mais questionável. Como os médicos em nosso estudo não estavam cientes dos resultados mais recentes da RT, não conseguimos provar essa hipótese.⁽²⁴⁾

Uma revisão sistemática⁽²²⁾ ressaltou a segurança de se abandonar a RT simples em favor de uma abordagem mais restritiva. Argumentos a favor de uma abordagem restritiva incluíram interpretações variadas da RT dependendo de fatores relacionados com o clínico e o paciente, baixa incidência de anormalidades clinicamente insuspeitas, danos potenciais decorrentes do tratamento desnecessário de achados menores ou falso-positivos, custos, exposição à radiação e eventos adversos decorrentes do reposicionamento do paciente para a obtenção da RT.⁽²³⁾ Da mesma forma, é possível que a importância de achados negativos da RT para o fluxo de trabalho, a eficiência e a tomada de decisões clínicas seja superestimada. Um estudo no qual foram compiladas as opiniões de médicos intensivistas experientes a respeito da pertinência da RT simples em diversas situações encontradas em UTIs de adultos mostrou que não havia consenso quanto à utilidade de se obter uma RT simples antes da extubação.⁽²⁴⁾

Deve-se ressaltar que nosso estudo consistiu em um número relativamente pequeno de pacientes e um número absoluto de fracassos relativamente

pequeno, com alta prevalência de pacientes idosos e baixa prevalência de disfunção sistólica do VE. Não obstante, nossa amostra apresentava a mesma probabilidade pré-teste esperada de fracasso do TRE que a da população de UTI médico-cirúrgica comum. Nosso estudo original concentrou-se na avaliação por ultrassonografia pulmonar de indivíduos prontos para o desmame. Como os resultados da RT faziam parte de uma análise secundária, não padronizamos o momento da aquisição da RT; portanto, nem todos os exames foram realizados imediatamente antes do TRE, mas sim dentro de 24 h antes do teste. No início de nosso estudo, o número limitado de especialistas em ultrassonografia pulmonar à beira do leito e a ausência de qualquer tipo de financiamento forçaram-nos a encerrar o recrutamento nos fins de semana.

Outras limitações do estudo são o desenho observacional, com todas as suas falhas metodológicas intrínsecas, e a ausência de altas pontuações de sinais radiológicos de edema pulmonar no ER, o que pode significar menor gravidade geral em nossa coorte de pacientes ou refletir a falta de sentido em exigir que se realize uma RT para levar adiante o processo de desmame. Nossa população pronta para o desmame apresentou mediana modesta de pontos no ER. No estudo original de Shochat et al.,⁽¹⁶⁾ 4 ou mais pontos no ER representaram insuficiência cardíaca aguda patente em 95% dos pacientes que atingiram esse nível. Portanto, parece improvável que um indivíduo cuja pontuação no ER seja alta esteja apto para o TRE.

Escolhemos o fracasso do TRE como o principal desfecho porque buscávamos prever o quão cedo um paciente poderia retomar a respiração espontânea. Além disso, é muitas vezes impossível determinar o motivo exato do fracasso da extubação. A reintubação é geralmente realizada por causa de um episódio aparentemente novo de desconforto respiratório, que pode estar relacionado com insuficiência respiratória primária, insuficiência cardíaca congestiva, aspiração, tosse ineficaz resultando em acúmulo de muco nas vias aéreas ou obstrução das vias aéreas superiores. Outros motivos de reintubação são um novo episódio de sepse, complicações cirúrgicas, síndrome coronariana aguda e comprometimento neurológico.⁽¹⁾

O ER apresentado por Shochat et al.⁽¹⁶⁾ foi escolhido em virtude de sua análise abrangente de alterações dinâmicas, de sua boa correlação com a gravidade do edema pulmonar, da utilização da impedância pulmonar como o método padrão ouro e da sensibilidade para detectar sinais radiológicos sutis de congestão pulmonar. Atualmente, esse ER é o único método disponível que propõe uma avaliação quantitativa da RT quanto ao conteúdo líquido pulmonar. Naquela coorte,⁽¹⁶⁾ houve grande correlação intraobservador ($\kappa = 0,86$; $p = 0,0001$) e interobservador ($\kappa = 0,82$; $p = 0,0001$) no tocante à interpretação do ER. No entanto, suas principais desvantagens são a falta de avaliação em pacientes internados na UTI — embora tivesse incluído pacientes admitidos em uma unidade coronariana — seu desenho de centro único e a ausência de validação

em grande escala. Portanto, para a generalização de nossos achados, o ER deve ser mais estudado.

Em suma, como os sinais radiológicos de congestão pulmonar demonstrados pelo ER foram incapazes de prever o fracasso do TRE nessa população

médico-cirúrgica em estado crítico, inferimos que sinais radiológicos específicos de congestão pulmonar são insuficientes para evitar que pacientes hemodinamicamente estáveis e suficientemente oxigenados realizem um TRE.

REFERÊNCIAS

1. Tobin MJ. Weaning from Mechanical Ventilation. In: Tobin MJ, editor. *Principles and Practice of Mechanical Ventilation*. 3rd ed. New York: McGraw-Hill; 2012. p. 1185-220.
2. MacIntyre NR, Cook DJ, Ely EW Jr, Epstein SK, Fink JB, Heffner JE, et al. Evidence-based guidelines for weaning and discontinuing ventilatory support: a collective task force facilitated by the American College of Chest Physicians; the American Association for Respiratory Care; and the American College of Critical Care Medicine. *Chest*. 2001;120(6 Suppl):375S-95S. https://doi.org/10.1378/chest.120.6_suppl.375S
3. Boles JM, Bion J, Connors A, Herridge M, Marsh B, Melot C, et al. Weaning from mechanical ventilation. *Eur Respir J*. 2007;29(5):1033-56. <https://doi.org/10.1183/09031936.00010206>
4. Cook DJ, Walter SD, Cook RJ, Griffith LE, Guyatt GH, Leasa D, et al. Incidence of and risk factors for ventilator-associated pneumonia in critically ill patients. *Ann Intern Med*. 1998;129(6):433-40. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-129-6-199809150-00002>
5. Ely EW, Baker AM, Dunagan DP, Burke HL, Smith AC, Kelly PT, et al. Effect on the duration of mechanical ventilation of identifying patients capable of breathing spontaneously. *N Engl J Med*. 1996;335(25):1864-9. <https://doi.org/10.1056/NEJM199612193352502>
6. Frutos-Vivar F, Esteban A, Apezteguia C, González M, Arabi Y, Restrepo MI, et al. Outcome of reintubated patients after scheduled extubation. *J Crit Care*. 2011;26(5):502-9. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2010.12.015>
7. Esteban A, Frutos F, Tobin MJ, Alía I, Solsona JF, Valverdú I, et al. A comparison of four methods of weaning patients from mechanical ventilation. Spanish Lung Failure Collaborative Group. *N Engl J Med*. 1995;332(6):345-50. <https://doi.org/10.1056/NEJM199502093320601>
8. Brochard L, Rauss A, Benito S, Conti G, Mancebo J, Rekik N, et al. Comparison of three methods of gradual withdrawal from ventilatory support during weaning from mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;150(4):896-903. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.150.4.7921460>
9. Teboul JL. Weaning-induced cardiac dysfunction: where are we today? *Intensive Care Med*. 2014;40(8):1069-79. <https://doi.org/10.1007/s00134-014-3334-4>
10. Teboul JL, Monnet X, Richard C. Weaning failure of cardiac origin: recent advances. *Crit Care*. 2010;14(2):211. <https://doi.org/10.1186/cc8852>
11. Lange NR, Schuster DP. The measurement of lung water. *Crit Care*. 1999;3(2):R19-R24. <https://doi.org/10.1186/cc342>
12. Khan AN, Al-Jahdali H, Al-Ghanem S, Gouda A. Reading chest radiographs in the critically ill (Part II): Radiography of lung pathologies common in the ICU patient. *Ann Thorac Med*. 2009;4(3):149-57. <https://doi.org/10.4103/1817-1737.53349>
13. Martin KT. Extubation: Guidelines and Procedures [monograph on the Internet]. [cited 2016 Nov 1] Corona, CA: Respiratory Care Educational Consulting Services Inc. and Western Schools. Available from: <http://www.rcecs.com/MyCE/PDFDocs/course/V7020.pdf>
14. Nickson C. Extubation Assessment in the ICU. Life in the Fastlane [serial on the Internet]. Mountain View, CA: Creative Commons; c2007-17 [cited 2015 Jul 9]; [about 10 screens]. Available from: <http://lifeinthefastlane.com/cc/extubation-assessment/2014>
15. MacIntyre NR. Evidence-based assessments in the ventilator discontinuation process. *Respir Care*. 2012;57(10):1611-8. <https://doi.org/10.4187/respcare.02055>
16. Shochat M, Shotan A, Trachtengerts V, Blondheim DS, Kazatsker M, Gurovich V, et al. A novel radiological score to assess lung fluid content during evolving acute heart failure in the course of acute myocardial infarction. *Acute Card Care*. 2011;13(2):81-6. <https://doi.org/10.3109/17482941.2011.567279>
17. Antonio AC, Teixeira C, Castro PS, Savi A, Maccari JG, Oliveira RP, et al. Behavior of Lung Ultrasound Findings during Spontaneous Breathing Trial. *Rev Bras Ter Intensiva*. Epub 2017.
18. van der Jagt EJ, Smits HJ. Cardiac size in the supine chestfilm. *Eur J Radiol*. 1992;14(3):173-7. [https://doi.org/10.1016/0720-048X\(92\)90080-S](https://doi.org/10.1016/0720-048X(92)90080-S)
19. Antonio AC, Teixeira C, Castro PS, Savi A, Oliveira RP, Gazzana MB, et al. 48-Hour Fluid Balance Does Not Predict a Successful Spontaneous Breathing Trial. *Respir Care*. 2015;60(8):1091-6. <https://doi.org/10.4187/respcare.03172>
20. Zapata L, Vera P, Roglan A, Gich I, Ordóñez-Llanos J, Betbese AJ. B-type natriuretic peptides for prediction and diagnosis of weaning failure from cardiac origin. *Intensive Care Med*. 2011;37(3):477-85. <https://doi.org/10.1007/s00134-010-2101-4>
21. Meade MO, Cook RJ, Guyatt GH, Groll R, Kachura JR, Bedard M, et al. Interobserver variation in interpreting chest radiographs for the diagnosis of acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(1):85-90. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.161.1.9809003>
22. Ganapathy A, Adhikari NK, Spiegelman J, Scales DC. Routine chest x-rays in intensive care units: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2012;16(2):R68. <https://doi.org/10.1186/cc11321>
23. Tolsma M, van der Voort PH, van der Meer NJ. Why intensivists want chest radiographs. *Crit Care*. 2015;19:100. <https://doi.org/10.1186/s13054-015-0816-x>
24. Hejblum G, Ios V, Vibert JF, Böelle PY, Chalumeau-Lemoine L, Chouaid C, et al. A web-based Delphi study on the indications of chest radiographs for patients in ICUs. *Chest*. 2008;133(5):1107-12. <https://doi.org/10.1378/chest.06.3014>



Papilomatose laringotraqueobrônquica: avaliação por TC de tórax

Helena Ribeiro Fortes¹, Felipe Mussi von Ranke², Dante Luiz Escuissato³, Cesar Augusto Araujo Neto⁴, Gláucia Zanetti^{1,5}, Bruno Hochegger⁶, Klaus Loureiro Irion⁷, Carolina Althoff Souza⁸, Edson Marchiori^{1,2}

1. Programa de Pós-Graduação em Radiologia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
2. Disciplina de Radiologia, Universidade Federal Fluminense, Niterói (RJ) Brasil.
3. Disciplina de Radiologia, Departamento de Clínica Médica, Universidade Federal do Paraná – UFPR – Curitiba (PR) Brasil.
4. Departamento de Medicina e Apoio Diagnóstico, Universidade Federal da Bahia – UFBA – Salvador (BA) Brasil.
5. Disciplina de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Petrópolis, Petrópolis (RJ) Brasil.
6. Disciplina de Diagnóstico por Imagem, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (RS) Brasil.
7. Liverpool Heart and Chest Hospital NHS Foundation Trust, Liverpool, England.
8. Department of Diagnostic Imaging, The Ottawa Hospital, University of Ottawa, Ottawa, Ontario, Canada.

Recebido: 21 novembro 2016.

Aprovado: 17 março 2017.

Trabalho realizado no Programa de Pós-Graduação em Radiologia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

INTRODUÇÃO

A papilomatose laringotraqueobrônquica (PLTB) é uma doença causada pelo HPV, caracterizada pelo surgimento de papilomas em qualquer parte do trato aerodigestivo.⁽¹⁻⁵⁾ Embora acometa mais frequentemente a laringe, a via aérea central pode ser envolvida em menos de 5% dos casos, e a disseminação distal para o parênquima pulmonar ocorre em cerca de 1% dos casos.^(2,4,6,7) A doença tem maior incidência em crianças e é a neoplasia benigna de laringe mais comum nessa faixa etária.^(4,6-9) Admite-se que a infecção seja mais comumente adquirida durante o nascimento, através da passagem pelo canal do parto em mães infectadas pelo vírus. Adultos podem também apresentar PLTB, sendo que nesses a contaminação pelo vírus geralmente está relacionada ao contato sexual.^(1,3,4,10,11) Embora um diagnóstico presuntivo possa ser feito baseado na história e nos achados clínico-radiológicos, o diagnóstico final é feito por análise histopatológica das lesões laringeas ou traqueais, colhidas por broncoscopia.⁽⁴⁾ O curso da doença é imprevisível, podendo variar de remissão espontânea até doença agressiva com disseminação pulmonar e necessidade de múltiplos procedimentos cirúrgicos para manter a patência da via aérea.⁽⁵⁾

Endereço para correspondência:

Edson Marchiori. Rua Thomaz Cameron, 438, Valparaíso, CEP 25685-120. Petrópolis, RJ, Brasil.
Tel.: 55 24 2249-2777. Fax: 55 21 2629-9017. E-mail: edmarchiori@gmail.com
Apoio financeiro: Nenhum.

RESUMO

Objetivo: Analisar os achados em TCs de tórax em 16 pacientes (8 homens e 8 mulheres) com papilomatose laringotraqueobrônquica. **Métodos:** Estudo retrospectivo que incluiu pacientes com idade variando de 2 a 72 anos. As imagens de TC foram avaliadas por dois observadores, de forma independente, e os casos discordantes foram resolvidos por consenso. Os critérios de inclusão foram presença de anormalidades na TC, e o diagnóstico foi confirmado por exame anatomopatológico das lesões papilomatosas. **Resultados:** Os sintomas mais frequentes foram rouquidão, tosse, dispneia e infecções respiratórias de repetição. Os principais achados na TC foram formações nodulares na traqueia, nódulos sólidos e/ou escavados no parênquima pulmonar, aprisionamento aéreo, massas e consolidação. Formações nodulares na traqueia foram observadas em 14 pacientes. Somente 2 pacientes apresentaram lesões parenquimatosas pulmonares na ausência de acometimento traqueal, e 1 paciente não apresentou disseminação pulmonar da doença, somente comprometimento de via aérea. Nódulos sólidos no parênquima pulmonar foram observados em 14 pacientes (87,5%) e nódulos escavados em 13 (81,2%). Massas foram observadas em 6 pacientes (37,5%); aprisionamento aéreo, em 3 (18,7%); consolidação, em 3 (18,7%); e derrame pleural, em 1 (6,3%). O comprometimento pulmonar foi bilateral em todos os pacientes. **Conclusões:** Os achados tomográficos mais frequentes foram formações nodulares na traqueia, nódulos sólidos e/ou escavados no parênquima pulmonar e massas parenquimatosas. A transformação maligna das lesões foi observada em 5 casos.

Descritores: Papiloma; Tomografia computadorizada por raios X; Pneumopatias.

O objetivo do presente estudo foi, por meio da análise das TCs de tórax de 16 pacientes com PLTB, avaliar os achados tomográficos mais frequentes observados na doença. Além disso, foram relatados alguns aspectos clínicos e epidemiológicos da doença.

MÉTODOS

Foi realizado um estudo retrospectivo das TCs de tórax de 16 pacientes com PLTB. Esses exames foram reunidos, aleatoriamente, através de contatos pessoais com radiologistas, originários de oito diferentes instituições, localizadas em cinco estados brasileiros e no Canadá. O diagnóstico foi confirmado através da associação dos dados clínicos, radiológicos e histopatológicos.

As TCs de tórax, devido às múltiplas instituições envolvidas, foram realizadas em diferentes tomógrafos, sendo que, em todos os casos, foi utilizada a técnica de alta resolução. As TCAR foram realizadas com cortes axiais finos, de 1-2 mm de espessura (desde os ápices até as bases pulmonares), com o paciente em decúbito dorsal, em inspiração, utilizando-se filtro de alta resolução espacial para a reconstrução das imagens, com incremento de 10 mm. Em alguns casos, foi feita injeção endovenosa do

meio de contraste iodado. As imagens foram obtidas e reconstruídas em matriz de 512 × 512, digitalizadas e fotografadas para a avaliação dos campos pulmonares com aberturas de janela variando de 1.000 a 1.500 UH e nível entre -650 e -750 UH. Para a avaliação do mediastino, a variação das janelas foi de 350 a 400 UH e, para a de centro, entre 40 e 60 UH.

A análise das TCAR foi realizada por dois observadores, de forma independente, e os resultados discordantes foram resolvidos por consenso. Em relação ao padrão das alterações, aprisionamento aéreo foi definido como uma redução da atenuação do parênquima pulmonar, evidenciada, sobretudo, por uma densidade menor que a habitual e ausência de redução de volume; consolidação manifestou-se como um aumento da atenuação do parênquima pulmonar que impede a visualização dos vasos e dos contornos externos das paredes brônquicas; escavação representou espaço que contém gás, com ou sem nível líquido, dentro de um nódulo, massa ou consolidação pulmonar; massa foi definida como qualquer lesão expansiva pulmonar, pleural, mediastinal ou da parede torácica, com densidade de partes moles, de gordura ou óssea, maior que 3 cm, independentemente de seus contornos ou da heterogeneidade de seu conteúdo; e nódulo foi identificado como uma opacidade focal arredondada, ou pelo menos parcialmente delimitada, menor que 3 cm de diâmetro, geralmente com densidade de partes moles ou de cálcio. Os critérios de definição desses achados são aqueles relatados no Glossário de Termos da Sociedade Fleischner,⁽¹²⁾ e a terminologia utilizada é aquela sugerida no consenso de terminologia do Departamento de Imagem da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia.⁽¹³⁾ Os exames foram avaliados também quanto à presença de lesões nas vias aéreas centrais, de derrame pleural ou de quaisquer outras anormalidades pulmonares ou extrapulmonares associadas.

RESULTADOS

Aspectos clínicos e epidemiológicos

Foram avaliados 16 pacientes com PLTB, sendo 8 (50%) do sexo masculino e 8 (50%) do sexo feminino. Quanto à faixa etária, nossa amostra variou de 2 a 72 anos (média = 25,7 anos; mediana = 15,0 anos; intervalo interquartil [IQ]: 6-42 anos). Em relação aos sintomas clínicos, rouquidão foi relatada em 8 pacientes (50,0%), tosse em 7 pacientes (43,7%) e dispneia em 6 pacientes (37,5%). Pneumonias de repetição também foram relatadas em 6 pacientes (37,5%). Dos 16 pacientes, 5 (31,2%) evoluíram com malignidade da lesão (carcinoma de células escamosas), todos do sexo feminino, com idades variando entre 7 e 72 anos. Emagrecimento foi o sintoma apresentado por todos na época do diagnóstico. Quatro pacientes foram submetidos à traqueostomia durante o curso da doença, sendo 2 do sexo masculino (6 e 11 anos de idade) e 2 do sexo feminino (2 e 5 anos de idade).

Aspectos tomográficos

Os principais padrões tomográficos encontrados foram lesões nodulares na traqueia e nódulos no parênquima pulmonar (sólidos ou escavados). Outros achados menos prevalentes foram massa, consolidação, aprisionamento aéreo e derrame pleural (Figuras 1, 2 e 3). Em relação às vias aéreas inferiores, a traqueia foi acometida em 14 pacientes, enquanto brônquios principais foram acometidos em apenas 4 pacientes. Nas imagens de TC este comprometimento das vias aéreas inferiores foi representado pelo espessamento nodular da traqueia e dos brônquios principais e por formações nodulares parietais. Nódulos sólidos no parênquima pulmonar foram observados em 14 pacientes (87,5%) e nódulos escavados em 13 pacientes (81,2%). Massas foram observadas em 6 pacientes (37,5%); aprisionamento aéreo, em 3 (18,7%); consolidação, em 3 (18,7%); e derrame pleural, em apenas 1 (6,2%). Somente 1 paciente não apresentou disseminação pulmonar da doença, havendo apenas comprometimento de via aérea. Os 6 pacientes que apresentaram massas nas imagens de TC foram submetidos à biópsia pulmonar, sendo diagnosticado carcinoma de células escamosas em 4 desses pacientes. Um dos pacientes que apresentou consolidação também foi posteriormente diagnosticado como com degeneração maligna. O comprometimento pulmonar foi bilateral em todos os casos.

DISCUSSÃO

A PLTB possui uma distribuição bimodal característica, afetando crianças e adultos jovens.^(1,14) A forma juvenil da doença se inicia antes dos 20 anos de idade e é mais frequentemente diagnosticada antes dos 5 anos.^(3,15,16) A forma adulta tem início após os 20 anos de idade, sendo mais frequente no sexo masculino, na terceira ou quarta décadas de vida.^(3,4,9,17,18) Orland et al.,⁽¹⁹⁾ estudando 224 pacientes, observaram que 174 (77,7%) tinham a forma juvenil da doença, enquanto 50 (22,3%) apresentavam a forma adulta. Das crianças, 81% eram do sexo masculino. Nos adultos também prevaleceu o sexo masculino, com 62% dos casos. Na nossa casuística, a idade dos pacientes variou de 2 a 72 anos (média = 25,7 anos; mediana = 15 anos; IQ: 6-42 anos), sendo 8 (50%) do sexo masculino e 8 (50%) do sexo feminino. Nove pacientes desenvolveram PLTB até os 20 anos de idade, apresentando a forma juvenil da doença. Embora os outros 7 pacientes tivessem idade superior a 20 anos, não se pode afirmar que apresentassem a forma adulta da doença, uma vez que as idades correspondem à época do exame tomográfico e não necessariamente à época de início da doença.

A incidência estimada da doença é de aproximadamente 4:100.000 em crianças e de 2:100.000 em adultos.^(1,3,14,15) Os índices variam de acordo com alguns fatores, como a idade de apresentação, o país estudado e o status socioeconômico.⁽¹⁾ A incidência é maior em lugares com menor nível socioeconômico, pela maior prevalência de infecção pelo HPV.⁽⁵⁾ As

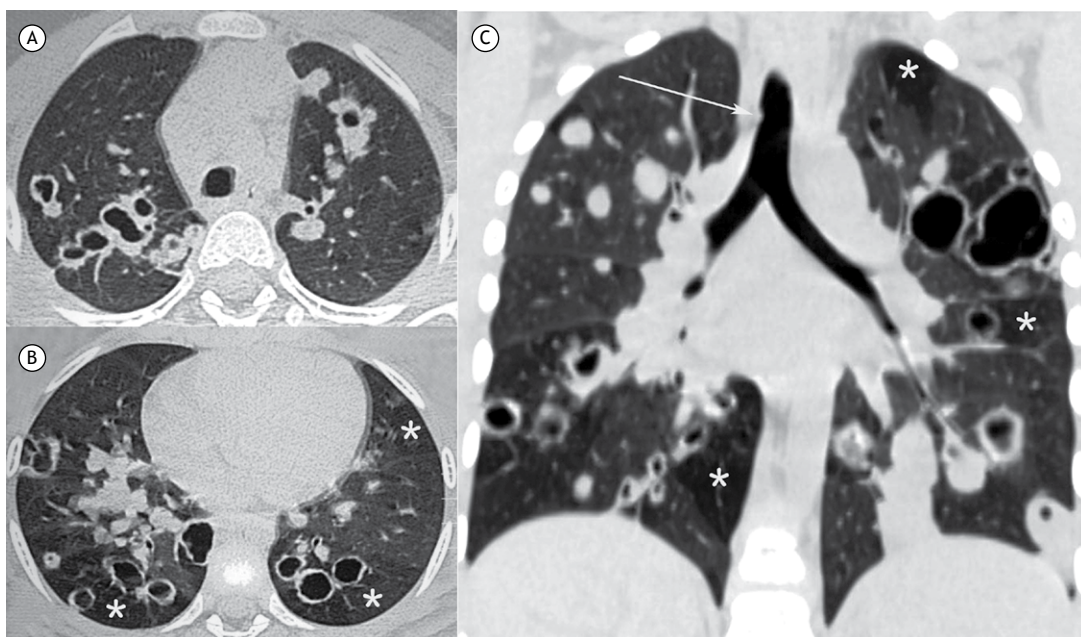


Figura 1. Paciente masculino, 6 anos. Imagens de TC Com cortes no plano axial ao nível dos lobos superiores (em A), inferiores (em B) e no plano coronal (em C), mostrando nodulação na traqueia (seta branca), áreas de aprisionamento aéreo esparsas por ambos os pulmões (asteriscos brancos) e nódulos parenquimatosos bilaterais, de tamanhos variados, alguns sólidos e outros escavados, difusos pelos pulmões.

manifestações clínicas mais comumente apresentadas pelos pacientes são rouquidão, tosse, estridor, dispneia e infecções de repetição.^(4,10,20) Abdulrazak et al.⁽²¹⁾ relataram que todos os 31 pacientes em seu estudo apresentaram rouquidão como sintoma, seguido por dispneia em 9 pacientes (29%). Na nossa série, o sintoma mais encontrado também foi rouquidão, em 8 pacientes (50,0%); seguido de tosse, em 7 (43,7%); dispneia e pneumonias de repetição, ambos em 6 (37,5%); e perda de peso, em 5 (31,2%). Os 5 pacientes que se queixaram de perda de peso tiveram posteriormente o diagnóstico de lesão maligna através de biópsia. A realização de traqueostomia pode tornar-se necessária quando há sério risco de obstrução da via aérea pelas lesões papilomatosas. Na literatura estima-se que a proporção de realização de traqueostomia varie aproximadamente entre 13% e 21% na papilomatose juvenil e entre 4% e 6% na papilomatose adulta.⁽²²⁾ No nosso estudo houve relato de 4 crianças que necessitaram de traqueostomia ao longo da evolução da doença.

A PLTB tem potencial para transformação maligna, principalmente para carcinoma de células escamosas do pulmão.^(3,4,16,22) Estima-se que a taxa de malignidade da doença seja de aproximadamente 3-7% em adultos e menor que 1% em crianças.⁽¹⁷⁾ Na nossa casuística, 5 casos (31,3%) evoluíram para transformação maligna, todos sob a forma de carcinoma de células escamosas do pulmão. Os 5 pacientes eram do sexo feminino, sendo que 4 eram adultos, com idades variando de 32 a 72 anos, e 1 era criança, com 7 anos de idade.

A TC de tórax é o método de imagem de escolha para a identificação e a caracterização das lesões

vegetantes traqueobrônquicas e no reconhecimento de pequenos nódulos, na fase de disseminação pulmonar. A radiografia de tórax eventualmente pode demonstrar nódulos pulmonares sólidos e/ou escavados; entretanto, as lesões traqueais ou brônquicas são de difícil identificação por esse método. Na traqueia e nos brônquios principais são geralmente encontrados estreitamento nodular focal ou difuso e lesões vegetantes nodulares, pediculadas ou sésseis. No parênquima pulmonar são observados nódulos, em geral múltiplos, de dimensões variadas e bem circunscritos. Os nódulos podem ser sólidos ou escavados, com paredes finas ou moderadamente espessas (2-3 mm ou mais). A maior parte dos nódulos são pequenos e homogêneos quando descobertos no início, mas podem desenvolver grandes cavidades de ar à medida que crescem e tornarem-se confluentes.^(4,7,15,23,24) No caso de haver infecções superimpostas ou obstrução de via aérea, pode haver nódulos escavados contendo nível líquido/debris, consolidações, atelectasia secundária à obstrução de via aérea, aprisionamento aéreo e bronquiectasias.⁽²⁴⁻²⁷⁾

Na nossa casuística, 15 pacientes apresentavam lesão no parênquima pulmonar e apenas 1 deles mostrava somente lesão de via aérea, sem disseminação pulmonar. Formações nodulares na traqueia foram observadas em 14 pacientes (87,5%), sendo que também foram observadas formações nodulares parietais nos brônquios principais em 4. Nódulos sólidos no parênquima pulmonar foram observados em 14 pacientes (87,5%) e nódulos escavados em 13 (81,2%). Esses nódulos tinham bordos internos irregulares e paredes de espessuras variadas. As lesões

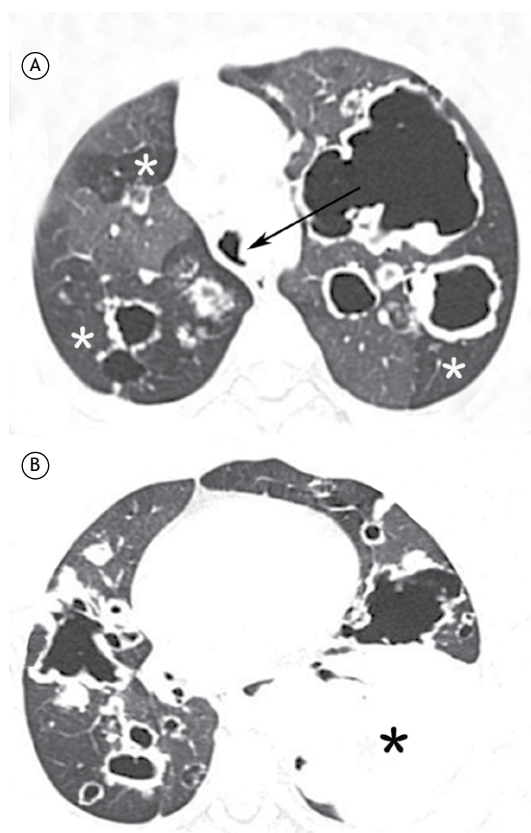


Figura 2. Paciente masculino, 4 anos. Imagens de TC com cortes axiais na janela de pulmão acima (em A) e abaixo (em B) da bifurcação brônquica. Em todos os cortes, notam-se áreas de aprisionamento aéreo (asteriscos brancos) e múltiplos nódulos sólidos e escavados difusos pelos pulmões. Em A, observa-se estreitamento irregular da luz traqueal, por formações polipoides (seta). Em B, evidencia-se também volumosa massa no lobo inferior do pulmão esquerdo (asterisco negro). O estudo histopatológico da massa mostrou transformação maligna, do tipo carcinoma de células escamosas.

eram multilobuladas em 8 (50,0%) e confluentes também em 8. Aprisionamento aéreo foi observado em 3 pacientes (18,7%) e derrame pleural em apenas 1 (6,2%). Foi observada associação com massa em 6 (37,5%) e com consolidação em 3 (18,7%). Cinco pacientes foram diagnosticados posteriormente com carcinoma de células escamosas.

Nosso estudo apresentou algumas limitações. O estudo foi retrospectivo e observacional. A análise

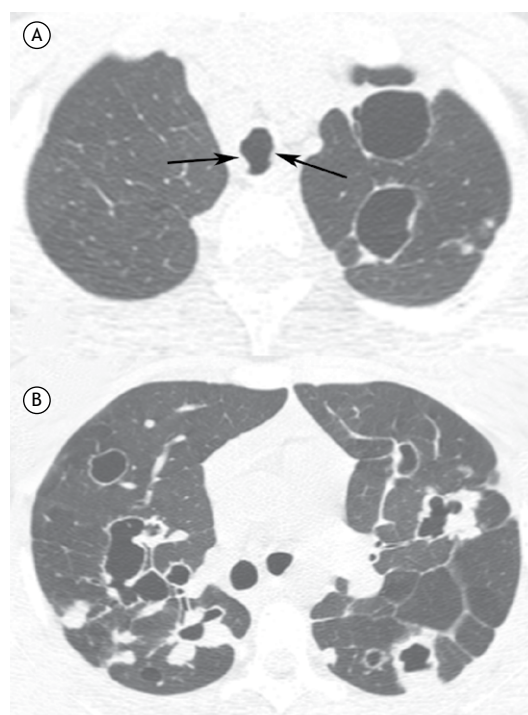


Figura 3. TC com cortes axiais ao nível dos lobos superiores (em A) e abaixo da bifurcação brônquica (em B), evidenciando nódulos sólidos e nódulos escavados em ambos os pulmões, alguns desses com paredes espessas e outros com paredes mais finas. Observam-se também formações nodulares nas paredes da traqueia (setas).

de alguns casos foi transversal, sem avaliação da evolução e possíveis complicações da PLTB. As técnicas de TC variaram de acordo com o protocolo de cada instituição envolvida na pesquisa. Entretanto, não acreditamos que essa variação tenha tido impacto nos resultados. A despeito das limitações, não encontramos na literatura séries de casos com foco de estudo nos achados tomográficos de pacientes com PLTB que tenham atingido o número de casos do nosso estudo.

Em conclusão, os achados tomográficos mais frequentes foram formações nodulares na traqueia, nódulos sólidos e/ou escavados no parênquima pulmonar, massas, consolidações e aprisionamento aéreo. Os nódulos escavados tinham bordos irregulares e paredes de espessuras variadas. Em sua maioria, eram multilobuladas e confluentes. A transformação maligna das lesões foi observada em 5 casos, sendo todos os pacientes do sexo feminino.

REFERÊNCIAS

- Carifi M, Napolitano D, Morandi M, Dall'Olio D. Recurrent respiratory papillomatosis: current and future perspectives. *Ther Clin Risk Manag.* 2015;11:731-8. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S81825>
- Chang CH, Wang HC, Wu MT, Lu JY. Virtual bronchoscopy for diagnosis of recurrent respiratory papillomatosis. *J Formos Med Assoc.* 2006;105(6):508-11. [https://doi.org/10.1016/S0929-6646\(09\)60192-3](https://doi.org/10.1016/S0929-6646(09)60192-3)
- Katsenos S, Becker HD. Recurrent respiratory papillomatosis: a rare chronic disease, difficult to treat, with potential to lung cancer transformation: apropos of two cases and a brief literature review. *Case Rep Oncol.* 2011;4(1):162-71. <https://doi.org/10.1159/000327094>
- Marchiori E, Araujo Neto Cd, Meirelles GS, Irion KL, Zanetti G, Missrie I, et al. Laryngotracheobronchial papillomatosis: findings on computed tomography scans of the chest. *J Bras Pneumol.* 2008;34(12):1084-9. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132008001200016>
- Venkatesan NN, Pine HS, Underbrink MP. Recurrent respiratory papillomatosis. *Otolaryngol Clin North Am.* 2012;45(3):671-94.

- <https://doi.org/10.1016/j.otc.2012.03.006>
6. Ağgünlü L, Erbağ S. Recurrent respiratory papillomatosis with lung involvement. *Diagn Interv Radiol*. 2009;15(2):93-5.
 7. Kramer SS, Wehunt WD, Stocker JT, Kashima H. Pulmonary manifestations of juvenile laryngotracheal papillomatosis. *AJR Am J Roentgenol*. 1985;144(4):687-94. <https://doi.org/10.2214/ajr.144.4.687>
 8. Li J, Zhang TY, Tan LT, Wang SY, Chen YY, Tian JY, et al. Expression of human papillomavirus and prognosis of juvenile laryngeal papilloma. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(9):15521-7.
 9. Martina D, Kurniawan A, Pitoyo CV. Pulmonary papillomatosis: a rare case of recurrent respiratory papillomatosis presenting with multiple nodular and cavitary lesions. *Acta Med Indones*. 2014;46(3):238-43.
 10. Fusconi M, Grasso M, Greco A, Gallo A, Campo F, Remacle M, et al. Recurrent respiratory papillomatosis by HPV: review of the literature and update on the use of cidofovir. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2014;34(6):375-81.
 11. Omrand T, Akre H, Lie KA, Jebsen P, Sandvik L, Brøndbo K. Risk factors for aggressive recurrent respiratory papillomatosis in adults and juveniles. *PLoS One*. 2014;9(11):e113584. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0113584>
 12. Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, McLoud TC, Müller NL, Remy J. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology*. 2008;246(3):697-722. <https://doi.org/10.1148/radiol.2462070712>
 13. 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>
 14. Wiatrak BJ. Overview of recurrent respiratory papillomatosis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003;11(6):433-41. <https://doi.org/10.1097/00020840-200312000-00005>
 15. Reeves WC, Ruparel SS, Swanson KI, Derkay CS, Marcus A, Unger ER. National registry for juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003;129(9):976-82. <https://doi.org/10.1001/archotol.129.9.976>
 16. Franzmann MB, Buchwald C, Larsen P, Balle V. Tracheobronchial involvement of laryngeal papillomatosis at onset. *J Laryngol Otol*. 1994;108(2):164-5. <https://doi.org/10.1017/S0022215100126180>
 17. Goon P, Sonnex C, Jani P, Stanley M, Goon P, Sonnex C, Jani P, Stanley M. Recurrent respiratory papillomatosis: an overview of current thinking and treatment. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2008;265(2):147-51. <https://doi.org/10.1007/s00405-007-0546-z>
 18. Taliercio S, Cespedes M, Born H, Ruiz R, Roof S, Amin MR, et al. Adult-onset recurrent respiratory papillomatosis: a review of disease pathogenesis and implications for patient counseling. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015;141(1):78-83. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2014.2826>
 19. Omrand T, Lie KA, Akre H, Sandlie LE, Jebsen P, Sandvik L, et al. Recurrent respiratory papillomatosis: HPV genotypes and risk of high-grade laryngeal neoplasia. *PLoS One*. 2014;9(6):e99114. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0099114>
 20. Wilcox LJ, Hull BP, Baldassari CM, Derkay CS. Diagnosis and management of recurrent respiratory papillomatosis. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33(12):1283-4. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000000551>
 21. Abdulrazak A, Shuaibu IY, Ahmed AO, Hamisu A. Outcome of treatment in patients with recurrent respiratory papillomatosis in Kano: a 10 years retrospective analysis. *Niger J Basic Clin Sci*. 2016;13(1):36-40. <https://doi.org/10.4103/0331-8540.172148>
 22. Donne AJ, Hampson L, Homer JJ, Hampson IN. The role of HPV type in recurrent respiratory papillomatosis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2010;74(1):7-14. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2009.09.004>
 23. Marchiori E, Pozes AS, Souza Junior AS, Escuissato DL, Irion KL, Araujo Neto Cd, et al. Diffuse abnormalities of the trachea: computed tomography findings. *J Bras Pneumol*. 2008;34(1):47-54. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132008000100009>
 24. Xiao Y, Wang J, Han D, Ma L. A Case of the Intrapulmonary Spread of Recurrent Respiratory Papillomatosis With Malignant Transformation. *Am J Med Sci*. 2015;350(1):55-7. <https://doi.org/10.1097/MAJ.0000000000000370>
 25. Marchiori E, Zanetti G, Mauro Mano C. Tracheobronchial papillomatosis with diffuse cavitary lung lesions. *Pediatr Radiol*. 2010;40(7):1301-2. <https://doi.org/10.1007/s00247-010-1573-2>
 26. Prince JS, Duhamel DR, Levin DL, Harrell JH, Friedman PJ. Nonneoplastic lesions of the tracheobronchial wall: radiologic findings with bronchoscopic correlation. *Radiographics*. 2002;22 Spec No:S215-30. https://doi.org/10.1148/radiographics.22.suppl_1.g02oc02s215
 27. Lall A, Gera K, Kumar J. Lung Parenchymal Involvement in Juvenile Recurrent Respiratory Papillomatosis. *J Pediatr*. 2016;176:219-219.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.05.082>



Tradução e adaptação cultural de um instrumento específico para medir o controle e estado da asma: *Asthma Control and Communication Instrument*

Michelle Gonçalves de Souza Tavares^{1,2}, Carolina Finardi Brümmer³,
Gabriela Valente Nicolau³, José Tavares de Melo Jr¹, Nazaré Otilia Nazário^{1,3},
Leila John Marques Steidle³, Cecília Maria Patino⁴,
Marcia Margaret Menezes Pizzichini^{1,3}, Emílio Pizzichini^{1,2}

1. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC – Florianópolis (SC) Brasil.
2. Universidade do Sul de Santa Catarina – UNISUL – Tubarão (SC) Brasil.
3. Núcleo de Pesquisa em Asma e Inflamação das Vias Aéreas – NUPAIVA – Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis (SC) Brasil.
4. Department of Preventive Medicine, Keck School of Medicine, University of Southern California, Los Angeles (CA) USA.

Recebido: 31 outubro 2016.

Aprovado: 6 março 2017.

Trabalho realizado na Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC – Florianópolis (SC) Brasil.

RESUMO

Objetivo: Traduzir e adaptar culturalmente para a língua portuguesa falada no Brasil um instrumento que avalia a comunicação e o controle da asma, denominado Asthma Control and Communication Instrument (ACCI). **Métodos:** O ACCI foi traduzido e adaptado culturalmente com um protocolo que incluiu etapas internacionalmente aceitas: autorização e cessão de direitos de uso do ACCI de seu idealizador; tradução do ACCI da língua inglesa para a língua portuguesa; reconciliação; retradução; revisão e harmonização da retradução; aprovação do idealizador do ACCI; revisão da versão em português do ACCI por especialistas; desdobramento cognitivo (teste da clareza, compreensibilidade e aceitabilidade da versão traduzida em uma amostra da população-alvo) e reconciliação para a elaboração da versão final. **Resultados:** Na etapa do desdobramento cognitivo, foram entrevistados 41 indivíduos com asma que preencheram os critérios de inclusão. Todos responderam ao ACCI e avaliaram a clareza dos enunciados/questões e, para todos os itens, obteve-se um índice de clareza superior a 0,9, ou seja, todas as questões foram consideradas claras. **Conclusões:** A tradução e a adaptação cultural do ACCI para a língua portuguesa falada no Brasil foram bem-sucedidas e mantiveram as propriedades psicométricas do instrumento original. O ACCI pode ser utilizado na prática clínica por ser simples e de fácil compreensão e aplicação.

Descritores: Asma/classificação; Asma/prevenção & controle; Inquéritos e questionários.

INTRODUÇÃO

Em sua versão mais recente, a Global Initiative for Asthma⁽¹⁾ define asma como “uma doença heterogênea, geralmente caracterizada por inflamação crônica das vias aéreas, a qual é definida por história de sintomas respiratórios, tais como sibilos, dispneia, opressão torácica e tosse, os quais variam de intensidade ao longo do tempo, associados à limitação variável ao fluxo de ar das vias aéreas”.

A asma atinge 6,4 milhões de brasileiros acima de 18 anos, segundo a Pesquisa Nacional de Saúde 2013 do Ministério da Saúde e Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística.⁽²⁾ As mulheres são as mais acometidas pela doença: cerca de 3,9 milhões delas afirmaram ter diagnóstico da enfermidade contra 2,4 milhões de homens, ou seja, uma prevalência de 39% a mais no sexo feminino. A Pesquisa Nacional de Saúde é o primeiro estudo que monitora a ocorrência da asma em adultos no país. A Organização Mundial de Saúde estima que 300 milhões de pessoas no mundo, incluindo crianças, tenham asma.⁽³⁾ No Brasil, a asma é responsável por um número representativo de internações hospitalares. Somente em 2014, no período entre janeiro e novembro,

foram 105,5 mil internações pela doença, originando um custo de R\$ 57,2 milhões para a rede pública de saúde, segundo dados do Sistema de Informações Hospitalares.⁽⁴⁾

O objetivo do tratamento da asma é a obtenção do controle da doença,^(1,5,6) o qual tem sido definido como a magnitude com que as manifestações da asma são diminuídas ou suprimidas pelo tratamento. O controle da asma tem dois componentes distintos: limitações atuais e risco futuro.⁽¹⁾ As limitações atuais compreendem sintomas, uso de medicação de resgate, atividade física e função pulmonar. Os riscos futuros incluem a perda acelerada da função pulmonar ao longo do tempo, exacerbações e efeitos colaterais do tratamento.^(1,7)

Nos últimos anos, diversas publicações⁽⁸⁻¹³⁾ assinalam a importância da padronização na avaliação do controle da asma. Consequentemente, existem diversos instrumentos validados e culturalmente adaptados para o português falado no Brasil, tais como o Asthma Control Test,⁽¹²⁾ o Asthma Control Questionnaire⁽¹¹⁾ e o Asthma Control Scoring System.^(13,14) Contudo, nenhum desses instrumentos foi especificamente desenvolvido ou validado em populações miscigenadas que são atingidas pela asma, como acontece no Brasil.⁽⁸⁾ Isto é importante em países

Endereço para correspondência:

Emílio Pizzichini, NUPAIVA, Hospital Universitário, Campus Universitário, Rua Professora Maria Flora Pausewang, s/n, Trindade, CEP 88036-800, Florianópolis, SC, Brasil.

Tel./Fax: 55 48 3234-7711. E-mail: emiliopizzichini@gmail.com

Apoio financeiro: Carolina Finardi Brümmer e Gabriela Valente Nicolau receberam apoio financeiro do Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica (PIBIC) do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

como o Brasil, pois a existência de termos coloquiais em determinadas áreas em nações heterogêneas pode não ser correlata em outras regiões,⁽¹⁵⁾ bem como entre imigrantes de diferentes países.⁽¹⁶⁾ Dessa forma, um questionário deve ser usado somente na população segundo as especificações pelas quais esse foi validado.⁽¹⁷⁾ Tal viés é de vital importância se o intuito de determinada pesquisa epidemiológica é comparar diferentes localidades e culturas.⁽¹⁵⁾

Com o objetivo de avaliar a comunicação e o controle da asma, Patino et al.⁽⁸⁾ desenvolveram o Asthma Control and Communication Instrument (ACCI). O ACCI é um questionário de 12 itens, autoaplicável, destinado a asmáticos com idade superior a 12 anos, e demora de 5-7 min para ser concluído. O ACCI possui quatro domínios da avaliação da atividade da asma: cuidados agudos, também chamados de "risco"; incômodo, controle e direção dos sintomas; a adesão do paciente à medicação; e um domínio com uma questão aberta visando aumentar a comunicação médico-paciente. As opções de resposta para as perguntas são sequencialmente codificadas pelas cores verde (o melhor) amarelo, laranja e vermelho (o pior). O domínio de "controle" do ACCI é o único componente multi-item do questionário que é marcado pelo médico, de acordo com as respostas dos pacientes.

O instrumento fornece três formatos de pontuação alternativos, que podem ser usados de acordo com as respostas dos pacientes. O primeiro método, denominado "categorias", classifica os pacientes em quatro categorias, que variam de "leve intermitente" a "grave persistente", com a "leve intermitente" indicando um melhor estado da asma e a "grave persistente" indicando pior estado da doença. Consistente com as diretrizes de asma,⁽¹⁾ a categoria "controle" é atribuída pela resposta mais grave entre os cinco itens de controle do ACCI. Pacientes com sintomas intermitentes são considerados "controlados", enquanto aqueles com sintomas persistentes são considerados "não controlados". O segundo método, denominado "pontuação total", utiliza um somatório dos cinco itens de "controle" do ACCI codificados individualmente de 0 a 4 pontos (exceto o item "ataque", com variação de 0 a 3 pontos). A "pontuação total" varia de 0 (melhor) a 19 (pior). O terceiro método, denominado "índice de problemas", verifica cada item como um problema de controle (sim ou não), cujos valores são então somados para fornecer um índice de problemas variando de 0 (não há problemas de controle) a 5 (cinco problemas no controle).

Por suas características, o ACCI é uma ferramenta clínica promissora para a medida do controle da asma durante o atendimento de saúde de rotina e para a pesquisa; porém, para que o ACCI seja utilizado no Brasil, é essencial sua tradução e adaptação cultural para a língua portuguesa falada no Brasil. Estes procedimentos se fazem necessários, uma vez que existem características sociais e culturais presentes na versão original do ACCI a serem respeitadas em vista de sua abrangência à diversidade étnica, enquanto

outros aspectos podem não ser bem compreendidos quando traduzidos literalmente para o português falado no Brasil. Assim sendo, o presente estudo teve por objetivo traduzir e adaptar culturalmente para a língua portuguesa falada no Brasil o ACCI.⁽⁸⁾

MÉTODOS

O presente estudo é uma pesquisa metodológica que envolveu a tradução e a adaptação cultural para a língua portuguesa falada no Brasil do ACCI, que é um instrumento específico para medir a comunicação e o controle da asma.⁽⁸⁾ O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Santa Catarina, em Florianópolis (SC) e foi conduzido de acordo com os princípios éticos. O consentimento prévio da idealizadora do instrumento foi obtido, a qual participou do processo de validação do mesmo.

A tradução e a adaptação cultural do ACCI foram realizadas de acordo com as orientações que têm sido largamente utilizadas pela empresa Mapi e em outros estudos.^(15,16,18,19) A Figura 1 especifica cada etapa da pesquisa.

O processo de tradução e adaptação cultural de um questionário demanda investigar a aceitabilidade, compreensão e clareza do instrumento traduzido por uma amostra da população alvo, etapa chamada de desdobramento cognitivo.⁽¹⁶⁻¹⁹⁾ Foram convidados 41 asmáticos para participar dessa etapa. Os participantes da etapa de desdobramento cognitivo foram consecutivamente recrutados e selecionados em suas consultas de rotina no Ambulatório de Pneumologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina e em uma clínica privada de medicina respiratória, ambos localizados na cidade de Florianópolis (SC). Aqueles que preencheram os critérios de inclusão e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido participaram do estudo. Os critérios de inclusão foram: ter idade entre 18 e 70 anos a despeito do nível socioeconômico e da escolaridade; ser portador de asma, caracterizada pela presença de sintomas episódicos de sibilância, rigidez torácica e dispneia no último ano; ter diagnóstico de asma confirmado objetivamente por limitação reversível ao fluxo de ar (aumento do $VEF_1 > 15\%$ após a inalação de broncodilatador de curta duração tendo um $VEF_1 < 70\%$ do previsto ou uma relação $VEF_1/CVF < 70\%$) ou por hiper-responsividade das vias aéreas, detectada pelo teste de broncoprovocação com metacolina com dose para a indução de uma queda de 20% no $VEF_1 < 8$ mg/ml, tendo um $VEF_1 > 70\%$ do previsto; receber alguma forma de tratamento farmacológico; estar com a doença estável por pelo menos um mês, independentemente da presença de atopia; e ser não fumante ou ex-fumante há mais de 1 ano, com carga tabágica < 10 maços-ano. Os critérios de exclusão foram ter outras doenças pulmonares conhecidas (bronquite crônica, DPOC, pneumonia, etc.); ter doenças graves em outros aparelhos ou sistemas;

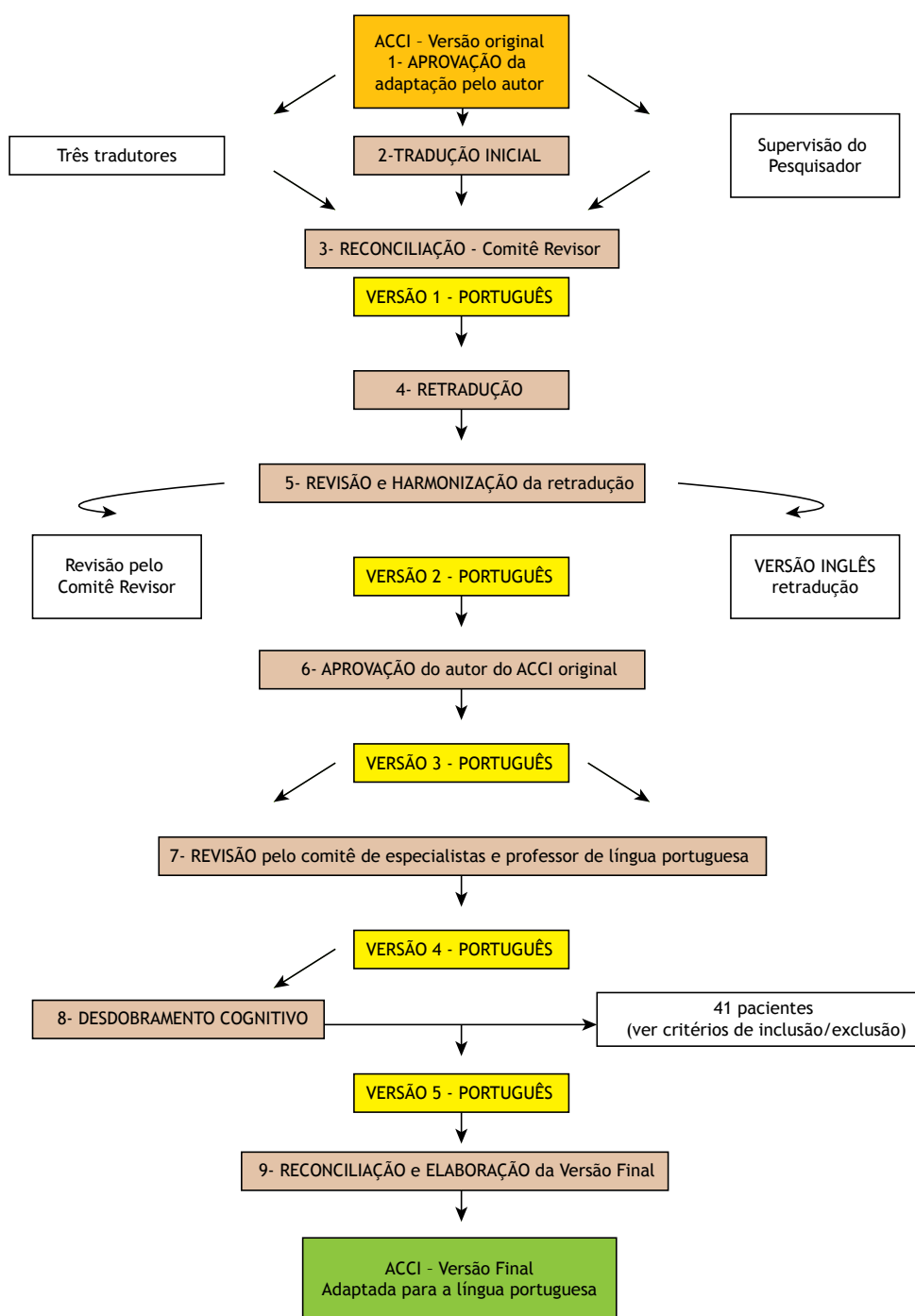


Figura 1. Súmula do processo de adaptação transcultural do Asthma Control and Communication Instrument (ACCI) para a língua portuguesa falada no Brasil.

e apresentar distúrbios psiquiátricos e/ou cognitivos que pudessem confundir os resultados.

Como o presente estudo não comporta uma análise estatística, os dados foram relatados como números absolutos e proporções, como médias e desvios-padrão ou como medianas e intervalos interquartis. A análise estatística foi utilizada na caracterização demográfica e clínica dos participantes.

As etapas realizadas para o processo de adaptação cultural foram seguidas rigorosamente conforme sugestões internacionalmente aceitas⁽¹⁶⁻¹⁹⁾ e o protocolo aplicado incluiu as seguintes etapas (Figura 1):

- preparação: autorização do autor do ACCI para sua tradução e adaptação cultural
- tradução do ACCI da língua inglesa para a língua portuguesa por três tradutores com fluência na

língua inglesa (traduções realizadas de forma independente)

- reconciliação: análise e comparação das três versões por um comitê revisor composto por especialistas na área, gerando a versão 1
- retradução: tradução literal para o inglês da versão 1 por um professor de inglês, nativo de um país de língua inglesa e com fluência na língua portuguesa
- revisão e harmonização da retradução: revisão do documento retraduzido e elaboração da versão 2
- aprovação da versão 2 do ACCI pelo autor e elaboração da versão 3 em português com as correções e sugestões do mesmo
- revisão da versão 3 por três especialistas pneumologistas bilíngües, sendo elaborada a versão 4
- desdobramento cognitivo: teste da clareza, compreensão e a aceitabilidade da versão 4 aplicado na população alvo (41 portadores de asma selecionados entre asmáticos em suas consultas ambulatoriais de rotina, que preenchessem critérios pré-estabelecidos de inclusão e de exclusão e consentissem em participar do estudo)
- análise dos comentários emitidos pelos participantes, com a criação da versão 5, que incluiu as correções e adaptações necessárias
- reconciliação e elaboração da versão final pelo comitê revisor.

O desdobramento cognitivo teve como objetivo identificar questões problemáticas do instrumento e oferecer soluções para facilitar seu entendimento. Para tanto, foram entrevistados 41 participantes asmáticos. Os participantes foram consecutivamente agendados para uma única visita ao local do estudo. Nessa visita, o estudo foi detalhadamente explicado, e os indivíduos que concordaram em participar assinaram o termo de consentimento livre e informado. Durante a visita também foram coletados dados sociodemográficos e específicos, que podem ser visualizados na Tabela 1. O questionário foi aplicado pelo pesquisador principal a cada participante. Os indivíduos foram informados de que não deveriam se preocupar com a acurácia das respostas, mas apenas mostrar o que compreenderam, quais as dificuldades de cada pergunta ou afirmação do instrumento e sua aceitação ao mesmo.

Ao final, na etapa de reconciliação, o comitê revisor e de especialistas reuniu-se para produzir a versão final

Tabela 1. Distribuição dos 41 pacientes participantes do desdobramento cognitivo segundo características demográficas e específicas.^a

Características	Resultados
Idade, anos ^b	39 (19-86)
Sexo feminino	20 (48,8)
Escolaridade	
Ensino fundamental	5 (12,2)
Ensino médio	14 (34,2)
Ensino superior	22 (53,6)
Seguro de saúde	
Público	21 (51,2)
Privado	19 (48,8)

^aValores expressos em n (%), exceto onde indicado. Valor expresso em mediana (mínimo-máximo).

do ACCI, sendo revisado cada item, sendo discutidos os achados do desdobramento cognitivo e incorporadas as modificações pertinentes. Dessa forma, foi elaborada a versão final do instrumento ACCI adaptado para a língua portuguesa falada no Brasil.

RESULTADOS

Dos 41 participantes entrevistados durante a etapa do desdobramento cognitivo, 20 (48,8%) eram do sexo feminino. A faixa etária variou de 19 a 86 anos. Em relação à escolaridade, a maioria tinha ensino superior (Tabela 1).

Nas etapas de reconciliação, retradução, revisão e harmonização do ACCI foram discutidas e padronizadas divergências encontradas nas traduções feitas individualmente (por pneumologistas) pelo comitê revisor. Na versão 1, acrescentou-se à questão 5 a frase "injeção de corticoide". O comitê revisor aceitou integralmente a retradução da versão 1 do ACCI, sendo a versão 2 em português idêntica a versão 1. A idealizadora do ACCI aprovou a retradução, tendo manifestado três opiniões divergentes em relação à versão 2: na questão 2, discutiu-se a pertinência do termo "um pouco incomodado(a)" e optou-se pela substituição pelo termo "um tanto incomodado(a)". As demais discordâncias foram discutidas pelo comitê revisor e não resultaram em alterações, mantendo-se o texto da versão 2 na versão 3 em português, a qual foi encaminhada a outros pneumologistas para que comentassem o seu entendimento. Após discussão dos comentários, o comitê revisor elaborou a versão 4 em português, que foi encaminhada a uma professora de português para sua correção gramatical. Após a análise dos dados coletados durante a fase de desdobramento cognitivo, não houve necessidade de modificações na versão 4 para a elaboração da versão 5 em português, pois, para todos os itens do ACCI, obteve-se um índice de clareza superior a 0,9.

A versão final incorporou as modificações determinadas pelo comitê revisor, pois, embora o ACCI tenha sido bem compreendido de acordo com a mensuração do índice de clareza, houve confusão frequente por parte dos participantes na questão 5, relativa ao uso de corticoide. Alguns entrevistados acreditavam que o corticoide presente na medicação inalatória de uso diário se enquadrava no uso de prednisona, enquanto, na realidade, essas são medicações distintas. Dessa forma, o comitê revisor optou por acrescentar a frase "(Essa pergunta não se refere a sua bombinha de uso diário)" no final da questão 5 como um lembrete para desfazer o mal-entendido.

DISCUSSÃO

No presente estudo fez-se uso de uma metodologia criteriosa para traduzir e adaptar culturalmente o ACCI.^(15,16,18-20) Decidimos por traduzir e adaptar o ACCI e não fazer um novo questionário, pois esse, ao contrário de outros instrumentos já existentes,^(10,11) é

o único que foi especificamente desenvolvido, validado e destinado a facilitar a compreensão do usuário.

A tradução e adaptação cultural de um questionário é um processo complexo e imprescindível para sua correta aplicação na população alvo. Além disso, devem-se preservar características sociais e culturais existentes na versão original do questionário.⁽⁸⁾ No Brasil, essa adaptação é vital importância, pois sua população é heterogênea e utiliza diversificados termos regionais, os quais podem não ser conhecidos em todas as áreas do país⁽¹⁵⁾ ou por imigrantes de outros países.⁽¹⁶⁾ Dessa maneira, um questionário deve ser usado somente na população e com as especificações no qual foi validado,⁽¹⁷⁾ o que torna possível a comparação de diferentes localidades e culturas em uma pesquisa epidemiológica.^(15,20)

A versão do ACCI em português, produzida no presente estudo, possui equivalência técnica e semântica com a versão original. Além disso, acrescenta termos que são mais viáveis e utilizados no Brasil, como na questão 5, na qual a frase "injeção de corticoide" foi incluída por ser um tipo de tratamento de prednisona prescrito no país. Da mesma forma, foi acrescentada, na mesma questão, a frase "(Essa pergunta não se refere a sua bombinha de uso diário)", uma vez que os usuários de corticoides inalatórios frequentemente confundem os dois tipos de medicação.

Por ser de grande importância para o controle da asma, várias publicações demonstraram a necessidade da padronização na avaliação do estado da asma.^(1,8,9,21) Sendo assim, vários são os questionários que mensuram o estado da asma traduzidos e adaptados para o Brasil, como o Asthma Control Questionnaire⁽¹¹⁾ e o Asthma Control Scoring System.^(13,21) A adaptação do ACCI é importante devido aos diferenciais que o compõem, como seu desenvolvimento para populações miscigenadas; a autoaplicação e o curto tempo de preenchimento (5-7 min). Além disso, o instrumento usa uma graduação de cores para quantificar a qualidade da asma, ilustrando a gravidade da doença para uma melhor compreensão do paciente e um posterior manejo pelo médico.⁽⁸⁾ Finalmente, por possuir uma questão aberta para que o paciente manifeste o que desejar, abrange aspectos que ainda não tenham sido elucidados no instrumento e que sejam importantes para o paciente.⁽⁸⁾

O ACCI traz à prática clínica um instrumento que poupa tempo não somente por ser autoaplicado no momento anterior à consulta, mas também porque permite o direcionamento da anamnese para pontos chave da história da doença. Adicionalmente, proporciona educação ao paciente, pois o questionário presta atenção aos sinais e sintomas mais comuns, bem como reconhecer sua gravidade, uma vez que

os pacientes que não percebem ou não reconhecem a gravidade de seus sintomas apresentam maiores riscos de exacerbações.⁽²²⁾ Dessa forma, o instrumento avalia aspectos distintos do que se denomina controle da asma e considera os diversos sintomas, evitando um questionamento específico para cada uma das múltiplas manifestações da doença por parte do médico e proporcionando um melhor cuidado da asma.

O ACCI indaga aspectos não mencionados em outros instrumentos e, ao fazer perguntas mais pessoais, como classificar o grau de evolução ou de incômodo do paciente, possibilita que o médico reconheça o limiar de desconforto de seu paciente e passe, portanto, a conhecê-lo melhor. Isso é de grande importância, pois a literatura ressalta que uma avaliação superficial pode classificar equivocadamente um paciente pouco controlado como bem controlado⁽²³⁾ e, dessa maneira, o médico poderá instituir um tratamento inadequado do ponto de vista do aumento da morbidade ou do uso excessivo de fármacos, com consequente aumento desnecessário dos custos.⁽²⁴⁾

O campo aberto disponibilizado no instrumento permite não apenas a reflexão do paciente de seus sinais e sintomas relativos à doença, como também proporciona uma maior atenção aos seus anseios, que não necessariamente seriam questionados e tratados caso o instrumento não fosse aplicado. Dessa forma, o ACCI possibilita o tratamento do paciente como um todo e aumenta o espaço para desenvolver o vínculo médico-paciente.

No instrumento, os itens de 7 a 11 são relativos às duas semanas anteriores à visita do paciente e seguem o padrão internacional estabelecido sobre perguntas de sintomas da doença.⁽⁵⁾ Entretanto, o ACCI classifica de forma melhor e mais diferenciada as respostas do paciente, uma vez que oferece um maior número de categorias para serem escolhidas. Além disso, o ACCI permite categorizar o nível de controle da asma tanto na antiga classificação quanto na nova preconizada pelo Global Initiative for Asthma.⁽⁵⁾

Podemos concluir que a versão em português do ACCI seguindo critérios internacionais^(16,19) foi traduzida e adaptada culturalmente para a língua portuguesa falada no Brasil (Anexo 1, disponível no site do JBP — http://jornaldepneumologia.com.br/detalhe_anexo.asp?id=53). Durante o processo, produziu-se um instrumento que mantém as propriedades psicométricas do questionário original, o que permite comparações entre dados de diferentes países.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos a Dra. Cecilia M. Patino a autorização e colaboração nas etapas de tradução e adaptação cultural do ACCI.

REFERÊNCIAS

1. Global Initiative for Asthma [homepage on the Internet]. Bethesda: Global Initiative for Asthma. [cited 2015 Mar 03]. Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2006. Available from: www.ginaasthma.org
2. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Pesquisa Nacional de Saúde 2013. Acesso e utilização dos serviços de saúde, acidentes e violências—Brasil, grandes regiões e unidades da federação. Rio de Janeiro: IBGE; 2015.

3. World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization. [cited 2014 Jan 17]. Governance [about 2 screens]. Available from: <http://www.who.int/governance/en/>
4. Brasil. Ministério da Saúde. Portal da Saúde [homepage on the Internet]. Brasília: Ministério da Saúde [cited 2015 Oct 18]. Informações epidemiológicas de morbidade (TABNET) e mortalidade. Available from: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS>
5. National Institutes of Health. National Heart, Lung, and Blood Institute. National Asthma Education and Prevention Program [homepage on the Internet]. Bethesda: National Institute of Health. [cited 2015 Jun 19]. NAEPP Expert Panel Report. Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma—Update on Selected Topics 2015. Available from: www.nhlbi.nih.gov/guidelines/execsumm.pdf
6. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o Manejo da Asma 2012. *J Bras Pneumol*. 2012;38(Suppl 1):S1-S46.
7. NHLBI/WHO Workshop Report: global strategy for asthma management and prevention; 2002. NIH. 02-3659.
8. Patino CM, Okelo SO, Rand CS, Riekert KA, Krishnan JA, Thompson K, et al. The Asthma Control and Communication Instrument: a clinical tool developed for ethnically diverse populations. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(5):936-943.e6. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2008.08.027>
9. Diette GB, Patino CM, Merriman B, Paulin L, Riekert K, Okelo S, et al. Patient factors that physicians use to assign asthma treatment. *Arch Intern Med*. 2007;167(13):1360-6. <https://doi.org/10.1001/archinte.167.13.1360>
10. Juniper EF, Buist AS, Cox FM, Ferrie PJ, King DR. Validation of a standardized version of the Asthma Quality of Life Questionnaire. *Chest*. 1999;115(5):1265-70. <https://doi.org/10.1378/chest.115.5.1265>
11. Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH, Ferrie PJ, King DR. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur Respir J*. 1999;14(4):902-7. <https://doi.org/10.1034/j.1399-3003.1999.14d29.x>
12. Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, Schatz M, Li JT, Marcus P, et al. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113(1):59-65. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2003.09.008>
13. LeBlanc A, Robichaud P, Lacasse Y, Boulet LP. Quantification of asthma control: validation of the Asthma Control Scoring System. *Allergy*. 2007;62(2):120-5. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2006.01194.x>
14. Tavares, MG, Pizzichini MM, Steidle LJ, Nazário NO, Rocha CC, Perraro MC, et al. The Asthma Control Scoring System: translation and cross-cultural adaptation for use in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2010;36(6):683-92. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132010000600004>
15. Reichenheim ME, Moraes CL. Operationalizing the cross-cultural adaptation of epidemiological measurement instruments [Article in Portuguese]. *Rev Saude Publica*. 2007;41(4):665-73. <https://doi.org/10.1590/S0034-89102006005000035>
16. Guillemin F, Bombardier CL, Beaton D. Cross-cultural adaptation of health-related quality of life measures: literature review and proposed guidelines. *J Clin Epidemiol*. 1993;46(12):1417-32. [https://doi.org/10.1016/0895-4356\(93\)90142-N](https://doi.org/10.1016/0895-4356(93)90142-N)
17. Juniper EF. Validated questionnaires should not be modified. *Eur Respir J*. 2009;34(5):1015-7. <https://doi.org/10.1183/09031936.00110209>
18. Wild D, Grove A, Martin M, Eremenco S, McElroy S, Verjee-Lorenz, et al. Principles of Good Practice for the Translation and Cultural Adaptation Process for Patient-Reported Outcomes (PRO) Measures: report of the ISPOR Task Force for Translation and Cultural Adaptation. *Value Health*. 2005;8(2):94-104. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4733.2005.04054.x>
19. MAPI Institute [homepage on the Internet]. Lyon: MAPI Research Institute [cited 2015 Jun 19]. Available from: <http://www.mapi-institute.com>
20. Sala-Sastre N, Herdman M, Navarro L, de la Prada M, Pujol RM, Serra C, et al. Principles and methodology for translation and cross-cultural adaptation of the Nordic Occupational Skin Questionnaire (NOSQ-2002) to Spanish and Catalan. *Contact Dermatitis*. 2009;61(2):109-16. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.2009.01576.x>
21. Okelo SO, Patino CM, Riekert KA, Merriman B, Bilderback A, Hansel NN, et al. Patient factors used by pediatricians to assign asthma treatment. *Pediatrics*. 2008;122(1):e195-201. <https://doi.org/10.1542/peds.2007-2271>
22. Tattersfield AE, Postma DS, Barnes PJ, Svensson K, Bauer CA, O'Byrne PM, et al. Exacerbations of asthma: a descriptive study of 425 severe exacerbations. The FACET International Study Group. *Am J Resp Crit Care Med*. 1999;160(2):594-9. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.160.2.9811100>
23. Bateman ED, Bousquet J, Braunstein GL. Is overall asthma control being achieved? A hypothesis generating study. *Eur Respir J*. 2001;17(4):589-95. <https://doi.org/10.1183/09031936.01.17405890>
24. Accordini S, Bugiani M, Arossa W, Gerzeli S, Marinoni A, Olivieri M, et al. Poor control increases the economic cost of asthma. A multicentre population-based study. *Int Arch Allergy Immunol*. 2006;141(2):189-98. <https://doi.org/10.1159/000094898>



Achados de tuberculose pulmonar na tomografia computadorizada de alta resolução em transplantados de pulmão

Irai Luis Giacomelli¹, Roberto Schuhmacher Neto¹, Carlos Schuller Nin¹, Priscilla de Souza Cassano¹, Marisa Pereira¹, José da Silva Moreira¹, Douglas Zaione Nascimento¹, Bruno Hochhegger¹

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

Recebido: 5 outubro 2016.

Aprovado: 17 março 2017.

Trabalho realizado no Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.

RESUMO

Objetivo: As infecções respiratórias constituem a principal causa de morbidade e mortalidade em transplantados de órgãos sólidos. A incidência de tuberculose pulmonar é alta entre esses pacientes. Em exames de imagem, a tuberculose tem diferentes apresentações. Uma maior compreensão dessas apresentações poderia reduzir o impacto da doença ao facilitar o diagnóstico precoce. Portanto, buscamos descrever os padrões de tuberculose pulmonar na TCAR em transplantados de pulmão. **Métodos:** De dois hospitais no sul do Brasil, foram coletados os seguintes dados sobre transplantados de pulmão que desenvolveram tuberculose pulmonar: sexo; idade; sintomas; doença pulmonar que levou ao transplante; padrão na TCAR; distribuição dos achados; tempo entre transplante e tuberculose pulmonar; e taxa de mortalidade. Os achados na TCAR foram classificados como nódulos miliares; cavitação e nódulos centrolobulares com padrão de árvore em brotamento; atenuação em vidro fosco com consolidação; linfonodomegalia mediastinal; ou derrame pleural. **Resultados:** Foram avaliados 402 transplantados de pulmão, dos quais 19 desenvolveram tuberculose pulmonar após o transplante. Entre esses 19 pacientes, os padrões mais comuns na TCAR foram atenuação em vidro fosco com consolidação (em 42%); cavitação e nódulos centrolobulares com padrão de árvore em brotamento (em 31,5%); e linfonodomegalia mediastinal (em 15,7%). Entre os pacientes com cavitação e nódulos centrolobulares com padrão de árvore em brotamento, esses achados se distribuíam nos lobos superiores em 66,6%. Não se observou derrame pleural. Apesar do tratamento, a mortalidade em um ano foi de 47,3%. **Conclusões:** O padrão predominante na TCAR foi atenuação em vidro fosco com consolidação, seguido por cavitação e nódulos centrolobulares com padrão de árvore em brotamento. Esses achados são semelhantes aos relatados para pacientes imunocompetentes com tuberculose pulmonar e consideravelmente diferentes dos relatados para portadores de AIDS com a mesma doença.

Descritores: Transplante de pulmão; Diagnóstico por imagem; Infecções por *Mycobacterium*; Doenças torácicas; Tomografia computadorizada por raios X/métodos; Tuberculose pulmonar.

INTRODUÇÃO

O transplante pulmonar tornou-se uma técnica estabelecida para o tratamento de doenças pulmonares terminais em adultos, e o número de procedimentos realizados anualmente cresceu, assim como o número de centros de transplante.^(1,2) No entanto, a infecção respiratória continua sendo uma das principais preocupações em transplantados de órgãos sólidos, constituindo claramente a principal causa de morbidade e mortalidade nessa população.⁽²⁾

A tuberculose é uma doença infecciosa comum entre os seres humanos. Em 2014, 9,6 milhões de pessoas em todo o mundo desenvolveram tuberculose e 1,5 milhão dessas pessoas morreram, sendo que 95% de todos os óbitos por tuberculose ocorreram em países de baixa ou média renda.⁽³⁾ Pacientes de transplante de órgãos sólidos são mais suscetíveis à infecção tuberculosa do que os

indivíduos da população geral, sendo que a incidência é 20-74 vezes maior no primeiro grupo e os pulmões são o local mais comum de infecção.^(4,5)

A tuberculose pulmonar é diagnosticada com base no exame direto (baciloscopia de escarro), na cultura para *Mycobacterium tuberculosis* e nos achados radiológicos sugestivos da doença.⁽⁶⁾ Portanto, a interpretação dos achados de imagem compatíveis com tuberculose é fundamental para o diagnóstico precoce e tratamento.

A TC de tórax é uma das principais modalidades utilizadas em casos de suspeita clínica de tuberculose pulmonar, especialmente quando as radiografias iniciais são normais ou quando o indivíduo é imunossuprimido, como é o caso dos pacientes com AIDS e dos transplantados. Alguns estudos mostraram que a TC é superior à radiografia de tórax na avaliação inicial dos pacientes com tuberculose.^(7,8) A tuberculose pode ter uma variedade de apresentações na TC.⁽⁹⁾

Endereço para correspondência:

Irai Luis Giacomelli. Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre, Travessa Jaguarão, 45, apto 605, São João, CEP 90520-070, Porto Alegre, RS, Brasil.
Tel.: 55 51 3516-6000 ou 55 51 8190-9256. E-mail: iraiigiacomelli@gmail.com
Apoio financeiro: Nenhum.

Alguns autores estudaram anteriormente a tuberculose pulmonar em transplantados.⁽¹⁰⁻¹³⁾ No entanto, não existem estudos enfocando padrões de tuberculose pulmonar na TC em transplantados de pulmão. Portanto, o presente estudo teve como objetivo determinar as apresentações da tuberculose pulmonar observadas nas imagens de TCAR de transplantados de pulmão.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo descritivo no qual foram revisados dados relativos a 402 transplantados de pulmão que foram submetidos ao transplante em dois hospitais no sul do Brasil entre janeiro de 1990 e agosto de 2015. Este estudo foi aprovado pela junta institucional de revisão local e pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Plataforma Brasil (Protocolo nº 512.215). Os critérios de inclusão foram apresentar cultura de escarro positiva para *M. tuberculosis*, apresentar cultura de LBA ou de biópsia pulmonar positiva para *M. tuberculosis* e ter sido submetido a TCAR após o diagnóstico. Com base em uma revisão dos dados clínicos e laboratoriais, foram excluídos os pacientes com diagnóstico de micoses ou de infecções virais concomitantes que pudessem afetar os pulmões, incluindo infecções por citomegalovírus. Foram coletados dados referentes a: sexo; idade; sintomas; doença pulmonar que levou ao transplante; padrão pulmonar na TCAR; padrão de distribuição pulmonar na TCAR; tempo entre transplante e tuberculose pulmonar; e taxa de mortalidade.

Todas as imagens de TCAR foram adquiridas em um tomógrafo multidetector de 64 cortes (LightSpeed VCT; GE Healthcare, Waukesha, WI, EUA), com os seguintes parâmetros: tensão do tubo, 120 kVp; corrente do tubo, 250 mA; tempo de rotação, 0,8 s; e *pitch*, 1,375.

Os parâmetros técnicos incluíram aquisição volumétrica inspiratória com 1 mm de colimação em incrementos de 1 mm utilizando-se um algoritmo de reconstrução de alta frequência espacial. As imagens foram obtidas com janela para mediastino (largura de 350 a 450 UH e nível de 20 a 40 UH) e com janela para parênquima (largura de 1200 a 1600 UH e nível de -500 a -700 UH), e foram realizadas reconstruções nos planos axial e coronal.

Dois radiologistas torácicos, com mais de 10 anos de experiência e ambos cegados quanto ao estado clínico dos pacientes, avaliaram de forma independente as imagens de TCAR em ordem aleatória. Após terem realizado suas análises independentes, os dois radiologistas revisaram as imagens junto com um terceiro radiologista torácico (com > 30 anos de experiência) a fim de chegar a uma decisão final consensual. Para cada paciente, os revisores identificaram um padrão predominante na TC, de acordo com os critérios estabelecidos no Glossário de Termos da Sociedade Fleischner.⁽¹⁴⁾ Os achados na TCAR foram categorizados da seguinte forma: nódulos miliares; cavitação e nódulos centrolobulares com padrão de árvore em brotamento; atenuação em vidro fosco com consolidação; linfonodomegalia mediastinal; ou derrame pleural.

Nódulo foi definido como uma opacidade arredondada ou irregular, bem ou mal definida, com diâmetro ≤

3 cm.⁽¹⁴⁾ Linfonodos mediastinais e hilares variaram, em tamanho, de resolução inferior à capacidade de detecção da TC a 10 mm. Linfonodomegalia mediastinal foi definida como linfonodos mediastinais > 10 mm de diâmetro em seu eixo curto, conforme demonstrado por Cascade et al.⁽¹⁵⁾ Cavidades foram definidas como espaços cheios de gás, apresentando-se como transparências ou áreas de baixa atenuação dentro de consolidações, massas ou nódulos pulmonares. O padrão de árvore em brotamento refere-se a estruturas ramificadas centrolobulares que se assemelham a uma árvore brotando. Opacidades em vidro fosco foram definidas como áreas nebulosas de aumento de atenuação, sem obscurecimento dos vasos subjacentes.⁽¹⁴⁾ Consolidação foi definida como opacificação homogênea do parênquima com obscurecimento dos vasos subjacentes. A distribuição das anormalidades foi categorizada em focal (quando unilobar) ou difusa (quando envolvendo mais de um lobo), e os achados foram estratificados por zona do pulmão (superior, média e inferior).⁽¹⁴⁾ As variáveis contínuas foram expressas como média e desvio-padrão, enquanto as variáveis categóricas foram expressas como frequências absolutas e relativas.

RESULTADOS

Entre os 402 transplantados de pulmão avaliados, foram identificados 20 com diagnóstico de tuberculose pulmonar. Desses 20 pacientes, um foi excluído por apresentar coinfeção por citomegalovírus. Portanto, a amostra final foi composta por 19 pacientes (12 do sexo masculino e 7 do feminino), com idades variando de 11 a 65 anos (média de 33 ± 18 anos). As doenças de base que levaram ao transplante foram as seguintes: enfisema pulmonar, em 7 pacientes (36%); fibrose pulmonar, em 7 (36%); silicose, em 3 (15,7%); e hipertensão pulmonar, em 2 (10,5%).

Todos os pacientes apresentaram astenia e tosse. A média de tempo entre o transplante pulmonar e o diagnóstico de tuberculose pulmonar foi de $3,2 \pm 1,7$ meses.

A Tabela 1 apresenta a amostra do estudo segundo o padrão na TCAR, juntamente com a distribuição dos achados no pulmão. Os principais padrões na TCAR foram atenuação em vidro fosco (em 42% dos pacientes); cavitação e nódulos centrolobulares com padrão de árvore em brotamento (em 31,5%); e linfonodomegalia mediastinal (em 15,7%). Os dois primeiros encontram-se ilustrados nas Figuras 1 e 2, respectivamente. Em 66,6% dos pacientes com cavitação e nódulos centrolobulares com padrão de árvore em brotamento, esses achados se distribuíam nos lobos superiores. Não se observou derrame pleural. Dois pacientes morreram. Nesses dois pacientes, os achados na TCAR foram atenuação em vidro fosco com consolidação e nódulos miliares, respectivamente.

DISCUSSÃO

Até onde sabemos, este é o primeiro estudo a descrever achados de tuberculose pulmonar na TCAR

Tabela 1. Padrões na TCAR e distribuição dos achados por zona pulmonar.

Padrão na TCAR	Prevalência*	Zona pulmonar
Atenuação em vidro fosco com consolidação	8 (42)	Lobos superiores (em 50,0%)
Cavitação e nódulos centrolobulares com padrão de árvore em brotamento	6 (31,5)	Lobos superiores (em 66,6%)
Linfonodomegalia mediastinal	3 (15,7)	N/A
Nódulos miliares	2 (10,5)	Aleatória
Todos	19 (100)	N/A

*Dados expressos em n (%).

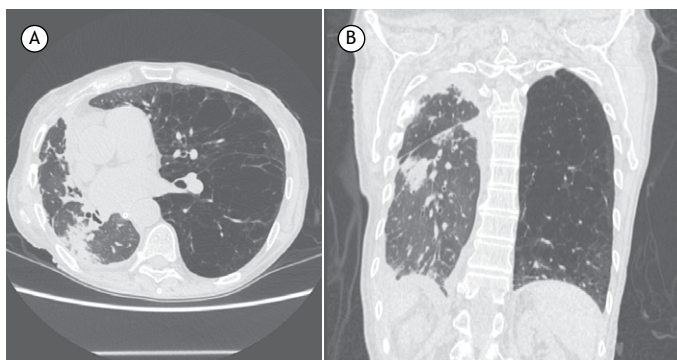


Figura 1. Tuberculose pulmonar em homem de 48 anos de idade submetido a transplante pulmonar direito. Imagens de TCAR em cortes axial e coronal (a e b, respectivamente) mostrando espessamento pleural difuso, opacidades lineares periféricas e consolidação no segmento superior do lobo inferior direito do pulmão direito. Nota-se aumento de volume do pulmão esquerdo, causado por extenso enfisema panacinar.

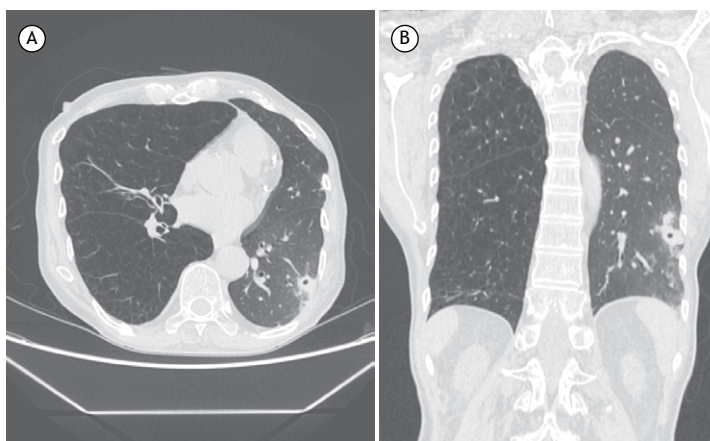


Figura 2. Tuberculose pulmonar em homem de 54 anos de idade submetido a transplante pulmonar esquerdo. Imagens de TCAR em cortes axial e coronal (a e b, respectivamente) mostrando pequena cavidade irregular e de paredes espessas no segmento lateral basal do lobo inferior esquerdo e nódulos satélites adjacentes. Pode-se observar extenso enfisema panacinar no pulmão direito.

exclusivamente entre transplantados de pulmão. A apresentação da tuberculose pulmonar foi estratificada em quatro padrões: atenuação em vidro fosco com consolidação; cavitação e nódulos centrolobulares com padrão de árvore em brotamento; linfonodomegalia mediastinal; e nódulos miliares. Em mais de 70% dos casos avaliados, observamos cavitação e nódulos centrolobulares com padrão de árvore em brotamento ou atenuação em vidro fosco com consolidação.

Meta-análises mostraram que o tempo médio entre o transplante de órgão sólidos e a infecção tuberculosa é de 3,5 meses, intervalo bastante semelhante ao encontrado em nosso estudo.⁽⁴⁾ Todos os pacientes da nossa amostra estavam recebendo

terapia imunossupressora para transplante pulmonar. O mesmo protocolo de tratamento foi seguido em cada caso. O tempo entre o transplante pulmonar e o desenvolvimento da tuberculose foi comparável entre os participantes, indicando que a amostra era razoavelmente homogênea quanto ao estado de imunossupressão dos pacientes.

Nenhum dos pacientes em nossa amostra apresentou derrame pleural como manifestação da tuberculose pulmonar. Em um estudo que avaliou as apresentações radiográficas da tuberculose pulmonar em 226 transplantados de órgãos sólidos, os autores observaram derrame pleural em 13%.⁽⁴⁾ Essa discrepância pode ser explicada pelo fato de que avaliamos exclusivamente

transplantados de pulmão e por alterações pós-operatórias locais.

Na população geral, os padrões de tuberculose pulmonar mais comuns na TCAR são linfadenopatia mediastinal, cavitação, nódulos centrolobulares com padrão de árvore em brotamento, consolidação e opacidades em vidro fosco, sendo que todos ocorrem predominantemente nos lobos superiores.^(16,17) No presente estudo, observamos os mesmos padrões e também encontramos predomínio dos achados nos lobos superiores.

Na população geral, a presença de cavidades em estudos de imagem é um sinal importante de doença ativa. Em um estudo envolvendo 41 transplantados de órgãos sólidos, Im et al.⁽¹⁸⁾ constataram que a prevalência de cavidades nas imagens de TC foi de 58%, maior do que os 31,5% observados em nosso estudo. Esses autores mostraram que, entre indivíduos com tuberculose ativa na população geral, o achado mais comum na TC (em 82-100% dos casos) foi nódulos centrolobulares com distribuição segmentar, que representa disseminação broncofênica da doença. Na amostra do nosso estudo, os nódulos centrolobulares ocorreram em quase um terço dos pacientes avaliados, estando a menor incidência potencialmente relacionada ao uso de terapia imunossupressora.

Em comparação com a população HIV-negativa, os indivíduos com AIDS são mais propensos a apresentar

comprometimento linfonodal e doença miliar.⁽¹⁹⁾ Linfonodomegalia hilar e mediastinal ocorre em mais de 60% dos portadores de AIDS com tuberculose.^(20,21)

Em nossa amostra, o padrão nodular miliar foi observado em apenas 2 pacientes (10,5%), e o padrão linfonodomegalia mediastinal, em apenas 3 (15,7%). Esses achados sugerem que os transplantados de pulmão com tuberculose pulmonar apresentam achados na TC que são mais semelhantes aos relatados para indivíduos imunocompetentes com tuberculose pulmonar do que aos relatados para portadores de AIDS com tuberculose pulmonar.

Uma limitação do nosso estudo foi o pequeno tamanho da amostra. No entanto, este foi o maior estudo até o momento sobre tuberculose pulmonar em transplantados de pulmão. Além disso, obteve-se confirmação microbiologia em todos os casos.

Em transplantados de pulmão com tuberculose pulmonar, a TCAR mais comumente revelou atenuação em vidro fosco com consolidação ou cavitação e nódulos centrolobulares com padrão de árvore em brotamento. A distribuição e os achados de imagem predominantes nesta população de pacientes são semelhantes aos relatados para pacientes imunocompetentes com tuberculose pulmonar e consideravelmente diferentes dos relatados para portadores de AIDS com tuberculose pulmonar.

REFERÊNCIAS

1. Toronto Lung Transplant Group. Unilateral lung transplantation for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 1986;314(18):1140-5. <https://doi.org/10.1056/NEJM198605013141802>
2. Hadjiliadis D, Chaparro C, Gutierrez C, Steele MP, Singer LG, Davis RD, et al. Impact of lung transplant operation on bronchiolitis obliterans syndrome in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Transplant*. 2006;6(1):183-9. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2005.01159.x>
3. World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization [updated 2017 Mar; cited 2016 Oct 1]. Media centre. Tuberculosis. [about 7 screens]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/en/>
4. Singh N, Paterson DL. Mycobacterium tuberculosis infection in solid-organ transplant recipients: impact and implications for management. *Clin Infect Dis*. 1998;27(5):1266-77. <https://doi.org/10.1086/514993>
5. Subramanian A, Dorman S; AST Infectious Diseases Community of Practice. Mycobacterium tuberculosis in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant*. 2009;9 Suppl 4:S57-62. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2009.02894.x>
6. Brasil. Ministério da Saúde. Manual de normas para o controle da tuberculose. 4th ed. Brasília: o Ministério; 1995.
7. Lee KS, Im JG. CT in adults with tuberculosis of the chest: characteristic findings and role in management. *AJR Am J Roentgenol*. 1995;164(6):1361-7. <https://doi.org/10.2214/ajr.164.6.7754873>
8. Hatipoğlu ON, Osma E, Manisali M, Uçan ES, Balci P, Akkoçlu A, et al. High resolution computed tomographic findings in pulmonary tuberculosis. *Thorax*. 1996;51(4):397-402. <https://doi.org/10.1136/thx.51.4.397>
9. Torre-Cisneros J, Doblas A, Aguado JM, San Juan R, Blanes M, Montejó M, et al. Tuberculosis after solid-organ transplant: incidence, risk factors, and clinical characteristics in the RESITRA (Spanish Network of Infection in Transplantation) cohort. *Clin Infect Dis*. 2009;48(12):1657-65.
10. Krishnam MS, Suh RD, Motasian A, Goldin JG, Lai C, Brown K, et al. Postoperative complications of lung transplantation: radiologic findings along a time continuum. *Radiographics*. 2007;27(4): 957-74. <https://doi.org/10.1148/rq.274065141>
11. Beigelman C, Sellami D, Brauner M. CT of parenchymal and bronchial tuberculosis. *Eur Radiol*. 2000;10(5):699-709. <https://doi.org/10.1007/s003300050989>
12. Hemmert C, Ohana M, Jeung MY, Labani A, Dhar A, Kessler R, et al. Imaging of lung transplant complications. *Diagn Interv Imaging*. 2014;95(4):399-409. <https://doi.org/10.1016/j.diii.2013.09.005>
13. Jokerst C, Sirajuddin A, Mohammed TH. Imaging the complications of lung transplantation. *Radiol Clin North Am*. 2016;54(2):355-73. <https://doi.org/10.1016/j.rcl.2015.09.014>
14. Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, McLoud TC, Müller NL, Remy J. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology*. 2008;246(3):697-722. <https://doi.org/10.1148/radiol.2462070712>
15. Cascade PN, Gross BH, Kazerooni EA, Quint LE, Francis IR, Strawderman M, et al. Variability in the detection of enlarged mediastinal lymph nodes in staging lung cancer: a comparison of contrast-enhanced and unenhanced CT. *AJR Am J Roentgenol*. 1998;170(4):927-31. <https://doi.org/10.2214/ajr.170.4.9530036>
16. Yeh JJ, Chen SC, Chen CR, Yeh TC, Lin HK, Hong JB, et al. A high-resolution computed tomography-based scoring system to differentiate the most infectious active pulmonary tuberculosis from community-acquired pneumonia in elderly and non-elderly patients. *Eur Radiol*. 2014;24(10):2372-84. <https://doi.org/10.1007/s00330-014-3279-6>
17. Andreu J, Cáceres J, Pallisa E, Martínez-Rodríguez M. Radiological manifestations of pulmonary tuberculosis. *Eur J Radiol*. 2004;51(2):139-49. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2004.03.009>
18. Im JG, Itoh H, Shim YS, Lee JH, Ahn JA, Han MC, et al. Pulmonary tuberculosis: CT findings—early active disease and sequential change with antituberculous therapy. *Radiology*. 1993;186(3):653-60. <https://doi.org/10.1148/radiology.186.3.8430169>
19. Saurborn DP, Fishman JE, Boiselle PM. The imaging spectrum of pulmonary tuberculosis in AIDS. *J Thorac Imaging*. 2002;17(1):28-33. <https://doi.org/10.1097/00005382-200201000-00003>
20. Castañer E, Gallardo X, Mata JM, Esteba L. Radiologic approach to the diagnosis of infectious pulmonary diseases in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Eur J Radiol*. 2004;51(2):114-29. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2004.03.008>
21. Almeida LA, Barba MF, Moreira FA, Rombarda S, Felice SA, Calore EE. Computed tomography findings of pulmonary tuberculosis in adult AIDS patients. *Radiol Bras*. 2011;44(1):13-9. <https://doi.org/10.1590/S0100-39842011000100007>



Tendência de mortalidade por pneumonia nas regiões brasileiras no período entre 1996 e 2012

Rosemeire de Olanda Ferraz¹, Jane Kelly Oliveira-Friestino²,
Priscila Maria Stolses Bergamo Francisco¹

1. Departamento de Saúde Coletiva, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas – Unicamp – Campinas (SP) Brasil.
2. Curso de Medicina, Universidade Federal da Fronteira Sul – UFFS – Chapecó (SC) Brasil.

Recebido: 10 agosto 2016.

Aprovado: 14 abril 2017.

Trabalho realizado no Departamento de Saúde Coletiva, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas – Unicamp – Campinas (SP) e no Curso de Medicina, Universidade Federal da Fronteira Sul – UFFS – Chapecó (SC) Brasil.

RESUMO

Objetivo: Analisar a tendência temporal dos coeficientes de mortalidade por pneumonia (padronizados por idade, utilizando-se a população do Brasil no ano de 2010 como padrão) nas regiões geográficas brasileiras no período entre 1996 e 2012. **Métodos:** Estudo ecológico de séries temporais utilizando dados secundários do Sistema de Informação sobre Mortalidade do Departamento de Tecnologia da Informação do Sistema Único de Saúde. Foram utilizados modelos polinomiais e de regressão segmentada, com respectivos IC95%, para a análise de tendências. **Resultados:** Os coeficientes de mortalidade das regiões Sul, Sudeste e Centro-Oeste apresentaram um comportamento de decréscimo até o ano de 2000, seguido de crescimento, enquanto as regiões Norte e Nordeste apresentaram tendência de crescimento por praticamente todo o período estudado. Os coeficientes de mortalidade por pneumonia tiveram mudanças em suas variações percentuais anuais, exceto na região Norte. A região Centro-Oeste teve a maior redução em variações percentuais anuais entre 1996 e 2000, seguidas de crescimento de mesma magnitude até 2005. A faixa etária de 80 anos ou mais foi a que mais influenciou o comportamento de tendência dos coeficientes de mortalidade por pneumonia em todas as regiões. **Conclusões:** De um modo geral, o comportamento dessa tendência se inverteu com um crescimento importante nos anos posteriores a 2000 nas regiões.

Descritores: Pneumonia/mortalidade; Pneumonia/epidemiologia; Estudos de séries temporais.

INTRODUÇÃO

As doenças respiratórias afetam crianças, adultos e idosos e são consideradas importantes causas de adoecimentos e mortes em todo o mundo. Segundo os dados da Organização Mundial de Saúde, as doenças respiratórias representam aproximadamente 14% do total de mortes no mundo. Dentre essas, as correspondentes às infecções do trato respiratório inferior variam de 31 mortes por 100 mil habitantes em países de alta renda a até 91 mortes por 100 mil habitantes em países considerados de baixa renda per capita.⁽¹⁾

Em 2012, de acordo com o *World Health Statistics*, as três principais causas de anos potenciais de vida perdidos no mundo foram as doenças cardíacas isquêmicas, as infecções do trato respiratório inferior, incluindo a pneumonia, e o acidente vascular cerebral.⁽²⁾

Entre as infecções do trato respiratório inferior destacam-se as infecções respiratórias agudas (IRA) que, embora se manifestem em formas benignas, são mais importantes em alguns grupos etários, como crianças e idosos, particularmente vulneráveis às suas complicações.⁽³⁾ As epidemias de gripe provocam excessos de mortalidade nos idosos tanto devido às pneumonias quanto por outras causas.^(4,5) As crianças menores de um ano constituem outro grupo especialmente predisposto ao desenvolvimento de IRA devido às características próprias do ciclo vital, como

o desenvolvimento incompleto do aparelho pulmonar e o sistema imunológico em formação, tornando-as mais suscetíveis às infecções mais graves, principalmente entre lactentes que tenham menos de dois meses de idade.⁽⁶⁾

As IRA estão incluídas entre as principais causas de mortalidade infantil. A Organização Mundial de Saúde estimou, para o ano de 2013, que aproximadamente 3,257 milhões de crianças com idades inferiores a 5 anos morreram por doenças infecciosas em todo o mundo, sendo que dessas, 14,9% tiveram como principal causa as pneumonias.⁽⁷⁾

As pneumonias adquiridas na comunidade (PAC) têm fatores de risco variados, como envelhecimento, tabagismo, DPOC, insuficiência cardíaca, colonização da orofaringe, micro/macroaspiração, alcoolismo/cirrose hepática, deficiência nutricional, imunossupressão e fatores ambientais.⁽⁸⁾

A magnitude e o impacto social das pneumonias na população são verificados nos elevados indicadores de mortalidade e morbidade. No Brasil, de acordo com dados registrados pelo Sistema de Informação sobre Mortalidade do Departamento de Tecnologia da Informação do Sistema Único de Saúde (SIM/DATASUS), no período entre 1996 e 2012, as pneumonias representavam uma mediana aproximada de 37% de todos os óbitos por doenças do aparelho respiratório. No ano de 1997, o coeficiente de

Endereço para correspondência:

Rosemeire Ferraz. Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, Cidade Universitária Zeferino Vaz, CEP 13083-887, Campinas, SP, Brasil.
Tel.: 55 19 3521-9572. E-mail: rose01@fcm.unicamp.br
Apoio financeiro: Nenhum.

mortalidade por pneumonia era de 18,8 óbitos por 100 mil habitantes, e, em 2013, esse coeficiente subiu para 34,0 óbitos por 100 mil habitantes. Em termos de comparação distribucional, 18% dos óbitos por pneumonia ocorreram em crianças menores que 5 anos e 57% em idosos com idades superiores a 60 anos.⁽⁹⁾

Nos adolescentes, adultos jovens e adultos, as pneumonias ocorrem na maioria das vezes de forma benigna e com menores complicações quando comparadas às que ocorrem em idades extremas (crianças e idosos). Porém, quando indivíduos nesses grupos etários se apresentam imunocomprometidos ou são portadores de doenças crônicas, as pneumonias podem tornar-se mais importantes e responsáveis por elevadas taxas de mortalidade.⁽¹⁰⁾ Além disso, o impacto das pneumonias na morbidade e mortalidade da população varia conforme o nível socioeconômico, entre outros fatores.^(11,12) Nesse sentido, embora a incidência das infecções respiratórias possa ser semelhante em várias regiões, a mortalidade por tais doenças adquire especial importância em países como o Brasil, com dimensões continentais e diferenças inter-regionais marcadas pelas desigualdades sociais, principalmente no acesso aos serviços de saúde. Reconhecendo a importância do impacto dos óbitos decorrentes das pneumonias sobre os anos potenciais de vida perdidos, também no Brasil, o presente estudo teve como objetivo analisar a tendência da mortalidade por pneumonia na população total das regiões brasileiras no período entre 1996 e 2012.

MÉTODOS

Estudo ecológico de séries temporais com dados secundários coletados no SIM/DATASUS a partir dos óbitos por pneumonia (códigos J12-J18 da Classificação Internacional de Doenças, 10ª revisão, presentes no Capítulo X: doenças do aparelho respiratório) ocorridos no período entre 1996 e 2012 nas cinco regiões geográficas do Brasil. Dados da população residente foram obtidos por meio desse mesmo sistema, baseados em estimativas fornecidas pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, os quais foram estratificados por grupos de idade e pelas regiões brasileiras (Norte, Nordeste, Sudeste, Sul e Centro-Oeste). Com isso, a variável resposta foi o coeficiente de mortalidade padronizado pelo método direto por idade de cada uma das cinco regiões brasileiras, utilizando como população padrão a população do Brasil no ano de 2010. Os anos calendários foram considerados como variável independente, os quais foram centralizados para amenizar o efeito da correlação serial de tempo. O ponto médio de centralização foi o ano de 2004.

Para a análise de tendência da mortalidade utilizaram-se modelos de regressão. Para os ajustes desses modelos, verificaram-se pressuposições clássicas, como normalidade, independência e homocedasticidade dos resíduos. Foram ajustados modelos polinomiais de primeiro, segundo e terceiro graus, selecionando-se o mais adequado pelo coeficiente de determinação do modelo e/ou aquele mais parcimonioso com coeficientes significativos. Esses modelos permitem

analisar a tendência de maneira global, identificando-se a intensidade de ocorrências dos óbitos.

Também foram realizados ajustes de modelo *joinpoint regression* (regressão segmentada) do logaritmo natural (ou neperiano) da variável resposta (coeficientes de mortalidade), por meio dos quais se obtiveram os coeficientes de *annual percent change* (APC, variação percentual anual) e de *average annual percent change* (AAPC, variação percentual média anual), e identificaram-se os pontos de “inflexão” ou de mudança (pontos nos quais a inclinação da reta muda significativamente de direção). Essa modelagem foi utilizada para melhor descrever a tendência dos coeficientes de mortalidade pela identificação de mudanças locais e de momentos de crescimento/decrescimento significativos.

Os resultados para as análises foram obtidos utilizando-se o programa R, versão 3.1.2 (The R Foundation for Statistical Computing, Viena, Áustria), o *Statistical Package for the Social Sciences*, versão 13.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA), *Joinpoint Regression Program*, versão 4.1.1.5 (Statistical Methodology and Applications Branch and Data Modeling Branch, Surveillance Research Program, National Cancer Institute, Rockville, MD, EUA) e o aplicativo Excel 2013. A modelagem da regressão segmentada foi realizada utilizando-se programa disponibilizado pelo *National Cancer Institute*. Para todos os ajustes, foram consideradas configurações que satisfizessem as pressuposições dos modelos.

RESULTADOS

Dentre os óbitos decorrentes das doenças do aparelho respiratório, a representatividade das pneumonias era de 38% em 1996, passando para 48% em 2012. Naquele último ano, do total de óbitos por pneumonia no Brasil, 58% ocorreram na região Sudeste (região com maior percentual) e 5%, na região Norte (região com menor percentual).

Os coeficientes de mortalidade por pneumonia (padronizados por idade) apresentaram comportamentos de quedas no período entre 1996 e 2000 (exceto para a região Norte, que foi crescente nesse período), seguidos de crescimentos, conforme a tendência observada nas várias regiões brasileiras. A região Nordeste foi a que apresentou os menores coeficientes de mortalidade. Em contraponto, a região Sudeste apresentou os maiores, para todo o período estudado (Figura 1 e Tabela 1).

Pelos ajustes de modelos polinomiais, notou-se que a região Norte apresentou comportamento mais próximo do linear (Figura 2). Essa região teve o maior incremento na componente linear. A região Sul apresentou o maior incremento da componente quadrática (Tabela 1).

Todas as regiões brasileiras apresentaram pontos de mudança, de decréscimo para um crescimento acentuado, o qual ocorreu entre os anos de 2000 e 2001 (exceto na região Norte). O maior acréscimo na APC dos coeficientes de mortalidade ocorreu na

região Centro-Oeste (APC = 7,7; IC95%: 3,3-12,4) no período de 2000 a 2005, mas essa foi também a que apresentou uma queda expressiva e significativa (APC = -7,0; IC95%: -11,0 a -2,8) entre os anos de 1996 e 2000. A região Nordeste teve a maior AAPC no período de 1996 a 2012 (AAPC = 4,3; IC95%: 3,0-5,7; Tabela 2 e Figura 3).

DISCUSSÃO

No presente estudo, foi avaliada a tendência da mortalidade por pneumonias para a população residente nas regiões geográficas brasileiras no período entre 1996 e 2012. Observa-se que a tendência dos coeficientes é crescente a partir do ano 2000 e que não apresenta indícios de queda ou estabilidade nos anos posteriores em todas as regiões. A região Norte apresentou comportamento linear, isto é, o crescimento do coeficiente foi constante em todo período. Nas demais regiões, o comportamento quadrático representou melhor os momentos de quedas e crescimentos, ou seja, a evolução não constante dos coeficientes ao longo do tempo.

Um ponto a evidenciar é a existência de diferenças demográficas e socioeconômicas entre as regiões estudadas, pois as regiões Norte e Nordeste concentram ainda uma população menos envelhecida e maiores taxas de mortalidade infantil, mesmo que essas regiões tenham conseguido alcançar quedas consideráveis dessas

taxas nos últimos anos, demonstrando repercussões que podem ser geradas como consequências do próprio perfil etário de cada região.⁽¹³⁾

Considerando essas diferenças sociodemográficas presentes nas diferentes regiões, torna-se importante apontar que condições como deficiência nutricional, imunossupressão e fatores ambientais impactam na ocorrência de PAC.⁽⁸⁾ Os tipos mais comuns dessas pneumonias correspondem às infecções causadas por *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae*,⁽¹⁴⁾ com imunizações contempladas no Calendário Nacional de Vacinação por meio das vacinas pneumocócica 10-valente e pentavalente. Além dessas, ainda há a vacina pneumocócica 23-valente, oferecida para os grupos de risco entre os indivíduos com mais de 2 anos de idade.

Em diversos países, a vacinação para prevenção de infecções por *S. pneumoniae* (um dos principais agentes etiológicos responsáveis pela pneumonia) em indivíduos desses grupos de risco tem sido adotada como medida de saúde pública.^(9,15) No Brasil, a vacina polissacarídea (vacina pneumocócica 23-valente) contra o pneumococo ainda é pouco utilizada em pacientes de risco, apesar de sua disponibilidade na rede pública de saúde e de sua indicação formal para pessoas maiores de 60 anos, hospitalizados e/ou residentes em instituições (asilos, casas de repouso, etc.), portadores de doenças crônicas cardiovasculares, pulmonares, renais, metabólicas (como diabetes mellitus), hepáticas e de hemoglobinopatias, assim como em imunodeprimidos (transplantados, com neoplasias e infectados pelo HIV).^(9,15) O efeito positivo dessa vacina na forma capsular contra 23 sorotipos do pneumococo na diminuição de internações e de mortes por pneumonias em diversas regiões é descrito em vários estudos.^(8,16,17)

No presente estudo, a queda identificada no período entre 1996 e 2000, em algumas regiões, está relacionada à redução nos coeficientes de mortalidade de todas as faixas etárias. A retomada do crescimento após o ano de 2000 pode estar influenciada pelas faixas etárias de 10-49 anos e também, principalmente, pelos idosos maiores de 60 anos (dados não apresentados).

É possível que os óbitos em crianças menores de 5 anos tenham influência nos comportamentos de decréscimo. Um estudo evidenciou, para a mesma faixa etária, taxas de mortalidade por pneumonia com comportamento decrescente no período entre 1991 e 2007, com magnitudes diferentes nas várias regiões brasileiras.⁽¹⁸⁾ Esse mesmo estudo sugere que

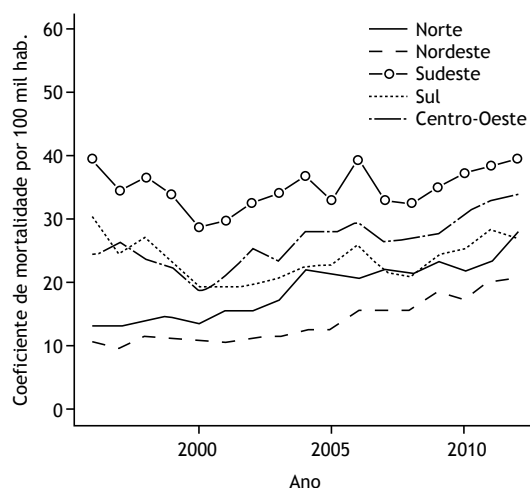


Figura 1. Coeficientes de mortalidade por pneumonias, padronizados por idade, segundo regiões brasileiras, no período entre 1996 e 2012. hab.: habitantes.

Tabela 1. Ajustes de modelos polinomiais para os coeficientes de mortalidade por pneumonias (padronizados por idade) entre 1996 e 2012.

Região	B ₀	B ₁	B ₂	R ²	p
Norte	18,81	0,85	-----	0,89	< 0,001
Nordeste	12,73	0,67*	0,05*	0,96	< 0,001
Sudeste	32,96*	0,18	0,08*	0,39	0,031
Sul	20,94*	0,05	0,11*	0,60	0,002
Centro-Oeste	24,88*	0,63*	0,06*	0,73	< 0,001

B₀: incremento médio anual; B₁: incremento na componente linear; B₂: incremento na componente quadrática; e R²: coeficiente de determinação do modelo. *Valores significativos a 5% de nível de significância.

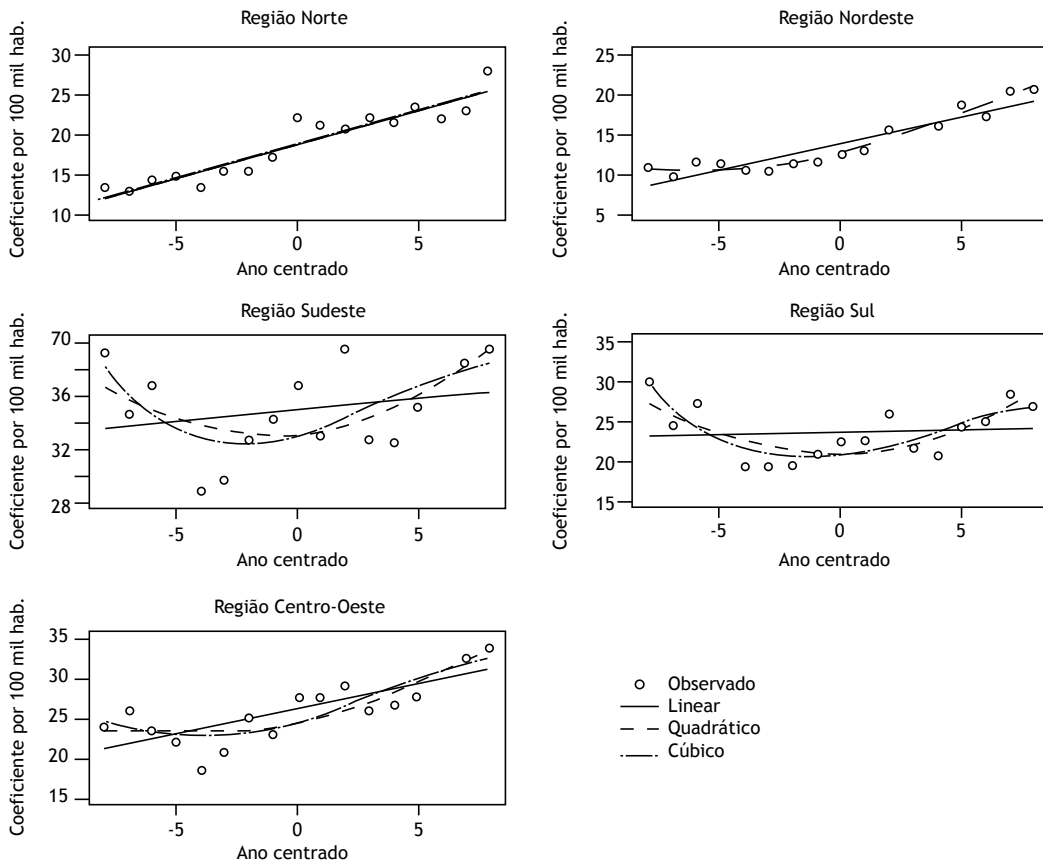


Figura 2. Séries dos coeficientes de mortalidade por pneumonias (padronizados por idade) e modelos polinomiais ajustados (linear, quadrático e cúbico) para cada região brasileira. hab.: habitantes.

a introdução de vacinação contra *H. influenzae* tipo B e *S. pneumoniae* no calendário vacinal nacional tenha contribuído para a redução nas taxas de mortalidade por pneumonia.⁽¹⁸⁾ Além disso, um estudo conduzido em crianças menores de 1 ano verificou uma redução de 19% em PAC após a implantação da vacina conjugada pneumocócica 10-valente no calendário vacinal nacional, ocorrida em 2010 por meio do Programa Nacional de Imunização.⁽¹⁹⁾

No presente estudo, foram usados dados secundários provenientes do SIM/DATASUS; esse fato apresenta como vantagens uma ampla cobertura dos óbitos, o baixo custo para o levantamento das informações, bem como a facilidade para o seguimento longitudinal. As limitações relacionam-se à falta da padronização na coleta dos dados, que afeta a qualidade dos dados registrados, assim como a possibilidade de a cobertura poder variar no tempo e no espaço, além da falta de informações que podem ser importantes para as análises específicas⁽²⁰⁾ e que possam estar influenciando no comportamento da tendência crescente dos coeficientes de mortalidade por pneumonia.

Ressalta-se que a principal limitação se refere ao fato de que as análises não incluíram métodos de correção dos óbitos por causas mal definidas. A magnitude das taxas de mortalidade é afetada por essas causas, as quais introduzem um viés em comparações entre

loais com diferentes proporções dessas causas. A identificação e o registro da causa básica do óbito ou a falta dessa e seu registro (causas mal definidas) durante o período estudado deve ser considerada por apresentar disparidades regionais. Esse grupo de causas expressa um comportamento epidemiológico heterogêneo, com maior nível de qualidade e confiabilidade nas regiões Sul, Sudeste e Centro-Oeste.⁽²¹⁾ Em 1996, na região Nordeste, a proporção de óbitos por causas mal definidas encontrava-se acima de 30% e, na região Norte, essa proporção representava cerca de 25% dos óbitos, enquanto nas demais regiões apresentava-se em torno de 10% (dados não apresentados).

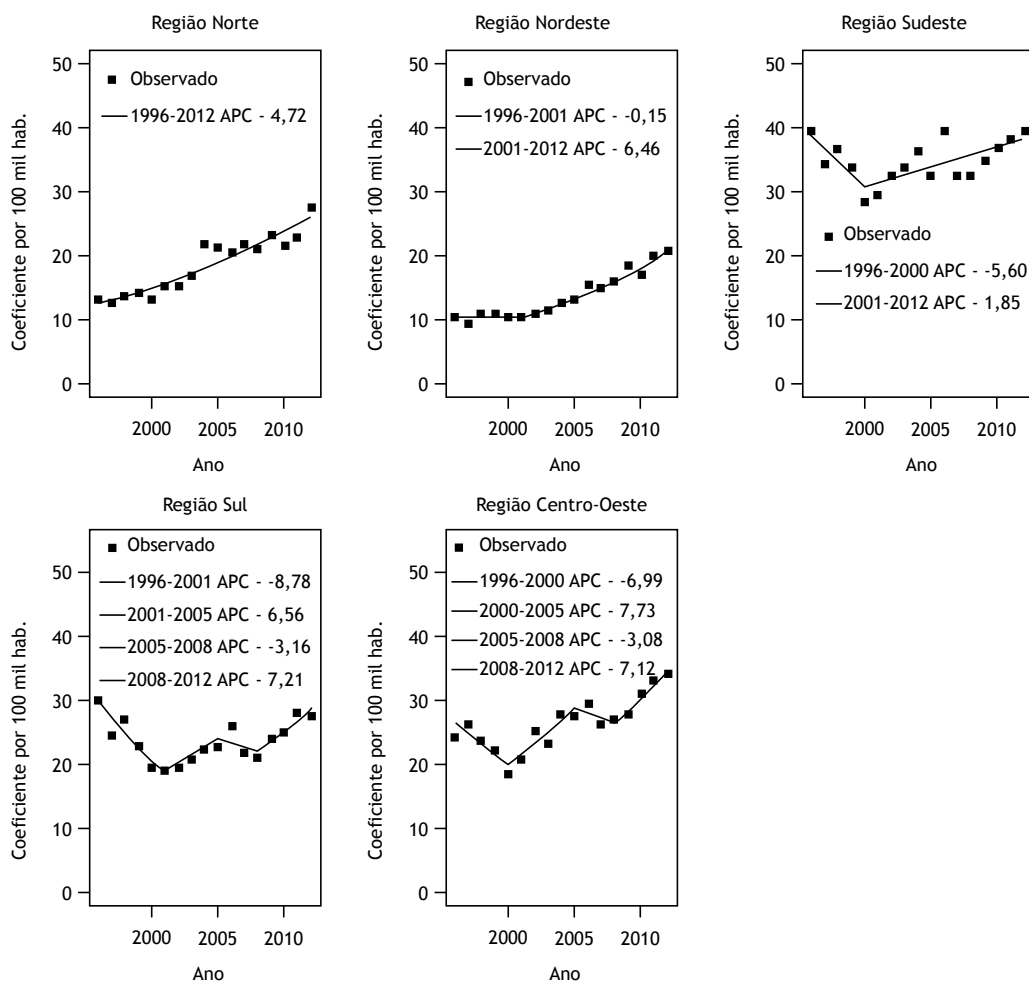
Com o passar do tempo houve uma melhoria da classificação dos óbitos em todas as regiões, principalmente no Norte e Nordeste. Em 2005, o Ministério da Saúde iniciou um projeto de qualificação das informações de mortalidade com foco nessas duas regiões.⁽²²⁾ Desde 2006, a região Nordeste apresenta uma proporção de causas de óbito mal definidas abaixo de 10%, de forma semelhante à na região Sudeste. Nas regiões Sul e Centro-Oeste, atualmente, a importância relativa das causas de óbito mal definidas é de cerca de 5%.⁽²³⁾

Intervenções voltadas para a melhoria da notificação e da qualidade da informação sobre óbitos no país têm sido apresentadas como alternativas promissoras para o

Tabela 2. Estimativas das variações percentuais anuais dos coeficientes de mortalidade por pneumonias (padronizados por idade) entre 1996 e 2012 (ajustes *joinpoint regression*).

Região	Período	APC	IC95%	AAPC	IC95%
Norte	1996-2012	4,7*	3,8 a 5,6		
Nordeste	1996-2001	-0,1	-3,9 a 3,8	4,3*	3,0 a 5,7
	2001-2012	6,5*	5,2 a 7,7		
Sudeste	1996-2000	-5,6	-11,7 a 0,9	-0,1	-1,8 a 1,7
	2000-2012	1,9*	0,6 a 3,1		
Sul	1996-2001	-8,8*	-12,1 a -5,3	-0,1	-4,0 a 3,8
	2001-2005	6,6	-3,0 a 17,0		
	2005-2008	-3,2	-21,7 a 19,8		
	2008-2012	7,2*	2,7 a 11,9		
Centro-Oeste	1996-2000	-7,0*	-11,0 a -2,8	1,7	-1,6 a 5,0
	2000-2005	7,7*	3,3 a 12,4		
	2005-2008	-3,1	-19,6 a 16,8		
	2008-2012	7,1*	2,5 a 11,9		

APC: *annual percent change*; e AAPC: *average annual percent change*. *Valores significativos a 5% de nível de significância.

**Figura 3.** Regressão segmentada (*joinpoint regression*) segundo regiões brasileiras, 1996-2012. hab.: habitantes; e APC: *annual percent change*.

aperfeiçoamento do SIM e o aumento da confiabilidade das informações de saúde.⁽²²⁾ No entanto, em 2012, a região Norte apresentava uma importância relativa dos óbitos por causas mal definidas acima de 10%. Isso pode explicar as diferenças observadas, tanto no

que se refere à magnitude dos coeficientes, quanto no comportamento das tendências no período estudado. Ainda, na região Norte, a tendência de mortalidade por pneumonia apresentou um comportamento linear e um maior incremento anual no período do estudo,

refletindo as mudanças no perfil demográfico e epidemiológico da população que ocorreram de forma polarizada no país.

Nos últimos anos, vêm ocorrendo quedas importantes na mortalidade por doenças crônicas não transmissíveis, sendo mais pronunciadas as doenças cardiovasculares e respiratórias; porém, com menores declínios para as neoplasias e diabetes.⁽²⁴⁾ Em contraponto, o presente estudo evidencia um acréscimo para a mortalidade por pneumonias, sugerindo um comportamento diferenciado quando comparado à mortalidade pelas demais doenças do aparelho respiratório.

O presente estudo permitiu, com o uso de dados secundários e de técnicas simples de análise estatística, conhecer a tendência da mortalidade por pneumonias nas diferentes regiões brasileiras em um período de 16 anos, apontando, para todas as regiões, seu crescimento a partir de 2000, sem indícios de queda ou de estabilidade. Os resultados obtidos oferecem

subsídios para o planejamento de ações de promoção de saúde, como também de proteção específica, principalmente no que se refere às populações mais vulneráveis, proporcionando um impacto positivo sobre a redução da mortalidade por pneumonias. Estudos que identifiquem subgrupos com menores coberturas vacinais podem contribuir para o direcionamento dessas ações. O reconhecimento da tendência da mortalidade por pneumonias nas diferentes regiões do país pode ser apontado como uma estratégia útil para a vigilância epidemiológica.

Diante disso, ressaltamos a importância do monitoramento e do acompanhamento temporal dos coeficientes de mortalidade por pneumonias para períodos posteriores ao estudado, de forma a verificar se as ações de prevenção, como as campanhas vacinais e a melhoria no acesso aos serviços de saúde, têm sido eficazes e exercido influências nas tendências desses coeficientes em todas as regiões brasileiras.

REFERÊNCIAS

- World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization [cited 2014 May 20]. The top 10 causes of death Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/index1.html>
- World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization [cited 2014 May 20]. Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS). Available from: http://www.who.int/influenza/gisrs_laboratory/en/index.html
- Cardoso AM. A persistência das infecções respiratórias agudas como problema de saúde pública. *Cad Saude Publica*. 2010;26(7):1270-1. <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2010000700001>
- Scoralik FM, Piazzolla LP, Pires LL, Nery de Castro C, Kummer de Paula W. Mortality due to respiratory diseases in the elderly after influenza vaccination campaigns in the Federal District, Brazil, 1996-2009. *J Bras Pneumol*. 2013;39(2):198-204. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132013000200011>
- Freitas AR, Francisco PM, Donalísio MR. Mortality associated with influenza in tropics, state of São Paulo, Brazil, from 2002 to 2011: the pre-pandemic, pandemic, and post-pandemic periods. *Influenza Res Treat*. 2013;2013:696274. <https://doi.org/10.1155/2013/696274>
- Newton O, English M. Young infant sepsis: aetiology, antibiotic susceptibility and clinical signs. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2007;101(10):959-66. <https://doi.org/10.1016/j.trstmh.2007.05.005>
- Liu L, Oza S, Hogan D, Perin J, Rudan I, Lawn JE, et al. Global, regional, and national causes of child mortality in 2000-13, with projections to inform post-2015 priorities: an updated systematic analysis. *Lancet*. 2015;385(9966):430-40. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61698-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61698-6)
- Gomes L. Fatores de risco e medidas profiláticas nas pneumonias adquiridas na comunidade. *J Pneumol*. 2001;27(2):97-114. <https://doi.org/10.1590/S0102-35862001000200008>
- Sociedade de Pediatria do Rio Grande do Sul [homepage on the Internet]. Porto Alegre: a Sociedade [cited 2015 Mar 23]. Informe Técnico. Campanha Nacional de Vacinação Contra a Influenza, Brasília, 2014. [Adobe Acrobat document, 35p.]. Available from: http://sprs.com.br/sprs2013/bancoimg/140402011250Informe_Campanha_Influenza_25_03_2014.pdf
- Corrêa Rde A, Lundgren FL, Pereira-Silva JL, Frare e Silva RL, Cardoso AP, Lemos AC, et al. Brazilian guidelines for community-acquired pneumonia in immunocompetent adults - 2009. *J Bras Pneumol*. 2009;35(6):574-601.
- Niederman M, Krilov LR. Acute lower respiratory infections in developing countries. *Lancet*. 2013;381(9875):1341-2. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)62178-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)62178-3)
- Barreto MS, Silva RL, Marcon SS. Morbidity in children of less than one year of age in risky conditions: a prospective study. *Braz J Nurs*. 2013;12(1):5-20. <https://doi.org/10.5935/1676-4285.20133999>
- Vasconcelos AM, Gomes MM. Demographic transition: the Brazilian experience. *Epidemiol Serv Saude*. 2012;21(4):539-48. <https://doi.org/10.5123/S1679-49742012000400003>
- dos Santos SR, Passadore LF, Takagi EH, Fujii CM, Yoshioka CR, Gilio AE, et al. Serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* isolated from patients with invasive pneumococcal disease in Brazil before and after ten-pneumococcal conjugate vaccine implementation. *Vaccine*. 2013;31(51):6150-4. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.05.042>
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC); Advisory Committee on Immunization Practices. Updated recommendations for prevention of invasive pneumococcal disease among adults using the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2010;59(34):1102-6.
- Shapiro E, Berg AT, Austrian R, Schroeder D, Parcells V, Margolis A, et al. The protective efficacy of polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccine. *N Engl J Med*. 1991;325(21):1453-60. <https://doi.org/10.1056/NEJM199111213252101>
- Christenson B, Lundbergh P, Hedlund J, Orqvist A. Effects of a large-scale intervention with influenza and 23-valent pneumococcal vaccines in adults aged 65 years or older: a prospective study. *Lancet*. 2001;357(9261):1008-11. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)04237-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)04237-9)
- Rodrigues FE, Tatto RB, Vaichinski L, Leães LM, Rodrigues MM, Rodrigues VB, et al. Pneumonia mortality in Brazilian children aged 4 years and younger. *J Pediatr (Rio J)*. 2011;87(2):111-4.
- Silva SR, Mello LM, Silva AS, Nunes AA. Impacto da vacina antipneumocócica 10-valente na redução de hospitalização por pneumonia adquirida na comunidade em crianças. *Rev Paul Pediatr*. 2016;34(4):418-24. <https://doi.org/10.1016/j.rpped.2016.02.003>
- Coeli CM. Sistema de Informação em Saúde e uso de dados secundários na pesquisa e avaliação em saúde. *Cad Saude Colet*. 2010;18(3):335-6.
- França EB, da Cunha CC, Vasconcelos AM, Escalante JJ, de Abreu DX, de Lima RB, et al. Investigation of ill-defined causes of death: assessment of a program's performance in a state from the Northeastern region of Brazil. *Rev Bras Epidemiol*. 2014;17(1):119-34. <https://doi.org/10.1590/1415-790X201400010010ENG>
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise de Situação de Saúde. Manual para investigação do óbito com causa mal definida. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2009.
- Brasil, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde [homepage on the Internet]. Brasília: o Ministério. SIM - Sistema de Informação sobre Mortalidade. Available from: <http://sim.saude.gov.br/default.asp>
- Malta DC, Moura L, Prado RR, Escalante JC, Schmidt MI, Duncan BB. Chronic non-communicable disease mortality in Brazil and its regions, 2000-2011. *Epidemiol Serv Saude*. 2014;23(4):599-608. <http://dx.doi.org/10.5123/S1679-49742014000400002>



A distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos pode prever a ocorrência de exacerbações agudas da DPOC em pacientes brasileiros?

Fernanda Kazmierski Morakami¹, Andrea Akemi Morita¹, Gianna Waldrich Bisca¹, Josiane Marques Felcar^{1,2}, Marcos Ribeiro¹, Karina Couto Furlanetto¹, Nidia Aparecida Hernandes¹, Fabio Pitta¹

1. Laboratório de Pesquisa em Fisioterapia Pulmonar – LFIP – Departamento de Fisioterapia, Universidade Estadual de Londrina – UEL – Londrina (PR) Brasil.
2. Universidade Norte do Paraná, Londrina (PR) Brasil.

Recebido: 13 julho 2016.
Aprovado: 14 abril 2017.

Trabalho realizado no Laboratório de Pesquisa em Fisioterapia Pulmonar – LFIP – Departamento de Fisioterapia, Universidade Estadual de Londrina – UEL – e no Centro de Pesquisa em Ciências da Saúde, Universidade Norte do Paraná, Londrina (PR) Brasil.

RESUMO

Objetivo: Avaliar se a distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos (DTC6) < 80% do valor previsto pode prever a ocorrência de exacerbações agudas da DPOC ao longo de 2 anos em pacientes brasileiros. **Métodos:** Estudo transversal, retrospectivo, com 50 pacientes brasileiros com diagnóstico de DPOC. Após a admissão, os pacientes foram submetidos à coleta de dados antropométricos, avaliação da função pulmonar (resultados espirométricos) e da capacidade funcional de exercício (DTC6), sendo posteriormente divididos em dois grupos: DTC6 ≤ 80% do predito e DTC6 > 80% do predito. A ocorrência de exacerbações agudas da DPOC ao longo de 2 anos foi identificada por meio de registros de prontuários e contato telefônico. **Resultados:** A amostra geral apresentou obstrução moderada/grave ao fluxo aéreo (média de VEF₁ = 41 ± 12% do predito) e média de DTC6 de 469 ± 60 m (86 ± 10% do predito). Nos 2 anos de seguimento após a realização do teste, 25 pacientes (50%) apresentaram exacerbação aguda da DPOC. O método de Kaplan-Meier mostrou que os pacientes com DTC6 ≤ 80% do predito apresentaram exacerbação mais frequentemente que pacientes com desempenho > 80% do predito (p = 0,01), enquanto o modelo de regressão de Cox mostrou que os pacientes no primeiro grupo apresentavam 2,6 mais chances de apresentar exacerbação em 2 anos em comparação ao segundo grupo (p = 0,02). **Conclusões:** A DTC6 é capaz de prever exacerbações agudas da DPOC em pacientes brasileiros ao longo de 2 anos. Pacientes com DTC6 ≤ 80% do valor predito têm mais que o dobro de chances de apresentar exacerbação em 2 anos.

Descritores: Doença pulmonar obstrutiva crônica; Grupos de risco; Exercício.

INTRODUÇÃO

Segundo a *Global Initiative for Obstructive Lung Disease* (GOLD), a exacerbação da DPOC é definida como evento agudo caracterizado pela piora dos sintomas respiratórios em relação aos valores basais, como o aumento da hiperinsuflação pulmonar, redução do fluxo aéreo, dispneia e até mesmo a presença de hipoxemia, com necessidade de alterações na terapia medicamentosa habitual.⁽¹⁾ Exacerbações da DPOC, apesar de frequentes durante o curso da evolução dos pacientes, devem ser prevenidas na tentativa de evitar a piora do comprometimento pulmonar e sistêmico, característicos da doença.

Os pacientes com DPOC, mediante uma exacerbação aguda da doença, frequentemente apresentam piora da função pulmonar⁽²⁾; diminuição da força muscular periférica⁽³⁾ e respiratória⁽⁴⁾; redução da atividade física na vida diária⁽⁵⁾; redução da capacidade de exercício⁽⁶⁾; aumento na taxa de mortalidade⁽⁷⁾; aumento dos gastos com saúde^(8,9); e piora da qualidade de vida relacionada à

saúde.⁽¹⁰⁾ Dentre tantos prejuízos desencadeados por uma exacerbação, em conjunto com aqueles já característicos do curso natural da doença, entende-se a importante necessidade da prevenção desse evento. Atualmente, já foram demonstrados pela literatura preditores de exacerbações em pacientes com DPOC, como função pulmonar, história pregressa de exacerbações, capacidade de exercício e estado de saúde, entre outros,^(11,12) os quais podem auxiliar no melhor manejo clínico desses indivíduos.

Por se tratar de um teste simples, de fácil aplicação, de baixo custo e com boa responsividade,^(12,13) o teste de caminhada de seis minutos (TC6) é amplamente utilizado para a avaliação da capacidade funcional de exercício e, mais recentemente, para a predição de exacerbações da DPOC.^(14,15) A literatura científica já adotou, por exemplo, um ponto de corte para o TC6 como preditor de exacerbação, como a distância percorrida no TC6 (DTC6) < 350 m.⁽¹⁴⁾ Porém, sabe-se que indivíduos brasileiros apresentam uma maior DTC6 quando comparados com populações estrangeiras,⁽¹⁶⁾ e, por esse motivo, o valor

Endereço para correspondência:

Fabio Pitta. Rua Robert Koch, 60, Departamento de Fisioterapia, Vila Operária, CEP 86038-350, Londrina, PR, Brasil.

Tel.: 55 43 3371-2477. E-mail: fabiopitta@uol.com.br

Apoio financeiro: Este estudo recebeu apoio financeiro do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

sugerido pode não ser aplicável à população brasileira com DPOC, havendo então a necessidade da adoção de um ponto de corte específico para essa população.

Embora, até o momento, um ponto de corte específico para a população brasileira ainda não tenha sido descrito pela literatura, estudos prévios têm utilizado o ponto de corte de 80% do valor predito para a DTC6.^(17,18) Um ponto de corte expresso em porcentagem do valor predito poderia ser mais adequado por dois motivos: por levar em consideração as características individuais dos pacientes e também por evitar o possível viés do valor absoluto quando aplicado em diferentes populações, como, por exemplo, a brasileira, a qual, como já citado anteriormente, apresenta uma maior DTC6 em relação a outras populações.⁽¹⁶⁾

Nesse sentido, considera-se que indivíduos com DTC6 maior que 80% do seu predito apresentam capacidade de exercício preservada. No melhor conhecimento dos presentes autores, a capacidade de predição de exacerbações pela DTC6, especificamente em pacientes brasileiros com DPOC, não inseridos em programas de reabilitação e não internados recentemente em serviços de saúde (visto que ambos os fatores influenciam na predição de exacerbações), ainda não foi investigada. Logo, o objetivo do presente estudo foi avaliar se o desempenho no TC6 prediz a ocorrência de exacerbações agudas ao longo de 2 anos em pacientes com DPOC no Brasil. Nossa hipótese foi que, caso esses pacientes apresentassem desempenho no DTC6 abaixo de 80% do valor predito, seu risco de exacerbação aguda da DPOC no período de 2 anos seria maior do que o daqueles com desempenho acima desse ponto de corte.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo retrospectivo e observacional em uma amostra de conveniência, com dados de avaliações realizadas no período entre 2010 e 2013 em pacientes com DPOC convidados a participar de um programa de reabilitação que, por motivos diversos (como dificuldades com transporte e indisponibilidade de tempo), realizaram apenas a avaliação inicial, não iniciando então o treinamento físico. Os critérios de inclusão para o presente estudo foram: pacientes com diagnóstico de DPOC de acordo com a estratégia GOLD⁽⁴⁾; estabilidade clínica, ou seja, ausência de exacerbações nos últimos 3 meses; ausência de comorbidades que pudessem interferir na realização dos testes; e sem participação em nenhum programa de treinamento físico no ano anterior ao de inclusão no estudo. Foram excluídos do estudo os pacientes cujos dados de prontuários não estavam disponíveis, aqueles cujo contato telefônico (com o próprio paciente ou familiar próximo) não fosse possível; e aqueles cujos resultados do TC6 e da função pulmonar os classificassem como *outliers* (± 2 dp em relação à média da amostra).

O estudo foi realizado no Laboratório de Pesquisa em Fisioterapia Pulmonar da Universidade Estadual de Londrina e no Centro de Pesquisa em Ciências

da Saúde da Universidade Norte do Paraná, sendo aprovado pelo comitê de ética em pesquisa envolvendo seres humanos da primeira instituição (Processo no. 123/09). Todos os pacientes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

Teste de função pulmonar (espirometria)

A avaliação espirométrica foi realizada utilizando-se o espirômetro Pony® (Cosmed, Roma, Itália). A técnica foi realizada de acordo com as diretrizes da *American Thoracic Society* e *European Respiratory Society*,⁽¹⁹⁾ e valores após o uso de broncodilatador foram utilizados. Os valores de referência utilizados para a população brasileira foram os de Pereira et al.⁽²⁰⁾

TC6

O TC6 foi realizado de acordo com diretrizes internacionais por avaliadores treinados.⁽¹²⁾ Os pacientes foram instruídos a percorrer um corredor de 30 m de comprimento, durante 6 min com incentivos padronizados durante o teste. Foram realizados 2 testes, com um intervalo mínimo de 30 min entre eles, e a maior distância percorrida foi utilizada para as análises. Medidas de pressão arterial, FC e SpO₂, assim como dispneia e fadiga (avaliadas pela escala de Borg modificada) foram realizadas antes e após cada teste.

Para a realização das análises, os indivíduos foram separados em dois grupos: aqueles que percorreram > 80% da DTC6 predita de acordo com a fórmula proposta por Britto et al. (equação 1),⁽²¹⁾ e aqueles que percorreram $\leq 80\%$ da DTC6 predita.^(17,18)

Avaliação de exacerbações

A investigação do histórico de ocorrência de exacerbações no período de 2 anos após a avaliação da capacidade de exercício pelo TC6 foi realizada por meio de análise de prontuários da instituição e por ligações telefônicas. Foi analisada a ocorrência ou não de exacerbações agudas da DPOC, independentemente do número de eventos ocorridos no período, sendo consideradas como exacerbações apenas aquelas que cumprissem os critérios determinados pelo GOLD,⁽⁴⁾ a saber: piora dos sintomas respiratórios que vão além das variações normais do dia a dia, com necessidade de mudança na prescrição medicamentosa, mas sem necessidade obrigatória de internação hospitalar.

Análise estatística

Para a análise estatística foi utilizado o pacote estatístico IBM SPSS Statistics, versão 20.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, EUA). A normalidade dos dados foi verificada por meio do teste de Shapiro-Wilk, e os resultados foram descritos em média e desvio-padrão. Para as comparações entre os grupos separados de acordo com a capacidade de exercício foi utilizado o teste t não pareado. Para a comparação dos grupos em relação à ocorrência de exacerbações, foram utilizados o teste *log-rank* e curva de Kaplan-Meier. Para verificar se o ponto de corte de 80% do

predito na DTC6 foi capaz de prever exacerbações nos 2 anos de seguimento foi utilizada a regressão de Cox com ajuste para as variáveis de confusão disponíveis — gênero, índice de massa corpórea (IMC) e função pulmonar. A significância estatística adotada foi de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Foram incluídos 67 pacientes, em uma amostra de conveniência; porém 9 pacientes foram excluídos devido à falta de acesso às informações durante o estudo, e 8 pacientes foram excluídos por serem considerados *outliers* em relação aos resultados de função pulmonar e/ou TC6. Dentre os 50 pacientes que permaneceram (Tabela 1), 5 pacientes foram a óbito (4 por pneumonia e 1 por infarto agudo do miocárdio), e 25 exacerbaram dentro dos 2 anos de seguimento. Em relação à capacidade funcional de exercício, a média da DTC6 foi de 469 ± 60 m ($86 \pm 10\%$ do predito).

Ao compararem-se os grupos divididos de acordo com a capacidade funcional de exercício pelo ponto de corte $> 80\%$ ($n = 33$) e $\leq 80\%$ ($n = 17$) do valor predito, não houve diferenças estatisticamente significantes entre eles em relação à idade, gênero, altura, peso, IMC e função pulmonar.

A curva de Kaplan-Meier (Figura 1) mostrou uma diferença estatisticamente significativa ($p = 0,01$) em relação à ocorrência ou não de exacerbações, sendo que aqueles com desempenho $\leq 80\%$ do predito na DTC6 apresentaram exacerbações mais frequentemente do que aqueles com DTC6 $> 80\%$ do predito. É possível ainda observar que essa diferença foi mais pronunciada a partir do décimo mês após a avaliação.

O modelo de regressão de Cox mostrou que os pacientes com desempenho $\leq 80\%$ do predito na DTC6 têm 2,6 (IC95%: 1,1-5,8; $p = 0,02$) mais chances de

exacerbar em 2 anos quando comparados aos pacientes que tiveram desempenho $> 80\%$ do predito, mesmo quando se faz o ajuste para as variáveis de confusão.

DISCUSSÃO

Os resultados do presente estudo demonstraram que pacientes brasileiros com DPOC e DTC6 $< 80\%$ do valor predito apresentam mais que o dobro de chances de exacerbar nos 2 anos subsequentes à avaliação quando comparados com aqueles que apresentam sua capacidade de exercício preservada.

Pacientes com DPOC apresentam prejuízos decorrentes do curso natural da doença que, somados a episódios de exacerbação, necessitam de pelo menos 90 dias para retornarem ao estado de saúde basal, sendo que algumas vezes nem após esse período a recuperação completa pode ser alcançada.⁽²²⁾ Em se tratando de uma doença com altas taxas de morbidade e mortalidade, é de suma importância tanto a prevenção quanto a predição de exacerbações agudas, seja para evitar a perda de funcionalidade do paciente, seja para evitar os altos custos envolvidos no tratamento da exacerbação da DPOC.

Estudos prévios^(14,15) já demonstraram que a DTC6 é capaz de prever exacerbações em pacientes com DPOC. No estudo de Andrianopoulos et al.,⁽¹⁵⁾ sugere-se um ponto de corte da DTC6 de 375 m para a predição de maior risco de exacerbação em pacientes com DPOC em 3 anos de seguimento. No entanto, o ponto de corte proposto pode não ser adequado para a população brasileira, considerando que essa apresenta melhor desempenho no TC6 do que outras populações internacionais.

Outro estudo brasileiro⁽²³⁾ utilizou-se de índices multidimensionais para a predição de exacerbações em pacientes com DPOC, como o índice denominado BODE (Body mass index, airflow Obstruction, Dyspnea, and

Tabela 1. Características gerais dos pacientes.

Características	DTC6 $\leq 80\%$ predito (n = 17)	DTC6 $> 80\%$ predito (n = 33)	Amostra total (n = 50)
Gênero (M/F)	10/7	16/17	26/24
Idade, anos	70 ± 7	66 ± 7	67 ± 7
IMC, kg/m ²	22 ± 5	25 ± 4	24 ± 5
GOLD, I/II/III/IV	0/3/5/9	1/11/16/5	1/14/21/14
VEF ₁ , % predito	37 ± 19	43 ± 13	41 ± 15
VEF ₁ /CVF, %	52 ± 11	52 ± 9	52 ± 10
DTC6, m	374 ± 73	$495 \pm 55^*$	454 ± 84
DTC6, % predito ^a	73 ± 13	$95 \pm 12^*$	84 ± 15
Borg Dispneia pré-TC6	1 ± 1	1 ± 1	1 ± 1
Borg Dispneia pós-TC6	3 ± 2	3 ± 2	3 ± 2
Borg Fadiga pré-TC6	1 ± 2	1 ± 1	1 ± 1
Borg Fadiga pós-TC6	3 ± 2	3 ± 2	3 ± 2
FC pré-TC6, bpm	85 ± 17	84 ± 17	84 ± 17
FC pós-TC6, bpm	106 ± 15	115 ± 13	112 ± 14
SpO ₂ pré-TC6, %	92 ± 3	94 ± 2	94 ± 3
SpO ₂ pós-TC6, %	92 ± 3	92 ± 3	92 ± 3

TC6: teste de caminhada de seis minutos; DTC6: distância percorrida no TC6; M: masculino; F: feminino; IMC: índice de massa corpórea; GOLD: *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*; e Borg: escala de Borg modificada. ^aValor predito de acordo com a fórmula de Britto et al.⁽²¹⁾ * $p < 0,05$ vs. DTC6 $< 80\%$ predito.

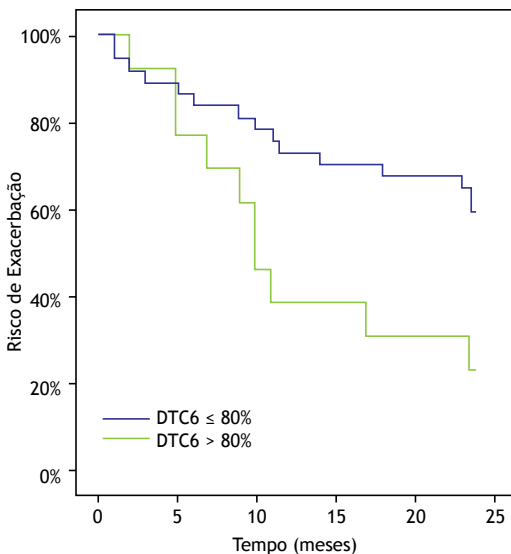


Figura 1. Curva de Kaplan-Meier para risco de exacerbação da DPOC em pacientes brasileiros com distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos (DTC6) > e ≤ 80% do valor predito.

Exercise capacity),⁽²⁴⁾ que se trata de uma medida mais abrangente do que a DTC6 isoladamente. Por avaliar diferentes desfechos (IMC, VEF₁ e avaliação da dispneia pela escala modificada do *Medical Research Council*, além da própria DTC6), o índice BODE requer maior complexidade logística e tempo para ser calculado, o que pode dificultar a sua aplicabilidade na prática clínica. O presente estudo mostrou que, em pacientes com DPOC brasileiros, o desempenho na DTC6 isoladamente também pode prever exacerbações agudas da doença. Casanova et al.⁽¹⁶⁾ mostraram que brasileiros saudáveis apresentam uma maior DTC6 em relação a indivíduos de outros países, enquanto Pitta et al.⁽²⁵⁾ mostraram que pacientes brasileiros com DPOC apresentam maior nível de atividade física na vida diária quando comparados com uma população europeia. Considerando que o nível de atividade física na vida diária na população brasileira correlaciona-se, mesmo que moderadamente, com a capacidade funcional de exercício,⁽²⁶⁾ reforça-se a necessidade da adoção de índices específicos para diferentes populações.

Na análise da curva de Kaplan-Meier do presente estudo, em concordância com a literatura,⁽¹⁵⁾ a diferença entre a taxa de exacerbações em pacientes com desempenho acima e abaixo de 80% do predito na DTC6 foi estatisticamente significativa e parece se tornar mais pronunciável após o décimo mês de seguimento.

No melhor conhecimento dos autores, este é o primeiro estudo a avaliar a predição de exacerbações pelo desempenho no TC6 em pacientes brasileiros com DPOC não inseridos em programas de reabilitação. Marino et al.⁽²⁷⁾ demonstraram que a DTC6, juntamente a covariáveis dependentes (IMC e massa magra), está associada ao risco de exacerbação; porém, aquele estudo foi realizado em pacientes brasileiros inseridos em um programa de fisioterapia, sendo essa uma limitação, já que a atividade física é um fator preventivo à ocorrência de exacerbações.⁽¹⁾

Zanoria et al.⁽¹⁴⁾ adotaram o ponto de corte para a DTC6 < 350 m, descrita previamente, para a predição de mortalidade em pacientes com DPOC.⁽²⁸⁾ Aqueles autores mostraram que pacientes com desempenho < 350 m no TC6 têm 8,4 mais chances de exacerbação da doença em 1 ano. O presente estudo propõe um novo ponto de corte (≤ 80% do predito) para o uso da DTC6 na predição de risco de exacerbação na população de pacientes brasileiros.

A metodologia de levantamento dos dados sobre as exacerbações, assim como o poder da regressão de Cox, podem ser considerados limitações do presente estudo, embora o máximo cuidado tenha sido tomado na exploração desses dados para que se atingissem as informações mais acuradas possíveis. Assume-se também como limitação o fato de o estudo possuir caráter retrospectivo com uma amostra de conveniência, e o fato de que não foi investigada a frequência de exacerbações, mas apenas se houve exacerbação da doença ou não durante o período. Sugere-se que estudos prospectivos e com amostras maiores na mesma linha de investigação possam colaborar com a literatura científica e a prática clínica.

Em conclusão, o desempenho no TC6 é capaz de prever exacerbações em pacientes brasileiros com DPOC ao longo de 2 anos. Pacientes com DTC6 ≤ 80% do valor predito apresentam mais que o dobro de chances de exacerbarem em 2 anos.

REFERÊNCIAS

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease [homepage on the Internet]. Bethesda: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. [cited 2015 Sep 15]. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD – 2015. Available from: <http://goldcopd.org/global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd-2015/>
2. Nussbaumer-Ochsner Y, Rabe KF. Systemic manifestations of COPD. *Chest*. 2011;139(1):165-73. <https://doi.org/10.1378/chest.10-1252>
3. Spruit MA, Gosselink R, Troosters T, Kasran A, Gayan-Ramirez G, Bogaerts P, et al. Muscle force during an acute exacerbation in hospitalised patients with COPD and its relationship with CXCL8 and IGF-I. *Thorax*. 2003;58(9):752-6. <https://doi.org/10.1136/thorax.58.9.752>
4. Mesquita R, Donária L, Genz IC, Pitta F, Probst VS. Respiratory muscle strength during and after hospitalization for COPD exacerbation. *Respir Care*. 2013;58(12):2142-9. <https://doi.org/10.4187/respcare.02393>
5. Pitta F, Troosters T, Probst VS, Spruit MA, Decramer M, Gosselink R. Physical activity and hospitalization for exacerbation of COPD. *Chest*. 2006;129(3):536-44. <https://doi.org/10.1378/chest.129.3.536>
6. Cote CG, Dordelly LJ, Celli BR. Impact of COPD exacerbations on patient-centered outcomes. *Chest*. 2007;131(3):696-704. <https://doi.org/10.1378/chest.06-1610>
7. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Román Sánchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2005;60(11):925-31. <https://doi.org/10.1136/thx.2005.040527>
8. Burge S, Wedzicha JA. COPD exacerbations: definitions and classifications. *Eur Respir J Suppl*. 2003;41:46s-53s. <https://doi.org/10.1183/1369874903000041046s>

- 10.1183/09031936.03.00078002
9. Maddocks M, Kon SS, Singh SJ, Man WD. Rehabilitation following hospitalization in patients with COPD: can it reduce readmissions? *Respirology*. 2015;20(3):395-404. <https://doi.org/10.1111/resp.12454>
10. Kon SS, Canavan JL, Jones SE, Nolan CM, Clark AL, Dickson MJ, et al. Minimum clinically important difference for the COPD Assessment Test: a prospective analysis. *Lancet Respir Med*. 2014;2(3):195-203. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(14\)70001-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(14)70001-3)
11. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Mullerova H, Tal-Singer R, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2010;363(12):1128-38. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0909883>
12. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(1):111-7. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.166.1.at1102>
13. Pinto-Plata VM, Cote C, Cabral H, Taylor J, Celli BR. The 6-min walk distance: change over time and value as a predictor of survival in severe COPD. *Eur Respir J*. 2004;23(1):28-33. <https://doi.org/10.1183/09031936.03.00034603>
14. Zanoria SJ, ZuWallack R. Directly measured physical activity as a predictor of hospitalizations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chron Respir Dis*. 2013;10(4):207-13. <https://doi.org/10.1177/1479972313505880>
15. Andrianopoulos V, Wouters EF, Pinto-Plata VM, Vanfleteren LE, Bakke PS, Franssen FM, et al. Prognostic value of variables derived from the six-minute walk test in patients with COPD: Results from the ECLIPSE study. *Respir Med*. 2015;109(9):1138-46. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2015.06.013>
16. Casanova C, Celli BR, Barria P, Casas A, Cote C, de Torres JP, et al. The 6-min walk distance in healthy subjects: reference standards from seven countries. *Eur Respir J*. 2011;37(1):150-6. <https://doi.org/10.1183/09031936.00194909>
17. Moreira GL, Donária L, Furlanetto KC, Paes T, Sant'Anna T, Hernandez NA, et al. GOLD B-C-D groups or GOLD II-III-IV grades: Which one better reflects the functionality of patients with chronic obstructive pulmonary disease? *Chron Respir Dis*. 2015;12(2):102-10. <https://doi.org/10.1177/1479972315573528>
18. Soares MR, Pereira CA. Six-minute walk test: reference values for healthy adults in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2011;37(5):576-83.
19. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005;26(2):319-38. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00034805>
20. Pereira CA, Sato T, Rodrigues SC. New reference values for forced spirometry in white adults in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2007;33(4):397-406. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132007000400008>
21. Britto RR, Probst VS, de Andrade AF, Samora GA, Hernandez NA, Marinho PE, et al. Reference equations for the six-minute walk distance based on a Brazilian multicenter study. *Braz J Phys Ther*. 2013;17(6):556-63. <https://doi.org/10.1590/S1413-35552012005000122>
22. Seemungal TA, Donaldson GC, Bhowmik A, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Time course and recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(5):1608-13. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.161.5.9908022>
23. Faganello MM, Tanni SE, Sanchez FF, Pelegriño NR, Lucheta PA, Godoy I. BODE index and GOLD staging as predictors of 1-year exacerbation risk in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med Sci*. 2010;339(1):10-4. <https://doi.org/10.1097/MAJ.0b013e3181bb8111>
24. Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2004;350(10):1005-12. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa021322>
25. Pitta F, Breyer MK, Hernandez NA, Teixeira D, Sant'Anna TJ, Fontana AD, et al. Comparison of daily physical activity between COPD patients from Central Europe and South America. *Respir Med*. 2009;103(3):421-6. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2008.09.019>
26. Hernandez NA, Teixeira D, Probst VS, Brunetto AF, Ramos EM, Pitta F. Profile of the level of physical activity in the daily lives of patients with COPD in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2009;35(10):949-56. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132009001000002>
27. Marino DM, Marrara KT, Arcuri JF, Candolo C, Jamami M, Di Lorenzo VA. Determination of exacerbation predictors in patients with COPD in physical therapy - a longitudinal study. *Braz J Phys Ther*. 2014;18(2):127-36. <https://doi.org/10.1590/S1413-35552012005000146>
28. Cote CG, Casanova C, Marin JM, Lopez MV, Pinto-Plata V, de Oca MM, et al. Validation and comparison of reference equations for the 6-min walk distance test. *Eur Respir J*. 2008;31(3):571-8. <https://doi.org/10.1183/09031936.00104507>



Qualidade de sono em estudantes de medicina: comparação das diferentes fases do curso

Camila de Castro Corrêa¹, Felipe Kazan de Oliveira¹, Diego Scherlon Pizzamiglio¹, Erika Veruska Paiva Ortolan², Silke Anna Theresa Weber¹

1. Departamento de Oftalmologia, Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço, Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho – FM-UNESP – Botucatu (SP) Brasil.
2. Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho – FM-UNESP – Botucatu (SP) Brasil.

Recebido: 22 junho 2016.

Aprovado: 14 abril 2017.

Trabalho realizado na Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho – FM-UNESP – Botucatu (SP) Brasil.

RESUMO

Objetivo: Avaliar a percepção subjetiva de qualidade de sono em estudantes de medicina, comparando as diferentes fases do curso. **Métodos:** Estudo transversal envolvendo todos os estudantes entre o 1º e o 6º ano da graduação em medicina em uma universidade na cidade de Botucatu (SP), que foram convidados a responder o Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh, validado para uso no Brasil. Os resultados dos componentes do índice foram avaliados na amostra global e em três grupos de acordo com o ciclo do curso: básico (1º e 2º anos), de fisiopatologia (3º e 4º anos) e de internato clínico (5º e 6º anos). **Resultados:** Dos 540 estudantes convidados, 372 responderam o instrumento adequadamente. Desses, 147 (39,5%) relataram ter uma qualidade de sono ruim ou muito ruim, 110 (29,5%) demoram mais de 30 min para conseguir dormir, 253 (68,0%) dormem de 6-7 h por noite, 327 (87,9%) relataram ter eficiência do sono adequada, 315 (84,6%) não indicavam ter distúrbios do sono, 32 (8,6%) relataram fazer uso de medicamentos para dormir, e 137 (36,9%) apresentavam dificuldades em se manter acordados durante o dia ao menos uma vez por semana. Na comparação entre os grupos, os alunos do ciclo básico apresentaram uma pior percepção da qualidade subjetiva do sono e de disfunção diurna que os outros alunos. **Conclusões:** Estudantes de medicina parecem estar mais expostos a distúrbios de sono, sendo aqueles nos anos iniciais mais afetados por apresentar uma percepção pior de sono. Intervenções ativas devem ser implantadas para melhorar a higiene do sono desses alunos.

Descritores: Estudantes de medicina. Qualidade de vida. Sono.

INTRODUÇÃO

A qualidade do sono tem sido estudada entre estudantes universitários⁽¹⁻⁴⁾; tais estudos demonstram prejuízos nessa qualidade, que são ainda maiores quando se trata de estudantes do curso de graduação em medicina,⁽⁵⁾ que têm elevada carga horária acadêmica e responsabilidades em diversificadas atividades, gerando impactos importantes na qualidade do sono.⁽⁶⁻⁹⁾

Os estudantes universitários apresentam interferências no seu ciclo circadiano mediante o estresse do ambiente acadêmico,⁽¹⁾ que é agravado com hábitos como acessar a internet, assistir televisão,⁽²⁾ e fazer uso de álcool e tabaco,⁽³⁾ hábitos esses frequentemente encontrados nessa população. A melhora da qualidade do sono relaciona-se com a realização de esportes e de atividades extracurriculares.⁽⁸⁾

Sabendo-se que esse prejuízo na qualidade do sono interfere diretamente na eficácia acadêmica⁽⁴⁾ e também na ordem emocional,⁽⁶⁾ ressalta-se a importância da mensuração da qualidade do sono em estudantes de medicina, além do acompanhamento desse aspecto nas diferentes fases da graduação. Para isso, na literatura, há instrumentos de autoavaliação da qualidade do sono, como o *Pittsburgh Sleep Quality Index* (PSQI, Índice

de Qualidade do Sono de Pittsburgh),⁽¹⁰⁾ validado para o português falado no Brasil,⁽¹¹⁾ que, por sua elevada eficácia (alta especificidade e sensibilidade), tem seu uso recomendado tanto para a prática clínica como também para a pesquisa científica. O PSQI é composto por 19 itens, que abrangem o tempo de latência do sono, os horários quando se deita e desperta, assim como a qualidade do sono e dos cochilos.⁽¹⁰⁾ Desse modo, o objetivo do presente estudo foi avaliar a percepção subjetiva da qualidade de sono em estudantes de medicina, comparando as fases do curso, por meio da aplicação do PSQI.

MÉTODOS

Estudo de coorte transversal, no qual foram convidados 540 alunos do curso de graduação em medicina, do primeiro ao sexto ano da graduação, da Faculdade de Medicina de Botucatu, localizada no município de Botucatu (SP). A coleta de dados foi realizada durante dois meses. O estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa em seres humanos da instituição, sob o protocolo no. 400/08. Todos os participantes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido.

Como critérios de inclusão, participaram do estudo todos os alunos que responderam de forma completa o PSQI durante o período estabelecido. Os alunos que

Endereço para correspondência:

Silke Anna Theresa Weber. Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Distrito de Rubião Júnior, s/n, CEP 18618-970, Botucatu, SP, Brasil.
Tel.: 55 14 3811-6256. E-mail: silke@fmb.unesp.br
Apoio financeiro: Nenhum.

declinaram o convite de participação da pesquisa ou não preencheram todo o questionário foram excluídos.

A seleção do instrumento de pesquisa (PSQI)⁽¹¹⁾ deveu-se ao fato de que esse é um instrumento de análise difundido mundialmente e validado para a avaliação de distúrbios do sono, além de permitir avaliar questões de forma isolada ou seu resultado geral. Foram analisados os sete componentes separadamente: qualidade subjetiva do sono, latência do sono, duração do sono, eficiência habitual do sono, distúrbios do sono, uso de medicação para dormir e disfunção diurna. O escore varia de 0 a 21 pontos, e escores ≥ 5 implicam em qualidade de sono ruim, indicativa de possível distúrbio do sono. A soma das pontuações para esses sete componentes resulta em uma pontuação global.

Análise estatística

Os questionários respondidos tiveram seus dados computados em tabelas com o uso do programa Microsoft Excel, uma com os resultados da amostra geral e outras separadas por ano de graduação. Agruparam-se os anos seguindo-se os ciclos tradicionais do curso de medicina. A partir desse agrupamento, foi realizada a descrição dos resultados para o grupo geral e a comparação dos resultados entre os grupos nos três ciclos: ciclo básico (CB), com alunos no 1º e 2º anos de graduação; ciclo de fisiopatologia (CF), com alunos no 3º e 4º anos; e ciclo de internato clínico (CIC), com alunos no 5º e 6º anos.

Foi realizada a análise pelas proporções das diferentes respostas em função de cada componente. Na análise indutiva, foram utilizados o teste do qui-quadrado para a comparação dos três grupos de estudantes com os sete componentes do PSQI, o teste de Wilcoxon para a análise dos componentes e o teste t de Student para o valor global. Valores de $p < 0,05$ foram considerados significativos.

RESULTADOS

Do total de 540 alunos convidados para participar do estudo, 372 (68,9%) completaram o PSQI, distribuídos, em ordem crescente (do 1º ao 6º anos), em 72, 53, 86, 67, 30 e 64 alunos, respectivamente. Quanto à divisão por gênero, foi verificada uma proporção maior de mulheres (Tabela 1).

Os resultados do PSQI foram analisados na amostra geral e nos os três grupos de estudo de acordo com seus sete componentes (Tabela 2). Na amostra geral,

Tabela 1. Distribuição da amostra pelo ano de graduação e por gênero.

Caracterização da amostra		Alunos, n (%)
Grupos	Grupo CB	125 (33,6)
	Grupo CF	153 (41,1)
	Grupo CIC	94 (25,3)
Gênero	Masculino	138 (37,1)
	Feminino	234 (62,9)

CB: ciclo básico; CF: ciclo de fisiologia; e CIC: ciclo de internato clínico.

39,5% dos participantes classificaram sua qualidade do sono como ruim ou muito ruim, e 29,5% afirmaram demorar mais de 30 min para conseguir dormir em dois ou mais dias da semana. A quantidade média de horas dormidas por noite variou de 6 h e 14 min entre os alunos do 5º ano de graduação a 6 h e 34 min entre os alunos do 2º ano. Mediante a estatística indutiva, não houve diferenças significativas entre os três grupos em relação a qualidade subjetiva do sono, latência do sono e duração do sono.

Realizando uma análise mais minuciosa quanto à qualidade subjetiva do sono, se observada como referência a classificação dessa qualidade como "muito boa", verifica-se que apenas o grupo CB apresentou chances estatisticamente significantes de ter uma qualidade subjetiva do sono considerada "muito ruim" (Figura 1).

A eficiência habitual do sono foi considerada adequada em 87,9% da amostra geral, e a frequência de distúrbios do sono foi considerada baixa em 84,6% da amostra geral. Na análise dos grupos, ambos os componentes não apresentaram diferenças significativas.

Na amostra geral, 8,6% dos participantes responderam fazer uso de medicamentos para dormir ao menos uma vez por semana, e 87,4% relataram apresentar dificuldades em se manter acordado durante o dia ao menos uma vez por semana. Além disso, 50,4% relataram apresentar indisposição para atividades diárias ao menos uma vez por semana, e 70,6% relataram cochilar, sendo que, desses, 47,7% não tinham intenção de cochilar e 44,0% percebiam o cochilo como uma necessidade. Analisando os grupos, obtiveram-se valores de $p = 0,72$ para o uso de medicamentos para dormir, enquanto, para disfunção durante o dia, o grupo CB apresentou uma diferença significativa ($p = 0,006$; Figura 2).

Em relação aos índices de qualidade do sono, as médias dos grupos CB, CF e CIC foram de, respectivamente, $6,62 \pm 2,55$, $6,20 \pm 2,65$ e $6,66 \pm 2,64$, sendo que 12,9% da amostra geral apresentaram escores < 5 (Tabela 3). Analisando por ano de graduação, escores < 5 foram relatados em 5,5% dos alunos do 1º ano; em 7,6%, do 2º; em 15,9%, do 3º; em 10,1%, do 4º; em 10,0%, do 5º; e em 9,4%, do 6º. Realizada a regressão logística, considerando-se os resultados entre > 5 (1) e ≤ 5 (0) para verificar a influência dos grupos, não houve influência significativa entre os grupos ($p = 0,24$).

Também foram realizadas comparações das médias dos escores do PSQI em todos os seus componentes entre os grupos, sem quaisquer diferenças significantes entre eles (Tabela 4).

DISCUSSÃO

A qualidade do sono entre estudantes de medicina é um assunto que vem sendo explorado mundialmente devido a suas repercussões silenciosas na rotina acadêmica e na vida pessoal dessa população. Assim, a investigação por meio de um instrumento

Tabela 2. Resultados dos componentes do *Pittsburgh Sleep Quality Index* em função do número de alunos (considerando os três grupos de estudo) e das proporções de alunos (considerando a amostra global) para cada opção de resposta obtidas.

Componentes	Grupo CB n = 125 (33,6)	Grupo CF n = 153 (41,1)	Grupo CIC n = 94 (25,3)	Alunos, n (%)	p
Qualidade subjetiva do sono					
Muito boa	10	15	10	35 (9,4)	< 0,0001
Boa	65	68	57	190 (51,1)	
Ruim	43	67	24	134 (36,0)	
Muito ruim	7	3	3	13 (3,5)	
Latência do sono					
≤ 15 min	32	52	20	104 (28,0)	0,07
16 a 30 min	63	47	48	158 (42,5)	
31 a 60 min	25	40	11	76 (20,4)	
> 60 min	5	14	15	34 (9,1)	
Duração do sono					
> 7 h	24	17	18	59 (15,9)	0,10
6 a 7 h	78	110	65	253 (68,0)	
5 a 6 h	19	16	10	45 (12,1)	
< 5 h	4	10	1	15 (4,0)	
Eficiência habitual do sono					
> 85	108	132	87	327 (87,9)	0,58
75 a 84	14	19	7	40 (10,8)	
65 a 74	2	2	0	4 (1,1)	
< 65	1	0	0	1 (0,3)	
Distúrbios de Sono					
0	8	6	4	18 (4,8)	0,29
1 a 9	104	122	71	297 (79,8)	
10 a 18	13	25	19	57 (15,3)	
19 a 27	0	0	0	0 (0)	
Uso de medicação para dormir					
Nenhuma vez por semana	115	142	83	340 (91,4)	0,72
Menos de uma vez por semana	5	7	4	16 (4,3)	
Até 2 vezes por semana	2	1	3	6 (1,6)	
Mais de 3 vezes por semana	3	3	4	10 (2,7)	
Disfunção durante o dia					
1 a 2	10	34	3	47 (12,6)	< 0,0001
3 a 4	46	55	30	131 (35,2)	
5 a 6	32	53	54	139 (37,4)	
Todos os dias	37	11	7	55 (14,8)	

CB: ciclo básico; CF: ciclo de fisiologia; e CIC: ciclo de internato clínico. *Teste do qui-quadrado.

validado para o português do Brasil e com possível quantificação, como o PSQI,⁽¹¹⁾ é de extrema importância para o acompanhamento da saúde do sono desses acadêmicos, auxiliando o planejamento de ações de conscientização dessa problemática. Dessa forma, foram verificados aspectos alterados da qualidade do sono nesses indivíduos, sendo que 12,9% dos participantes apresentaram escores < 5, indicativos de prejuízos significativos para a qualidade do sono.

A adesão neste estudo foi de quase 70%, o que corrobora a literatura em relação à devolução de questionários desse tipo (73,3%).⁽⁷⁾ Em relação ainda à participação, quando se compararam os gêneros, observou-se uma prevalência feminina na participação efetiva no estudo, o que não se estabelece como regra em outros estudos realizados por meio desse

instrumento com estudantes de medicina, nos quais houve predominância do sexo masculino — 73%⁽⁸⁾ e 54,7%.⁽⁹⁾

Quanto à qualidade subjetiva do sono, quase 40% da amostra classificaram-na como ruim ou muito ruim, menor que a relatada na literatura, que traz o achado da má qualidade do sono em 61,5%⁽¹²⁾ e 61,9%,⁽⁷⁾ especificamente em estudantes de medicina. A má qualidade do sono no grupo CB é corroborada por outros estudos, que também constataram esses achados nos estudantes de entrada, ressaltando a correlação da qualidade ruim do sono com estudantes do primeiro ano de graduação, que apresentam como agravante maus hábitos de higiene do sono, como o uso de internet à noite, vida social pobre e hábitos alimentares ruins.⁽¹³⁾ A má qualidade do sono é relacionada com a sonolência

diurna excessiva.^(7,9) No presente estudo, a disfunção durante o dia foi relatada por 36,9% dos participantes, os quais tinham dificuldade de se manter acordados durante o dia ao menos uma vez por semana, o que corrobora a literatura, apesar de variações entre os estudos: 31%,⁽⁷⁾ 42,1%⁽¹²⁾ e 63%⁽⁶⁾ no que se refere à sonolência diurna na população de estudantes de medicina. Dessa forma, o grupo CB apresentou maiores efeitos deletérios em relação à qualidade subjetiva do sono e à disfunção durante o dia; essa última, com tendência a diferença significativa na comparação entre os grupos CB e CIC ($p = 0,05$). Isso pode ser justificado pela transição de uma mudança de rotina dos alunos ingressantes, que anteriormente frequentavam cursos pré-vestibular e/ou o ensino médio, e iniciam

a graduação, caracterizada pelo excesso de atividades acadêmicas e rotinas não regulares diárias, variando em demasia mediante a carga de aulas, plantões, folgas e períodos de estudo livres. Ressalta-se ainda o alto nível de dedicação e abnegação que o curso de medicina impõe, implicando em alterações nocivas ao estilo de vida,⁽¹⁴⁻¹⁶⁾ como a privação de sono e maus hábitos de higiene do sono.^(16,17) Posteriormente ao segundo ano de graduação, pode acontecer acomodação e melhor adaptação na rotina de estudos e de atendimentos.

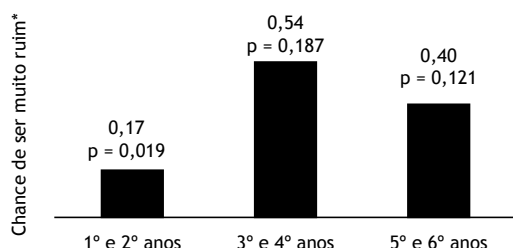
O componente latência do sono apresentou uma pequena alteração, em 29,5% dos participantes, enquanto o componente duração do sono demonstrou que 68,0% dos participantes relataram ter de 6-7 h de sono, havendo similaridade com um estudo que encontrou uma variação de 6 h e 55 min e 7 h e 25 min,⁽¹⁸⁾ assim como com a média de 6,48 h relatada por estudantes da *Universidad Adventista del Plata*,⁽¹⁹⁾ mas diferente da média de 5,8 h de sono por noite dos estudantes da *Saudi Medical School*.⁽²⁰⁾

O frequente uso de medicamentos em 8,6% dos participantes foi identificado no presente estudo, mas está abaixo do verificado em um estudo com estudantes de medicina na Arábia Saudita, que identificou que 17% desses utilizavam fármacos para a indução do sono; esse fato indica a necessidade de programas de intervenção precoce voltados aos maus hábitos de estilo de vida.⁽²¹⁾

O índice de qualidade do sono > 5 foi observado em 87,1% da amostra, superando dados da literatura de 59,4%⁽⁵⁾ e 20,7%.⁽²²⁾ Nesse sentido, quando analisado o valor global médio do PSQI, encontrou-se o resultado entre 6 e 7 nos diferentes grupos, sendo menores do que os de outro estudo (8,1).⁽²³⁾

Em resumo, a qualidade do sono de estudantes de medicina de uma faculdade de medicina no interior do estado de São Paulo foi investigada, observando-se comprometimentos em determinados componentes do PSQI, o que sugere a continuidade dessa investigação em diferentes regiões do país e do mundo, a fim de se acompanhar o perfil desses estudantes e estimular a transposição desses dados para as práticas de promoção de saúde. Os resultados concordaram com os da literatura em relação à elevada frequência de aspectos alterados da qualidade do sono, que não é interpretada como problema ou distúrbio, o que pode ocasionar repercussões nocivas à saúde.

Sabendo-se que os resultados de maior expressão foram os componentes qualidade do sono e disfunção



*Referência muito boa

Figura 1. Resultados da estatística indutiva da componente qualidade subjetiva do sono e respectivos valores de p. Teste do qui-quadrado.

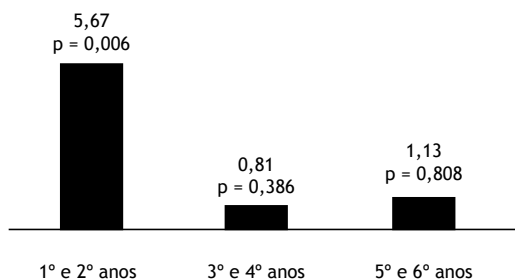


Figura 2. Resultados da estatística indutiva do componente disfunção durante o dia e respectivos valores de p. Teste do qui-quadrado.

Tabela 3. Índice de qualidade do sono em relação ao número de alunos (amostra global).

Índice de qualidade do sono	Alunos, n (%)	p
≤ 4	48 (12,9)	0,27
5-8	207 (55,6)	
9-16	117 (31,5)	

Teste do qui-quadrado.

Tabela 4. Valor de p* dos sete componentes e do valor global do *Pittsburgh Sleep Quality Index* comparando os grupos entre si.

Grupos	COMPONENTES							Valor global
	1º	2º	3º	4º	5º	6º	7º	
CB vs. CF	0,59	0,19	0,70	0,21	0,68	0,78	0,10	0,37
CB vs. CIC	0,40	0,90	0,53	0,65	0,19	0,37	0,05	0,10
CF vs. CIC	0,19	0,26	0,73	0,09	0,37	0,22	0,74	0,37

CB: ciclo básico; CF: ciclo de fisiologia; e CIC: ciclo de internato clínico. *Teste de Wilcoxon para os componentes e teste t de Student para o valor global.

durante o dia, uma limitação do presente estudo foi a não utilização de outros instrumentos, como, por exemplo, *Epworth Sleepiness Scale*, que poderia trazer detalhes sobre a disfunção diurna do sono. Além disso, poderiam ter sido utilizados protocolos específicos sobre os hábitos de sono para uma melhor comparação entre os comportamentos dos estudantes nas diferentes fases do curso, tendo em vista que o grupo CB apresentou maiores problemas em relação à qualidade subjetiva do sono e à disfunção durante o dia.

Fazem-se necessárias medidas de promoção de saúde entre a população de estudantes do ensino superior,

com propostas de modificação dos comportamentos de saúde adotados especificamente relacionados a uma boa higiene de sono. Propostas desse perfil são encontradas na literatura para a população de um modo geral,^(24,25) mas também são aplicáveis e imprescindíveis para o perfil dessa população estudada.

Conclui-se, dessa forma, que a percepção da má qualidade do sono mostrou-se elevada para todos os anos do curso de graduação de medicina. Em relação à comparação das fases do curso, os alunos dos anos iniciais (grupo CB) relataram pior qualidade do sono e maior disfunção diurna.

REFERÊNCIAS

- Benavente SB, Silva RM, Higashi AB, Guido Lde A, Costa AL. Influence of stress factors and socio-demographic characteristics on the sleep quality of nursing students [Article in Portuguese]. *Rev Esc Enferm USP*. 2014;48 (3):514-20. <https://doi.org/10.1590/S0080-623420140000300018>
- Mesquita G, Reimão R. Quality of sleep among university students: effects of nighttime computer and television use. *Arq Neuropsiquiatr*. 2010;68(5):720-5. <https://doi.org/10.1590/S0004-282X2010000500009>
- Araújo MF, Feritas RW, Lima AC, Pereira DC, Zanetti ML, Damasceno MM. Health indicators associated with poor sleep quality among university students [Article in Portuguese]. *Rev Esc Enferm USP*. 2014;48(6):1085-92. <https://doi.org/10.1590/S0080-623420140000700017>
- Lemma S, Berhane Y, Worku A, Gelaye B, Williams MA. Good quality sleep is associated with better academic performance among university students in Ethiopia. *Sleep Breath*. 2014;18(2):257-63. <https://doi.org/10.1007/s11325-013-0874-8>
- Preišegolavičiūtė E, Leskauskas D, Adomaitienė V. Associations of quality of sleep with lifestyle factors and profile of studies among Lithuanian students. *Medicina (Kaunas)*. 2010;46(7):482-9.
- Pagnin D, de Queiroz V, Carvalho YT, Dutra AS, Amaral MB, Queiroz TT. The relation between burnout and sleep disorders in medical students. *Acad Psychiatry*. 2014;38(4):438-44. <https://doi.org/10.1007/s40596-014-0093-z>
- Ribeiro CR, Oliveira SM, Silva YM. The impact of sleep quality in medical education [Article in Portuguese]. *Rev Soc Bras Clin Med*. 2014;12(1):8-14.
- Del Pielago Meño AF, Failoc Rojas VE, Plasencia Dueñas EA, Díaz Vélez C. Calidad de sueño y estilo de aprendizaje en estudiantes de Medicina Humana de la Universidad Nacional Pedro Ruiz Gallo. *Act Méd Per*. 2013;30(4):63-8.
- Cardoso HC, Bueno FC, Mata JC, Alves AP, Jochims I, Vaz Filho IH, et al. Assessing quality of sleep in medical students [Article in Portuguese]. *Rev Bras Educ Med*. 2009;33(3):349-55. <https://doi.org/10.1590/S0100-55022009000300005>
- Buyssse DJ, Reynolds CF 3rd, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res*. 1989;28(2):193-213. [https://doi.org/10.1016/0165-1781\(89\)90047-4](https://doi.org/10.1016/0165-1781(89)90047-4)
- Bertolazi AN, Fagundes SC, Hoff LS, Dartora EG, Miozzo IC, de Barba ME, et al. Validation of the Brazilian Portuguese version of the Pittsburgh Sleep Quality Index. *Sleep Med*. 2011;12(1):70-5. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2010.04.020>
- Rique GL, Fernandes Filho GM, Ferreira AD, de Sousa-Muñoz RL. Relationship between chronotype and quality of sleep in medical students at the Federal University of Paraíba, Brazil. *Sleep Sci*. 2014;7(2):96-102. <https://doi.org/10.1016/j.slsci.2014.09.004>
- Cheng SH, Shih CC, Lee IH, Hou YW, Chen KC, Chen KT, et al. A study on the sleep quality of incoming university students. *Psychiatry Res*. 2012;197(3):270-4. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2011.08.011>
- Mirghani HO, Mohammed OS, Almutadha YM, Ahmed MS. Good sleep quality is associated with better academic performance among Sudanese medical students. *BMC Res Notes*. 2015;8:706. <https://doi.org/10.1186/s13104-015-1712-9>
- Mota MC, De-Souza DA, Mello MT, Tufik S, Crispim CA. Lifestyle and medical education: impact on the nutritional profile [Article in Portuguese]. *Rev Bras Educ Med*. 2012;36(3):358-68. <https://doi.org/10.1590/S0100-55022012000500010>
- Azad MC, Fraser K, Rumana N, Abdullah AF, Shahana N, Hanly PJ, et al. Sleep disturbances among medical students: a global perspective. *J Clin Sleep Med*. 2015;11(1):69-74. <https://doi.org/10.5664/jcsm.4370>
- Pérez-Olmos I, Ibáñez-Pinilla M. Night shifts, sleep deprivation, and attention performance in medical students. *Int J Med Educ*. 2014;5:56-62. <https://doi.org/10.5116/ijme.531a.f2c9>
- Lima PF, Medeiros AL, Araújo JF. Sleep-wake pattern of medical students: early versus late class starting time. *Braz J Med Biol Res*. 2002;35(11):1373-7. <https://doi.org/10.1590/S0100-879X2002001100016>
- Fontana SA, Raimondi W, Rizzo ML. Quality of sleep and selective attention in university students: descriptive cross-sectional study [Article in Spanish]. *Medwave*. 2014;14(8):e6015. <https://doi.org/10.5867/medwave.2014.08.6015>
- Alsaggaf MA, Wali SO, Merdad RA, Merdad LA. Sleep quantity, quality, and insomnia symptoms of medical students during clinical years. Relationship with stress and academic performance. *Saudi Med J*. 2016;37(2):173-82. <https://doi.org/10.15537/smj.2016.2.14288>
- Al-Sayed AA, Al-Rashoudi AH, Al-Eisa AA, Addar AM, Al-Hargan AH, Al-Jerian AA, et al. Sedative Drug Use among King Saud University Medical Students: A Cross-Sectional Sampling Study. *Depress Res Treat*. 2014;2014:378738. <https://doi.org/10.1155/2014/378738>
- Machado-Duque ME, Echeverri Chabur JE, Machado-Alba JE. Excessive Daytime Sleepiness, Poor Quality Sleep, and Low Academic Performance in Medical Students [Article in Spanish]. *Rev Colomb Psiquiatr*. 2015;44(3):137-42. <https://doi.org/10.1016/j.rcp.2015.04.002>
- Waqas A, Khan S, Sharif W, Khalid U, Ali A. Association of academic stress with sleeping difficulties in medical students of a Pakistani medical school: a cross sectional survey. *Peer J*. 2015;3:e840. <https://doi.org/10.7717/peerj.840>
- Corrêa Cde C, Blasas WQ, Berretin-Felix G. Health promotion in obstructive sleep apnea syndrome. *Int Arch Otorhinolaryngol*. 2015;19(2):166-70. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1390327>
- Corrêa CC, Berretin-Felix G, Blasas WQ. Educational program applied to obstructive sleep apnea. *Commun Disord Deaf Stud Hearing Aids*. 2016;4(2):1-6.



Recomendações para o tratamento farmacológico da DPOC: perguntas e respostas

Frederico Leon Arrabal Fernandes¹, Alberto Cukier¹, Aquiles Assunção Camelier^{2,3}, Carlos Cezar Fritscher⁴, Cláudia Henrique da Costa⁵, Eanes Delgado Barros Pereira⁶, Irma Godoy⁷, José Eduardo Delfini Cançado⁸, José Gustavo Romaldini⁸, Jose Miguel Chatkin⁴, José Roberto Jardim⁹, Marcelo Fouad Rabahi¹⁰, Maria Cecília Nieves Maiorano de Nucci¹¹, Maria da Penha Uchoa Sales¹², Maria Vera Cruz de Oliveira Castellano¹³, Miguel Abidon Aidé¹⁴, Paulo José Zimmermann Teixeira^{15,16}, Renato Maciel¹⁷, Ricardo de Amorim Corrêa¹⁸, Roberto Stirbulov⁸, Rodrigo Abensur Athanasio¹, Rodrigo Russo¹⁹, Suzana Tanni Minamoto⁷, Fernando Luiz Cavalcanti Lundgren²⁰

1. Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração – InCor – Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
2. Universidade do Estado da Bahia – UNEB – Salvador (BA) Brasil.
3. Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Salvador (BA) Brasil.
4. Faculdade de Medicina, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul – PUCRS – Porto Alegre (RS) Brasil.
5. Universidade Estadual do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
6. Universidade Federal do Ceará, Fortaleza (CE) Brasil.
7. Departamento de Medicina Interna, Área de Pneumologia, Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista – UNESP – Botucatu (SP) Brasil.
8. Faculdade de Ciências Médicas, Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
9. Faculdade de Medicina, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
10. Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Goiás, Goiânia (GO) Brasil.
11. AC Camargo Cancer Center, São Paulo (SP) Brasil.
12. Hospital de Messejana Dr Carlos Alberto Studart Gomes, Fortaleza (CE) Brasil.
13. Serviço de Pneumologia, Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
14. Faculdade de Medicina, Universidade Federal Fluminense, Niterói (RJ) Brasil.
15. Departamento de Clínica Médica, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.
16. Universidade FEEVALE, Campus II, Novo Hamburgo (RS) Brasil.
17. Disciplina de Pneumologia, Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais, Belo Horizonte (MG) Brasil.
18. Faculdade de Medicina, Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte (MG) Brasil.
19. Departamento de Medicina, Universidade Federal de São João Del Rei – UFSJ – São João Del Rei (MG) Brasil.
20. Hospital Otavio de Freitas, Recife (PE), Brasil.

Recebido: 8 maio 2017.

Aprovado: 4 Julho 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.

RESUMO

O tratamento da DPOC vem se tornando cada vez mais eficaz. Medidas que envolvem desde mudanças comportamentais, redução de exposições a fatores de risco, educação sobre a doença e seu curso, reabilitação, oxigenoterapia, manejo de comorbidades, tratamentos cirúrgicos e farmacológicos até os cuidados de fim de vida permitem ao profissional oferecer uma terapêutica personalizada e efetiva. O tratamento farmacológico da DPOC constitui um dos principais pilares desse manejo, e muitos avanços têm sido atingidos na área nos últimos anos. Com a maior disponibilidade de medicações e combinações terapêuticas fica cada vez mais desafiador conhecer as indicações, limitações, potenciais riscos e benefícios de cada tratamento. Com o intuito de avaliar criticamente a evidência recente e sistematizar as principais dúvidas referentes ao tratamento farmacológico da DPOC, foram reunidos 24 especialistas de todo o Brasil para elaborar a presente recomendação. Foi elaborado um guia visual para a classificação e tratamento adaptados à nossa realidade. Dez perguntas foram selecionadas pela relevância na prática clínica. Abordam a classificação, definições, tratamento e evidências disponíveis para cada medicação ou combinação. Cada pergunta foi respondida por dois especialistas e depois consolidadas em duas **fases**: revisão e consenso entre todos os participantes. As questões respondidas são dúvidas práticas e ajudam a selecionar qual o melhor tratamento, entre as muitas opções, para cada paciente com suas particularidades.

Descritores: Doença pulmonar obstrutiva crônica/tratamento farmacológico; Doença pulmonar obstrutiva crônica/prevenção & controle; Doença pulmonar obstrutiva crônica/terapia.

INTRODUÇÃO

O tratamento da DPOC vem se tornando cada vez mais eficaz. Medidas que envolvem desde mudanças comportamentais, redução de exposições a fatores de risco, educação sobre a doença e seu curso, reabilitação, oxigenoterapia, manejo de comorbidades, tratamentos cirúrgicos e farmacológicos até os cuidados de fim de vida permitem ao profissional oferecer uma terapêutica personalizada e efetiva. No entanto, conhecer com precisão as indicações, as limitações e os potenciais riscos e benefícios de cada tratamento se torna um desafio. Esse desafio é ainda mais intenso quando temos que adaptar as evidências da literatura às particularidades de nosso país com os frequentes desafios encontrados na prática clínica tanto pública quanto privada.

O tratamento farmacológico da DPOC constitui um dos principais pilares desse manejo, e muitos avanços têm sido atingidos na área nos últimos anos.⁽¹⁾ Em 2011, foi publicada no JBP uma revisão sistemática sobre os avanços no tratamento farmacológico da DPOC. É impressionante o quanto evoluíram o conhecimento e

Endereço para correspondência: Frederico Leon Arrabal Fernandes. Avenida Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44, Secretaria da Pneumologia, CEP 05403-900, São Paulo, SP, Brasil.

Tel./Fax: 55 11 2661-5034. E-mail: fredlaf@gmail.com

Apoio financeiro: Nenhum.

os recursos disponíveis para tratar a DPOC nesse intervalo de tempo.⁽²⁾

A individualização do tratamento é fundamental, devendo ser baseada na disponibilidade das medicações existentes, gravidade da doença, preferências do paciente, interações medicamentosas e comorbidades. A meta deve ser, sempre, atingir de maneira eficiente os objetivos do controle da doença. Com o intuito de avaliar criticamente as evidências recentes e sistematizar as principais dúvidas referentes ao tratamento farmacológico da DPOC, foram reunidos especialistas de todo o Brasil para elaborar a presente recomendação.

É sempre importante ressaltar que o tratamento farmacológico da DPOC deve ser complementado por medidas como a cessação do tabagismo, incentivo à atividade física, reabilitação pulmonar e vacinação para prevenção de infecções virais e pneumonia, assim como medidas para a doença avançada, como oxigenoterapia, tratamento cirúrgico, endoscópico e transplante pulmonar.⁽³⁾ Essas medidas de tratamento devem sempre ser consideradas e, quando indicadas, postas em prática em conjunto com a medicação apropriada.⁽⁴⁾

O Quadro 1 mostra as principais medicações disponíveis para o tratamento da DPOC, e o Quadro 2

Quadro 1. Principais medicamentos para o tratamento da DPOC.*

Medicação	Dose, µg (exceto onde indicado)	Duração da ação, h
β ₂ -agonista de curta duração		
Fenoterol	MDI 100 e 200	4 a 6
Salbutamol	MDI 100, 120, 200	4 a 6, 12
β ₂ -agonista de longa duração		
Formoterol	DPI 12	12
Salmeterol	MDI 25 e DPI 50	12
Indacaterol	DPI 150 e 300	24
Olodaterol	SMI 2,5	24
Anticolinérgico de curta duração		
Ipratrópio (brometo)	MDI 20 e 40	6 a 8
Anticolinérgico de longa duração		
Glicopirrônio (brometo)	DPI 50	12 a 24
Tiotrópio	SMI 2,5	24
Umeclidínio (brometo)	DPI 62,5	24
β ₂ -agonista com anticolinérgico de curta duração		
Fenoterol/ipratrópio	MDI 50/20	6 a 8
Salbutamol/ipratrópio	MDI 120/20	6 a 8
β ₂ -agonista com anticolinérgico de longa duração		
Formoterol/aclidínio	DPI 12/400	12
Formoterol/glicopirrônio	MDI 9,6/14,4	12
Indacaterol/glicopirrônio	DPI 110/50	12 a 24
Vilanterol/umeclidínio	DPI 25/62,5	24
Olodaterol/tiotrópio	SMI 2,5/2,5	24
β ₂ -agonista de longa duração com corticoide inalatório		
Formoterol/beclometasona	MDI e DPI 6/100	12
Formoterol/budesonida	DPI 6/200, 12/400 e 12/200 MDI 6/200	12
Formoterol/mometasona	MDI 5/50, 5/100 e 5/200	12
Salmeterol/fluticasona	DPI 5/100, 50/250 e 50/500 MDI 25/50, 25/125 e 25/250	12
Vilanterol/fluticasona	DPI 25/100	24
Inibidor da fosfodiesterase 4		
Roflumilaste	Comprimido, 500 mg	24
Macrolídeo		
Azitromicina	Comprimido ou cápsula, 250 e 500 mg	24
Mucolítico		
N-acetilcisteína	Pó, 200 e 600 mg; xarope, 30 mg/ml; e comprimido, 600 mg	8 a 12

MDI: *metered dose inhaler* (inalador pressurizado); DPI: *dry powder inhaler* (inalador de pó); e SMI: *soft mist inhaler* (inalador formador de névoa). *Em negrito, formulações disponíveis atualmente no Brasil. As outras se encontram, no momento da publicação, em aprovação pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária Brasileira ou em fase de lançamento pela indústria.

serve como um guia para a classificação e tratamento adaptados à nossa realidade. As 10 questões respondidas na presente recomendação são dúvidas práticas e ajudam a selecionar qual o melhor tratamento, entre as muitas opções, para cada paciente com DPOC.

1. COMO DEVE SER CLASSIFICADA A GRAVIDADE DA DPOC?

Os primeiros consensos internacionais sobre a DPOC utilizavam o grau de comprometimento do VEF₁ para determinar a gravidade da doença. As diretrizes atuais, no entanto, incorporaram a avaliação de sintomas e exacerbações da DPOC (E-DPOC) à espirometria para a classificação de gravidade, reconhecendo que apenas medidas espirométricas são insuficientes. De fato, a intensidade da dispneia e o comprometimento do estado de saúde têm uma baixa correlação com o VEF₁.⁽⁵⁾

A classificação da gravidade da DPOC tem por objetivo estabelecer o grau da obstrução do fluxo aéreo, determinar a intensidade dos sintomas (especificamente o grau da dispneia) e avaliar o risco de E-DPOC.

Dispneia

A dispneia é a principal responsável pela incapacidade na DPOC. Pacientes com o mesmo grau de obstrução ao fluxo aéreo podem ter diferentes graus de dispneia.⁽⁶⁾ Embora seja bastante simples, a escala de dispneia modificada do *Medical Research Council* (mMRC) é de fácil aplicação, reproduz a magnitude do impacto do sintoma e é preditora da sobrevivência em 5 anos.⁽⁷⁾ O Quadro 3 mostra a escala adaptada para a língua portuguesa. É importante questionar o paciente com DPOC qual o período do dia que ele mais frequentemente apresenta dispneia para que se possa adaptar sua vida diária a seu grau de dispneia. Eventualmente uma medicação de ação mais rápida poderá trazer

mais benefícios ao paciente que sente dispneia pela manhã mais frequentemente.⁽⁸⁾

Questionário de estado de saúde na DPOC

A dispneia não é o único sintoma da DPOC. A doença impacta o estado de saúde por diversos motivos não quantificados na análise isolada da dispneia. Questionários de qualidade de vida são bastante importantes para a avaliação da eficácia de tratamentos, mas pouco práticos para seu uso no dia a dia.

Para preencher a necessidade de um instrumento de fácil aplicação que avaliasse o estado de saúde de forma multidimensional e que tivesse impacto na avaliação e seguimento da DPOC, diversos questionários foram elaborados, sendo o *COPD Assessment Test* (CAT) o mais utilizado. O Quadro 4 mostra as perguntas e pontuação do escore CAT traduzido e validado para língua portuguesa.⁽⁹⁾ Existe uma boa correlação do CAT com questionários de qualidade de vida, VEF₁ e percepção de dispneia medida pela escala mMRC. Além da boa correlação, o CAT mostra informações complementares, como tosse, expectoração, sono, disposição, entre outras não contempladas na avaliação tradicional.⁽¹⁰⁻¹²⁾

Para a classificação proposta (Quadro 2), o escore de 10 pontos do CAT (Quadro 4) separa os pacientes com DPOC entre pouco e muito sintomáticos e deve ser usado em conjunto com a escala mMRC (Quadro 3) e a função pulmonar para definir a gravidade da doença.

VEF₁

O VEF₁ é a medida mais simples do grau de obstrução das vias aéreas na DPOC. A redução do VEF₁ associa-se com o aumento da mortalidade em DPOC, além do seu papel na identificação da doença e classificação da gravidade. Também se associa à qualidade de vida nesses pacientes.⁽¹³⁻¹⁵⁾ Embora o VEF₁ não reflita todos os domínios da gravidade da doença, a sua utilização,

Quadro 2. Classificação e tratamento farmacológico da DPOC.

Não exacerbador		Terapia dupla broncodilatadora (LABA + LAMA)		
	Monoterapia broncodilatadora (LABA ou LAMA)			
Gravidade	Leve	Moderada	Grave	Muito grave
Dispneia (Escala mMRC)	0- 1	2	3	4
Sintomas (CAT)	<10	≥10		
Obstrução (VEF ₁ % Pós-BD)	≥ 80	< 80 ≥ 50	< 50 ≥ 30	< 30
Exacerbações Frequentes (último ano)	Terapia dupla (LABA + LAMA) [#] Terapia Combinada (LABA + CI) Monoterapia (LAMA)			
≥ 2 exacerbações ou ≥ 1 hospitalização				Terapia tripla* Associar Roflumilaste [¶] * Considerar macrolídeo* ou NAC*
# Primeira linha de tratamento * Caso persistir exacerbando após o tratamento de primeira linha [¶] Indicado em pacientes com DPOC e bronquite crônica				

LABA: β₂-agonista de longa duração; LAMA: anticolinérgico de longa duração; mMRC: escala de dispneia do *Medical Research Council* modificada; CAT: Teste de Avaliação da DPOC; VEF₁%: VEF₁ em % do predito; BD: broncodilatador; CI: corticoide inalatório; e NAC: N-acetilcisteína.

Quadro 3. Escala de dispneia do *Medical Research Council* modificada, adaptada para a língua portuguesa.

Escore	Sintomas
0	Tenho falta de ar ao realizar exercício intenso.
1	Tenho falta de ar quando apresso o meu passo, ou subo escadas ou ladeira.
2	Preciso parar algumas vezes quando ando no meu passo, ou ando mais devagar que outras pessoas de minha idade.
3	Preciso parar muitas vezes devido à falta de ar quando ando perto de 100 metros, ou poucos minutos de caminhada no plano.
4	Sinto tanta falta de ar que não saio de casa, ou preciso de ajuda para me vestir ou tomar banho sozinho.

associada à avaliação da intensidade da dispneia pela mMRC, é simples e aplicável na atenção prestada por médicos generalistas e especialistas.⁽¹⁶⁻¹⁹⁾

A proposta da SBPT de classificação da gravidade da DPOC utiliza os valores de VEF₁ pós-broncodilatador expressos em porcentagem do predito e a escala de dispneia do mMRC (Quadro 3) ou o escore CAT (Quadro 4). Deve ser utilizado o critério de pior resultado. A DPOC deve ser classificada em leve, moderada, grave ou muito grave, e o tratamento deve ser recomendado para cada classe de gravidade (Quadro 2).

2. O QUE É UM DPOC EXACERBADOR? EXISTEM DIFERENÇAS NO PROGNÓSTICO E NO TRATAMENTO?

Existem, na literatura, várias definições de E-DPOC. Há cerca de 30 anos, Anthonisen et al.⁽²⁰⁾ definiram como E-DPOC a presença de pelo menos duas das seguintes alterações: aumento da dispneia, aumento da expectoração e aumento da purulência do escarro. Esses critérios ainda são utilizados. A E-DPOC é um evento no curso natural da doença, caracterizada por sustentada piora dos sintomas respiratórios habituais do paciente além das variações normais do dia a dia e que resulta na necessidade de alterar a medicação regular do paciente.⁽²¹⁾

As E-DPOC podem ser causadas por vários fatores, mas a maioria está associada a infecções virais ou bacterianas. Mais de 40% das exacerbações estão relacionadas aos vírus respiratórios, embora agentes não infecciosos irritantes das vias aéreas, como a poluição do ar, também possam ser desencadeantes.⁽²²⁾

As E-DPOC aumentam o processo inflamatório, aceleram a progressão da doença, pioram a qualidade de vida e aumentam o risco de E-DPOC recorrentes e de hospitalizações que podem ocasionar a morte dos pacientes. As E-DPOC também são associadas ao maior risco de eventos cardiovasculares, principalmente infarto agudo do miocárdio.^(22,23)

A mortalidade intra-hospitalar durante a E-DPOC varia entre 3,6% e 11%; o risco de hospitalização pode aumentar de 23% a 43% durante o ano seguinte à hospitalização; em pacientes internados em UTI, a mortalidade hospitalar é de 24%, podendo chegar a 42% no decorrer de 1 ano; e a fatalidade calculada (excesso de mortalidade em comparação com DPOC estável) é de 15,6%, o que realça a importância das medidas de prevenção e tratamento das E-DPOC.^(17,24)

São fatores de risco para E-DPOC frequentes idade avançada, função pulmonar muito comprometida, tosse com expectoração, comorbidades, doença do refluxo gastroesofágico e, principalmente, antecedentes de E-DPOC.⁽²⁵⁾

Em um estudo⁽²⁶⁾ que acompanhou por 3 anos 2.138 pacientes com DPOC em uso de medicação, mostrou-se que o principal preditor de uma nova E-DPOC foi o relato de E-DPOC no ano anterior (OR = 4,30; IC95%: 3,58-5,17) e que o fenótipo exacerbador geralmente se mantinha nos anos seguintes de observação. Os exacerbadores formam um grupo distinto de pacientes que independe da gravidade da doença. Naquele mesmo estudo, entre pacientes com DPOC moderada pela classificação espirométrica (VEF₁ entre 50% e 80%), havia 22% de exacerbadores.⁽²⁶⁾

Baseado em estudos de morbidade e prognóstico, foi definido como exacerbador frequente o portador de DPOC que apresenta duas ou mais E-DPOC no período de 1 ano, cada uma separada por pelo menos 4 semanas após o fim do tratamento da E-DPOC anterior ou por 6 semanas, a partir do início do evento, em casos que não tenham sido tratados.⁽⁴⁾ O paciente que apresentou uma E-DPOC com necessidade de internação nos últimos 12 meses também deve ser tratado como exacerbador.

A relação das E-DPOC com a piora do prognóstico observada em diversos estudos faz com que o exacerbador seja merecedor de atenção especial quanto ao tratamento farmacológico de manutenção da doença.^(24,27-30) Um dos objetivos da presente recomendação foi separar o tratamento farmacológico dos exacerbadores daqueles não exacerbadores. Ambos dependem da avaliação da função pulmonar para definir as medicações mais apropriadas (Quadro 2).

3. QUAIS SÃO OS OBJETIVOS DO TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA DPOC?

Os objetivos do tratamento da DPOC são redução de sintomas, que inclui alívio da dispneia e tosse; melhora do estado de saúde e da tolerância ao exercício; redução de riscos, que engloba mitigar a progressão da doença; prevenção e tratamento das E-DPOC; e redução da mortalidade.

A escolha do tratamento mais apropriado deve levar em consideração a intensidade dos sintomas, a presença de E-DPOC, os efeitos adversos, as comorbidades, as alterações cognitivas, a adaptação com o dispositivo,

Quadro 4. Versão em português do Teste de Avaliação da DPOC.

O seu nome:

Data de hoje:


COPD Assessment Test

Como está a sua DPOC (Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica)? Faça o Teste de Avaliação da DPOC (COPD Assessment Test™–CAT)

Esse questionário irá ajudá-lo e ao seu profissional da saúde a medir o impacto que a DPOC (Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica) causa no seu bem estar e o no seu dia a dia. As suas respostas e a pontuação do teste podem ser utilizadas por você e pelo seu profissional da saúde para ajudar a melhorar o controle da sua DPOC e a obter o máximo benefício do tratamento.

Para cada um dos itens a seguir, assinala com um (X) o quadrado que melhor o descrever presentemente. Certifique-se de selecionar apenas uma resposta para cada pergunta.

Por exemplo: Estou muito feliz ☐ ☒ ☐ ☐ ☐ ☐ Estou muito triste

				PONTUAÇÃO
Nunca tenho tosse	☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5	Tenho tosse o tempo todo		
Não tenho nenhum catarro (secreção) no peito	☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5	O meu peito está cheio de catarro (secreção)		
Não sinto nenhuma pressão no peito	☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5	Sinto uma grande pressão no peito		
Não sinto falta de ar quando subo uma ladeira ou um andar de escada	☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5	Sinto bastante falta de ar quando subo uma ladeira ou um andar de escada		
Não sinto nenhuma limitação nas minhas atividades em casa	☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5	Sinto-me muito limitado nas minhas atividades em casa		
Sinto-me confiante para sair de casa, apesar da minha doença pulmonar	☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5	Não me sinto nada confiante para sair de casa, por causa da minha doença pulmonar		
Durmo profundamente	☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5	Não durmo profundamente devido à minha doença pulmonar		
Tenho muita energia (disposição)	☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5	Não tenho nenhuma energia (disposição)		
				PONTUAÇÃO TOTAL

O teste de Avaliação da DPOC (COPD Assessment Test) e o logotipo CAT é uma marca comercial de grupo de empresas GlaxoSmithKline.
©2009 GlaxoSmithKline. Todos os direitos reservados.

a disponibilidade das medicações e seu custo. Assim, o tratamento farmacológico deve ser individualizado, existindo opções de medicações que se ajustam a cada perfil de paciente. No entanto, algumas considerações gerais devem ser feitas para se evitar o uso inadequado ou excessivo de medicações.⁽⁴⁾

Em pacientes com baixo risco de E-DPOC e pouco sintomáticos, a primeira consideração a ser feita é a necessidade de tratamento de manutenção. A evidência em relação a esse perfil específico será discutida posteriormente. Caso decidido introduzir um tratamento sintomático, pode-se iniciar apenas o uso de um broncodilatador inalatório de longa duração, não havendo preferência de classe na escolha. Tanto

os *long-acting β_2 agonists* (LABA, β_2 -agonistas de longa duração) quanto os *long-acting antimuscarinic agents* (LAMA, antimuscarínicos de longa ação) são opções. Os broncodilatadores de longa duração são mais eficazes do que os de curta duração e devem ser priorizados no tratamento dos pacientes com sintomas persistentes. Se os sintomas permanecerem apesar do tratamento inicial, deve ser prescrita a associação de LABA + LAMA.^(31,32)

Em pacientes com dispneia mais intensa, mas baixo risco de E-DPOC, a dupla broncodilatação com LABA + LAMA é indicada, sempre levando em consideração a disponibilidade, os efeitos colaterais e a resposta individual. Corticosteroides inalatórios (CI) são

raramente indicados para pacientes com baixo risco de E-DPOC, devendo ser associados ao tratamento quando existe a associação de DPOC e asma.⁽³³⁾

Exacerbadores pouco sintomáticos e sem limitação funcional grave ($VEF_1 > 50\%$) podem ser tratados, inicialmente, com apenas um broncodilatador de longa duração. Nesse caso, os LAMA são superiores aos LABA na prevenção de E-DPOC.⁽³⁴⁾

Para os exacerbadores mais sintomáticos ou com limitação funcional mais grave, há a possibilidade de se iniciar o tratamento com a associação LABA + LAMA ou, caso o paciente já esteja em uso dessa combinação, acrescentar um CI, determinando a terapia tripla.

Um CI deve ser indicado para pacientes selecionados e sempre em associação com LABA. A associação LABA + CI é indicada em pacientes com fenótipos específicos, como aqueles com asma associada à DPOC ou com eosinofilia sérica ou no escarro. As indicações de LABA + CI serão discutidas posteriormente.

Ainda não existem estudos para determinar se a terapia tripla é superior à terapia LABA + LAMA na prevenção das E-DPOC. Como mencionado, pacientes com asma associada à DPOC devem ser sempre tratados com CI, independentemente do número de E-DPOC.⁽³³⁾ Para pacientes que persistem exacerbando apesar da terapia tripla, existem opções de segunda e terceira linha para a prevenção de E-DPOC que serão discutidas posteriormente.

4. QUAL DEVE SER O TRATAMENTO FARMACOLÓGICO PARA A DPOC LEVE ($VEF_1 > 80\%$ DO PREDITO E ESCORE DA ESCALA MMRC DE 0-1)?

Pacientes com DPOC leve apresentam alterações estruturais das vias aéreas e do parênquima pulmonar, assim como alterações fisiológicas diversas. Entretanto, não há evidências da importância clínica dessas alterações nos pacientes assintomáticos. Em um estudo,⁽³⁵⁾ no qual foram acompanhados 519 indivíduos com relação $VEF_1/CVF < 0,70$ e $VEF_1 > 80\%$ dos valores previstos, 56,8% desses pacientes não apresentavam sintomas respiratórios. A análise multivariada ajustada mostrou que não havia diferenças entre os pacientes assintomáticos em relação à categoria de referência (assintomáticos com prova de função pulmonar normal) no que se refere ao uso de recursos de saúde e à qualidade de vida.⁽³⁵⁾ A presença de sintomas foi um dos melhores preditores da utilização de recursos de saúde naqueles com obstrução leve.⁽³⁵⁻³⁸⁾ Nesse grupo, a utilização de budesonida durante 3 anos não teve influência na taxa de declínio do VEF_1 ou na repercussão sobre os sintomas respiratórios, incluindo E-DPOC.⁽³⁵⁻³⁸⁾

Foi demonstrado que a hiperinsuflação dinâmica ocorre mesmo em pacientes com doença leve a moderada. O uso do tiotrópio melhorou a hiperinsuflação dinâmica em pacientes com doença moderada, mas não na doença leve. Também demonstraram que o uso do tiotrópio por 6 semanas melhorou modestamente a capacidade inspiratória nesses pacientes mas não

teve efeito sobre a tolerância ao exercício.⁽³⁹⁾ Em outro estudo, houve melhora da limitação ao fluxo aéreo.⁽⁴⁰⁾

A *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* recomenda o uso de broncodilatador de curta ou longa duração para aliviar a dispneia,⁽⁴⁾ o que não se aplica aos pacientes com DPOC leve e escore da escala mMRC de 0-1 (Quadro 3).⁽⁹⁾ Não há evidências de benefício da farmacoterapia para outros desfechos.^(5,10) Em resumo, embora a terapia farmacológica tenha efeitos em algumas alterações fisiológicas, até o momento não há estudos que permitam recomendar essa forma de terapia em pacientes com DPOC leve e assintomáticos. Caso os sintomas sejam considerados relevantes, broncodilatadores de curta ou longa duração podem ser utilizados na dependência da preferência do paciente e poderão ser mantidos dependendo da melhora dos sintomas. Conforme os sintomas se tornem mais proeminentes e frequentes ou ocorram E-DPOC, a opção deve ser por um broncodilatador de longa duração.⁽⁴⁾

5. A ASSOCIAÇÃO LABA + LAMA PROPORCIONA MAIORES BENEFÍCIOS DO QUE A MONOTERAPIA COM LABA OU LAMA EM PACIENTES COM DPOC?

Os broncodilatadores são a pedra angular no tratamento da DPOC. A adição de um segundo broncodilatador de longa duração com um mecanismo de ação diferente aumenta os benefícios sobre diferentes desfechos, notadamente a dispneia e a frequência e gravidade das E-DPOC. A associação LABA + LAMA está indicada para pacientes com DPOC de moderada a muito grave, sintomáticos e nos exacerbadores.⁽⁴⁾

Um estudo nacional envolvendo pacientes que permaneciam sintomáticos com o uso de salmeterol mostrou que a adição de tiotrópio conseguiu, em 2 semanas, melhorar a função pulmonar, a dispneia durante a atividade física e a avaliação de atividade de vida diária.⁽⁴¹⁾

Exacerbações

Somente um estudo objetivou primariamente as E-DPOC em relação ao uso da associação LABA + LAMA contra a monoterapia, demonstrando que o uso de glicopirrônio + indacaterol diminuía a taxa anual de E-DPOC moderadas ou graves e a taxa de todas as E-DPOC, incluindo as leves, e aumentava o VEF_1 matinal pré-dose em relação aos uso de LAMA isoladamente.⁽⁴²⁾

A associação umeclidínio + vilanterol por 24 semanas não mostrou diferença no tempo para a primeira E-DPOC vs. seu uso individual ou de tiotrópio isoladamente. Esses estudos, no entanto, não foram delineados para avaliar as E-DPOC como desfecho primário.^(43,44) Tampouco a associação acilidínio + formoterol mostrou diferenças significativas na taxa de E-DPOC sobre os monocomponentes em estudos de 24 semanas de duração, os quais tampouco foram delineados para avaliar E-DPOC.^(45,46)

A associação tiotrópio e olodaterol ainda esta sendo estudada quanto à frequência de E-DPOC. Em um estudo recente, essa associação foi superior a de seus monocomponentes na melhora do VEF_1 , dispneia, hiperinsuflação e uso de medicação de resgate. A melhora, apesar de estatisticamente significativa, não foi superior a diferença mínima clinicamente importante (DMCI).⁽⁴⁷⁾

Dispneia

A dispneia é a queixa mais frequente dos pacientes com DPOC. A avaliação mais habitual é com o *Transition Dyspnea Index* (TDI, Índice Transicional de Dispneia), que considera a DMCI como 1 ponto no escore. A maioria dos estudos avalia a dispneia como um desfecho secundário. Um estudo de 6 semanas avaliou a evolução da dispneia como desfecho primário, comparando a associação glicopirrônio e indacaterol vs. placebo e tiotrópio isolado.⁽⁴⁸⁾ Um estudo de 26 semanas mostrou, como desfecho secundário, uma melhora significativa da dispneia com o uso de glicopirrônio + indacaterol vs. tiotrópio, mas não contra seus monocomponentes.⁽⁴⁹⁾ A associação umeclidínio + vilanterol, em estudo de 24 semanas e grau de dispneia como desfecho secundário, mostrou uma maior chance de se obter uma resposta na diminuição da dispneia pelo TDI do que o uso de vilanterol isolado, mas não contra o uso de umeclidínio isolado.⁽⁴³⁾ Em dois estudos randomizados e paralelos com mais de 3.000 pacientes no total, a maior proporção de pacientes alcançou a DMCI no TDI com o uso de aclidínio + formoterol do que com seus monocomponentes.⁽⁴⁵⁾

Dados de uma meta-análise sobre a eficácia e a segurança da combinação LABA + LAMA vs. o uso isolado de LABA e de LAMA no tratamento de pacientes com DPOC de moderada a grave, utilizando dados de 23 ensaios clínicos randomizados com pelo menos 12 semanas de duração, mostraram que os pacientes que fizeram uso da combinação LABA + LAMA alcançaram um melhor escore do TDI, comparados com aqueles que fizeram uso da monoterapia e que a associação LABA + LAMA foi mais efetiva na estratégia em reduzir o número de E-DPOC (moderada-grave) quando comparada com o uso de LABA, porém não em relação ao uso de LAMA.⁽⁵⁰⁾ As evidências indicam que, em termos de eficácia, a associação LABA + LAMA proporciona maiores benefícios do que a monoterapia LABA ou LAMA em pacientes com DPOC de moderada a muito grave que permanecem sintomáticos, devido à melhora dos escores do TDI. Seu efeito na prevenção de E-DPOC parece ser maior do que o de LABA isolado mas ainda não foi demonstrado, de forma contundente, ser maior que o de LAMA isolado.

6. QUAIS SÃO OS PACIENTES COM DPOC QUE TÊM MAIOR BENEFÍCIO DA ASSOCIAÇÃO LABA + CI?

Os CI alteram a transcrição gênica no núcleo celular, aumentando a produção de proteínas anti-inflamatórias

e a quantidade de receptores β_2 na superfície celular, o que explica sua ação sinérgica quando associados aos LABA. Por outro lado, já foram descritas em pacientes com DPOC resistência aos corticosteroides e limitada resposta aos mesmos.⁽⁵¹⁾

Os CI podem causar vários efeitos colaterais: candidíase, disfonia, hematomas superficiais secundários a traumas leves, osteopenia, catarata, glaucoma, diabetes mellitus, supressão adrenal, infecções por micobactérias (incluindo tuberculose) e pneumonias. As pneumonias têm sido tema de várias publicações e estão relacionadas ao uso prolongado de CI, doses elevadas, e corticosteroides mais potentes, assim como aos fumantes, presença de episódios anteriores de E-DPOC ou pneumonia, idade > 55 anos, índice de massa corpórea < 25 kg/m² e obstrução grave das vias aéreas.⁽⁵²⁾

O uso dos CI associados a LABA tem sido citado como opção terapêutica com o objetivo de reduzir o número de E-DPOC e de melhorar a qualidade de vida e a função pulmonar. Meta-análises confirmam que a associação LABA + CI, avaliada contra o uso isolado de LABA ou CI, é superior no que diz respeito à melhora da função pulmonar, embora possa ser questionada se a diferença média não tenha alcançado a DMCI atualmente admitida para esses desfechos. No que diz respeito à melhora da qualidade de vida, a associação LABA + CI parece ser superior ao uso isolado de seus componentes em pacientes com DPOC e VEF_1 < 50% do predito.⁽⁵³⁾

A dosagem de eosinófilos no sangue é apontada como um preditor de resposta aos CI em indivíduos com DPOC. Um estudo mostrou que os pacientes com DPOC e eosinófilos no sangue $\geq 2\%$ antes do tratamento apresentaram redução da frequência de E-DPOC maior que aqueles com eosinófilos < 2% quando ambos usavam a combinação LABA + CI.⁽⁵⁴⁾ A associação LABA + CI também está indicada quando há associação de asma com a DPOC.⁽⁵⁵⁾

Pacientes em uso de LABA + CI devem ser avaliados cuidadosamente caso se planeje a retirada do CI. O CI pode ser retirado em todos os pacientes não exacerbadores nos quais seu uso foi iniciado sem indicação. Existe uma possível associação de sua retirada com o aumento da taxa de E-DPOC ao ano, piora dos sintomas e piora da função pulmonar. Esse efeito é mais intenso em pacientes com eosinofilia periférica.⁽⁵⁶⁻⁵⁸⁾

Embora a DPOC seja uma doença inflamatória, o acúmulo de evidências sobre os efeitos colaterais causados pelos CI e dúvidas sobre sua ação nesse grupo de pacientes fazem com que a opção LABA + CI para pacientes com DPOC seja indicada quando essa está associada à asma, para pacientes exacerbadores sem resposta satisfatória com o uso de LABA + LAMA e para o fenótipo de DPOC exacerbador com eosinofilia periférica. Os valores de corte de eosinófilos para indicar o benefício do uso de CI ainda são controversos e precisam de confirmação em estudos futuros.

7. EM QUE CONDIÇÃO CLÍNICA DEVE SER UTILIZADA A COMBINAÇÃO LABA + CI ASSOCIADA A UM LAMA (TERAPIA TRIPLA)?

A associação de um LAMA com LABA + CI para o tratamento de doenças obstrutivas é chamada de terapia tripla. O tratamento da DPOC exige, de forma sistemática, julgamento clínico individualizado na busca terapêutica adequada. Apesar do uso rotineiro na prática clínica, importantes questões devem ser esclarecidas em relação a essa modalidade de tratamento (LABA + CI + LAMA).

Estudos em pacientes com DPOC grave ou muito grave que apresentavam mais de uma E-DPOC por ano mostram redução do número de hospitalizações e de E-DPOC com o uso desse regime terapêutico. A terapia tripla produziu melhora dos sintomas, da função pulmonar e dos escores de qualidade de vida quando comparada ao uso de LABA + CI ou de LAMA.^(6,59-63) Uma revisão sistemática comparou a terapia tripla em relação à combinação LABA + CI e tiotrópio isolado e mostrou melhora da função pulmonar e da qualidade de vida relacionada à saúde para o grupo tratado com a terapia tripla. Todavia, não foram observadas diferenças em relação ao número de E-DPOC, ocorrência de pneumonia, dispneia e eventos adversos graves. O perfil de segurança da terapia tripla foi semelhante a outras opções de tratamento disponíveis.^(64,65) Estudos observacionais têm demonstrado que existe preferência para a prescrição de terapia tripla em várias regiões do mundo, mesmo sem critérios claros para seu uso, como referido em diretrizes.⁽⁶⁶⁾

A heterogeneidade da DPOC permite identificar subgrupos de pacientes com características clínicas distintas nos quais a terapia tripla pode ser indicada. Baseado nos dados acima citados, recomendamos o uso da terapia tripla (LABA + CI + LAMA) em pacientes portadores de DPOC que persistam sintomáticos apesar da terapia com a associação LABA + LAMA, naqueles que apresentam E-DPOC (2 ou mais ao ano) apesar do tratamento broncodilatador máximo com LABA + LAMA e em pacientes com DPOC associada à asma que permaneçam sintomáticos apesar do uso de LABA + CI.⁽⁶⁷⁾

Análises *post hoc* de ensaios clínicos sugerem que o aumento do eosinófilo sérico pode ser um biomarcador para o risco futuro de E-DPOC em pacientes exacerbadores e preveem os benefícios da terapia com CI na prevenção de E-DPOC.^(54,58,68,69) A presença de eosinófilos acima de 300 células/ μ l em pacientes com DPOC moderada a grave, com história de E-DPOC e em uso de LABA + LAMA pode auxiliar na tomada de decisão para o início da terapia tripla.^(54,70) Entretanto, futuros ensaios clínicos prospectivos são necessários para validar o uso da contagem de eosinófilos séricos e determinar um ponto de corte para que essa possa ser útil na prática diária.^(71,72)

8. QUAL A INDICAÇÃO DE ASSOCIAR ROFLUMILASTE PARA A PREVENÇÃO DE E-DPOC?

O roflumilaste é um inibidor seletivo da fosfodiesterase-4 (PDE4) e age bloqueando a atividade dessa enzima, aumentando os níveis intracelulares de AMPc, com consequente redução na atividade inflamatória celular. Receptores da PDE4 são também expressos nas células da musculatura lisa das vias aéreas; porém, esse efeito direto de broncodilatação é pequeno.^(73,74)

O roflumilaste está indicado para o tratamento de pacientes com DPOC grave e muito grave ($VEF_1 < 50\%$ do previsto) e que persistem com E-DPOC, tosse e catarro mesmo em uso do tratamento inalatório máximo. A dose recomendada é 500 μ g/dia via oral, e a meia-vida longa do metabólito terminal N-óxido-roflumilaste permite que o medicamento seja administrado em uma dose única diária.⁽⁷⁵⁾

Uma avaliação *post hoc* dos estudos iniciais do roflumilaste envolvendo um conjunto de 2.686 pacientes evidenciou redução significativa das E-DPOC de 14,3% em pacientes com DPOC recebendo a dose de 500 μ g/dia quando comparado ao uso de placebo durante 52 semanas de avaliação. Os fatores associados com essa redução foram presença de bronquite crônica (26,2% de redução), tosse (20,9% de redução), expectoração (redução de 17,8%) e uso concomitante de CI (redução de 18,8%).⁽⁷⁶⁾

Em um estudo recente realizado em 380 centros em 17 países com 2.354 pacientes randomizados (1.178 usando roflumilaste e 1.176 usando placebo), mostrou-se que a taxa de E-DPOC moderada ou grave foi reduzida com o uso do roflumilaste em comparação com o do placebo (28,5%), mas essa diferença não atingiu significância. Em comparação com o grupo placebo, uma maior proporção de participantes no grupo do roflumilaste não apresentou E-DPOC graves durante as 52 semanas de tratamento (54,2% do roflumilaste vs. 48,5% do placebo). O tempo para o surgimento de E-DPOC grave foi de 319 e 286 dias nos grupos de roflumilaste e placebo, respectivamente, sem diferença significativa.⁽⁷⁷⁾

Uma meta-análise incluindo 14 estudos e envolvendo 12.654 pacientes com DPOC grave ou muito grave e com bronquite crônica mostrou que o uso do roflumilaste associado a CI, a LABA e a LAMA melhora significativamente o VEF_1 (média de 45,60 ml) e reduz a frequência de E-DPOC moderadas e graves quando comparado com o de placebo (OR = 0.77).⁽⁷⁸⁾ Em análise *post hoc* do mesmo estudo em pacientes com mais de três E-DPOC ao ano, a taxa de E-DPOC moderada ou grave foi reduzida em 39% no grupo que usou roflumilaste, com diferença significativa em relação ao grupo que recebeu placebo.⁽⁷⁹⁾

O roflumilaste é geralmente bem tolerado, com eventos adversos esperados para os inibidores de PDE4. Apresenta, no entanto, mais efeitos adversos que as medicações inalatórias usadas no tratamento da DPOC. Os efeitos adversos mais comuns, relatados

em dados de ensaios clínicos com 8.630 pacientes, são gastrointestinais (diarreia e náuseas), redução do apetite, insônia, depressão, cefaleia e perda de peso. Esses efeitos adversos são maiores no início do tratamento, são reversíveis e melhoram com o tempo (geralmente em 4 semanas).⁽⁷⁹⁾ Em outra análise de segurança combinada, que incluiu dados de 14 ensaios clínicos sobre o uso de roflumilaste com 12.054 pacientes, as taxas de eventos adversos nos grupos roflumilaste e placebo, respectivamente, foram de 67,2% e 62,8%, enquanto as de eventos adversos graves foram 13,5% vs. 14,2%.⁽⁷⁷⁾

As evidências desses estudos fornecem informações adicionais sobre o subgrupo de pacientes que provavelmente se beneficiará com a utilização adicional do roflumilaste. Esse está indicado para pacientes com DPOC grave e muito grave ($VEF_1 < 50\%$ do predito), com bronquite crônica (tosse e expectoração) e que persistem com E-DPOC frequentes apesar de já medicados com terapia inalatória adequada.

9. O USO PROFILÁTICO DE ANTIBIÓTICOS EM PACIENTES COM DPOC ESTÁVEL PREVINE AS E-DPOC?

As E-DPOC são deflagradas por infecções virais ou pelo surgimento de uma nova cepa bacteriana nas vias aéreas inferiores. Estudos sugerem que a presença de bactérias nas vias aéreas inferiores contribui para a inflamação crônica, resultando em progressão da doença. Assim, é possível que, em pacientes cronicamente infectados, a redução da carga bacteriana pelo uso prolongado de antibióticos reduza a frequência e a gravidade das E-DPOC. Os macrolídeos têm sido indicados pelos seus efeitos anti-inflamatórios e imunomoduladores. Além disso, alteram a síntese do biofilme e aumentam a fagocitose e a depuração bacteriana por macrófagos alveolares.⁽⁸⁰⁻⁸²⁾

Um estudo sobre o uso de eritromicina durante 12 meses levou a redução das E-DPOC e do risco de hospitalização.⁽⁸³⁾ Em um estudo subsequente, foi demonstrado que as E-DPOC tinham menor duração durante o uso contínuo de eritromicina.⁽⁸⁴⁾ Em 2011, ao serem avaliados 1.142 pacientes em oxigenoterapia domiciliar prolongada ou com antecedente de E-DPOC, o uso diário de azitromicina por 1 ano associada ao tratamento habitual reduziu a frequência das E-DPOC e melhorou a qualidade de vida.⁽⁸⁵⁾

Uma meta-análise de seis estudos mostrou redução de risco de E-DPOC de 37% com a antibioticoterapia quando comparada ao uso de placebo.⁽⁸⁶⁾ Uma revisão sistemática de sete estudos envolvendo mais de 3.000 pacientes identificou efeito significativo da antibioticoterapia contínua na redução do número de E-DPOC.⁽⁸⁷⁾

O uso de cursos intermitentes de fluoroquinolona oral reduziu em cerca de 25% a chance de E-DPOC, como demonstrado em um estudo com moxifloxacino diário por 5 dias a cada 8 semanas em um total de 6 ciclos.⁽⁸⁸⁾ Pacientes com escarro mucopurulento antes do tratamento apresentaram uma redução de até 45%

das E-DPOC. Entretanto, a falta de estudos, o risco de indução de resistência bacteriana e os efeitos colaterais decorrentes do uso crônico de antibióticos limitam o uso rotineiro dessa estratégia.⁽⁸⁸⁾

O uso de antibioticoterapia inalatória nos pacientes com DPOC ainda não pode ser recomendado devido à falta de ensaios clínicos randomizados que comprovem sua eficácia. Apesar da redução da inflamação brônquica em pacientes colonizados cronicamente por *Pseudomonas aeruginosa* após 2 semanas de uso de tobramicina inalatória, os escassos estudos realizados não foram capazes de demonstrar benefícios clínicos na prevenção de E-DPOC.^(89,90)

A indicação de antibióticos profiláticos em DPOC deve ser determinada individualmente. É um recurso de terceira linha no tratamento do exacerbador. As evidências disponíveis permitem o uso de azitromicina 250 mg diariamente ou 500 mg três vezes por semana, ou o uso de eritromicina 500 mg duas vezes por dia por 1 ano para pacientes com DPOC grave ou muito grave e exacerbadores a despeito do tratamento farmacológico habitual. Seu uso prolongado associa-se a aumento do risco de eventos adversos e desenvolvimento de resistência bacteriana. Deve-se tomar cuidado especial em pacientes com cardiopatia associada, taquicardia em repouso ou história de arritmias. Também devem ser monitorizados a ototoxicidade e os efeitos colaterais gastrointestinais. É recomendado, antes de sua introdução, a coleta de amostra de escarro para cultura de bactérias e micobactérias, visto que o uso de um macrolídeo continuamente pode dificultar o diagnóstico de infecções pulmonares crônicas por microrganismos de baixa virulência.^(91,92)

10. A N-ACETILCISTEÍNA (NAC) PODE SER UTILIZADA NA PREVENÇÃO DE E-DPOC?

Dados consistentes da literatura mostram que o estresse oxidativo nas vias aéreas de pacientes com DPOC faz parte importante no desenvolvimento da doença e que se relaciona com o risco futuro de E-DPOC, com o aumento de influxo maior de células inflamatórias e de citocinas inflamatórias. A utilização de agentes antioxidantes e anti-inflamatórios na DPOC tem sido estudada para o controle de E-DPOC. Nesse contexto, a eficácia e a segurança da NAC na DPOC estão sendo investigadas quanto à prevenção de E-DPOC.⁽⁹³⁾

A NAC apresenta ação direta, devido à presença do grupo sulfidril livre, que serve como uma fonte pronta de equivalente redutor de oxidantes, e ação indireta, devido à reposição intracelular dos níveis do antioxidante glutatona. Entretanto, ainda há grande discussão em relação à eficácia desse fármaco no controle de eventos de E-DPOC e à melhor dose para o controle desses eventos.⁽⁹⁴⁾

Em um estudo clínico randomizado nos EUA,⁽⁹⁵⁾ 51 pacientes com DPOC por exposição ao tabaco e sintomas de bronquite crônica (presença de tosse e secreção) foram alocados para receber NAC 1.800 mg duas

vezes por dia ou placebo por 8 semanas. Entretanto, o tamanho da amostra não atingiu a meta de inclusão de 130 pacientes, o que pode ter influenciado os resultados de não modificação na qualidade de vida, na função pulmonar ou nos marcadores inflamatórios e de estresse oxidativo sistêmicos. Em relação aos eventos adversos, os mais comuns foram náusea e diarreia leve.⁽⁹⁵⁾ Por outro lado, um estudo randomizado na China com 1.006 pacientes com DPOC e ao menos duas E-DPOC nos últimos 2 anos, utilizando NAC 600 mg duas vezes por dia vs. placebo, mostrou que a utilização de NAC foi mais efetiva nos pacientes com DPOC moderada em comparação àqueles com DPOC grave, com redução significativa na taxa de E-DPOC após 1 ano. O tempo para a primeira E-DPOC não foi diferente entre os grupos. Em relação aos efeitos adversos, 10% dos pacientes do grupo NAC e 9% do grupo placebo apresentaram eventos adversos sérios, sendo que a maioria foi em decorrência da hospitalização por E-DPOC.⁽⁹⁶⁾ Em outro estudo na China com 120 pacientes utilizando NAC 600 mg duas vezes por dia por 1 ano, foi demonstrada uma redução significativa na taxa de E-DPOC no grupo NAC comparado ao controle (0,96 vs. 1,71 E-DPOC/paciente/ano).⁽⁹⁷⁾ Em 2005, um

estudo com 523 pacientes em uso de NAC 600 mg uma vez por dia por 3 anos mostrou que não houve diferença entre os grupos NAC e controle. Entretanto, no subgrupo de pacientes que não estava utilizando CI (155 pacientes), houve uma redução de 26% no risco de E-DPOC.⁽⁹⁸⁾

Duas meta-análises mostraram que o uso de NAC reduziu a taxa de E-DPOC (razão de risco = 0,85; IC95%: 0,76-0,96). Os achados foram consistentes na redução do número de exacerbações com o uso de doses altas (1.200 mg) em pacientes com DPOC e com o uso de doses baixas (600 mg) da NAC em pacientes com bronquite crônica sem DPOC, mas sem efeitos na função pulmonar. Assim, os estudos recentes mostram que a NAC pode ser utilizada com segurança na prevenção de E-DPOC quando utilizada por mais de 6 meses e em doses diárias maiores que 1.200 mg.^(99,100)

Dado seu perfil de segurança e evidência de eficácia, o uso de NAC como medicação de terceira linha na prevenção de E-DPOC está recomendado; o perfil de pacientes que obtêm maiores benefícios com o uso de NAC parece ser o de portadores de bronquite crônica, mas isso ainda é controverso.

REFERÊNCIAS

- Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2007;356(8):775-89 <https://doi.org/10.1056/NEJMoa063070>
- Menezes AM, Macedo SE, Noal RB, Fiterman J, Cukier A, Chatkin JM, et al. Pharmacological treatment of COPD. *J Bras Pneumol*. 2011;37(4):527-43 <https://doi.org/10.1590/S1806-37132011000400016>
- Reichert J, Araújo AJ, Gonçalves CM, Godoy I, Chatkin JM, Sales MP, et al. Diretrizes para cessação do tabagismo da SBPT: 2008. *J Bras Pneumol*. 2008;34(10):845-80 <https://doi.org/10.1590/S1806-37132008001000014>
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease [homepage on the Internet. Bethesda: GOLD [cited 2017 Dec 10]. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD 2016. Available from: <http://www.goldcopd.org/>
- Agusti A, Calverley PM, Celli B, Coxson HO, Edwards LD, Lomas DA, et al. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir Res*. 2010;11:122 <https://doi.org/10.1186/1465-9921-11-122>
- Miravittles M, Worth H, Soler Cataluna JJ, Price D, De Benedetto F, Roche N, et al. Observational study to characterise 24-hour COPD symptoms and their relationship with patient-reported outcomes: results from the ASSESS study. *Respir Res*. 2014;15:122 <https://doi.org/10.1186/s12931-014-0122-1>
- Nishimura K, Izumi T, Tsukino M, Oga T. Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. *Chest*. 2002;121(5):1434-40 <https://doi.org/10.1378/chest.121.5.1434>
- van Buul AR, Kasteleyn MJ, Chavannes NH, Taube C. Morning symptoms in COPD: a treatable yet often overlooked factor. *Expert Rev Respir Med*. 2017;11(4):311-22 <https://doi.org/10.1080/17476348.2017.1305894>
- Silva GP, Morano MT, Viana CM, Magalhaes CB, Pereira ED. Portuguese-language version of the COPD Assessment Test: validation for use in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2013;39(4):402-8 <https://doi.org/10.1590/S1806-37132013000400002>
- Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen WH, Kline Leidy N. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Resp J*. 2009;34(3):648-54 <https://doi.org/10.1183/09031936.00102509>
- Ghobadi H, Ahari SS, Kameli A, Lari SM. The Relationship between COPD Assessment Test (CAT) Scores and Severity of Airflow Obstruction in Stable COPD Patients. *Tanaffos*. 2012;11(2):22-6
- Kim S, Oh J, Kim YI, Ban HJ, Kwon YS, Oh JJ, et al. Differences in classification of COPD group using COPD assessment test (CAT) or modified Medical Research Council (mMRC) dyspnea scores: a cross-sectional analyses. *BMC Pulm Med*. 2013;13:35 <https://doi.org/10.1186/1471-2466-13-35>
- Hodgkin JE. Prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med*. 1990;11(3):555-69
- Antonelli Incalzi R, Fuso L, De Rosa M, Forastiere F, Rapi E, Nardecchia B, et al. Co-morbidity contributes to predict mortality of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Resp J*. 1997;10(12):2794-800 <https://doi.org/10.1183/09031936.97.10122794>
- Domingo-Salvany A, Lamarca R, Ferrer M, Garcia-Aymerich J, Alonso J, Félez M, et al. Health-related quality of life and mortality in male patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(5):680-5 <https://doi.org/10.1164/rccm.2112043>
- Schols AM, Slangen J, Volovics L, Wouters EF. Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157(6 Pt 1):1791-7 <https://doi.org/10.1164/ajrccm.157.6.9705017>
- Groenewegen KH, Schols AM, Wouters EF. Mortality and mortality-related factors after hospitalization for acute exacerbation of COPD. *Chest*. 2003;124(2):459-67 <https://doi.org/10.1378/chest.124.2.459>
- Almagro P, Calbo E, Ochoa de Echagüen A, Barreiro B, Quintana S, Heredia JL, et al. Mortality after hospitalization for COPD. *Chest*. 2002;121(5):1441-8 <https://doi.org/10.1378/chest.121.5.1441>
- Celli BR, Cote CG, Lareau SC, Meek PM. Predictors of Survival in COPD: more than just the FEV1. *Resp Med*. 2008;102 Suppl 1:S27-35 [https://doi.org/10.1016/S0954-6111\(08\)70005-2](https://doi.org/10.1016/S0954-6111(08)70005-2)
- Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med*. 1987;106(2):196-204 <https://doi.org/10.7326/0003-4819-106-2-196>
- Rodríguez-Roisin R. Toward a consensus definition for COPD exacerbations. *Chest*. 2000;117(5 Suppl 2):398S-401S https://doi.org/10.1378/chest.117.5_suppl_2.398S
- Wedzicha JA, Brill SE, Allinson JP, Donaldson GC. Mechanisms and impact of the frequent exacerbator phenotype in chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Med*. 2013;11:181 <https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-181>
- McAllister DA, Maclay JD, Mills NL, Leitch A, Reid P, Carruthers R, et al. Diagnosis of myocardial infarction following hospitalisation for exacerbation of COPD. *Eur Resp J*. 2012;39(5):1097-103 <https://doi.org/10.1183/09031936.00124811>
- Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Román Sánchez P, Salcedo

- E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2005;60(11):925-31 <https://doi.org/10.1136/thx.2005.040527>
25. Anzueto A. Impact of exacerbations on COPD. *Eur Resp Rev*. 2010;19(116):113-8 <https://doi.org/10.1183/09059180.00002610>
 26. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Müllerova H, Tal-Singer R, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2010;363(12):1128-38 <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0908883>
 27. Donaldson GC, Seemungal TA, Bhowmik A, Wedzicha JA. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2002;57(10):847-52 <https://doi.org/10.1136/thorax.57.10.847>
 28. Halpin DM, Decramer M, Celli B, Kesten S, Liu D, Tashkin DP. Exacerbation frequency and course of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2012;7:653-61 <https://doi.org/10.2147/COPD.S34186>
 29. Miravittles M, Ferrer M, Pont A, Zalacain R, Alvarez-Sala JL, Masa F, et al. Effect of exacerbations on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a 2 year follow up study. *Thorax*. 2004;59(5):387-95 <https://doi.org/10.1136/thx.2003.008730>
 30. Spencer S, Calverley PM, Burge PS, Jones PW. Impact of preventing exacerbations on deterioration of health status in COPD. *Eur Resp J*. 2004;23(5):698-702 <https://doi.org/10.1183/09031936.04.00121404>
 31. Appleton S, Poole P, Smith B, Veale A, Lasserion TJ, Chan MM. Long-acting beta2-agonists for poorly reversible chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(3):CD001104 <https://doi.org/10.1002/14651858.cd001104.pub2>
 32. Barr RG, Bourbeau J, Camargo CA, Ram FS. Inhaled tiotropium for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005(2):CD002876
 33. Barnes PJ. Asthma-COPD Overlap. *Chest*. 2016;149(1):7-8 <https://doi.org/10.1016/j.chest.2015.08.017>
 34. Decramer ML, Chapman KR, Dahl R, Frith P, Devouassoux G, Fritscher C, et al. Once-daily indacaterol versus tiotropium for patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (INVIGORATE): a randomised, blinded, parallel-group study. *Lancet Respir Med*. 2013;1(7):524-33 [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(13\)70158-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(13)70158-9)
 35. O'Donnell DE, Nader JA, Elbehairy AF. Physiological impairment in mild COPD. *Respirology*. 2016;21(2):211-23 <https://doi.org/10.1111/resp.12619>
 36. Enright P. HRCT-defined emphysema is not COPD to be treated with inhalers. *Thorax*. 2014;69(5):401-2 <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2013-203497>
 37. Bridevaux PO, Gerbase MW, Probst-Hensch NM, Schindler C, Gaspoz JM, Rochat T. Long-term decline in lung function, utilisation of care and quality of life in modified GOLD stage 1 COPD. *Thorax*. 2008;63(9):768-74 <https://doi.org/10.1136/thx.2007.093724>
 38. Vestbo J, Sørensen T, Lange P, Brix A, Torre P, Viskum K. Long-term effect of inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet*. 1999;353(9167):1819-23 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)10019-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)10019-3)
 39. Casaburi R, Maltais F, Porszasz J, Albers F, Deng Q, Iqbal A, et al. Effects of tiotropium on hyperinflation and treadmill exercise tolerance in mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Am Thorac Soc*. 2014;11(9):1351-61 <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201404-1740C>
 40. Johansson G, Lindberg A, Romberg K, Nordstrom L, Gerken F, Roquet A. Bronchodilator efficacy of tiotropium in patients with mild to moderate COPD. *Prim Care Respir J*. 2008;17(3):169-75 <https://doi.org/10.3132/pcrj.2008.00037>
 41. Fernandes FL, Pavezi VA, Dias SA Jr, Pinto RM, Stelmach R, Cukier A. Short-term effect of tiotropium in COPD patients being treated with a beta2 agonist. *J Bras Pneumol*. 2010;36(2):181-9 <https://doi.org/10.1590/S1806-37132010000200005>
 42. Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH, Niewoehner DE, Sandstrom T, Taylor AF, et al. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. *Lancet Resp Med*. 2013;1(3):199-209 [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(13\)70052-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(13)70052-3)
 43. Decramer M, Anzueto A, Kerwin E, Kaelin T, Richard N, Crater G, et al. Efficacy and safety of umeclidinium plus vilanterol versus tiotropium, vilanterol, or umeclidinium monotherapies over 24 weeks in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from two multicentre, blinded, randomised controlled trials. *Lancet Resp Med*. 2014;2(6):472-86 [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(14\)70065-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(14)70065-7)
 44. Donohue JF, Niewoehner D, Brooks J, O'Dell D, Church A. Safety and tolerability of once-daily umeclidinium/vilanterol 125/25 mcg and umeclidinium 125 mcg in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from a 52-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Resp Res*. 2014;15:78
 45. Bateman ED, Chapman KR, Singh D, D'Urzo AD, Molins E, Leselbaum A, et al. Acridinium bromide and formoterol fumarate as a fixed-dose combination in COPD: pooled analysis of symptoms and exacerbations from two six-month, multicentre, randomised studies (ACLIFORM and AUGMENT). *Resp Res*. 2015;16:92 <https://doi.org/10.1186/s12931-015-0250-2>
 46. Miravittles M, Chapman KR, Chuecos F, Ribera A, Gil EG. The efficacy of acridinium/formoterol on lung function and symptoms in patients with COPD categorized by symptom status: a pooled analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11:2041-53 <https://doi.org/10.2147/COPD.S114566>
 47. Derom E, Brusselle GG, Joos GF. Efficacy of tiotropium-olodaterol fixed-dose combination in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11:3163-77 <https://doi.org/10.2147/COPD.S92840>
 48. Mahler DA, Decramer M, D'Urzo A, Worth H, White T, Alagappan VK, et al. Dual bronchodilation with QVA149 reduces patient-reported dyspnoea in COPD: the BLAZE study. *European Resp J*. 2014;43(6):1599-609 <https://doi.org/10.1183/09031936.00124013>
 49. Bateman ED, Ferguson GT, Barnes N, Gallagher N, Green Y, Henley M, et al. Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study. *European Resp J*. 2013;42(6):1484-94 <https://doi.org/10.1183/09031936.00200212>
 50. Oba Y, Sarva ST, Dias S. Efficacy and safety of long-acting β -agonist/long-acting muscarinic antagonist combinations in COPD: a network meta-analysis. *Thorax*. 2016;71(1):15-25 <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2014-206732>
 51. Keatings VM, Jatakanon A, Worsdell YM, Barnes PJ. Effects of inhaled and oral glucocorticoids on inflammatory indices in asthma and COPD. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;155(2):542-8 <https://doi.org/10.1164/ajrccm.155.2.9032192>
 52. Crim C, Dransfield MT, Bourbeau J, Jones PW, Hanania NA, Mahler DA, et al. Pneumonia risk with inhaled fluticasone furoate and vilanterol compared with vilanterol alone in patients with COPD. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12(1):27-34 <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201409-4130C>
 53. Nannini LJ, Poole P, Milan SJ, Kesterton A. Combined corticosteroid and long-acting beta(2)-agonist in one inhaler versus inhaled corticosteroids alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013(8):CD006826
 54. Pavord ID, Lettis S, Locantore N, Pascoe S, Jones PW, Wedzicha JA, et al. Blood eosinophils and inhaled corticosteroid/long-acting β -2 agonist efficacy in COPD. *Thorax*. 2016;71(2):118-25 <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2015-207021>
 55. Silva GE, Sherrill DL, Guerra S, Barbee RA. Asthma as a risk factor for COPD in a longitudinal study. *Chest*. 2004;126(1):59-65 <https://doi.org/10.1378/chest.126.1.59>
 56. Wouters EF, Postma DS, Fokkens B, Hop WC, Prins J, Kuipers AF, et al. Withdrawal of fluticasone propionate from combined salmeterol/fluticasone treatment in patients with COPD causes immediate and sustained disease deterioration: a randomised controlled trial. *Thorax*. 2005;60(6):480-7 <https://doi.org/10.1136/thx.2004.034280>
 57. Magnussen H, Disse B, Rodriguez-Roisin R, Kirsten A, Watz H, Tetzlaff K, et al. Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD. *N Engl J Med*. 2014;371(14):1285-94 <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1407154>
 58. Watz H, Tetzlaff K, Wouters EF, Kirsten A, Magnussen H, Rodriguez-Roisin R, et al. Blood eosinophil count and exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease after withdrawal of inhaled corticosteroids: a post-hoc analysis of the WISDOM trial. *Lancet Respir Med*. 2016;4(5):390-8 [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(16\)00100-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(16)00100-4)
 59. Aaron SD, Vandemheen KL, Fergusson D, Maltais F, Bourbeau J, Goldstein R, et al. Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2007;146(8):545-55 <https://doi.org/10.7326/0003-4819-146-8-200704170-00152>
 60. Welte T, Miravittles M, Hernandez P, Eriksson G, Peterson S, Polanowski T, et al. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol added to tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180(8):741-50 <https://doi.org/10.1164/rccm.200904-0492OC>
 61. Short PM, Williamson PA, Elder DHJ, Lipworth SIW, Schembri S, Lipworth BJ. The impact of tiotropium on mortality and exacerbations when added to inhaled corticosteroids and long-acting β -agonist therapy in COPD. *Chest*. 2012;141(1):81-6 <https://doi.org/10.1378/chest.11-0038>
 62. Singh D, Brooks J, Hagan G, Cahn A, O'Connor BJ. Superiority of "triple" therapy with salmeterol/fluticasone propionate and tiotropium

- bromide versus individual components in moderate to severe COPD. *Thorax*. 2008;63(7):592-8 <https://doi.org/10.1136/thx.2007.087213>
63. Jung KS, Park HY, Park SY, Kim SK, Kim YK, Shim JJ, et al. Comparison of tiotropium plus fluticasone propionate/salmeterol with tiotropium in COPD: a randomized controlled study. *Respir Med*. 2012;106(3):382-9 <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2011.09.004>
64. Rodrigo GJ, Plaza V, Castro-Rodríguez JA. Comparison of three combined pharmacological approaches with tiotropium monotherapy in stable moderate to severe COPD: a systematic review. *Pulm Pharmacol Ther*. 2012;25(1):40-7 <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2011.10.006>
65. Singh D, Papi A, Corradi M, Pavlisova I, Montagna I, Francisco C, et al. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting β_2 -agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;388(10048):963-73 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31354-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31354-X)
66. Brusselle G, Price D, Gruffydd-Jones K, Miravittles M, Keininger DL, Stewart R, et al. The inevitable drift to triple therapy in COPD: an analysis of prescribing pathways in the UK. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10:2207-17
67. Andreeva-Gateva PA, Stamenova E, Gatev T. The place of inhaled corticosteroids in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a narrative review. *Postgrad Med*. 2016;128(5):474-84 <https://doi.org/10.1080/00325481.2016.1186487>
68. Pascoe S, Locantore N, Dransfield MT, Barnes NC, Pavord ID. Blood eosinophil counts, exacerbations, and response to the addition of inhaled fluticasone furoate to vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a secondary analysis of data from two parallel randomised controlled trials. *Lancet Respir Med*. 2015;3(6):435-42 [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(15\)00106-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00106-X)
69. Siddiqui SH, Guasconi A, Vestbo J, Jones P, Agusti A, Paggiaro P, et al. Blood Eosinophils: A Biomarker of Response to Extrafine Beclomethasone/Formoterol in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192(4):523-5 <https://doi.org/10.1164/rccm.201502-0235LE>
70. Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, Vestbo J, Roche N, Ayers RT, et al. Indacaterol-Glycopyrronium versus Salmeterol-Fluticasone for COPD. *N Engl J Med*. 2016;374(23):2222-34 <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1516385>
71. Vogelmeier CF, Criner GJ, Martínez FJ, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report: GOLD Executive Summary. *The Eur Respir J*. 2017 49(3). pii: 1700214 <https://doi.org/10.1183/13993003.00214-2017>
72. Montuschi P, Malerba M, Macis G, Mores N, Santini G. Triple inhaled therapy for chronic obstructive pulmonary disease. *Drug Discov Today*. 2016;21(11):1820-7 <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2016.07.009>
73. Vignola AM. PDE4 inhibitors in COPD—a more selective approach to treatment. *Respir Med*. 2004;98(6):495-503 <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2003.12.012>
74. Taegtmeyer AB, Leuppi JD, Kullak-Ublick GA. Roflumilast—a phosphodiesterase-4 inhibitor licensed for add-on therapy in severe COPD. *Swiss Med Wkly*. 2012;142:w13628 <https://doi.org/10.4414/smww.2012.13628>
75. Rabe KF, Bateman ED, O'Donnell D, Witte S, Bredenbröker D, Bethke TD. Roflumilast—an oral anti-inflammatory treatment for chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366(9485):563-71 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67100-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67100-0)
76. Calverley PM, Rabe KF, Goehring UM, Kristiansen S, Fabbri LM, Martínez FJ, et al. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. *Lancet*. 2009;374(9691):685-94 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61255-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61255-1)
77. Martínez FJ, Rabe KF, Sethi S, Pizzichini E, McIvor A, Anzueto A, et al. Effect of Roflumilast and Inhaled Corticosteroid/Long-Acting β_2 -Agonist on Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations (RE2(SPOND). A Randomized Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194(5):559-67 <https://doi.org/10.1164/rccm.201607-1349OC>
78. Chong J, Leung B, Poole P. Phosphodiesterase 4 inhibitors for chronic obstructive pulmonary disease. *The Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(11):CD002309 <https://doi.org/10.1002/14651858.cd002309.pub4>
79. Wedzicha JA, Calverley PM, Rabe KF. Roflumilast: a review of its use in the treatment of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11:81-90 <https://doi.org/10.2147/COPD.S89849>
80. Maraffi T, Piffer F, Cosentini R. Prophylactic antibiotic therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Ther Adv Respir Dis*. 2010;4(3):135-42 <https://doi.org/10.1177/1753465810368552>
81. Wilson R, Sethi S, Anzueto A, Miravittles M. Antibiotics for treatment and prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *J Infect*. 2013;67(6):497-515 <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2013.08.010>
82. Yamaya M, Azuma A, Takizawa H, Kadota J, Tamaoki J, Kudoh S. Macrolide effects on the prevention of COPD exacerbations. *Eur Respir J*. 2012;40(2):485-94 <https://doi.org/10.1183/09031936.00208011>
83. Suzuki T, Yanai M, Yamaya M, Satoh-Nakagawa T, Sekizawa K, Ishida S, et al. Erythromycin and common cold in COPD. *Chest*. 2001;120(3):730-3 <https://doi.org/10.1378/chest.120.3.730>
84. Seemungal TA, Wilkinson TM, Hurst JR, Perera WR, Sapsford RJ, Wedzicha JA. Long-term erythromycin therapy is associated with decreased chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178(11):1139-47 <https://doi.org/10.1164/rccm.200801-145OC>
85. Albert RK, Connett J, Bailey WC, Casaburi R, Cooper JA Jr, Criner GJ, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med*. 2011;365(8):689-98. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1104623>
86. Donath E, Chaudhry A, Hernandez-Aya LF, Lit L. A meta-analysis on the prophylactic use of macrolide antibiotics for the prevention of disease exacerbations in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Respir Med*. 2013;107(9):1385-92 <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2013.05.004>
87. Herath SC, Poole P. Prophylactic antibiotic therapy for chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(11):CD009764 <https://doi.org/10.1002/14651858.cd009764.pub2>
88. Sethi S, Jones PW, Theron MS, Miravittles M, Rubinstein E, Wedzicha JA, et al. Pulsed moxifloxacin for the prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Respir Res*. 2010;11:10 <https://doi.org/10.1186/1465-9921-11-10>
89. Dal Negro R, Micheletto C, Tognella S, Visconti M, Turati C. Tobramycin Nebulizer Solution in severe COPD patients colonized with *Pseudomonas aeruginosa*: effects on bronchial inflammation. *Adv Ther*. 2008;25(10):1019-30 <https://doi.org/10.1007/s12325-008-0105-2>
90. Flume PA, VanDevanter DR, Morgan EE, Dudley MN, Loutit JS, Bell SC, et al. A phase 3, multi-center, multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of levofloxacin inhalation solution (APT-1026) in stable cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros*. 2016;15(4):495-502 <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2015.12.004>
91. Miravittles M, Anzueto A. Antibiotic prophylaxis in COPD: Why, when, and for whom? *Pulm Pharmacol Ther*. 2015;32:119-23 <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2014.05.002>
92. Wenzel RP, Fowler AA 3rd, Edmond MB. Antibiotic prevention of acute exacerbations of COPD. *N Engl J Med*. 2012;367(4):340-7 <https://doi.org/10.1056/NEJMct1115170>
93. Tse HN, Tseng CZ. Update on the pathological processes, molecular biology, and clinical utility of N-acetylcysteine in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014;9:825-36 <https://doi.org/10.2147/COPD.S51057>
94. Sanguinetti CM. N-acetylcysteine in COPD: why, how, and when? *Multidiscip Respir Med*. 2015;11:8 <https://doi.org/10.1186/s40248-016-0039-2>
95. Johnson K, McEvoy CE, Nagvi S, Wendt C, Reiloff RA, Kunisaki KM, et al. High-dose oral N-acetylcysteine fails to improve respiratory health status in patients with chronic obstructive pulmonary disease and chronic bronchitis: a randomized, placebo-controlled trial. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11:799-807
96. Zheng JP, Wen FQ, Bai CX, Wan HY, Kang J, Chen P, et al. Twice daily N-acetylcysteine 600 mg for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (PANTHEON): a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2014;2(3):187-94 [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(13\)70286-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(13)70286-8)
97. Tse HN, Raiteri L, Wong KY, Yee KS, Ng LY, Wai KY, et al. High-dose N-acetylcysteine in stable COPD: the 1-year, double-blind, randomized, placebo-controlled HIACE study. *Chest*. 2013;144(1):106-18 <https://doi.org/10.1378/chest.12-2357>
98. Decramer M, Rutten-van Molken M, Dekhuijzen PN, Troosters T, van Herwaarden C, Pellegrino R, et al. Effects of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (Bronchitis Randomized on NAC Cost-Utility Study, BRONCUS): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005;365(9470):1552-60 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)66456-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)66456-2)
99. Fowdar K, Chen H, He Z, Zhang J, Zhong X, Zhang J, et al. The effect of N-acetylcysteine on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: A meta-analysis and systematic review. *Heart Lung*. 2017;46(2):120-8 <https://doi.org/10.1016/j.hrtng.2016.12.004>
100. Cazzola M, Calzetta L, Page C, Jardim J, Chuchalin AG, Rogliani P, et al. Influence of N-acetylcysteine on chronic bronchitis or COPD exacerbations: a meta-analysis. *Eur Respir Rev*. 2015;24(137):451-61 <https://doi.org/10.1183/16000617.00002215>



Antagonistas muscarínicos de longa duração vs. β_2 -agonistas de longa duração em exacerbações da DPOC: revisão sistemática e meta-análise

Israel Silva Maia¹, Mariângela Pimentel Pincelli¹, Victor Figueiredo Leite², João Amadera³, Anna Maria Buehler⁴

1. Departamento de Clínica Médica, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis (SC) Brasil.
2. Instituto de Medicina Física e Reabilitação, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
3. Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
4. Instituto de Educação em Saúde e Ciências, Hospital Alemão Oswaldo Cruz, São Paulo (SP) Brasil.

Recebido: 20 setembro 2016.

Aprovado: 26 fevereiro 2017.

Trabalho realizado na Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis (SC), no Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) e no Hospital Alemão Oswaldo Cruz, São Paulo (SP) Brasil.

RESUMO

Objetivo: Determinar se *long-acting muscarinic antagonists* (LAMAs, antagonistas muscarínicos de longa duração) são superiores a *long-acting β_2 agonists* (LABAs, β_2 -agonistas de longa duração) na prevenção de exacerbações da DPOC. **Métodos:** Revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos controlados aleatórios com pacientes com DPOC estável, de moderada a grave, conforme os critérios da *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*, tratados com LAMA (brometo de tiotrópio, aclidínio ou glicopirrônio), acompanhados durante pelo menos 12 semanas e comparados a controles que usaram LABA isoladamente ou com um corticosteroide. **Resultados:** Foram analisados 2.622 estudos para possível inclusão com base em seu título e resumo; 9 estudos (17.120 participantes) foram incluídos na análise. Em comparação com LABAs, LAMAs resultaram em maior diminuição da razão da taxa de exacerbações [risco relativo (RR) = 0,88; IC95%: 0,84-0,93]; menor proporção de pacientes que apresentaram pelo menos uma exacerbação (RR = 0,90; IC95%: 0,87-0,94; $p < 0,00001$); menor risco de hospitalizações em virtude de exacerbação da doença (RR = 0,78; IC95%: 0,69-0,87; $p < 0,0001$) e menor número de eventos adversos sérios (RR = 0,81; IC95%: 0,67-0,96; $p = 0,0002$). A qualidade geral das evidências foi moderada para todos os desfechos. **Conclusões:** O principal achado desta revisão sistemática e meta-análise foi que LAMAs reduziram significativamente a taxa de exacerbações (episódios de exacerbação/ano), os episódios de exacerbação, as hospitalizações e os eventos adversos sérios.

Descritores: Doença pulmonar obstrutiva crônica; Antagonistas muscarínicos; Agonistas adrenérgicos beta; Broncodilatadores; Aerossóis/uso terapêutico; Gerenciamento clínico.

INTRODUÇÃO

A DPOC é uma doença prevenível comum, caracterizada por limitação persistente do fluxo aéreo que geralmente é progressiva e se relaciona com resposta inflamatória crônica aumentada a partículas ou gases nocivos.⁽¹⁾ De acordo com a Organização Mundial da Saúde, a DPOC é a quarta maior causa de morte em todo o mundo,⁽²⁾ e sua carga aumentará nas próximas décadas em virtude do envelhecimento da população mundial e da exposição contínua a fatores de risco.⁽³⁾ A DPOC é a quinta maior causa de hospitalização.⁽⁴⁾ A maioria das informações provém de países de alta renda, mas sabe-se que quase 90% das mortes por DPOC ocorrem em países de baixa e média renda.⁽²⁾ Na América Latina, a prevalência da DPOC em 2005 foi maior nos indivíduos com mais de 60 anos de idade; ela variou de 7,8% na Cidade do México a 19,7% em Montevideú, Uruguai.⁽⁵⁾ No Brasil, a taxa de prevalência da DPOC foi de 15,6% em 2010,⁽⁵⁾ com 33.000 mortes por ano.⁽⁶⁾

A apresentação clínica da DPOC é a perda progressiva da função pulmonar, piora da qualidade de vida e aumento da gravidade dos sintomas. Além do comprometimento crônico, a doença pode evoluir com períodos de declínio

agudo em virtude de exacerbações, que são eventos agudos caracterizados pelo agravamento dos sintomas respiratórios do paciente além das variações normais do dia a dia, o qual resulta em mudança da medicação.

⁽⁷⁾ As exacerbações da DPOC contribuem sobremaneira para a deterioração da função pulmonar, a piora da qualidade de vida, o aumento dos custos de cuidados de saúde, a necessidade de hospitalização e o risco de morte.^(7,8) Portanto, diminuir a taxa de exacerbações é uma importante meta terapêutica para pacientes com DPOC. Recomenda-se o tratamento com *long-acting muscarinic antagonist* (LAMA, antagonista muscarínico de longa duração) ou *long-acting β_2 agonist* (LABA, β_2 -agonista de longa duração) como terapia de manutenção de primeira linha para pacientes com DPOC de moderada a muito grave.⁽¹⁾ Esses medicamentos foram inicialmente introduzidos para controlar os sintomas. Com base em sua eficácia em ensaios clínicos recentes em comparação com placebo, são agora recomendados para a prevenção de exacerbações em doentes com DPOC de moderada a grave.⁽⁹⁻¹¹⁾ No entanto, as diretrizes atuais de tratamento⁽¹⁾ não especificam qual dos dois agentes (LAMA ou LABA) deve ser preferencialmente usado.

Endereço para correspondência:

Israel Silva Maia. Rua Presidente Coutinho, 579, sala 403, CEP 88015-231, Florianópolis, SC, Brasil.
Tel./Fax: 55 48 3322-0721. E-mail: israel.silva.maia@gmail.com
Apoio financeiro: Nenhum.

Em uma meta-análise realizada por Chong et al. em 2012,⁽¹²⁾ um LAMA (tiotrópio) reduziu o número de pacientes que apresentaram uma ou mais exacerbações em comparação com o uso de diversas formulações de LABA. Desde então, novas formulações de LAMAs e LABAs foram introduzidas,⁽¹³⁻¹⁵⁾ e estudos clínicos maiores nos quais foram comparados LAMAs e LABAs foram recentemente publicados.^(16,17) Além disso, a falta de medidas de síntese estatística para avaliar a proporção de exacerbações por ano e a necessidade de atualização da qualidade das evidências justificam o interesse na presente revisão (e sua relevância), cujo objetivo foi determinar se LAMAs são superiores a LABAs na prevenção de exacerbações da DPOC.

MÉTODOS

Esta revisão seguiu as diretrizes *Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis Protocols* (PRISMA-P)⁽¹⁸⁾ e foi registrada no *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO; Protocolo n. CRD42015024682). A população, a intervenção, o controle e o desfecho no presente estudo foram, respectivamente, pacientes com DPOC, LAMAs, LABAs e exacerbações da DPOC. Não foi necessário obter a aprovação de nenhum comitê de ética em pesquisa para a presente revisão sistemática.

Os critérios de inclusão no estudo foram os seguintes: ensaios clínicos controlados aleatórios (ECCA) com pacientes com DPOC estável, de moderada a grave, de acordo com os critérios da *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*.⁽¹⁾ tratados com LAMA (brometo de tiotrópio, aclidínio ou glicopirrônio), acompanhados durante pelo menos 12 semanas e comparados a controles que usaram somente LABA (salmeterol, formoterol ou vilanterol) ou associações medicamentosas de dose fixa de LABAs e corticosteroides inalatórios (formoterol/budesonida, formoterol/mometasona ou salmeterol/fluticasona). Não se empregou nenhuma restrição de idioma ou tempo. Os critérios de exclusão do estudo foram estudos observacionais, estudos sem informações sobre a gravidade da DPOC e estudos realizados com medicamentos genéricos. A estratégia de busca de estudos incluiu os termos "COPD", "LAMA", "LABA" e os termos derivados apresentados no Anexo 1 (todos os anexos do presente estudo estão disponíveis no site do JBP: http://jornaldepneumologia.com.br/detalhe_anexo.asp?id=54).

Usamos os seguintes bancos de dados para recuperar os ECCA: PubMed; EMBASE; *Cochrane Library*; LILACS; *Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature*; *Web of Science*; Scopus; *Grey Literature Report* e o Banco de Teses da Fundação de Apoio ao Desenvolvimento do Ensino, Ciência e Tecnologia/Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior. Além disso, pesquisamos anais de congressos e workshops (resumos). Autores de resumos não publicados foram contatados. Consultamos também o registro e banco de dados de resultados on-line

ClinicalTrials.gov. As buscas foram realizadas entre abril e maio de 2015.

Coleta e análise de dados

Seleção de estudos

Após a obtenção dos resultados da busca preliminar, eliminamos as citações duplicadas e as demais citações foram avaliadas em duas etapas. Na primeira etapa, o título e o resumo de cada artigo foram examinados, e as citações que não preencheram os critérios de inclusão foram descartadas. Na segunda etapa, obtivemos cópias do texto completo das citações remanescentes. Dois dos autores avaliaram de forma independente todos os estudos recuperados durante a busca e listaram todos os ECCA elegíveis. Diferenças e dúvidas a respeito da lista de inclusão foram resolvidas por meio de discussão para que se obtivesse o consenso. Um terceiro revisor foi consultado quando não se obteve o consenso.

Extração e gerenciamento de dados

Dois revisores extraíram os dados independentemente. Um terceiro revisor ajudou quando houve desacordo. A extração de dados incluiu o nome do autor principal; o ano de publicação; o desenho do estudo; o número de participantes; a média de idade e o sexo dos participantes de cada grupo; critérios diagnósticos; medicamento e dosagem para cada grupo de estudo e medidas de desfecho. As medidas de desfecho primárias foram a taxa de exacerbações da DPOC em cada grupo, a razão da taxa de exacerbações e as proporções de pacientes que apresentaram pelo menos uma exacerbação durante o período de estudo. As medidas de desfecho secundárias incluíram o número de hospitalizações em virtude de exacerbações da DPOC, mortalidade e o número de eventos adversos sérios.

Avaliação do risco de viés

Avaliamos o risco de viés dos estudos incluídos por meio da Ferramenta de Risco de Viés da Cochrane.⁽¹⁹⁾

Síntese dos dados

Na análise dos dados binomiais, um evento foi considerado presente caso o paciente tivesse apresentado pelo menos uma exacerbação durante o ECCA. Os dados resumidos foram relatados em forma de risco relativo (RR) e IC95%. Sempre que a razão de taxas foi relatada, a transformação logarítmica foi realizada antes da análise e combinação das razões de taxas dos estudos pelo método genérico de variância inversa. Um erro-padrão aproximado da razão da taxa logarítmica foi calculado de acordo com o *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, versão 5.1.0.⁽¹⁹⁾ O número necessário para tratar (NNT) para prevenir um evento foi calculado por meio da diferença de risco entre os grupos. Os dados foram analisados com o programa Review Manager, versão 5.3 (RevMan 5; Cochrane Collaboration, Oxford, Reino Unido). Os ensaios foram agrupados por meio de um modelo de efeitos fixos para garantir que ensaios

maiores tivessem o peso adequado no efeito global do tratamento.

Avaliação da heterogeneidade

Para os efeitos combinados, testamos a heterogeneidade por meio do coeficiente I^2 .⁽¹⁹⁾ Valores de 25%, 50% e 75%, respectivamente, representam baixa, moderada e alta heterogeneidade.

Análise de subgrupos e investigação da heterogeneidade

Avaliamos os estudos por meio de sua estratificação em estudos nos quais foram incluídos apenas pacientes com exacerbações frequentes e estudos nos quais a presença de exacerbações frequentes não foi um critério de inclusão. Avaliamos também baixo risco de viés vs. alto risco de viés por meio da Ferramenta de Risco de Viés da Cochrane.⁽¹⁹⁾

Análise de sensibilidade

A análise de sensibilidade foi realizada com ECCA nos quais o grupo de comparação incluiu a associação medicamentosa de corticosteroides inalatórios e LABAs, aqueles com medicamentos de ultralonga duração e aqueles com tempo de acompanhamento de 48 semanas ou menos.

Qualidade das evidências

A qualidade das evidências foi medida para os desfechos primários pelo método *Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation* (GRADE).⁽²⁰⁾

RESULTADOS

Resultados das buscas

Foram analisados o título e o resumo de um total de 2.622 estudos para possível inclusão. Essa análise resultou na exclusão de 2.609 estudos. Assim, 13 ECCA preencheram os critérios de inclusão e foram selecionados para a fase de texto completo. Quatro desses estudos⁽²¹⁻²⁴⁾ foram excluídos, restando portanto 9 para a análise quantitativa final^(16,17,25-31) (Figura 1). Foram incluídos 17.120 participantes no total, e as principais características dessa população estão descritas na Tabela 1. A Tabela 2 mostra os tipos de análises, os grupos de tratamento especificados e os períodos de acompanhamento. Três estudos^(16,17,30) incluíram apenas pacientes com exacerbações frequentes, cuja definição foi história documentada de pelo menos uma exacerbação que tivesse resultado em tratamento com glicocorticosteroides ou antibióticos sistêmicos ou hospitalizações no ano anterior.⁽¹⁷⁾ Todos os estudos excluíram pacientes com asma, outras doenças clínicas prévias relacionadas e exacerbações da DPOC nas últimas 4 semanas. Quatro estudos^(25,27,28,30) apresentaram definições de exacerbação da DPOC baseadas tanto em sintomas como em eventos.⁽³²⁾ Três estudos^(17,26,29) apresentaram apenas uma definição baseada em sintomas, e os 2

restantes apresentaram apenas uma definição baseada em eventos.^(16,31) A idade (variação: 61,8-65,0 anos), a proporção de pacientes do sexo masculino (variação: 65-84%) e a média do VEF₁ basal em porcentagem do valor previsto (variação: 37,7-54,5%) nos estudos foram comparáveis. Em dois estudos,^(27,28) o braço de tratamento com LAMAs foi aberto, o que compromete o cegamento nesse grupo.

Intervenções

Todos os estudos compararam LAMAs diretamente com uma formulação de LABA. O tiotrópio HandiHaler® (18 µg; Boehringer Ingelheim, Ingelheim, Alemanha) foi o LAMA usado em todos os estudos, à exceção de um,⁽³¹⁾ no qual foi usado o acilidínio HandiHaler® (400 µg; Boehringer Ingelheim). Quanto aos LABAs, salmeterol (50 µg) e formoterol (12 µg), ambos administrados por inaladores pressurizados ou de pó, foram usados em 6 estudos,^(16,25-27,30,31) e indacaterol de ultralonga duração (150 µg) foi usado em 3 estudos.^(17,28,29) Em 1 estudo,⁽¹⁶⁾ foi usada a associação medicamentosa de LABA e corticosteroide inalatório (salmeterol 50 µg + propionato de fluticasona 500 µg), administrada por meio de Diskus/Accuhaler® (GlaxoSmithKline, Bretteford, Reino Unido).

Risco de viés nos estudos incluídos

A qualidade metodológica dos estudos incluídos foi avaliada por meio da Ferramenta de Risco de Viés da Cochrane,⁽¹⁹⁾ como mostra a Figura 2. O viés de publicação foi investigado por meio de um gráfico de funil (*funnel plot*) com contorno melhorado (Anexo 2) e os testes de Harbord e Peter.

Efeito das intervenções

Desfechos primários

- Razão da taxa de exacerbações

As taxas de exacerbações com o uso de LAMAs foram menores que as observadas com o uso de LABA apenas (RR = 0,88; IC95%: 0,84-0,93), conforme estimado pelo modelo de efeitos fixos. Foram randomizados 14.488 participantes de 6 ECCA. A heterogeneidade dos estudos foi baixa ($I^2 = 48\%$; Figura 3A). Um modelo de efeitos aleatórios foi empregado e mostrou que não houve alteração da heterogeneidade e que houve alteração insignificante do efeito do tratamento.

A análise de subgrupos baseada no histórico de exacerbações frequentes e tempo de acompanhamento de pelo menos 48 semanas mostrou que não houve alteração do efeito do tratamento (RR = 0,86; IC95%: 0,81-0,91; Figura 3). No entanto, a heterogeneidade foi alta ($I^2 = 74\%$) em virtude do estudo com corticosteroide inalatório.⁽¹⁶⁾ Os estudos nos quais foram incluídos pacientes com ou sem exacerbações frequentes apresentaram RR semelhante (0,86) e IC95% maior e não significativo (0,73-1,02), conforme estimado pelo modelo de efeitos fixos (Figura 3). A análise de subgrupos dos estudos estratificados em

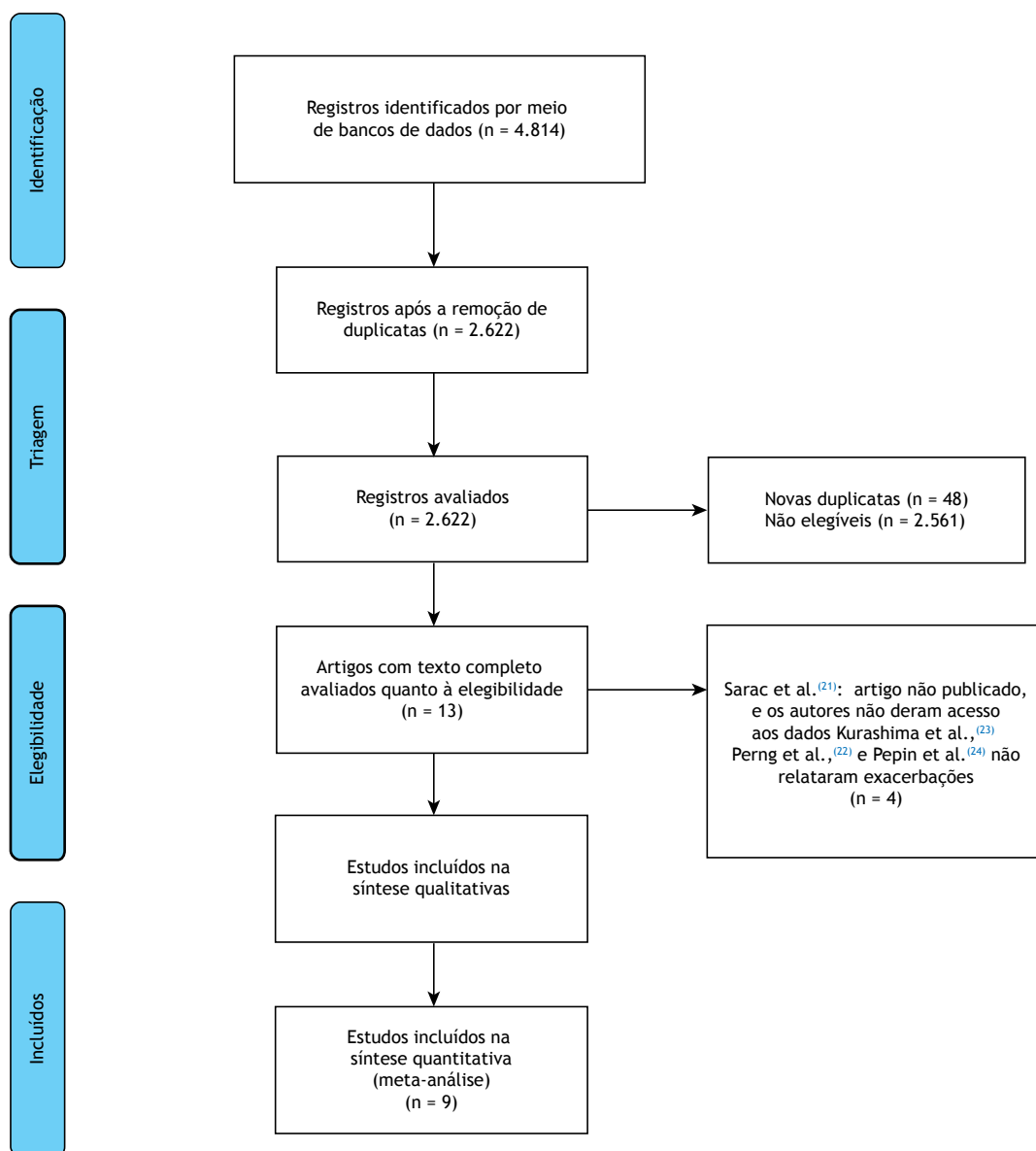


Figura 1. Fluxograma *Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis Protocols* do processo de seleção de artigos.⁽¹⁸⁾

baixo e alto risco de viés mostrou menor efeito do tratamento no grupo com alto risco de viés (Figura 3).

- Número de participantes que apresentaram pelo menos uma exacerbação

Foram incluídos oito estudos ($n = 17.120$ participantes). Os pacientes tratados com LAMAs apresentaram menor risco de exacerbação do que aqueles tratados com LABAs ($RR = 0,90$; $IC95\%: 0,87-0,94$; $p < 0,00001$), conforme estimado pelo modelo de efeitos fixos, sem evidências de heterogeneidade ($I^2 = 0\%$; Figura 4). A análise de subgrupos baseada no histórico de exacerbações frequentes é apresentada na Figura 4. No subgrupo de pacientes sem exacerbações frequentes ($RR = 0,92$; $IC95\%: 0,81-1,04$; $p = 0,19$),^(25-29,31) não houve diferença significativa entre LAMAs e

LABAs quanto à taxa de exacerbações. Na análise de subgrupos dos estudos que incluíram pacientes com exacerbações frequentes,^(16,17,30) a taxa de exacerbações foi significativamente diferente entre os grupos que favoreceram LAMAs ($RR = 0,90$; $IC95\%: 0,86-0,94$; $p < 0,00001$). O NNT global com LAMAs para evitar uma exacerbação foi 29 e diminuiu para 24 quando foram considerados apenas os pacientes com exacerbações frequentes.

Desfechos secundários

- Hospitalizações

Seis estudos,^(16,17,26,27,30,31) com 13,899 participantes, relataram o número de pacientes que tiveram pelo menos uma hospitalização relacionada com

Tabela 1. Características dos estudos selecionados.^a

Autor principal	Ano	Homens, %		Idade, anos		Histórico de tabagismo, anos		Duração da DPOC, anos		VEF ₁ %		VEF ₁ /CVF %	
		LAMA	LABA	LAMA	LABA	LAMA	LABA	LAMA	LABA	LAMA	LABA	LAMA	LABA
Brusasco et al. ⁽²⁵⁾	2003	77,4	75,0	63,8 (8,0)	64,1 (8,5)	44,1 (22,9)	44,8 (24,1)	9,0 (7,3)	9,9 (8,0)	39,2 (11,6)	37,7 (11,7)	43,7 (9,7)	42,3 (9,5)
Briggs et al. ⁽²⁶⁾	2005	65	68	64,2 (8,6)	64,6 (7,8)	55,6 (29,6)	56,1 (27,9)	9,4 (6,5)	9,4 (6,8)	37,7 (11,9)	37,7 (12,2)	43,7 (10,0)	43 (9,7)
Buhl et al. ⁽²⁹⁾	2011	67	70	63,4 (8,3)	63,6 (8,6)	41,8 (19,8)	43,2 (20,9)	7,0 (6,0)	7,0 (6,3)	54,3 (12,8)	54,6 (12,8)	51,2 (9,4)	51,0 (9,4)
Decramer et al. ⁽¹⁷⁾	2013	76	78	64	64	43,2 (23,9)	42,8 (23,8)	6,6 (5,4)	7,0 (5,7)	40,7 (6,1)	40,2 (6,0)	46,5 (9,8)	46,0 (9,7)
Donohue et al. ⁽²⁸⁾	2002	74	75	64,5 (7,9)	64,6 (8,1)	47 (25)	48 (26)	9,2 (7,8)	10,4 (8,2)	NR	NR	43,6 (9,8)	42,0 (9,5)
Vogelmeier et al. ⁽²⁷⁾	2008	79,2	75,7	63,4 (9,5)	61,8 (8,8)	38,6 (19,3)	35,4 (18,0)	6,9 (6,3)	7,0 (6,0)	51,6 (11,2)	51,6 (10,6)	54,4 (9,6)	54,6 (10,2)
Vogelmeier et al. ⁽³⁰⁾	2013	74,4	74,9	62,9 (9,0)	62,8 (9,0)	38,8 (20,0)	37,8 (19,2)	8,0 (6,7)	7,9 (6,5)	49,2 (13,3)	49,4 (13,1)	52,5 (10,8)	52,4 (11,2)
Singh et al. ⁽³¹⁾	2014	66,5	66,4	63,1 (8,2)	63,4 (7,8)	NI	NI	NI	NI	53,6 (13,0)	54,5 (13,2)	NI	NI
Wedzicha et al. ⁽¹⁶⁾	2008	84	81	65	64	39,5	41,3	NR	NR	39,4	39,1	NR	NR

LAMA: *long-acting muscarinic antagonist* (antagonista muscarínico de longa duração); LABA: *long-acting β_2 agonist* (β_2 -agonista de longa duração); NR: não realizado; e NI: não informado. ^aValores expressos em forma de média (dp), exceto onde indicado.

Tabela 2. Intervenções dos estudos.

Autor principal	Ano	Participantes, n		Tipo de análise	Intervenção LAMA	Controle LABA	Tempo de acompanhamento, semanas
		LAMA	LABA				
Brusasco et al. ⁽²⁵⁾	2003	402	405	IDT	Tiotrópio, 18 μ g	Salmeterol, 50 μ g	24
Briggs et al. ⁽²⁶⁾	2005	308	300	IDT	Tiotrópio, 18 μ g	Salmeterol, 50 μ g	12
Buhl et al. ⁽²⁹⁾	2011	799	794	IDT	Tiotrópio, 18 μ g	Indacaterol, 150 μ g	12
Decramer et al. ⁽¹⁷⁾	2013	1.689	1.693	Por protocolo	Tiotrópio, 18 μ g	Indacaterol, 150 μ g	52
Donohue et al. ⁽²⁸⁾	2010	415	416	IDT	Tiotrópio, 18 μ g	Indacaterol, 150 μ g	26
Vogelmeier et al. ⁽²⁷⁾	2014	385	384	IDT	Aclidínio, 400 μ g	Formoterol, 12 μ g	24
Vogelmeier et al. ⁽³⁰⁾	2008	221	210	IDT	Tiotrópio, 18 μ g	Formoterol, 12 μ g	24
Singh et al. ⁽³¹⁾	2013	3.707	3.669	IDT	Tiotrópio, 18 μ g	Salmeterol, 50 μ g	52
Wedzicha et al. ⁽¹⁶⁾	2008	665	658	IDT	Tiotrópio, 18 μ g	Salmeterol, 50 μ g + propionato de fluticasona, 500 μ g	104

LAMA: *long-acting muscarinic antagonist* (antagonista muscarínico de longa duração); LABA: *long-acting β_2 agonist* (β_2 -agonista de longa duração); e IDT: intenção de tratar.

exacerbação da DPOC. Os pacientes tratados com LAMAs apresentaram menor risco de hospitalização em comparação com aqueles tratados com LABAs (RR = 0,78; IC95%: 0,69-0,87; $p < 0,0001$; Figura 5). O coeficiente I^2 mostrou baixa heterogeneidade (42%), o que foi completamente explicado quando consideramos apenas os estudos que incluíram pacientes com exacerbações frequentes.^(16,17,30)

• Mortalidade

Oito estudos, com 16.746 participantes, relataram o número de óbitos em cada grupo.^(16,17,25,26,28-31) Nenhum dos eventos esteve relacionado com os medicamentos investigados. Não houve diferença significativa entre os grupos de tratamento quanto ao número de óbitos (RR = 1,00; IC95%: 0,79-1,27; Figura 5).

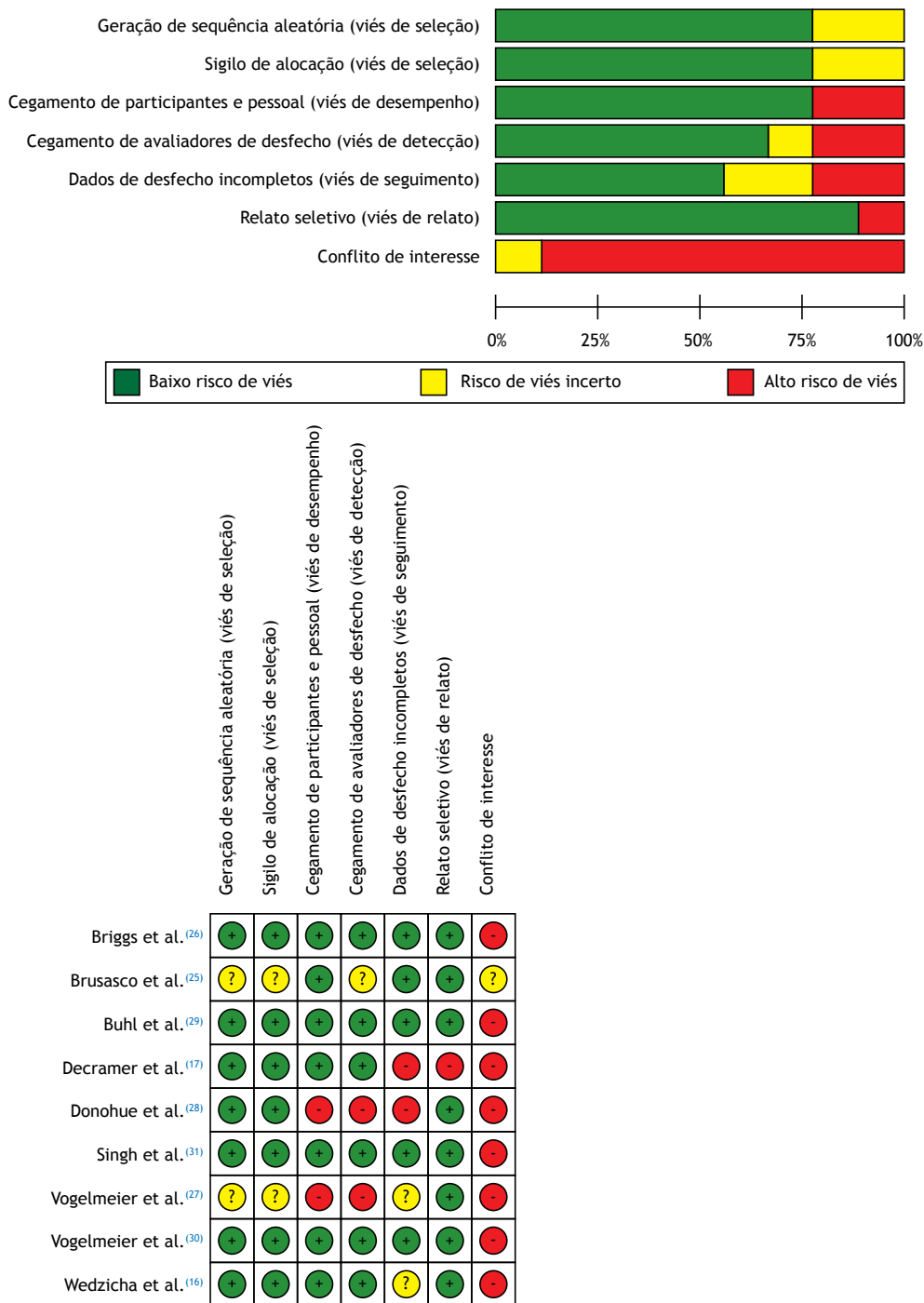


Figura 2. Risco de viés nos estudos incluídos.

• Eventos adversos sérios

Cinco ensaios, com 13.738 participantes, relataram efeitos adversos graves.^(16,17,28,30,31) O risco de efeitos adversos graves foi significativamente menor nos pacientes que usaram LAMAs do que nos que usaram LABAs (RR = 0,91; IC95%: 0,84-0,97; p = 0,0007; Figura 5). Os principais efeitos adversos graves relatados foram complicações respiratórias, tais como piora da DPOC e pneumonia, seguidas de distúrbios cardíacos.

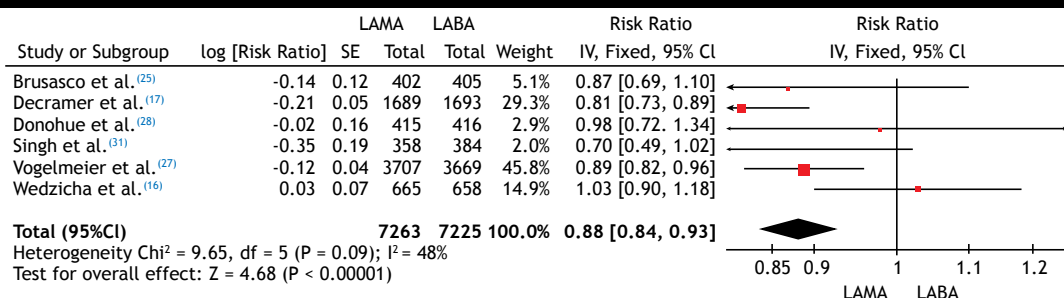
• Viés de publicação

As análises com os testes de Harbord e Peter (p = 0,4716 e p = 0,2585, respectivamente) e o gráfico de funil com contorno melhorado (Anexo 2) não forneceram evidências de viés de publicação.

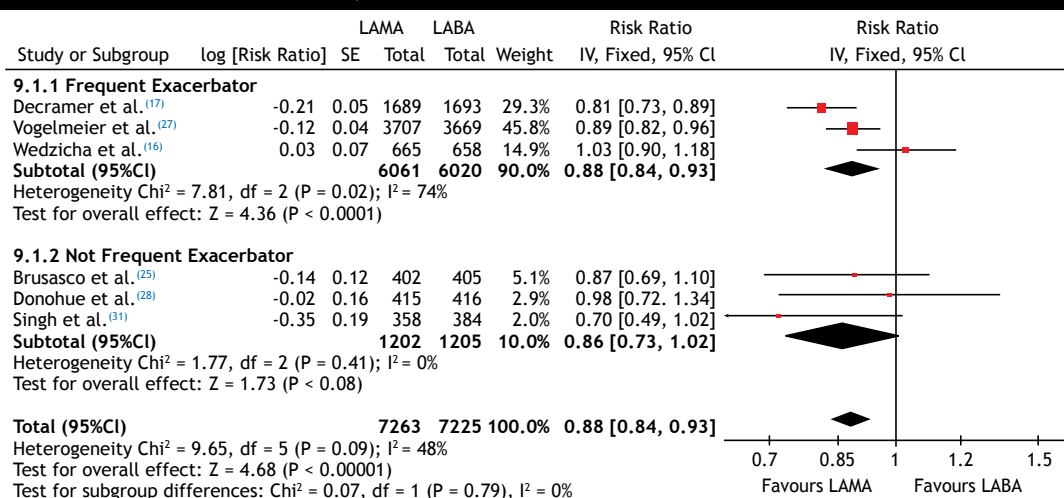
• GRADE

A avaliação pelo método GRADE incluiu três desfechos: taxa de exacerbações, número de pessoas

Razão de taxas – global



Razão de taxas – subgrupo com exacerbações frequentes



Razão de taxas – subgrupo com risco de viés

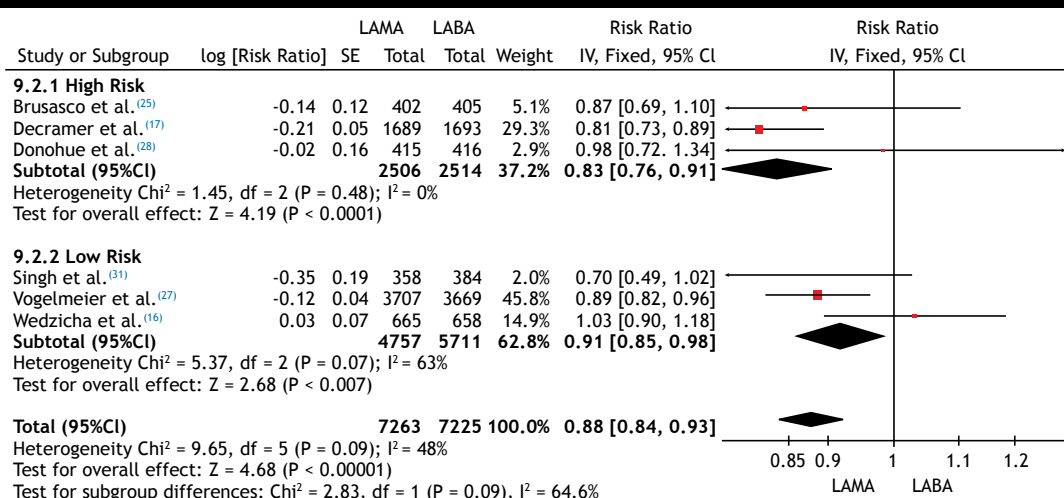


Figura 3. Razão de taxas – global e subgrupos.

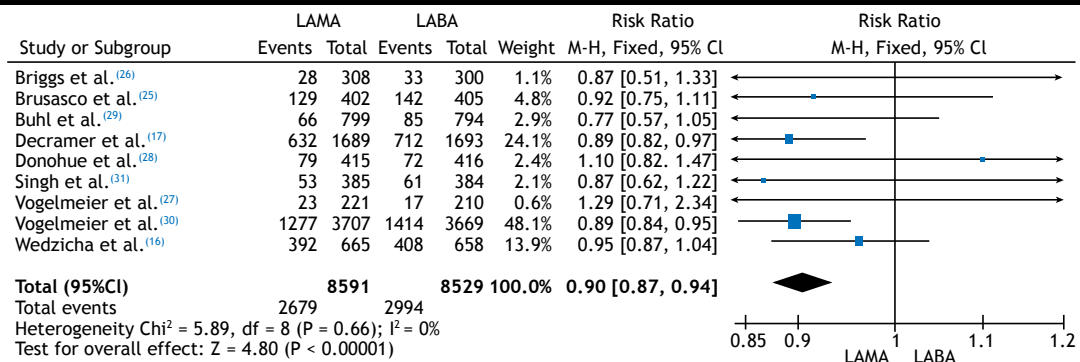
com uma ou mais exacerbações e número/duração de hospitalizações. A qualidade geral das evidências foi moderada para todos os desfechos (Anexo 3).

DISCUSSÃO

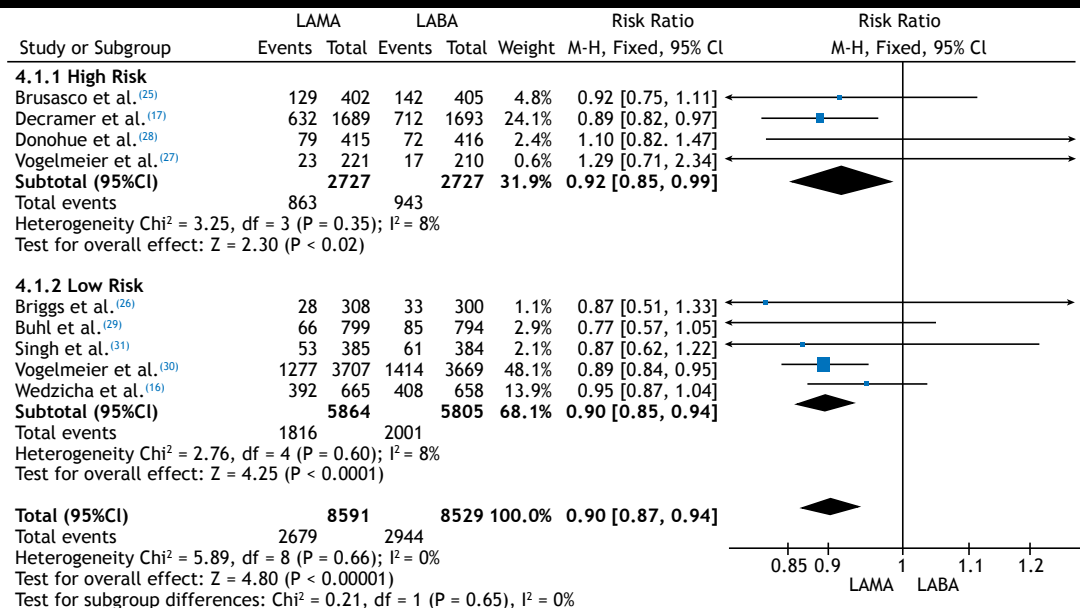
A presente revisão sistemática e meta-análise revelou uma redução de 12% na taxa de exacerbações em

pacientes em tratamento com LAMAs em comparação com aqueles em tratamento com LABAs, além de uma redução de 10% no número de pacientes que apresentaram pelo menos um episódio de exacerbação durante o período de acompanhamento. O tratamento com LAMAs reduziu significativamente o número de hospitalizações em virtude de exacerbações da DPOC (com diminuição de 22% do RR), além de ter

Pacientes com pelo menos uma exacerção – global



Subgrupo com risco de viés



Subgrupo com exacerções frequentes

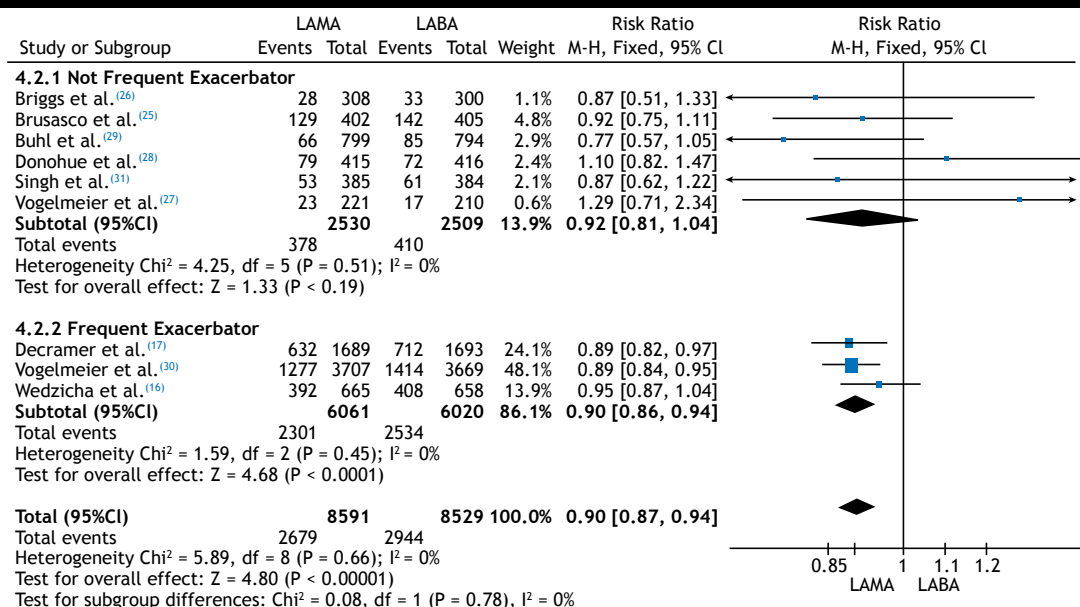
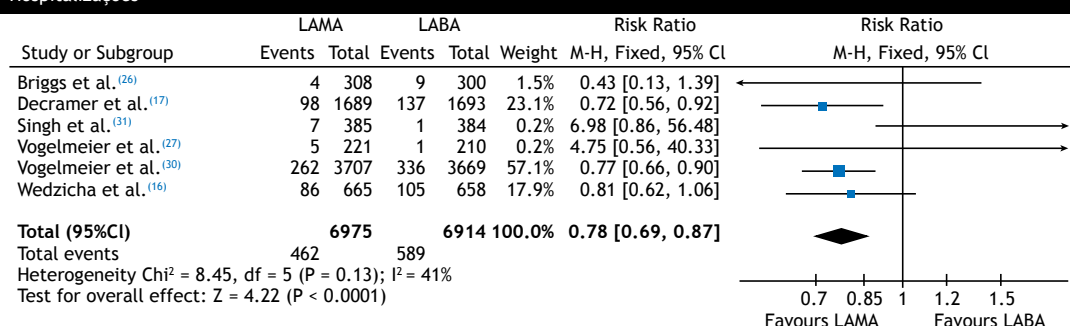
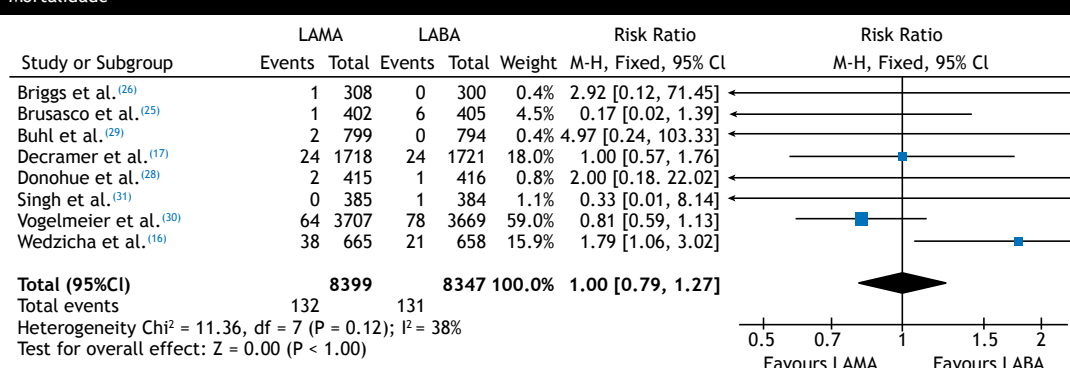


Figura 4. Proporção de pacientes com pelo menos uma exacerção e subgrupos.

Hospitalizações



Mortalidade



Eventos adversos sérios (número de pacientes)

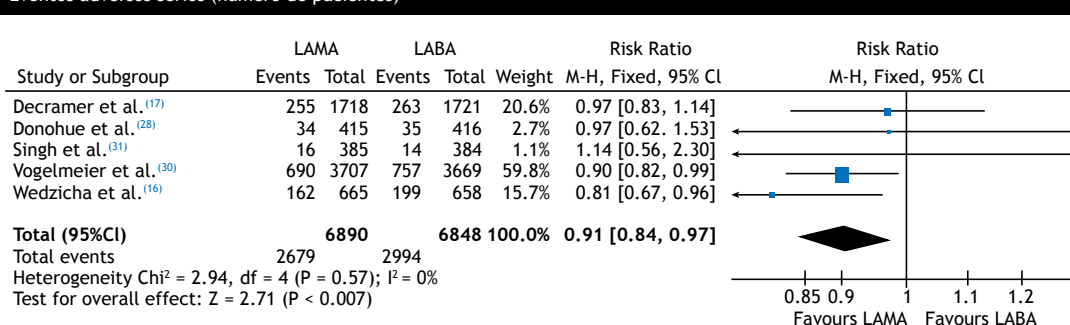


Figura 5. Desfechos secundários.

resultado em redução significativa (de 9%) do RR de efeitos adversos graves. No entanto, o tratamento com LAMAs não alterou significativamente a mortalidade.

Os resultados da presente meta-análise basearam-se em ECCA pareados (*head to head*). Embora uma revisão anterior tenha avaliado esses dois tipos de tratamento para DPOC,⁽¹²⁾ não relatou nem razão de taxa de exacerbações nem viés de publicação, e o efeito do tratamento em um subgrupo de pacientes com exacerbações frequentes não foi considerado. Os estudos incluídos na presente revisão apresentaram um grande número de eventos, grande amostra, baixo risco de viés e baixa heterogeneidade, resultando em achados cuja consistência e precisão são altas.

Exacerbações e hospitalizações são desfechos importantes⁽²⁰⁾ que são cruciais para a tomada de decisões. As evidências resumidas na presente revisão indicam que o tratamento com LAMAs tem vantagens

significativas sobre o tratamento com LABAs; no entanto, a magnitude do efeito é provavelmente fonte de debate contínuo. Embora já se tenha sugerido que a diferença clinicamente importante mínima para a taxa de exacerbações seja de 22%,⁽³³⁾ a falta de uma definição uniforme de exacerbação, a falta de classificação da gravidade e a subnotificação das exacerbações tornam difícil estabelecer uma diferença clinicamente importante mínima válida.⁽³⁴⁾

Em virtude da variação sazonal, a avaliação da frequência das exacerbações exige períodos de acompanhamento de pelo menos 1 ano.⁽³⁵⁾ Em longo prazo, a probabilidade de exacerbações frequentes no futuro é alta em pacientes com exacerbações frequentes anteriores.^(36,37) A presente revisão incluiu estudos com pacientes com baixa probabilidade de exacerbações e com menos de 1 ano de acompanhamento. Portanto, isso explica por que o efeito estimado do tratamento

não foi significativo na análise de subgrupos de estudos que incluíram pacientes com DPOC com exacerbações infrequentes.

Corticosteroides inalatórios usados isoladamente ou com LABAs reduzem a inflamação das vias aéreas (detectada por biópsia endobrônquica),^(38,39) resultando em redução do risco de exacerbações.⁽⁴⁰⁾ Um dos estudos incluídos na análise comparou um LAMA à associação medicamentosa de LABA e corticosteroide inalatório.⁽¹⁶⁾ A inclusão desse estudo na síntese dos dados comprometeu os resultados da razão da taxa de exacerbações no tocante à heterogeneidade. No entanto, o comprometimento do efeito global após a exclusão desse estudo foi pequeno, com redução de 0,2 da razão de taxas e de 0,1 do número de exacerbações, o que fez com que os autores decidissem manter o estudo na análise.

As definições de exacerbação e gravidade da exacerbação precisam ser padronizadas. Há uma definição baseada em sintomas que usa um complexo de sintomas respiratórios agravados para definir exacerbação, e há uma definição baseada em eventos que requer uma intervenção terapêutica ou uma mudança na utilização de serviços de saúde.⁽³²⁾ Esta última abordagem tem parâmetros mais objetivos e mais facilmente medidos, mas pode resultar em subnotificação de episódios de exacerbação leve,^(34,41,42) o que pode ser uma fonte de viés, já que nem todos os estudos incluíram diários de sintomas para relatar exacerbações. O julgamento cego dos eventos de exacerbação por um comitê de arbitragem pode ajudar a classificar as exacerbações da DPOC.⁽⁴³⁾ Os ECCA incluídos aqui não empregaram esses comitês de julgamento cego. Isso torna as informações dependentes de investigadores individuais, o que pode ser duvidoso.

As taxas de exacerbações podem ser influenciadas por uma pequena minoria de pacientes que apresentaram múltiplos eventos de exacerbação. A medida de síntese estatística é a razão de taxas. A melhor abordagem estatística para avaliar essa razão é uma abordagem ponderada que ajusta a razão de acordo com a assimetria do tempo de acompanhamento,

produzindo uma estimativa imparcial.⁽⁴⁴⁾ Os autores dos estudos examinados na presente revisão usaram uma abordagem estatística ponderada das taxas de exacerbações,^(16,17,28,30) o que aumenta a confiabilidade desse achado.

A avaliação dos desfechos pelo método GRADE incluiu a taxa de exacerbações (qualidade moderada), o número de pessoas que apresentaram uma ou mais exacerbações (qualidade moderada) e hospitalizações (qualidade moderada). Não diminuimos ainda mais o risco de viés, porque a maioria dos ECCA apresentava baixo risco de viés (segundo a avaliação por meio da Ferramenta de Risco de Viés da Cochrane), embora tenha havido alguma confusão em alguns pequenos ECCA no tocante à randomização, sigilo de alocação e viés de seguimento.

Os achados da presente revisão estão de acordo com os de uma revisão anterior,⁽¹²⁾ na qual se relatou que LAMAs reduziram o número de pacientes que apresentaram exacerbação, com efeito estimado semelhante. No entanto, a razão de taxa de exacerbações não foi relatada, ao passo que a presente revisão demonstrou que o tratamento com LAMAs reduziu a taxa de exacerbações. Embora esse desfecho tenha apresentado heterogeneidade, ela pôde ser explicada.

Levando-se em conta que a DPOC é uma doença crônica e prevalente,^(5,6) as decisões sobre qual medicamento deve ser recomendado devem levar em conta o relativamente grande NNT para evitar uma exacerbação. Além disso, são necessários estudos que se concentrem na relação entre custo e eficácia para orientar a tomada de decisões nos sistemas públicos de saúde.

Os principais achados desta revisão sistemática e meta-análise foram que LAMAs, em comparação com LABAs, reduziram significativamente o número de pacientes com DPOC com episódios de exacerbação, bem como o número de exacerbações por ano, o número de hospitalizações em virtude de exacerbações da doença e o número de efeitos adversos graves.

REFERÊNCIAS

1. Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease—GOLD [homepage on the Internet]. Bethesda: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease [cited 2016 Mar 17]. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD 2016. Available from: www.goldcopd.org
2. Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, Badamgarav E, Buist AS, Manino DM. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2006;28(3):523-32. <https://doi.org/10.1183/09031936.06.0124605>
3. Halbert RJ, Isonaka S, George D, Iqbal A. Interpreting COPD prevalence estimates: what is the true burden of disease? *Chest*. 2003;123(5):1684-92. <https://doi.org/10.1378/chest.123.5.1684>
4. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Chronic obstructive pulmonary disease among adults—United States, 2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2012;61(46):938-43.
5. Menezes AM, Perez-Padilla R, Jardim JR, Muñio A, Lopez MV, Valdivia G, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet*. 2005;366(9500):1875-81. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67632-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67632-5)
6. Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde—DATASUS [homepage on the Internet]. Brasília: o Ministério [cited 2016 Mar 17]; Doenças Respiratórias Crônicas; 2010. Available from: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index>
7. Celli BR, Barnes PJ. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2007;29(6):1224-38. Review. Erratum in: *Eur Respir J*. 2007;30(2):401. <https://doi.org/10.1183/09031936.00109906>
8. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Román Sánchez P, Sakedo E, Navarro R, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2005;60(11):925-31. <https://doi.org/10.1136/thx.2005.040527>
9. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2007;356(8):775-89. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa063070>

10. Tashkin DP, Celli BR, Senn S, Burkhardt D, Kesten S, Menjoge S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2008;359(15):1543-54. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0805800>
11. Criner GJ, Bourbeau J, Diekemper RL, Ouellette DR, Goodridge D, Hernandez P, et al. Prevention of acute exacerbations of COPD: American College of Chest Physicians and Canadian Thoracic Society Guideline. *Chest*. 2015;147(4):894-942. <https://doi.org/10.1378/chest.14-1676>
12. Chong J, Karner C, Poole P. Tiotropium versus long-acting beta-agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(9):CD009157. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd009157.pub2>
13. US Food and Drug Administration. Department of Health and Human Services [homepage on the Internet] Silver Spring, MD: the Department [cited 2016 Mar 17]. Supplement Approval-Tudorza Pressair (aclidinium bromide inhalation powder); 2012. [Adobe Acrobat document, 3p.]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/applletter/2014/202450Orig1s002ltr.pdf
14. European Medicines Agency [homepage on the Internet]. London: European Medicine Agency [cited 2016 Mar 17]; Onbrez Breezhaler-indacaterol; [about 2 screens]. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001114/human_med_001219.jsp&url=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WCOB01ac058001d124
15. Buhl R, Banerji D. Profile of glycopyrronium for once-daily treatment of moderate-to-severe COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2012;7:729-41. <https://doi.org/10.2147/COPD.S36001>
16. Wedzicha JA, Calverley PM, Seemungal TA, Hagan G, Ansari Z, Stockley RA, et al. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177(1):19-26. <https://doi.org/10.1164/rccm.200707-9730C>
17. Decramer ML, Chapman KR, Dahl R, Frith P, Devouassoux G, Fritscher C, et al. Once-daily indacaterol versus tiotropium for patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (INVIGORATE): a randomised, blinded, parallel-group study. *Lancet Respir Med*. 2013;1(7):524-33. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(13\)70158-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(13)70158-9)
18. Moher D, Shamseer L, Clarke M, Gherzi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev*. 2015;4:1. <https://doi.org/10.1186/2046-4053-4-1>
19. Higgins JPT, Green S, editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from <http://handbook.cochrane.org>
20. Schünemann H, Brozek J, Guyatt G, Oxman A, editors. *GRADE Handbook. Handbook for grading the quality of evidence and the strength of recommendations using the GRADE approach*. [updated October 2013]. Available from http://gdt.guidelinedevelopment.org/central_prod/_design/client/handbook/handbook.html
21. Sarac P, Sayiner A. Comparison of the efficacy and safety of long-acting anticholinergic and a combination of inhaled steroids and long-acting beta-2 agonist in moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2013;42:P4143.
22. Peng DW, Tao CW, Su KC, Tsai CC, Liu LY, Lee YC. Anti-inflammatory effects of salmeterol/fluticasone, tiotropium/fluticasone or tiotropium in COPD. *Eur Respir J*. 2009;33(4):778-84. <https://doi.org/10.1183/09031936.00115308>
23. Kurashima K, Hara K, Yoneda K, Kanauchi T, Kagiya N, Tokunaga D, et al. Changes in lung function and health status in patients with COPD treated with tiotropium or salmeterol plus fluticasone. *Respirology*. 2009;14(2):239-44. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2008.01452.x>
24. Pepin JL, Cockcroft JR, Midwinter D, Sharma S, Rubin DB, Andreas S. Long-acting bronchodilators and arterial stiffness in patients with COPD: a comparison of fluticasone furoate/vilanterol with tiotropium. *Chest*. 2014;146(6):1521-30. <https://doi.org/10.1378/chest.13-2859>
25. Brusasco V, Hodder R, Miravittles M, Korducki L, Towse L, Kesten S. Health outcomes following treatment for 6 months with once daily tiotropium compared with twice daily salmeterol in patients with COPD. *Thorax*. 2003;58(5):399-404. Erratum in: *Thorax*. 2005;60(2):105. <https://doi.org/10.1136/thorax.58.5.399>
26. Briggs DD Jr, Covelli H, Lapidus R, Bhattacharya S, Kesten S, Cassino C. Improved daytime spirometric efficacy of tiotropium compared with salmeterol in patients with COPD. *Pulm Pharmacol Ther*. 2005;18(6):397-404. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2005.02.013>
27. Vogelmeier C, Kardos P, Harari S, Gans SJ, Stenglein S, Thirlwell J. Formoterol mono- and combination therapy with tiotropium in patients with COPD: a 6-month study. *Respir Med*. 2008;102(11):1511-20. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2008.07.020>
28. Donohue JF, Fogarty C, Lötvall J, Mahler DA, Worth H, Yorgancioglu A, et al. Once-daily bronchodilators for chronic obstructive pulmonary disease: indacaterol versus tiotropium. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(2):155-62. <https://doi.org/10.1164/rccm.200910-1500OC>
29. Buhl R, Dunn LJ, Disdier C, Lassen C, Amos C, Henley M, et al. Blinded 12-week comparison of once-daily indacaterol and tiotropium in COPD. *Eur Respir J*. 2011;38(4):797-803. <https://doi.org/10.1183/09031936.00191810>
30. Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T, Schmidt H, Rutten-van Mölen MP, Beeh KM, et al. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med*. 2011;364(12):1093-1103. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1008378>
31. Singh D, Jones PW, Bateman ED, Korn S, Serra C, Molins E, et al. Efficacy and safety of aclidinium bromide/formoterol fumarate fixed-dose combinations compared with individual components and placebo in patients with COPD (ACLIFORM-COPD): a multicentre, randomised study. *BMC Pulm Med*. 2014;14:178. <https://doi.org/10.1186/1471-2466-14-178>
32. Pauwvel R, Calverly P, Buist AS, Rennard S, Fukuchi Y, Stahl E, et al. COPD exacerbations: the importance of a standard definition. *Respir Med*. 2004;98(2):99-107. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2003.09.001>
33. Jones PW, Beeh KM, Chapman KR, Decramer M, Mahler DA, Wedzicha JA. Minimal clinically important differences in pharmacological trials. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189(3):250-5. <https://doi.org/10.1164/rccm.201310-1863PP>
34. Cazzola M, MacNee W, Martinez FJ, Rabe KF, Franciosi LG, Barnes PJ, et al. Outcomes for COPD pharmacological trials: from lung function to biomarkers. *Eur Respir J*. 2008;31(2):416-69. <https://doi.org/10.1183/09031936.00099306>
35. Miravittles M, Ferrer M, Pont A, Zalacain R, Alvarez-Sala JL, Masa F, et al. Effect of exacerbations on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a 2 year follow up study. *Thorax*. 2004;59(5):387-95. <https://doi.org/10.1136/thx.2003.008730>
36. Donaldson GC, Seemungal TA, Patel IS, Lloyd-Owen SJ, Wilkinson TM, Wedzicha JA. Longitudinal changes in the nature, severity and frequency of COPD exacerbations. *Eur Respir J*. 2003;22(6):931-6. <https://doi.org/10.1183/09031936.03.00038303>
37. Gompertz S, Bayley DL, Hill SL, Stockley RA. Relationship between airway inflammation and the frequency of exacerbations in patients with smoking related COPD. *Thorax*. 2001;56(1):36-41. <https://doi.org/10.1136/thorax.56.1.36>
38. Gisyshi MJ, Hattotuwa KL, Barnes N, Jefferey PK. Effects of fluticasone propionate on inflammatory cells in COPD: an ultrastructural examination of endobronchial biopsy tissue. *Thorax*. 2002;57(9):799-803. <https://doi.org/10.1136/thorax.57.9.799>
39. Barnes NC, Qiu YS, Pavord ID, Parker D, Davis PA, Zhu J, et al. Antiinflammatory effects of salmeterol/fluticasone propionate in chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(7):736-43. <https://doi.org/10.1164/rccm.200508-1321OC>
40. Spencer S, Calverley PM, Burge PS, Jones PW. Impact of preventing exacerbations on deterioration of health status in COPD. *Eur Respir J*. 2004;23(5):698-702. <https://doi.org/10.1183/09031936.04.001214.04>
41. Donaldson GC, Seemungal TA, Patel IS, Lloyd-Owen SJ, Wilkinson TM, Wedzicha JA. Longitudinal changes in the nature, severity and frequency of COPD exacerbations. *Eur Respir J*. 2003;22(6):931-6. <https://doi.org/10.1183/09031936.03.00038303>
42. Miravittles M, Murio C, Guerrero T, Gisbert R; DAFNE Study Group. Decisiones sobre Antibioticoterapia y Farmacoeconomía en la EPOC. Pharmacoeconomic evaluation of acute exacerbations of chronic bronchitis and COPD. *Chest*. 2002;121(5):1449-55. <https://doi.org/10.1378/chest.121.5.1449>
43. Aaron SD, Fergusson D, Marks GB, Suissa S, Vandemheen KL, Doucette S, et al. Counting, analysing and reporting exacerbations of COPD in randomised controlled trials. *Thorax*. 2008;63(2):122-8. <https://doi.org/10.1136/thx.2007.082636>
44. Suissa S. Statistical treatment of exacerbations in therapeutic trials of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(8):842-6. <https://doi.org/10.1164/rccm.200508-1338PP>



Achados de TC de tórax em pacientes com disfagia e aspiração pulmonar: uma revisão sistemática

Betina Scheeren¹, Erissandra Gomes², Giordano Alves³, Edson Marchiori³, Bruno Hochhegger¹

1. Programa de Pós-Graduação em Medicina, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.
2. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS) Brasil.
3. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

Recebido: 31 agosto 2016.

Aprovado: 4 maio 2017.

Trabalho realizado na Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS) e Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

RESUMO

O objetivo deste estudo foi realizar uma revisão sistemática dos achados de TC de tórax que caracterizem aspiração pulmonar em pacientes com disfagia, identificando as características e os métodos utilizados. Para a seleção dos estudos, foram utilizadas as bases de dados da Biblioteca Virtual em Saúde, LILACS, *Índice Bibliográfico Español de Ciencias de la Salud*, Medline, Biblioteca Cochrane, SciELO e PubMed. A busca foi realizada no período entre junho e julho de 2016. Foram incluídos e revisados cinco artigos, todos realizados nos últimos cinco anos, publicados em língua inglesa e oriundos de diferentes países. O tamanho da amostra nos estudos selecionados variou de 43 a 56 pacientes, com predominância de sujeitos adultos e idosos. Os achados tomográficos em pacientes com aspiração relacionada à disfagia foram variados, abrangendo bronquiectasias, espessamento da parede brônquica, nódulos pulmonares, consolidações, derrame pleural, atenuação em vidro fosco, atelectasias, espessamento septal, fibrose, aprisionamento aéreo, entre outros. As evidências sugerem que os achados de TC de tórax em pacientes que apresentam aspiração são diversificados. Nesta revisão, não foi possível estabelecer um consenso que pudesse caracterizar um padrão de aspiração pulmonar nos pacientes com disfagia, sendo importantes investigações futuras sobre o assunto.

Descritores: Aspiração respiratória; Tomografia computadorizada por raios X; Pulmão.

INTRODUÇÃO

A epidemiologia das síndromes aspirativas não está bem descrita devido à ausência de marcadores de especificidade e sensibilidade; porém, a literatura indica que 5-15% dos casos de pneumonia adquirida na comunidade são por aspiração.⁽¹⁾ Os danos pulmonares ocasionados por aspiração de saliva ou alimento podem ser, muitas vezes, decorrentes da disfagia.^(2,3) A disfagia pode ser de origem neurogênica, mecânica ou psicogênica e manifesta-se por meio de uma série de sinais e sintomas, como tosse, engasgo e globus faríngeo, sendo um importante fator de risco para a desnutrição, desidratação e pneumonia aspirativa.⁽⁴⁻⁶⁾

A avaliação da disfagia envolve avaliação clínica e fonoaudiológica, assim como exames complementares, como a videofluoroscopia da deglutição (VFD) e a videoendoscopia da deglutição (VED), que servem para auxiliar o diagnóstico dos distúrbios de deglutição, dentre eles, a aspiração.⁽⁷⁻⁹⁾ Já a TC de tórax é utilizada para avaliar as lesões pulmonares, sendo de grande importância para o diagnóstico dos distúrbios aspirativos, uma vez que os sintomas pulmonares podem ser a primeira manifestação da aspiração.⁽¹⁰⁾

As características da aspiração apresentadas nos exames de imagem são numerosas e geralmente inespecíficas, sendo a infecção pulmonar a maior complicação da aspiração.^(10,11) Desta forma, é importante o conhecimento

dos diferentes tipos de aspiração pulmonar para se correlacionar as informações clínicas com os principais achados tomográficos, incluindo bronquiolite aspirativa difusa, pneumonite aspirativa, pneumonia aspirativa, aspiração de corpo estranho e pneumonia lipóide exógena.⁽¹¹⁾ Especificamente detalhando os achados de imagem da pneumonia aspirativa, pode-se observar consolidação segmental ou do espaço aéreo lobar, que pode ou não estar associada a derrame pleural.⁽¹¹⁾

O conhecimento dos achados tomográficos da aspiração é fundamental para a realização do diagnóstico dos distúrbios aspirativos e para tentar evitar danos pulmonares. Objetivamos aqui realizar uma revisão na literatura, de maneira sistemática, dos achados em TC de tórax que caracterizem aspiração pulmonar em pacientes com disfagia, identificando as características e os métodos utilizados.

MÉTODOS

Estratégias de pesquisa

Na presente revisão sistemática foram seguidas as recomendações da última versão do *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*,⁽¹²⁾ as quais envolvem a formulação da questão de pesquisa, a localização e a seleção dos artigos científicos, assim como sua avaliação crítica. A pergunta de investigação

Endereço para correspondência:

Betina Scheeren. Rua Teixeira Mendes, 187, apto. 301, Chácara das Pedras, CEP 90050-170, Porto Alegre, RS, Brasil.
Tel.: 55 51 9725-8226. E-mail: betinascheeren@hotmail.com
Apoio financeiro: Nenhum.

utilizada foi a seguinte: “quais achados de imagens tomográficas de tórax são indicadores diagnósticos de aspiração em pacientes com disfagia?” A pesquisa foi desenvolvida por três pesquisadores, sendo que dois realizaram a busca dos artigos de forma independente e cega, enquanto o outro foi instituído como revisor, sendo consultado nos casos de dúvida para estabelecer uma concordância entre as ideias. Todos os pesquisadores envolvidos possuem mais de 10 anos de experiência clínica e prática na área estudada, sendo duas fonoaudiólogas e um médico radiologista com atuação em radiologia torácica. Para a seleção dos estudos, foram utilizados os seguintes descritores: “pneumonia aspirativa” e “*aspiration pneumonia*”; “aspiração” e “*aspiration*”; “pulmonar” e “*pulmonary*”; e “tomografia computadorizada” e “*computed tomography*”. Esses foram selecionados de acordo com os DeCS e MeSH. Para a pesquisa, foram utilizadas as bases de dados on-line da Biblioteca Virtual em Saúde, LILACS, *Índice Bibliográfico Español de Ciencias de la Salud*, Medline, Biblioteca Cochrane, SciELO e PubMed. A busca foi realizada no período entre junho e julho de 2016, a partir do cruzamento dos descritores eleitos.

Critério de seleção

Foram selecionados artigos em inglês, português e espanhol, independentemente do ano de publicação, realizados com seres humanos, que possuíam no título, no resumo ou no corpo do artigo alguma relação com o objetivo da pesquisa. Foram incluídos artigos contendo aspiração alimentar por via digestiva alta e realização de TC de tórax. Foram excluídos os artigos repetidos, os que não possuíam o resumo ou o texto completo nas bases consultadas, artigos de revisão, dissertações, teses e estudos de caso, bem como artigos cuja doença de base era a tuberculose. Não

foram aplicados filtros de pesquisa. O processo de seleção dos artigos está descrito como um fluxograma na Figura 1, conforme as recomendações.⁽¹³⁾

Análise dos dados

A partir da seleção dos resumos dos estudos encontrados, foi realizada a recuperação dos artigos em texto completo. Após a leitura dos artigos na íntegra, foram extraídos os seguintes dados: nome dos autores, ano de publicação, país onde a pesquisa foi desenvolvida, desenho do estudo, sujeitos da pesquisa, tamanho da amostra, exames diagnósticos utilizados, doença de base e achados da TC de tórax, que foram definidos pelo glossário de termos para imagens torácicas da *Fleischner Society*.⁽¹⁴⁾

RESULTADOS

Foram selecionados cinco artigos para sua inclusão na presente revisão, cujas características são apresentadas na Tabela 1. Os estudos analisados foram realizados nos últimos 5 anos, sendo todos publicados em língua inglesa, em diferentes países (Itália, EUA, Japão, China e Brasil). O tamanho da amostra nos estudos variou de 43 a 56 pacientes, sendo que a população predominante era a de sujeitos adultos (19-59 anos) e idosos (60 anos ou mais).

A maioria dos estudos apresentou delineamento transversal retrospectivo.⁽¹⁵⁻¹⁸⁾ As características das amostras variaram, sendo que os pacientes estudados tinham câncer de laringe,⁽¹⁵⁾ quadro de pneumonia aguda associada a disfagia,⁽¹⁶⁾ aspiração crônica,^(17,18) e um estudo foi realizado com indivíduos saudáveis para avaliar a presença ou a ausência de aspiração.⁽¹⁹⁾ Os exames diagnósticos utilizados nas pesquisas foram VFD,^(15,16,18) VED,^(15,19) broncoscopia,⁽¹⁷⁾ TCAR⁽¹⁵⁾ e TC convencional.⁽¹⁶⁻¹⁹⁾

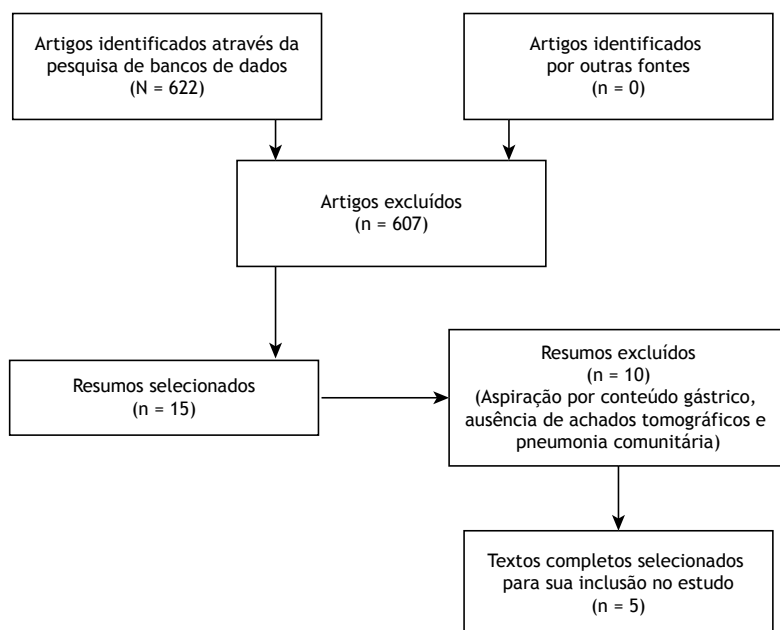


Figura 1. Fluxograma da seleção dos artigos analisados na presente revisão.

Tabela 1. Características dos artigos selecionados.

Estudo	Ano	País	População	Desenho do estudo	Tamanho e características da amostra	Exames diagnósticos utilizados	Achados da TC de tórax
Simonelli et al. ⁽¹⁵⁾	2010	Itália	A/G	ER	45 pacientes pós-laringectomia parcial (média de idade = 67 anos; 92,2% homens) e 45 controles (pacientes com DPOC e deglutição normal)	VED, VFD e TCAR	Enfisema; bronquiectasias; espessamento da parede brônquica; nódulos ou cistos pulmonares; padrão em árvore em brotamento; consolidação; derrame pleural; espessamento septal; lesões escavadas; e linfonodos
Komiya et al. ⁽¹⁶⁾	2013	Japão	G	ER	53 pacientes admitidos no hospital com pneumonia e disfagia (média de idade = 84 anos; 66% homens)	VFD e TC convencional	Nódulos centrolobulares (74%); atenuação em vidro fosco (74%); espessamento peribroncovascular (42%); consolidação do espaço aéreo (34%); atelectasias (17%); espessamento septal (13%); derrame pleural (13%); e bronquiectasias de tração (2%)
Lin et al. ⁽¹⁷⁾	2014	China	A/G	ER	43 pacientes CA (G = 17; A = 26; média de idade = 56 anos; 70% homens)	Broncoscopia e TC convencional	^a Consolidações (93%/92%); atelectasias (14%/23%); lesão de alta densidade nas vias aéreas (29%/4%); derrame pleural (0%/8%); corpo estranho – alimento – (21%/35%); pulmão esquerdo (35%/31%) e pulmão direito (65%/69%)
Butler et al. ⁽¹⁹⁾	2014	EUA	G	EP	50 pacientes saudáveis em dois grupos: CA (n = 25; média de idade = 77 anos; 15 mulheres) e SA (n = 25; média de idade = 76 anos; 16 homens)	VED e TC convencional	^b Bronquiectasias (2%/8%); bronquiolectasias (10%/6%); espessamento da parede brônquica (22%/12%); banda parenquimatosa (8%/4%); fibrose (16%/16%); aprisionamento aéreo (20%/26%); secreção em via aérea (6%/8%); e padrão em árvore em brotamento (6%/4%) p > 0,05 para todos
Scheeren et al. ⁽¹⁸⁾	2016	Brasil	A/G	ER	56 pacientes em dois grupos: SA e CA (n = 28 em cada; média de idade = 65 anos; 29 homens)	VFD e TC convencional	^b Espessamento da parede brônquica (54%/53%)*; bronquiolectasias (15%/0%)*; nódulos centrolobulares (16%/4%)*; atenuação em vidro fosco (4%/0%)*; atelectasias (18%/2%)*; consolidação (6%/0%)*; e aprisionamento aéreo (54%/53%)* *p = 0.208; **p < 0.001.

A: adulta; G: geriátrica; ER: estudo retrospectivo; VED: videoendoscopia de deglutição; VFD: videofluoroscopia de deglutição; EP: estudo prospectivo; CA: com aspiração; e SA: sem aspiração. ^aGrupo G/grupo A. ^bGrupo CA/grupo SA.

Os achados tomográficos em pacientes com aspiração relacionada à disfagia foram diversificados, abrangendo enfisema,⁽¹⁵⁾ bronquiectasias,^(15,16,19) espessamento da parede brônquica,^(15,16,18,19) nódulos,^(15,16,18) padrão de árvore em brotamento,^(15,19) consolidações,⁽¹⁵⁻¹⁸⁾ derrame pleural,⁽¹⁵⁻¹⁷⁾ atenuação em vidro fosco,^(15,16,18) espessamento septal,^(15,16) lesões escavadas,⁽¹⁵⁾ linfonodos,⁽¹⁵⁾ atelectasias,⁽¹⁶⁻¹⁸⁾ bronquiolectasias,^(18,19) fibrose⁽¹⁹⁾ e aprisionamento aéreo.^(18,19) Um dos estudos demonstrou uma maior frequência de achados em pulmão direito,⁽¹⁷⁾ e outros dois verificaram alterações

mais prevalentes em zonas inferiores dos pulmões.^(16,18) No estudo de Simonelli et al.,⁽¹⁵⁾ não foi possível descrever a proporção dos achados, pois os mesmos foram demonstrados conforme o grau da aspiração. Cabe ressaltar que, em dois estudos, foram comparados grupos com e sem aspiração.^(18,19)

DISCUSSÃO

A partir da seleção, leitura e análise dos artigos, podemos perceber que há poucos estudos tentando definir um padrão de achados de TC de tórax

relacionados com aspiração pulmonar decorrente da disfagia. Os cinco artigos selecionados na presente pesquisa foram publicados nos últimos 5 anos, o que pode justificar a recente preocupação e atuação dos profissionais em identificar precocemente os pacientes disfágicos que aspiram, podendo-se intervir na etiologia. Um estudo verificou uma correlação significativa entre o grau da disfagia e o risco relativo de pneumonia, demonstrando que os pacientes que apresentam aspiração traqueal têm dez vezes mais chance de desenvolver pneumonia do que indivíduos com deglutição normal.⁽²⁰⁾

A maior complicação associada com a aspiração no paciente com disfagia é a infecção pulmonar.⁽¹⁰⁾ Estudos apontam a pneumonia aspirativa como causa da pneumonia adquirida na comunidade.^(21,22) É importante ressaltar que, além da complicação respiratória, o distúrbio de deglutição é um fator de risco para a desnutrição e o declínio funcional.⁽²³⁾ A pneumonia aspirativa é a principal causa de morte em pacientes com disfagia, uma condição que afeta 300.000-600.000 pessoas a cada ano nos EUA.⁽¹⁾

Simonelli et al.⁽¹⁵⁾ abordaram a relação disfagia vs. aspiração em pacientes laringectomizados, usando como grupo controle pacientes com DPOC, e não verificaram diferenças significativas nos achados radiológicos entre os grupos. Atualmente, sabe-se que pacientes com DPOC apresentam sintomas de disfagia relacionados à proteção das vias aéreas devido à alteração do padrão respiratório e da coordenação entre deglutição e respiração, levando a maior probabilidade de desenvolver pneumonia.⁽²⁴⁾ Cabe destacar aqui que, dos 116 pacientes selecionados para o estudo,⁽¹⁵⁾ somente 45 demonstraram aspiração detectada por VFD e realizaram então a TC de tórax, a fim de se avaliar as manifestações radiológicas da aspiração. Nos dois grupos, as maiores incidências de achados foram espessamento da parede brônquica, bronquiectasias, nódulos, enfisema, consolidações e

espessamento septal, que variaram conforme o grau de aspiração no grupo de estudo.

No estudo de Komiya et al.,⁽¹⁶⁾ os achados tomográficos pulmonares foram descritos em pacientes com quadro agudo, ou seja, na presença de pneumonia quando admitidos no hospital, sendo confirmada a presença de disfagia por exame complementar da deglutição (VFD). Os achados de maior frequência na TC de tórax foram consolidação do espaço aéreo, atenuação em vidro fosco, nódulos centrolobulares e espessamento peribroncovascular. As opacidades pulmonares predominaram em zonas inferiores ou difusas do pulmão, bem como tinham distribuição posterior. Os autores não apresentaram um grupo controle (sem disfagia/aspiração). Observou-se uma predominância da população geriátrica no estudo,⁽¹⁶⁾ cujo risco de aspiração de secreções da orofaringe e de alimentos aumenta.⁽²⁵⁾ Há evidências na literatura de que a disfagia tem uma frequência mais elevada em idosos, e a aspiração é um importante fator etiológico da pneumonia nessa população.⁽²⁶⁾

Um dos artigos analisados na presente pesquisa não usou exames complementares para avaliar a deglutição e detectar disfagia; somente foi utilizada a broncoscopia para verificar a presença de um quadro agudo de aspiração alimentar de grandes corpos estranhos.⁽¹⁷⁾ Os achados da TC de tórax mais prevalentes encontrados no estudo foram consolidações, atelectasias e lesão de alta densidade em vias aéreas, com predominância de lesão no pulmão direito e no lobo inferior.⁽¹⁷⁾

No estudo de Butler et al.⁽¹⁹⁾ foi verificada prospectivamente somente a aspiração com água, sem se avaliar uma possível aspiração com outras consistências alimentares, o que poderia resultar em um aumento de achados pulmonares no exame de imagem. Tampouco os autores utilizaram a VFD, exame considerado o padrão ouro para detectar aspiração, optando pela VED. A VED é um exame realizado com endoscópio nasal, podendo

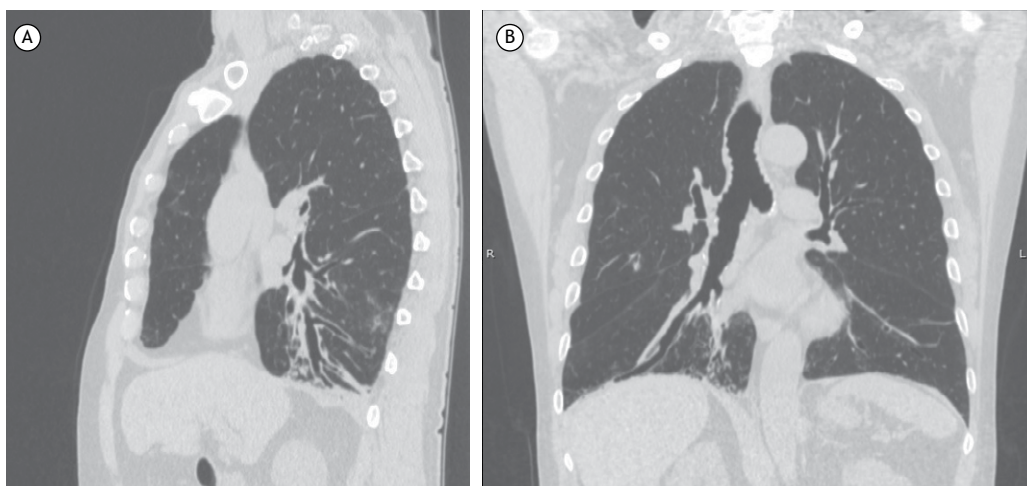


Figura 2. Em A, TC de tórax em corte sagital demonstrando bronquiectasias, atelectasias e áreas de opacidade em vidro fosco nos lobos inferiores. Em B, TC de tórax em corte coronal demonstrando uma melhor visualização de bronquiectasias no lobo inferior direito.

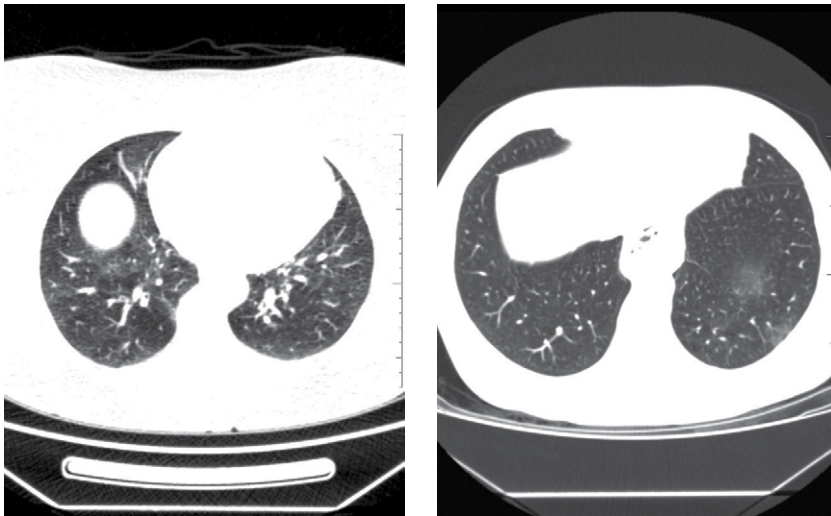


Figura 3. TCs de tórax em corte axial mostrando áreas de atenuação em vidro fosco em lobo inferior esquerdo.

ser observadas e avaliadas diretamente as estruturas da laringofaringe, bem como a deglutição; porém, a aspiração só pode ser inferida após a deglutição pela visualização da presença de alimento corado na traqueia.⁽²⁷⁾ Os autores não verificaram diferenças significativas no padrão radiológico entre os grupos caso e controle, cujos achados foram bronquiectasias, bronquiolectasias, espessamento da parede brônquica, aprisionamento aéreo e fibrose.⁽¹⁹⁾

O estudo mais recente que abordou os achados pulmonares em pacientes com aspiração crônica⁽¹⁸⁾ incluiu pacientes com e sem diagnóstico de aspiração detectada pela VFD e que realizaram TC de tórax. Quando comparados os dois grupos, foi possível verificar que os pacientes que apresentavam aspiração demonstraram uma maior frequência de alterações como atelectasias, nódulos centrolobulares, bronquiolectasias, consolidação e atenuação em vidro fosco. O espessamento da parede brônquica e o aprisionamento

aéreo foram os achados mais prevalentes em ambos os grupos; entretanto, sem demonstrar diferenças significativas. Em relação à localização das lesões, também puderam constatar uma maior prevalência de distribuição desses achados em zonas inferiores dos pulmões. As Figuras 2 e 3 exemplificam alguns dos achados tomográficos descritos.

Uma das limitações da presente revisão foi a escassez de artigos publicados sobre esse assunto, bem como as características variadas das amostras. Na presente revisão não foi possível estabelecer um consenso que pudesse caracterizar um padrão de aspiração pulmonar nos pacientes com disfagia, sendo importantes investigações futuras sobre o assunto. As evidências sugerem que os achados da TC de tórax em pacientes que apresentam aspiração são diversificados; entretanto, os artigos que citaram a localização pulmonar detectaram uma maior prevalência de distribuição em pulmão direito e em zonas inferiores dos pulmões.

REFERÊNCIAS

1. Marik PE. Aspiration pneumonia and aspiration pneumonia. *N Engl J Med*. 2001;344(9):665-71. <https://doi.org/10.1056/NEJM200103013440908>
2. Makhaia GK, Seith A, Sharma SK, Sinha A, Goswami P, Aggarwal A, et al. Structural and functional abnormalities in lungs in patients with achalasia. *Neurogastroenterol Motil*. 2009;21(6):603-8, e20.
3. Que K, Mukaisho K, Higo T, Araki Y, Nishikawa M, Hattori T, et al. Histological examination of the relationship between respiratory disorders and repetitive microaspiration using a rat gastro-duodenal contents reflux model. *Exp Anim*. 2011;60(2):141-50. <https://doi.org/10.1538/expanim.60.141>
4. Matsuo K, Palmer JB. Anatomy and physiology of feeding and swallowing: normal and abnormal. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2008;19(4):691-707, vii. <https://doi.org/10.1016/j.pmr.2008.06.001>
5. Karkos PD, Papouliakos S, Karkos CD, Theochari EG. Current evaluation of the dysphagic patient. *Hippokratia*. 2009;13(3):141-6.
6. Carucci LR, Turner MA. Dysphagia revisited: common and unusual causes. *Radiographics*. 2015;35(1):105-22. <https://doi.org/10.1148/r.351130150>
7. Martin-Harris B, Jones B. The videofluorographic swallowing study. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2008;19(4):769-85, viii. <https://doi.org/10.1016/j.pmr.2008.06.004>
8. Kelly AM, Drinnan MJ, Leslie P. Assessing penetration and aspiration: how do videofluoroscopy and fiberoptic endoscopic evaluation of swallowing compare? *Laryngoscope*. 2007;117(10):1723-7. <https://doi.org/10.1097/MLG.0b013e318123ee6a>
9. Bours GJ, Speyer R, Lemmens J, Limburg M, de Wit R. Bedside screening tests vs. videofluoroscopy or fibreoptic endoscopic evaluation of swallowing to detect dysphagia in patients with neurological disorders: systematic review. *J Adv Nurs*. 2009;65(3):477-93. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2648.2008.04915.x>
10. Franquet T, Giménez A, Rosón N, Torrubia S, Sabaté JM, Pérez C. Aspiration diseases: findings, pitfalls, and differential diagnosis. *Radiographics*. 2000;20(3):673-85. <https://doi.org/10.1148/radiographics.20.3.g00ma01673>
11. Prather AD, Smith TR, Poletto DM, Tavora F, Chung JH, Nallamshetty L, et al. Aspiration-related lung diseases. *J Thorac Imaging*. 2014;29(5):304-9. <https://doi.org/10.1097/RTI.0000000000000092>
12. Higgins JPT, Green S, editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated 2011 Mar]. The Cochrane Collaboration; 2011. Available from: <http://www.cochrane-handbook.org>
13. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the

- PRISMA statement. *Int J Surg*. 2010;8(5):336-41. Erratum in: *Int J Surg*. 2010;8(8):658. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2010.02.007>
14. Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, McLoud TC, Müller NL, Remy J. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology*. 2008;246(3):697-722. <https://doi.org/10.1148/radiol.2462070712>
 15. Simonelli M, Ruoppolo G, de Vincentiis M, Di Mario M, Calcagno P, Vitiello C, et al. Swallowing ability and chronic aspiration after supracricoid partial laryngectomy. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010;142(6):873-8. <https://doi.org/10.1016/j.otohns.2010.01.035>
 16. Komiya K, Ishii H, Umeki K, Kawamura T, Okada F, Okabe E, et al. Computed tomography findings of aspiration pneumonia in 53 patients. *Geriatr Gerontol Int*. 2013;13(3):580-5. <https://doi.org/10.1111/j.1447-0594.2012.00940.x>
 17. Lin L, Lv L, Wang Y, Zha X, Tang F, Liu X. The clinical features of foreign body aspiration into the lower airway in geriatric patients. *Clin Interv Aging*. 2014;9:1613-8.
 18. Scheeren B, Marchiori E, Pereira J, Meirelles G, Alves G, Hochhegger B. Pulmonary computed tomography findings in patients with chronic aspiration detected by videofluoroscopic swallowing study. *Br J Radiol*. 2016;106(3):20160004. <https://doi.org/10.1259/bjr.20160004>
 19. Butler SG, Clark H, Baginski SG, Todd JT, Lintzenich C, Leng X. Computed tomography pulmonary findings in healthy older adult aspirators versus nonaspirators. *Laryngoscope*. 2014;124(2):494-7. <https://doi.org/10.1002/lary.24284>
 20. Pikus L, Levine MS, Yang YX, Rubesin SE, Katzka DA, Laufer I, et al. Videofluoroscopic studies of swallowing dysfunction and the relative risk of pneumonia. *AJR Am J Roentgenol*. 2003;180(6):1613-6. <https://doi.org/10.2214/ajr.180.6.1801613>
 21. Torres A, Serra-Batlles J, Ferrer A, Jiménez P, Celis R, Cobo E, et al. Severe community-acquired pneumonia. Epidemiology and prognostic factors. *Am Rev Respir Dis*. 1991;144(2):312-8. <https://doi.org/10.1164/ajrccm/144.2.312>
 22. Moine P, Vercken JB, Chevret S, Chastang C, Gajdos P. Severe community-acquired pneumonia. Etiology, epidemiology, and prognosis factors. French Study Group for Community-Acquired Pneumonia in the Intensive Care Unit. *Chest*. 1994;105(5):1487-95. <https://doi.org/10.1378/chest.105.5.1487>
 23. Serra-Prat M, Palomera M, Gomez C, Sar-Shalom D, Saiz A, Montoya JG, et al. Oropharyngeal dysphagia as a risk factor for malnutrition and lower respiratory tract infection in independently living older persons: a population-based prospective study. *Age Ageing*. 2012;41(3):376-81. <https://doi.org/10.1093/ageing/afs006>
 24. Chaves Rde D, Carvalho CR, Cukier A, Stelmach R, Andrade CR. Symptoms of dysphagia in patients with COPD. *J Bras Pneumol*. 2011;37(2):176-83.
 25. Augusto DK, Miranda LF, Cruz CE, Pedrosa ER. Comparative study of elderly inpatients clinically diagnosed with community-acquired pneumonia, with or without radiological confirmation. *J Bras Pneumol*. 2007;33(3):270-4. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132007000300007>
 26. Marik PE, Kaplan D. Aspiration pneumonia and dysphagia in the elderly. *Chest*. 2003;124(1):328-36. <https://doi.org/10.1378/chest.124.1.328>
 27. Leder SB, Murray JT. Fiberoptic endoscopic evaluation of swallowing. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2008;19(4):787-801, viii-ix. <https://doi.org/10.1016/j.pmr.2008.05.003>



TC multidetectores no diagnóstico de fístula broncopleurais

Bruno Hochhegger¹, Gláucia Zanetti², Edson Marchiori²

Um homem de 55 anos de idade sofreu ressecção do lobo superior direito depois de sofrer uma lesão no peito em um acidente de carro. Um escape aéreo persistiu por 5 dias após a cirurgia. No décimo quinto dia pós-operatório, o paciente foi encaminhado para nosso serviço de emergência por dificuldade respiratória. Ao exame, confirmou-se que o paciente apresentava dificuldade respiratória leve; a FR era de 25 ciclos/min e a FC era de 98 bpm. O exame do sistema respiratório revelou enfisema subcutâneo e ausência de sons pulmonares no hemitórax direito. Uma radiografia de tórax mostrou hidropneumotórax à direita. A TC multidetectores confirmou esse achado, e a reconstrução multiplanar demonstrou a presença de uma

fístula broncopleurais no segmento anterior do lobo inferior direito (Figura 1). O manejo da lesão foi realizado por cirurgia toracoscópica videoassistida e uso de antibióticos.

Já foi documentado que a persistência de fístulas broncopleurais leva a morbidade e mortalidade significativas.⁽¹⁻³⁾ O escape aéreo prolongado dessas lesões é frequentemente observado,⁽¹⁻³⁾ e vários procedimentos foram propostos para o tratamento dessa complicação. Inovações recentes incluem o uso de válvulas endobrônquicas. A TC multidetectores pode ser uma ferramenta importante para a identificação precisa dos brônquios responsáveis pelo escape aéreo nos casos de fístulas broncopleurais.

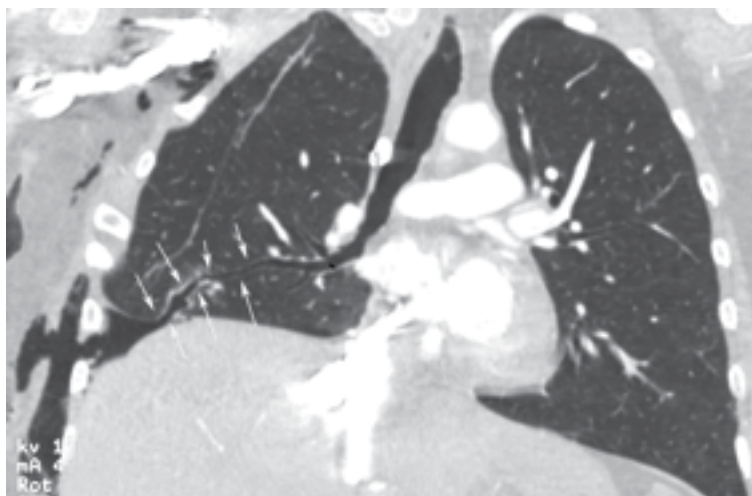


Figura 1. Reconstrução coronal curva de TC mostrando uma fístula broncopleurais no segmento anterior do lobo inferior direito.

REFERÊNCIAS

1. El-Sameed Y, Waness A, Al Shamsi I, Mehta AC. Endobronchial valves in the management of broncho-pleural and alveolo-pleural fistulae. *Lung*. 2012;190(3):347-51. <https://doi.org/10.1007/s00408-011-9369-1>
2. Alloubi I, Jougon J, Delcambre F, Baste JM, Velly JF. Early complications after pneumonectomy: retrospective study of 168 patients. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2010;11(2):162-5. <https://doi.org/10.1510/ictvs.2010.232595>
3. Abu-Hijleh M, Blundin M. Emergency use of an endobronchial one-way valve in the management of severe air leak and massive subcutaneous emphysema. *Lung*. 2010;188(3):253-7. <https://doi.org/10.1007/s00408-009-9204-0>

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

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



Granulomatose pulmonar de corpo estranho em um usuário crônico de cocaína em pó

Shruti Khurana¹, Ankit Chhoda², Sandeep Sahay³, Priyanka Pathania⁴

1. Lady Hardinge Medical College, New Delhi, India.
2. Maulana Azad Medical College, Department of Internal Medicine, New Delhi, India.
3. Houston Methodist Lung Center, Houston (TX) USA.
4. Jack C. Montgomery VA Medical Center, Department of Pulmonary Medicine, Muskogee (OK) USA.

Recebido: 1 setembro 2016.

Aprovado: 31 outubro 2016.

Trabalho realizado no Houston Methodist Lung Center, Houston (TX) USA.

RESUMO

Descrevemos o caso de um homem de 33 anos de idade, usuário crônico de cocaína em pó, que apresentava dispneia, febre, sudorese noturna e perda de peso significativa. A TCAR de tórax revelou nódulos centrolobulares, dando uma impressão inicial de tuberculose miliar. Por isso, o paciente passou a receber tratamento empírico com quatro tuberculostáticos. Quatro semanas depois, apesar do tratamento antituberculose, o paciente continuou a apresentar os mesmos sintomas. Foi então realizada a biópsia pulmonar transbrônquica. A análise histopatológica da amostra obtida revelou granuloma de corpo estranho birrefringente. A história de uso de cocaína por inalação, a presença de nódulos centrolobulares e os achados histopatológicos de corpos estranhos confirmaram o diagnóstico de granulomatose pulmonar de corpo estranho. Este relato destaca o fato de que a granulomatose pulmonar de corpo estranho deve ser incluída no diagnóstico diferencial de perfis clínicos que se assemelham a tuberculose.

Descritores: Pulmão; Granuloma de corpo estranho; Transtornos relacionados ao uso de cocaína.

INTRODUÇÃO

Os médicos frequentemente deparam com abuso de cocaína na prática clínica. É a principal causa de mortes relacionadas com drogas ilícitas em todo o mundo.⁽¹⁾ O abuso de cocaína se dá por diversos métodos, mas o mais comum é a inalação da cocaína em pó. Complicações pulmonares, tais como alveolite, barotrauma, talcose, pneumonia em organização, enfisema bolhoso e fibrose pulmonar, são frequentemente relatadas como resultado do fumo de cocaína (crack) ou do uso de cocaína por via intravenosa.⁽²⁾ No entanto, até o momento, há apenas um relato de granulomatose pulmonar de corpo estranho (GPCE) secundária ao uso de cocaína inalatória.⁽³⁾

RELATO DE CASO

Um homem hispânico de 33 anos de idade e compleição mediana foi admitido em nosso instituto. Ele se queixava de dispneia, febre, sudorese noturna e rápida perda de peso (18 kg ao longo de quatro meses). Um achado positivo pertinente na anamnese inicial foi o fato de que o paciente havia viajado para um país onde a tuberculose é endêmica. O exame físico não revelou nenhum desconforto agudo e nenhum estigma de abuso de drogas injetáveis. O paciente estava febril ($\leq 38,5^{\circ}\text{C}$) e apresentava pressão arterial = 124/72 mmHg, FC = 76 bpm, FR = 18 ciclos/min e constante $\text{SpO}_2 = 98\%$ em repouso. A primeira contagem total de leucócitos foi de 8.200 células/ μl , com reação neutrofílica predominante. Os resultados da hemocultura foram negativos para microrganismos aeróbios e anaeróbios. Os resultados do teste toxicológico de urina e do teste de HIV foram negativos. A radiografia e a TCAR de tórax revelaram micronódulos bilaterais cujo tamanho variava de 1 a 3 mm e cuja distribuição era centrolobular (Figura 1). Um

ensaio de IFN- γ e uma baciloscopia de escarro para a detecção de BAAR foram realizados a fim de descartar a possibilidade de infecção micobacteriana. Embora os resultados tenham sido negativos para tuberculose, a alta suspeita clínica da doença levou ao início do tratamento empírico com quatro tuberculostáticos. Quatro semanas depois, o paciente retornou ao pronto-socorro com piora da falta de ar. Uma nova TCAR revelou nódulos centrolobulares semelhantes sem melhora radiológica (Figura 2). Na ocasião, foi realizada uma broncoscopia com biópsia pulmonar transbrônquica para avaliar melhor os micronódulos pulmonares. O exame do lavado broncoalveolar, com coloração de Ziehl-Neelsen, não revelou BAAR. A análise histopatológica do espécime obtido por meio da biópsia pulmonar transbrônquica revelou múltiplos granulomas com material birrefringente no centro (Figura 3), confirmando o diagnóstico de GPCE. O paciente negou veementemente o uso de drogas injetáveis. Infelizmente, o quadro evoluiu com novo declínio da função pulmonar. Após fibrose progressiva ao longo do ano seguinte, o paciente morreu de insuficiência respiratória crônica.

DISCUSSÃO

Os pulmões são frequentemente afetados pelo abuso de cocaína, independentemente do método de administração. A apresentação clínica e os achados radiológicos são variados e altamente inespecíficos.⁽⁴⁾ A GPCE é uma doença rara, e sua verdadeira incidência é desconhecida. É comumente secundária à injeção intravenosa de comprimidos farmacêuticos pulverizados contendo ligantes insolúveis, tais como talco, celulose, amido e outros adulterantes usados nas ruas. As minúsculas partículas se alojam no leito vascular e no interstício e causam reações granulomatosas e fibrose.⁽⁵⁾ Antes deste relato, houve apenas um relato de

Endereço para correspondência:

Sandeep Sahay. Houston Methodist Lung Center, Suite 1001, Smith Tower, 6550 Fannin Street, ZIP 77030, Houston, TX, USA.
Tel.: 1 713 363-9587. E-mail: ssashay@houstonmethodist.org
Apoio financeiro: Nenhum.

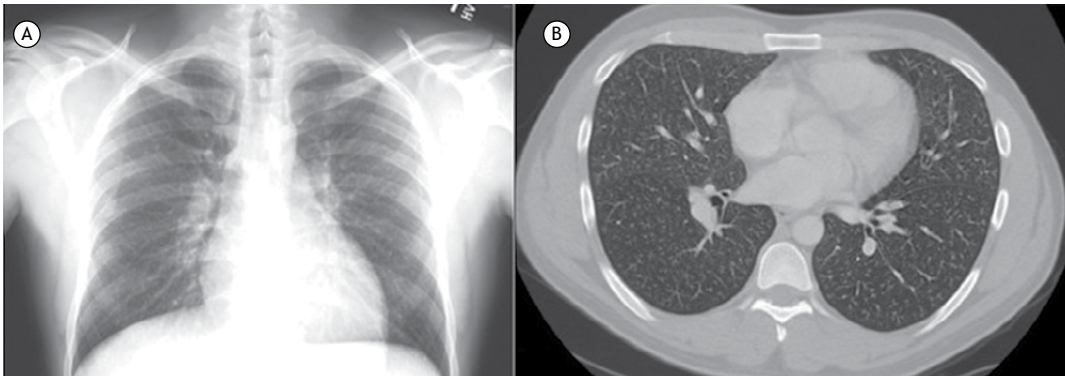


Figura 1. Em A, radiografia de tórax mostrando sombras micronodulares. Em B, TC de tórax mostrando nódulos centrolobulares em ambos os campos pulmonares.



Figura 2. TC de tórax mostrando a persistência de nódulos centrolobulares em campos pulmonares bilaterais após quatro semanas de tratamento com tuberculostáticos.

caso de GPCE em um usuário de cocaína em pó (por via intranasal), cuja causa foi o enchimento de celulose.⁽³⁾ Radiologicamente, a GPCE pode se apresentar em forma de pequenos nódulos centrolobulares difusos, massas conglomeradas, opacidades em vidro fosco difusas e enfisema panlobular nos lobos inferiores.⁽⁶⁾ Como nosso paciente inalava cocaína, o aparecimento de nódulos centrolobulares na TC de tórax foi coerente com doença das pequenas vias aéreas, e não tuberculose miliar, que geralmente se apresenta em forma de nódulos aleatórios. É prudente levar em conta doenças granulomatosas raras, tais como GPCE, em pacientes com história de abuso de drogas injetáveis ou inalatórias. A GPCE pode

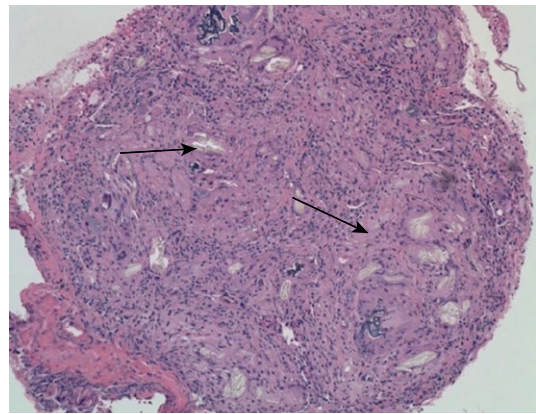


Figura 3. Fotomicrografia do espécime obtido por meio de biópsia transbrônquica (tecido pulmonar), mostrando material de corpo estranho birrefringente (seta esquerda), além de formação de granuloma (seta direita) ao redor do material de corpo estranho (H&E; aumento: 40×).

ser subaguda (com febre, perda de peso ou hemoptise) ou crônica (com dispneia e declínio progressivo da função pulmonar).⁽⁷⁾ Dentre as complicações tardias estão hipertensão pulmonar, *cor pulmonale*, enfisema panlobular e, raramente, insuficiência respiratória com necessidade de transplante pulmonar.^(8,9) Não existe tratamento específico para GPCE. Em alguns pacientes, houve estabilização dos sintomas após a cessação do uso de drogas e resolução dos sintomas agudos com o uso de corticosteroides.⁽¹⁰⁾ A pedra angular do tratamento ainda é evitar a exposição.

REFERÊNCIAS

- Restrepo CS, Carrillo JA, Martínez S, Ojeda P, Rivera AL, Hatta A. Pulmonary complications from cocaine and cocaine-based substances: imaging manifestations. *Radiographics*. 2007;27(4):941-56. <https://doi.org/10.1148/rg.274065144>
- Tseng W, Sutter ME, Albertson TE. Stimulants and the lung: review of literature. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2014;46(1):82-100. <https://doi.org/10.1007/s12016-013-8376-9>
- Cooper CB, Bai TR, Heyderman E, Corrin B. Cellulose granuloma in the lungs of a cocaine sniffer. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1983;286(6383):2021-2. <https://doi.org/10.1136/bmj.286.6383.2021-a>
- 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>
- Ellis SJ, Cleverley JR, Müller NL. Drug-induced lung disease: high-resolution CT findings. *AJR Am J Roentgenol*. 2000;175(4):1019-24. <https://doi.org/10.2214/ajr.175.4.1751019>
- 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>
- Paré JP, Côté G, Fraser RS. Long-term follow-up of drug abusers with intravenous talcosis. *Am Rev Respir Dis*. 1989;139(1):233-41. <https://doi.org/10.1164/ajrccm/139.1.233>
- Shlomi D, Shitrit D, Bendayan D, Sahar G, Shechtman Y, Kramer MR. Successful lung transplantation for talcosis secondary to intravenous abuse of oral drug. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2008;3(2):327-30. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2012.11.004>
- Weinkauff JG, Puttagunta L, Nador R, Jackson K, LaBranche K, Kapasi A, et al. Long-term outcome of lung transplantation in previous intravenous drug users with talc lung granulomatosis. *Transplant Proc*. 2013;45(6):2375-7. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2012.11.004>
- Smith RH, Graf MS, Silverman JF. Successful management of drug-induced talc granulomatosis with corticosteroids. *Chest*. 1978;73(4):552-4. <https://doi.org/10.1378/chest.73.4.552>



Sinal do halo invertido: pense também em pneumonia eosinofílica crônica

Gaetano Rea¹, Giorgia Dalpiaz², Alessandro Vatrella³, Stefania Damiani⁴, Edson Marchiori^{5,6}

AO EDITOR:

O sinal do halo invertido (SHI) é uma área focal arredondada ou lobulada de opacidade em vidro fosco central circundada por um anel mais ou menos completo de tecido pulmonar consolidado.⁽¹⁾ Embora o SHI tenha sido inicialmente descrito em pacientes com pneumonia criptogênica em organização, vários autores demonstraram sua presença em um amplo espectro de doenças (tuberculose, aspergilose pulmonar invasiva, infecções fúngicas não invasivas, pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*, infarto pulmonar, pneumonia intersticial não específica, granulomatose com poliangiíte, sarcoidose, pneumonia lipóide, adenocarcinoma pulmonar, doença pulmonar metastática e granulomatose linfomatoide, por exemplo); portanto, o SHI não pode ser considerado específico de pneumonia criptogênica em organização.⁽²⁻⁴⁾

Um aluno de graduação, não fumante, de 28 anos de idade, com histórico de asma alérgica — cujo diagnóstico havia se baseado em achados clínicos e testes de função pulmonar — havia sido hospitalizado 6 meses antes

em virtude de um episódio agudo de tosse e febre. A radiografia de tórax revelou infiltrados bilaterais nos campos pulmonares superiores e médios, e fez-se o diagnóstico de pneumonia bilateral. O paciente recebeu tratamento com ceftriaxona e macrolídeos durante 15 dias. Os exames laboratoriais revelaram elevação de eosinófilos (13,5%) e da VHS (42 mm/h), além de IgE sérica normal (53 UI/ml). Os testes de autoanticorpos e a parasitologia fecal foram negativos. Em virtude de tosse seca e asma persistentes, o paciente foi submetido a TCAR de tórax 6 meses depois, que revelou áreas bilaterais segmentadas de opacidade em vidro fosco lobulada circundadas por consolidação em forma de crescente nos lobos superiores e no segmento apical do lobo inferior direito (isto é, o SHI; Figuras 1A e 1B). Com base no histórico clínico do paciente, na eosinofilia sanguínea e nos achados da TCAR, fez-se o diagnóstico presuntivo de pneumonia eosinofílica crônica (PEC). O paciente foi submetido a fibrobroncoscopia para confirmar o diagnóstico. A análise do lavado broncoalveolar revelou um aumento acentuado de eosinófilos (25%), com

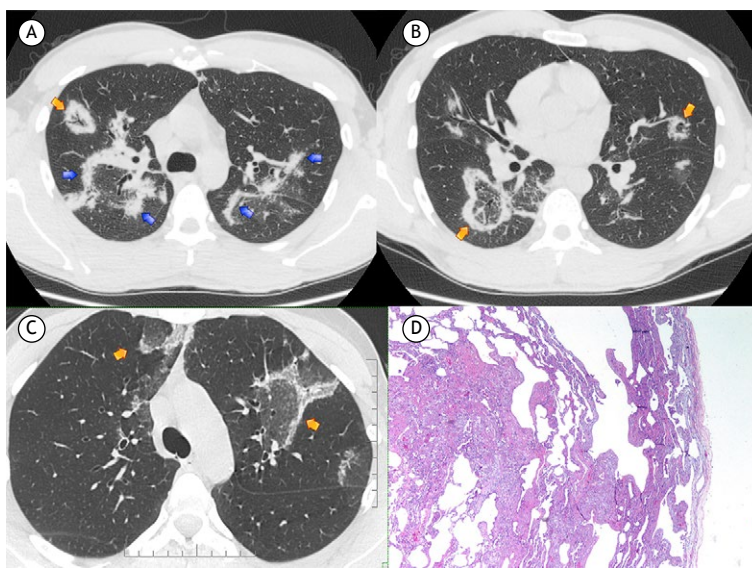


Figura 1. Em A (caso 1), TCAR axial de tórax ao nível dos lobos superiores mostrando o sinal do halo invertido (SHI) no segmento anterior do lobo superior direito (seta laranja), além de opacidades consolidativas bilaterais periféricas e peribroncovasculares (elementos semelhantes a faixas; setas azuis). Em B (caso 1), TCAR axial de tórax ao nível dos lobos inferiores mostrando um SHI lobulado bem definido no segmento apical do lobo inferior direito e um SHI pequeno no segmento posterior do lobo superior esquerdo (setas laranja). Em C (caso 2), TCAR axial de tórax ao nível dos lobos superiores mostrando o SHI no segmento anterior do lobo superior esquerdo (seta laranja) e um sinal ligeiramente incompleto no segmento anterior do lobo superior direito (seta laranja). Em D (caso 2), nota-se fibrose subpleural e septal.

1. Dipartimento di Radiologia, A.O. dei Colli, Ospedale Monaldi, Napoli, Italia.

2. Dipartimento di Radiologia, Ospedale Bellaria, AUSL Bologna, Bologna, Italia.

3. Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Sezione Malattie Apparato Respiratorio, Università di Salerno, Salerno, Italia.

4. Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie, Università di Bologna, Sezione di Anatomia Patologica, M. Malpighi, Dipartimento di Oncologia, Ospedale Bellaria, Bologna, Italia.

5. Universidade Federal Fluminense, Niterói (RJ) Brasil.

6. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

alveolite granulocítica/linfocítica mista (neutrófilos = 10%; linfócitos = 21%) e relação CD4/CD8 normal. O paciente passou a receber corticoterapia (12,5 mg/dia de prednisolona oral) após a revisão dos dados clínicos e radiológicos. Quando este texto foi redigido, o paciente não apresentava nenhum sintoma e os infiltrados pulmonares haviam praticamente resolvido. Em outro caso, uma escriturária não fumante de 33 anos de idade, com histórico clínico de cirurgia em virtude de cistoadenoma ovariano, foi hospitalizada em virtude de dor de cabeça, febre (38,5°C) e tosse seca persistentes. A radiografia de tórax revelou infiltrados pulmonares bilaterais. Segundo a paciente, os sintomas surgiram quando ela retornou do Marrocos, onde havia passado duas semanas de férias. Os exames laboratoriais revelaram eosinófilos elevados (32,6%), anemia leve (hemoglobina: 9,7 g/dl) e aumento da VHS (41 mm/h). A paciente foi, portanto, submetida a TCAR, que revelou o SHI no segmento anterior do lobo superior esquerdo (Figura 1C) e SHI periféricos em ambos os lobos inferiores, com opacidades consolidativas espessas em forma de faixas na região subpleural à direita. Os testes de autoanticorpos, anti-HIV, anticorpos anticitoplasma de neutrófilos, tuberculínico de Mantoux e microbiológicos foram negativos. Os resultados dos testes de função pulmonar foram todos normais. A paciente foi submetida a fibrobroncoscopia, e os resultados foram negativos. A

paciente foi então submetida a biópsia pulmonar a céu aberto para auxiliar no diagnóstico. A biópsia revelou inflamação septal, fibrose septal, lesões distribuídas irregularmente, fibrose periférica e eosinófilos (Figura 1D). Os achados anatomopatológicos supracitados sugeriram a presença de PEC em estágio avançado de cura. A TCAR realizada 3 meses depois mostrou que a paciente havia se recuperado quase completamente.

Embora alterações consolidativas de distribuição desigual predominantemente no lobo superior tenham sido relatadas na maioria dos casos de PEC, o SHI só recentemente foi relatado em um caso de PEC.⁽⁵⁾ Como o SHI é um achado inespecífico da TCAR, o histórico clínico do paciente, achados laboratoriais e achados radiológicos auxiliares também devem ser levados em conta a fim de estreitar o diagnóstico diferencial. Além disso, é útil determinar o estado imunológico do paciente ao investigar o SHI, já que a demora do diagnóstico e do tratamento pode aumentar a mortalidade. Como o SHI é um achado tomográfico presente em múltiplas doenças, é necessário um espécime anatomopatológico para fazer um diagnóstico preciso (como em nosso segundo caso); entretanto, é igualmente verdadeiro que uma avaliação clínica e radiológica cuidadosa por meio de uma abordagem multidisciplinar pode levar ao diagnóstico na presença do SHI, sem necessidade de biópsia.

REFERÊNCIAS

1. Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, McLoud TC, Müller NL, Remy J. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology*. 2008;246(3):697-722. <https://doi.org/10.1148/radiol.2462070712>
2. Godoy MC, Viswanathan DC, Marchiori E, Truong MT, Benveniste MF, Rossi S, et al. The reversed halo sign: update and differential diagnosis. *Br J Radiol*. 2012; 85(1017): 1226-35. <https://doi.org/10.1259/bjr/54532316>
3. Marchiori E, Zanetti G, Hochegger B. Reversed halo sign. *J Bras Pneumol*. 2015;41(6):564. <https://doi.org/10.1590/s1806-37562015000000235>
4. Marchiori E, Zanetti G, Hochegger B, Irion KL, Carvalho AC, Godoy MC. Reversed halo sign on computed tomography: state-of-the-art review. *Lung*. 2012;190(4):389-94. <https://doi.org/10.1007/s00408-012-9392-x>
5. Gholamnejad M, Rezaie N. Unusual presentation of chronic eosinophilic pneumonia with "reversed halo sign": a case report. *Iranian J Radiol*. 2014;11(2):e7891. <https://doi.org/10.5812/iranjradiol.7891>



Pneumotórax: entre a praia e a estratosfera

Eduardo Kaiser Ururahy Nunes Fonseca¹, Adham do Amaral e Castro¹,
Yoshino Tamaki Sameshima¹

AO EDITOR,

O estudo ultrassonográfico (US) do tórax é uma excelente ferramenta diagnóstica, capaz de caracterizar um amplo espectro de doenças e tendo aplicabilidade até intraoperatória e abordagens terapêuticas e de prognóstico.⁽¹⁻³⁾ O método sofreu grandes avanços na aquisição, no processamento de imagens e na questão da portabilidade.⁽¹⁾ O método é dinâmico, altamente disponível, sem radiação ionizante e não necessita de transporte do paciente e nem a mobilização de toda uma equipe multidisciplinar para a sua realização.^(1,4)

O exame do tórax é feito preferencialmente com a combinação de transdutores lineares de alta frequência e convexos de baixa frequência (3-5 MHz), com o paciente em posição supina, realizando-se a varredura dos espaços intercostais e mobilizando-se o paciente no leito para a avaliação do dorso.⁽¹⁾ No contexto de trauma e/ou de pacientes instáveis, a US é focada para auxiliar no diagnóstico de pneumotórax e hemotórax.⁽²⁾

O eco pleural normal constitui-se de uma linha hiperecogênica que desliza em sincronia com a respiração. A partir dele, podem ser visualizadas linhas artefatuais;

citamos, como exemplo, as linhas A, que são equidistantes, horizontais e paralelas ao eco pleural, representando artefatos de reverberação; e as linhas B, que são verticais, perpendiculares ao eco pleural, com aspecto de cauda de cometa (representam os septos interlobulares) e se movimentam junto com a linha pleural.⁽¹⁾

No contexto do pneumotórax, podemos citar alguns critérios clássicos para seu diagnóstico⁽¹⁾: a não visualização da movimentação pulmonar com a respiração, uma vez que o ar preenche o espaço pleural e impede a visualização da movimentação da linha pleural; a ausência de visualização das linhas B, já que elas emergem da linha pleural, admitindo-se então que sua presença descarta o diagnóstico de pneumotórax; a presença do chamado "ponto pulmonar", que representa a visualização do pulmão aerado se expandindo no local do pneumotórax.^(1,2,5) Ao modo M da US, a área no local do pneumotórax demonstra múltiplas bandas horizontais de artefatos hiperecóticos causados pela ausência de movimentação pulmonar. Esta aparência mimetiza um código de barras ("sinal do código de barras") ou mesmo a camada da estratosfera da atmosfera terrestre ("sinal da estratosfera"). No pulmão normal, o estudo ao modo

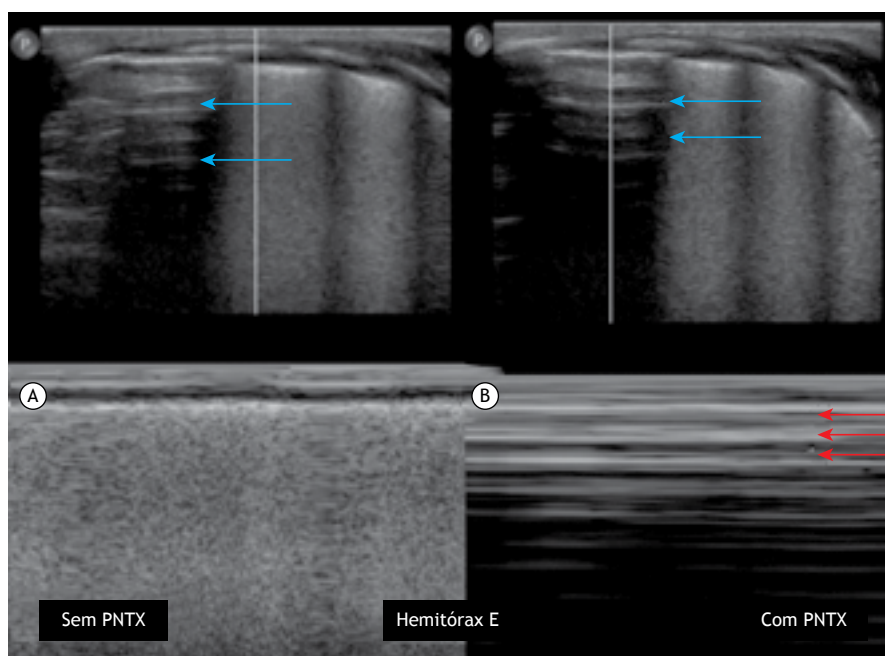


Figura 1. Pneumotórax (PNTX) no hemitórax esquerdo: perda do padrão normal ao modo B. Notar ausência de linhas B e acentuação das linhas A (setas azuis). Durante o exame, não mais se caracterizou o deslizamento normal entre as pleuras pulmonares. Ao modo M observou-se padrão em "estratosfera" (B), com múltiplas linhas paralelas e equidistantes ao eco pleural (setas vermelhas), decorrente da ausência de movimentação entre os folhetos pleurais pela interposição gasosa no espaço pleural (PNTX). Observou-se padrão em "areia de praia" ao examinarmos, ao modo M, a região desse hemitórax onde não havia PNTX (A).

1. Departamento de Diagnóstico por Imagem, Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo (SP) Brasil.

M evidencia um padrão de movimentação com um aspecto de imagem semelhante à paisagem de uma praia ("sinal da praia").⁽²⁾

Outra indicação clássica e bem conhecida da US do tórax é na avaliação dos derrames pleurais, permitindo a detecção de conteúdos que não sejam totalmente anecogênicos e que podem denotar componente hemático ou purulento no interior do derrame. Mais que isso, a US do tórax já é um método incorporado na rotina das drenagens do tórax, evitando diversos acidentes, outrora inerentes ao procedimento.

Para ilustrar, tem-se o caso de um recém-nascido de 31 semanas, masculino, pesando 1.695 g, que apresentou no terceiro dia de vida piora do quadro respiratório, sendo submetido à US. Ao exame, evidenciou-se pneumotórax, com perda do deslizamento pulmonar normal, acentuação das linhas A e desaparecimento das linhas B. Ao modo M, notou-se o padrão de "estratosfera", com linhas paralelas e equidistantes à pleura (Figura 1). Também se evidenciou o "ponto pulmonar", representando o ponto de transição entre a região com e sem pneumotórax, achado considerado 100% específico.^(1,2) Após o diagnóstico pela US, realizou-se a drenagem torácica em selo d'água com boa resposta.

Outras utilidades da US torácica incluem o acompanhamento de pneumonias, com a avaliação

prognóstica de evolução para necrose e tempo de internação; seu uso em protocolos de reposição volêmica por meio da variação dinâmica do calibre da veia cava, principalmente em UTIs; a avaliação de pacientes com angústia respiratória na avaliação inicial, no controle evolutivo e como meio para guiar, de forma não invasiva e sem radiação ionizante, as manobras de recrutamento alveolar.^(3,4) A US torácica é também um método já consagrado no contexto da avaliação de caso choque, como nos protocolos *fluid administration limited by lung sonography* (FALLS) e *bedside lung ultrasound in emergency* (BLUE),^(3,5) nos quais a US é o método central e divisor de águas entre os diversos tipos de choque. Além de toda a avaliação pulmonar, a US do tórax pode ser utilizada também no arcabouço torácico, tendo excelente acurácia na avaliação de possíveis fraturas de costela e em uma breve avaliação geral do coração.⁽²⁾

Nunca é demais ressaltar que a US oferece um diferencial que poucos outros métodos de imagem apresentam: é inócua, dinâmica, pode ser feita à beira do leito, evitando o transporte de pacientes e seus riscos inerentes e, principalmente, não utiliza radiação ionizante, permitindo que possa ser utilizada como método de controle sem grandes restrições.

Em resumo, a US torácica é muito vantajosa, com alta acurácia diagnóstica de pneumotórax, estimulando-se, assim, sua maior utilização.

REFERÊNCIAS

1. Francisco Neto MJ, Rahal Junior A, Vieira FA, Silva PS, Funari MB. Avanços na ultrassonografia pulmonar. Einstein (São Paulo). 2016;14(3):443-8. <https://doi.org/10.1590/S1679-45082016MD3557>
2. Wongwaisayawan S, Suwannanon R, Sawatmongkornkul S, Kaewlai R. Emergency Thoracic US: The Essentials. Radiographics. 2016;36(3):640-59. <https://doi.org/10.1148/rg.2016150064>
3. Kaiser Ururahy Nunes Fonseca E, do Amaral E Castro A, Sameshima YT. Emergency Thoracic US. Radiographics. 2016;36(7):2238. <https://doi.org/10.1148/rg.2016160152>
4. Sameshima YT, Lourenço de Almeida JF, Silva MM, Remondini R, Haddad LB, Neto MJ, et al. Ultrasound-guided lung recruitment in a 3-month-old infant with acute respiratory distress syndrome. Ultrasound Q. 2014;30(4):301-5. <https://doi.org/10.1097/RUQ.0000000000000072>
5. Lichtenstein D. Lung ultrasound in the critically ill. Ann Intensive Care. 2014;4(1):1. <https://doi.org/10.1186/2110-5820-4-1>



Manuscrito: The halo sign.

Publicação: J Bras Pneumol. 2017;43(1):4-4.

No artigo original “Sinal do halo”, em sua versão em inglês, 2017, n.43, v.1, p.4, onde se lê DOI:

<http://dx.doi.org/10.1590/s1806-37562016000000354>

Leia-se DOI:

<http://dx.doi.org/10.1590/s1806-37562016000000324>



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

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

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

Apresentação e submissão dos manuscritos

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

o nome do fabricante, a cidade e o país, por exemplo: "...esteira ergométrica (modelo ESD-01; FUNBEC, São Paulo, Brasil)..." No caso de produtos provenientes dos EUA e Canadá, o nome do estado ou província também deverá ser citado; por exemplo: "...tTG de fígado de porco da Guiné (T5398; Sigma, St. Louis, MO, EUA)..." A não observância das instruções redatoriais implicará na devolução do manuscrito pela Secretaria da revista para que os autores façam as correções pertinentes antes de submetê-lo aos revisores. Os conceitos contidos nos manuscritos são de responsabilidade exclusiva dos autores. Instruções especiais se aplicam para confecção de Suplementos Especiais e Diretrizes, e devem ser consultadas pelos autores antes da confecção desses documentos na *homepage* do jornal. A revista reserva o direito de efetuar nos artigos aceitos adaptações de estilo, gramaticais e outras.

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

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

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

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

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

Revisões e Atualizações: Serão realizadas a convite do Conselho Editorial que, excepcionalmente, também poderá aceitar trabalhos que considerar de interesse. O texto não deve ultrapassar 5000 palavras, excluindo referências e tabelas. O número total de ilustrações e tabelas não deve ser superior a 8. O número de referências bibliográficas deve se limitar a 60.

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

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

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

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

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

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

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

Referências: Devem ser indicadas apenas as referências utilizadas no texto, numeradas com algarismos arábicos e na ordem de entrada. A apresentação deve seguir o formato "*Vancouver Style*", atualizado em outubro de 2004, conforme os exemplos abaixo. Os títulos dos periódicos devem ser abreviados de acordo com a *List of Journal Indexed in Index Medicus*, da *National Library of Medicine* disponibilizada no endereço: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/journals/loftext>.

noprov.html Para todas as referências, cite todos os autores até seis. Acima desse número, cite os seis primeiros autores seguidos da expressão et al.

Exemplos:

Artigos regulares

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

Resumos

3. Rubin AS, 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:

jpnepneumo@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,
 CEP: 57057-250- Maceió – AL
 Telefone: (82) 30321967 (82) | (82) 996020949
 E-mail: sociedadealagoana.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) 989346998
 E-mail: spapnt@gmail.com | tadeucolares@hotmail.com

ASSOCIAÇÃO PIAUIENSE DE PNEUMOLOGIA E CIRURGIA TORÁCICA

Presidente: Braúlio Dyego Martins Vieira
 Secretária: Tatiana Santos Malheiros Nunes
 Endereço: Avenida Jose dos Santos e Silva, 1903
 Núcleo de Cirurgia Torácica
 CEP: 64001-300- Teresina – PI
 Telefone: (86) 32215068
 E-mail: brauliodyego@gmail.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 Sóstenes 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: Cílea 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: cileas38@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
 78040-400
 Cuiaba - MT
 CEP: (65) 99681445
 E-mail: cfigarcia@yahoo.com.br

SOCIEDADE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA DO MATO GROSSO DO SUL

Presidente: Angela Maria Dias de Queiroz
 Secretária: Lilian Andries
 Endereço: Rua Dr. Arthur Jorge nº 2117 - 902,
 Bairro São Francisco
 79010-210 - Campo Grande - MS
 CEP: (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
 20.021-180 - Rio de Janeiro – RJ
 CEP: (21) 3852-3677
 Tel/fax: soterj@soterj.com.br | site: www.soterj.com.br
 E-mail:

SOCIEDADE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA DO RIO GRANDE DO SUL

Presidente: Paulo Roberto Goldenfum
 Vice: Adalberto Sperb 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: 30.130-180 - 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: rangelr@uol.com.br

SOCIEDADE PARANAENSE DE TISIOLOGIA E DOENÇAS TORÁCICAS

Presidente: Lâda Maria Rabelo
 Secretária: 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: Silvia 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 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

ATS/ALAT & SBPT Critical Care Meeting Special Topics in Multidisciplinary Critical Care: Acute Respiratory Failure and Mechanical Ventilation

Data: 13 a 15 de julho de 2017
Local: Centro de Convenções Rebouças,
São Paulo/SP
Informações: 0800616218 ou
eventos@sbpt.org.br

V Curso Nacional de Circulação Pulmonar

Data: 01 e 02 de setembro
Local: Centro de Convenções Rebouças
Av. Rebouças, 600
Pinheiros – São Paulo/SP

Programa de Educação Continuada 2017

Data: 6 a 7 de outubro de 2017
Local: Auditório Multivix – Rua José Alves,
310 – Goiabeiras – Vitória/ES
Informações: (27) 3324-1333
ames@ames.org.br

INTERNACIONAIS

ERS 2017

Data: 09-13 de Setembro de 2017
Local: Milão, Itália
Informações: www.ersnet.org

45º Congreso Argentino de Medicina Respiratoria

06 a 09 de Outubro
Córdoba – Argentina

CHEST 2017

Data: 28/10 a 01 de novembro de 2017
Local: Toronto/Canadá
Informações: www.chestnet.org

XXI Congresso de Pneumologia Uruguio

Data: 28 a 30 de Novembro
Local: Montevidéo – Uruguai

REGIONAIS

Iº Simpósio de Pneumologia do ABC

Data: 18 e 19 de agosto
Local: Santo André – SP

Parar de Fumar é Recomeçar: Simpósio de Controle e Combate ao Tabagismo e Outros Fatores de Risco para o Câncer

Data: 25 de agosto
Local: Bento Gonçalves – RS

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

Data: 27 a 30 de setembro
Local: Rio de Janeiro – RJ

III Simpósio Internacional de Vias Aéreas IAPO/UNICAMP

Data: 28 a 30 de setembro
Local: Rio de Janeiro – RJ

Curso AMIB ESICM de Monitorização Hemodinâmica Avançada e Curso ESICM de Ventilação Mecânica

Data: 07 e 08 de Outubro de 2017
Local: São Paulo – SP

31º Congresso de Patologia

Data: 02 a 05 de novembro
Local: Belo Horizonte – MG

XIII World Congress of Intensive and Critical Care Medicine / XXII Brazilian Congress of Intensive Care Medicine

Data: 08 a 11 de Novembro de 2017
Local: Rio de Janeiro – RJ

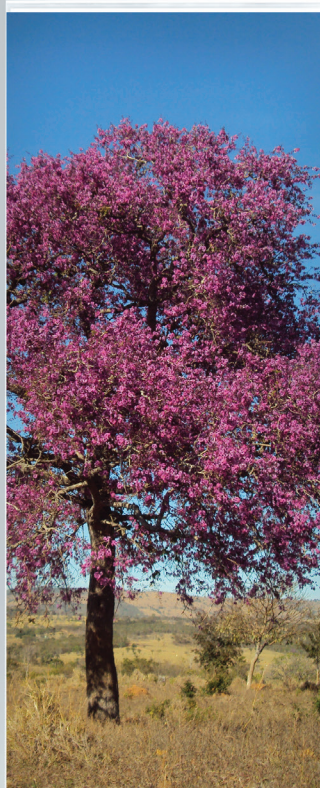
XVIII Congresso Paulista de Pneumo- logia e Tisiologia

Data: 15 a 18 de novembro
Local: São Paulo/SP

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 4 a 8 de agosto de 2018!



Realização:



**PREPARE-SE E
COMPAREÇA!**



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

CENTRO DE CONVENÇÕES DE GOIÂNIA/GO • DE 4 A 8 DE AGOSTO DE 2018.