



Jornal Brasileiro de **Pneumologia**

www.jbp.org.br

Volume 44, Número 1

janeiro | fevereiro
2018

DESTAQUE

**Mobilidade
diafragmática
na DPOC**

**Câncer de pulmão
no Brasil**

**Asma na
adolescência**



Confira a agenda de eventos da SBPT e não perca a oportunidade de rever conceitos e conhecer novas pesquisas durante todo o ano!



XIX Curso Nacional de Atualização em Pneumologia

26 - 28 de abril de 2018

I Curso Nacional de Pneumologia Pediátrica

27 - 28 de abril de 2018

São Paulo • Centro de Convenções Rebouças

www.sbpt.org.br/cnap2018



XII Curso Nacional de Doenças Intersticiais

DIP 2018

8 e 9 de junho de 2018

Centro Cultural Brasil 21 | Brasília/DF

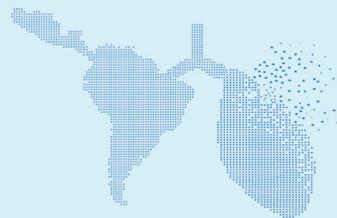
www.sbpt.org.br/dip2018



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

CENTRO DE CONVENÇÕES DE GOIÂNIA/GO • 04 A 08 DE AGOSTO DE 2018

www.sbpt.org.br/sbpt2018



CRITICAL CARE CONFERENCE

Treatment of the Acutely Decompensating Patient:
Best Practices for Mechanical Ventilation
Rebouças Convention Center, São Paulo city, Brazil
04-08 September, 2018



www.sbpt.org.br/criticalcare2018



Curso de Medicina do Sono

SBPT

Turma 2018

05/02/2018 a 14/01/2019

Plataforma EAD-SBPT

www.sbpt.org.br/medicinadosono



Curso de Imagem do Tórax*

*exclusivo para sócios

Fev/2018 a Ago/2018

Plataforma EAD-SBPT

www.sbpt.org.br



☎ 0800 61 6218

🌐 www.sbpt.org.br

✉ sbpt@sbpt.org.br



Jornal Brasileiro de **Pneumologia**

Publicação Bimestral J Bras Pneumol. v.44, número 1, p. 1-70 janeiro/fevereiro 2018

EDITOR CHEFE

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

VICE-EDITOR

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

EDITORES EXECUTIVOS

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 Jasnowodolinski - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Paul Noble - Duke University, Durham, NC - USA

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

Paulo Manuel Pêgo Fernandes - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP

Peter J. Barnes - National Heart and Lung Institute, Imperial College, London - UK

Renato Sotto Mayor - Hospital Santa Maria, Lisboa - Portugal

Richard W. Light - Vanderbilt University, Nashville, TN, USA

Rik Gosselink - University Hospitals Leuven - Bélgica

Robert Skomro - University of Saskatoon, Saskatoon - Canadá

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

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

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

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

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

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

Associação Brasileira
de Editores Científicos



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

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



ISI Web of KnowledgeSM

SCOPUS

SciELO
Brazil

INDEX COPERNICUS
INTERNATIONAL

latindex



SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

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

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

E-mail: sbpt@sbpt.org.br

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

Diretoria da SBPT (Biênio 2017-2018):

Presidente: Fernando Luiz Cavalcanti Lundgren - PE

Secretário Geral: Benedito Francisco Cabral Júnior - DF

Diretora Financeira: Simone Chaves Fagundes - RS

Diretora de Assuntos Científicos: Ana Luisa Godoy Fernandes - SP

Diretora de Comunicação: Fernanda Miranda de Oliveira - GO

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

Diretor de Defesa Profissional: Marcelo Gervilla Gregório - SP

Presidente do Congresso SBPT 2018: Marcelo Fouad Rabahi - GO

Presidente SBPT - Eleito para o biênio 2019 - 2020: José Miguel Chatkin - RS

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

CONSELHO FISCAL (Biênio 2017-2018)

Efetivos: Ronaldo Rangel Travassos Júnior - PB, Eduardo Felipe Barbosa Silva - DF,

Filadélfia Passos Travassos Martins - CE

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

COORDENADORES DOS DEPARTAMENTOS DA SBPT:

Cirurgia Torácica - Darcy Ribeiro Pinto Filho - RS

Distúrbios Respiratórios do Sono - Pedro Rodrigues Genta - SP

Endoscopia Respiratória - Mauro Musa Zamboni - RJ

Função Pulmonar - Sílvia Carla Sousa Rodrigues - SP

Imagem - Pablo Rydz Pinheiro Santana - SP

Patologia Pulmonar - Vera Luiza Capelozzi - SP

Pneumologia Pediátrica - Marina Buarque de Almeida - SP

COORDENADORES DAS COMISSÕES CIENTÍFICAS DA SBPT:

Asma - Maria Alenita de Oliveira - SP

Câncer Pulmonar - Gustavo Faibischew Prado - SP

Circulação Pulmonar - Marcelo Basso Gazzana - SP

Doença Pulmonar Avançada - Paulo Henrique Ramos Feitosa - DF

Doenças Intersticiais - José Antônio Baddini Martinez - SP

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

DPOC - Frederico Leon Arrabal Fernandes - SP

Epidemiologia - Juliana Carvalho Ferreira - SP

Fibrose Cística - Rodrigo Abensur Athanzio - SP

Infeções Respiratórias e Micoses - Mônica Corso Pereira - SP

Pleurá - Roberta Karla Barbosa de Sales - SP

Tabagismo - Maria da Penha Uchoa Sales - CE

Terapia Intensiva - Eduardo Leite Vieira Costa - SP

Tuberculose - Denise Rossato Silva - RS

SECRETARIA ADMINISTRATIVA DO JORNAL BRASILEIRO DE PNEUMOLOGIA

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

Assistente Editorial: Luana Maria Bernardes Campos.

E-mail: jpnemo@jornaldepneumologia.com.br

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

Distribuição: Gratuita para sócios da SBPT e bibliotecas

Impresso em papel livre de ácidos

Expediente

APOIO:



Ministério da
Educação

Ministério da
Ciência, Tecnologia
e Inovação





Jornal Brasileiro de Pneumologia

Publicação Bimestral J Bras Pneumol. v.44, número 1, p. 1-70 janeiro/fevereiro 2018

EDITORIAL

1 - Músculos respiratórios na DPOC: atenção para o diafragma

Pauliane Vieira Santana, Andre Luis Pereira de Albuquerque

EDUCAÇÃO CONTINUADA: IMAGEM

3 - Massa do mediastino anterior

Edson Marchiori, Bruno Hochhegger, Gláucia Zanetti

EDUCAÇÃO CONTINUADA: METODOLOGIA CIENTÍFICA

4 - Entendendo os testes diagnósticos. Parte 3.

Juliana Carvalho Ferreira, Cecília Maria Patino

ARTIGO ORIGINAL

5 - Comparação da mobilidade diafragmática em pacientes com DPOC com e sem hipercifose torácica: um estudo transversal

Márcia Aparecida Gonçalves, Bruna Estima Leal, Liseane Gonçalves Lisboa, Michelle Gonçalves de Souza Tavares, Wellington Pereira Yamaguti, Elaine Paulin

12 - Fatores associados à expressão da asma em adolescentes

Silvia de Souza Campos Fernandes, Dirceu Solé, Paulo Camargos, Cláudia Ribeiro de Andrade, Cássio da Cunha Ibiapina

18 - Valor diagnóstico da expressão de α -enolase e dos níveis séricos de autoanticorpos contra α -enolase no câncer de pulmão

Lihong Zhang, Hongbin Wang, Xuejun Dong

24 - Complexidade do sistema nervoso autônomo em indivíduos com DPOC

Laís Manata Vanzella, Aline Fernanda Barbosa Bernardo, Tatiana Dias de Carvalho, Franciele Marques Vanderlei, Anne Kastelianne França da Silva, Luiz Carlos Marques Vanderlei

31 - Ideação suicida apresenta associação com asma e rinite alérgicas?

Martín Bedolla-Barajas, Norma Angélica Pulido-Guillén, Bolívar Vivar-Aburto, Jaime Morales-Romero, José Raúl Ortiz-Peregrina, Martín Robles-Figueroa

Sumário



Jornal Brasileiro de Pneumologia

Publicação Bimestral J Bras Pneumol. v.44, número 1, p. 1-70 janeiro/fevereiro 2018

36 - Receptor do ativador de plasminogênio tipo uroquinase solúvel como medida da resposta ao tratamento da exacerbação aguda da DPOC

Gehan Hassan AboEl-Magd, Maaly Mohamed Mabrouk

42 - Avaliação de um tratamento para cessação do tabagismo iniciado durante a hospitalização em pacientes com doença cardíaca ou doença respiratória

Thais Garcia, Sílvia Aline dos Santos Andrade, Angélica Teresa Biral, André Luiz Bertani, Laura Miranda de Oliveira Caram, Talita Jacon Cezare, Irma Godoy, Suzana Erico Tanni

COMUNICAÇÃO BREVE

49 - Associação entre a exposição a maços de cigarros em pontos de venda e susceptibilidade ao tabagismo entre adolescentes brasileiros

Ana Luiza Curi Hallal, Andreza Madeira Macario, Roberto Hess de Souza, Antônio Fernando Boing, Lúcio Botelho, Joanna Cohen

52 - Repetibilidade de medidas da fração de óxido nítrico exalado em crianças em duas ocasiões

Kamil Barański, Jan E. Zejda

ARTIGO DE REVISÃO

55 - Câncer de pulmão no Brasil

Luiz Henrique Araujo, Clarissa Baldotto, Gilberto de Castro Jr, Artur Katz, Carlos Gil Ferreira, Clarissa Mathias, Eldsamira Mascarenhas, Gilberto de Lima Lopes, Heloisa Carvalho, Jaques Tabacof, Jeovany Martínez-Mesa, Luciano de Souza Viana, Marcelo de Souza Cruz, Mauro Zukin, Pedro De Marchi, Ricardo Mingarini Terra, Ronaldo Albuquerque Ribeiro, Vladimir Cláudio Cordeiro de Lima, Gustavo Werutsky, Carlos Henrique Barrios; Grupo Brasileiro de Oncologia Torácica

RELATO DE CASO

65 - Características do sono em um adulto com queixas de sono em três cidades a diferentes altitudes

Julio Cesar Castellanos-Ramírez, Alvaro J Ruiz, Patricia Hidalgo-Martínez, Liliana Otero-Mendoza

CARTA AO EDITOR

69 - Oxigenação por membrana extracorpórea em paciente acordado como ponte para o transplante pulmonar

Spencer Marcantonio Camargo, Stephan Adamour Soder, Fabiola Adelia Perin, Douglas Zaione Nascimento, Sadi Marcelo Schio

Sumário



Músculos respiratórios na DPOC: atenção para o diafragma

Pauliane Vieira Santana^{1,a}, Andre Luis Pereira de Albuquerque^{1,b}

A DPOC é uma doença respiratória limitante que está relacionada com alta morbidade e mortalidade.⁽¹⁾ A DPOC é caracterizada por limitação crônica do fluxo aéreo em virtude de doença das pequenas vias aéreas e destruição do parênquima.⁽¹⁾ Dispneia e intolerância ao exercício (IE) são comuns em pacientes com DPOC e estão relacionadas com redução da qualidade de vida e aumento da mortalidade.^(2,3) Em pacientes com DPOC, a dispneia e a IE podem resultar de um desequilíbrio da relação carga/capacidade dos músculos respiratórios. A limitação crônica do fluxo aéreo impõe uma carga aos músculos respiratórios (assim como o faz a hiperinsuflação pulmonar), o que achata o diafragma e reduz sua capacidade de gerar tensão. Em pacientes com DPOC, vários outros fatores podem prejudicar a função muscular respiratória: ativação de proteases, estresse oxidativo, desnutrição, envelhecimento e fatores sistêmicos relacionados com comorbidades; entretanto, entre os mecanismos que contribuem para a disfunção muscular respiratória, alterações da geometria da parede torácica e da posição do diafragma são os mais comumente reconhecidos e estudados.⁽⁴⁾

A função do diafragma já foi amplamente avaliada em pacientes com DPOC. Demonstrou-se que há uma relação entre fraqueza muscular inspiratória e dispneia.⁽⁵⁻⁷⁾ Além de estar relacionada com IE e aumento da dispneia, a força respiratória relaciona-se com a sobrevida em pacientes com DPOC.⁽³⁾ Portanto, é relevante que os músculos respiratórios e a função do diafragma em particular sejam avaliados em pacientes com DPOC.

Em um artigo publicado no atual número do JBP, Gonçalves et al.⁽⁸⁾ demonstraram que pacientes com DPOC e hipercifose torácica (HT) apresentam menor mobilidade diafragmática que pacientes com DPOC sem HT. Além disso, os autores demonstraram uma correlação negativa entre mobilidade diafragmática e HT: quanto maior é a cifose torácica, menor é a mobilidade diafragmática. Os autores aventaram a hipótese de que a redução da mobilidade diafragmática resulta em alterações da postura corporal em pacientes com DPOC. No entanto, a HT pode ser simplesmente uma consequência do envelhecimento e, de fato, prejudicar a mobilidade diafragmática.

Independentemente da real causa da HT (DPOC ou envelhecimento), poucos estudos exploraram o impacto das alterações posturais em pacientes com DPOC, embora alterações torácicas sejam comumente observadas na prática clínica. Assim, indivíduos idosos, nos quais a DPOC é mais prevalente, podem apresentar HT que pode comprometer a mobilidade diafragmática e a função

ventilatória, além de prejudicar ainda mais o padrão respiratório de pacientes com DPOC.

Levando em conta as implicações clínicas da mobilidade diafragmática, Dos Santos Yamaguti et al.⁽⁹⁾ observaram que pacientes com DPOC apresentaram menor mobilidade diafragmática do que indivíduos idosos saudáveis, e que o aprisionamento aéreo relacionou-se com redução da mobilidade diafragmática. Por meio de ultrassonografia, Paulin et al.⁽¹⁰⁾ demonstraram que pacientes com DPOC e baixa mobilidade diafragmática apresentaram aumento da limitação da capacidade de exercício e da dispneia pós-esforço durante o teste de caminhada de seis minutos. Mais recentemente, por meio de radiografia de tórax, Rocha et al.⁽¹¹⁾ observaram que, em pacientes com DPOC, a mobilidade diafragmática relacionou-se com obstrução das vias aéreas, hiperinsuflação pulmonar, capacidade ventilatória e percepção de dispneia, mas não com atividade física na vida diária.

Como demonstraram Gonçalves et al.,⁽⁸⁾ a disfunção diafragmática pode estar presente em pacientes com DPOC e HT; entretanto, essa questão ainda não foi completamente esclarecida. Em primeiro lugar, há a questão da relevância clínica dos achados, já que não se observou nenhuma relação entre a diminuição da mobilidade diafragmática e a diminuição da pressão inspiratória máxima. Talvez haja uma diminuição da força diafragmática (pressão transdiafragmática), e não da força inspiratória total (quando os músculos inspiratórios acessórios estão atuando). Em segundo lugar, os volumes pulmonares, os sintomas e a capacidade de exercício não foram avaliados, o que limita as implicações clínicas da mobilidade menor. Em terceiro lugar, a mobilidade diafragmática foi avaliada por meio de radiografia de tórax. Embora se trate de um método não invasivo e fácil, a radiografia de tórax envolve o uso de radiação ionizante, o transporte do paciente para o setor de radiologia e a cooperação do paciente para que a respiração diafragmática possa ser medida. A ultrassonografia do diafragma (USD) tem sido muito usada para avaliar a disfunção do diafragma em virtude de suas vantagens (segurança, viabilidade, repetibilidade e reprodutibilidade).^(12,13) Além disso, a USD permite que se meçam a espessura e o espessamento do diafragma, medidas indiretas da contratilidade.⁽¹⁴⁾ Um estudo recente demonstrou que a disfunção diafragmática definida pela redução da fração de espessamento na USD (< 20%) relaciona-se com implicações prognósticas em pacientes com exacerbação aguda da DPOC.⁽¹⁵⁾ Por fim, o estudo de Gonçalves et al.⁽⁸⁾ é um estudo descritivo e, portanto, não é possível avaliar a relação de causa e efeito entre

1. Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
a. <http://orcid.org/0000-0002-2278-4788>; b. <http://orcid.org/0000-0003-3486-5240>

Tabela 1. Variáveis mais comumente estudadas por meio de métodos de imagem para a avaliação do diafragma e suas implicações clínicas em indivíduos saudáveis e em pacientes com distúrbios respiratórios.

Variável	Implicação clínica	Método
Mobilidade	Função pulmonar	
	Força muscular inspiratória	Radiografia de tórax
	Dispneia	Ultrassonografia do diafragma
	Capacidade de exercício	
Espessura	Previsão do desmame da VM	Ultrassonografia do diafragma
	Diagnóstico de disfunção diafragmática	TC
	Avaliação da progressão da atrofia durante a VM	
Fração de espessamento (%)	Função pulmonar	
	Força muscular inspiratória	Ultrassonografia do diafragma
	Diagnóstico de disfunção diafragmática	
	Avaliação da progressão da atrofia durante a VM	
	Previsão do desmame da VM	

VM: ventilação mecânica.

HT e redução da mobilidade diafragmática. A Tabela 1 mostra as variáveis mais comumente estudadas por meio de métodos de imagem para avaliar o diafragma, bem como suas implicações clínicas em indivíduos saudáveis e em pacientes com distúrbios respiratórios.

Considerando a importância e relevância clínica desse tema, embora os sintomas não tenham sido medidos

naquele estudo,⁽⁸⁾ está claro que a HT resultou em menor mobilidade diafragmática nos pacientes com DPOC e, portanto, pode prejudicar a força diafragmática. Estudos futuros que explorem o impacto das alterações da parede torácica no desempenho do diafragma e suas implicações clínicas em pacientes com DPOC são de grande interesse.

REFERÊNCIAS

- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) [homepage on the Internet]. Bethesda: GOLD; c2017 [cited 2017 Feb 10]. GOLD 2017 Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. Available from: <http://goldcopd.org/gold-2017-global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd/>
- Zielinski J, MacNee W, Wedzicha J, Ambrosino N, Braghiroli A, Dolensky J, et al. Causes of death in patients with COPD and chronic respiratory failure. *Monaldi Arch Chest Dis.* 1997;52(1):43-7.
- Gray-Donald K, Gibbons L, Shapiro SH, Macklem PT, Martin JG. Nutritional status and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;153(3):961-6. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.153.3.8630580>
- Orozco-Levi M. Structure and function of the respiratory muscles in patients with COPD: impairment or adaptation? *Eur Respir J Suppl.* 2003;46:41s-51s. <https://doi.org/10.1183/09031936.03.00004607>
- Newell SZ, McKenzie DK, Gandevia SC. Inspiratory and skeletal muscle strength and endurance and diaphragmatic activation in patients with chronic airflow limitation. *Thorax.* 1989;44(11):903-12. <https://doi.org/10.1136/thx.44.11.903>
- Polkey MI, Kyroussis D, Hamnegard CH, Mills GH, Green M, Moxham J. Diaphragm strength in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;154(5):1310-7. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.154.5.8912741>
- Killian KJ, Jones NL. Respiratory muscles and dyspnea. *Clin Chest Med.* 1988;9(2):237-48.
- Gonçalves MA, Leal BE, Lisboa LG, Tavares MGS, Yamaguti WP, Paulin E. Comparison of diaphragmatic mobility between COPD patients with and without thoracic hyperkyphosis: a cross-sectional study. *J Bras Pneumol.* 2018;44(1):5-11.
- Dos Santos Yamaguti WP, Paulin E, Shibao S, Chammas MC, Salge JM, Ribeiro M, et al. Air trapping: The major factor limiting diaphragm mobility in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Respirology.* 2008;13(1):138-44. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2007.01194.x>
- Paulin E, Yamaguti WP, Chammas MC, Shibao S, Stelmach R, Cukier A, et al. Influence of diaphragmatic mobility on exercise tolerance and dyspnea in patients with COPD. *Respir Med.* 2007;101(10):2113-8. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2007.05.024>
- Rocha FR, Brüggemann AK, Francisco DS, Medeiros CS, Rosal D, Paulin E. Diaphragmatic mobility: relationship with lung function, respiratory muscle strength, dyspnea, and physical activity in daily life in patients with COPD. *J Bras Pneumol.* 2017;43(1):32-37. <https://doi.org/10.1590/s1806-37562016000000097>
- Boussuges A, Gole Y, Blanc P. Diaphragmatic motion studied by m-mode ultrasonography: methods, reproducibility, and normal values. *Chest.* 2009;135(2):391-400. <https://doi.org/10.1378/chest.08-1541>
- Testa A, Soldati G, Giannuzzi R, Berardi S, Portale G, Gentiloni Silveri N. Ultrasound M-mode assessment of diaphragmatic kinetics by anterior transverse scanning in healthy subjects. *Ultrasound Med Biol.* 2011;37(1):44-52. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2010.10.004>
- Ueki J, De Bruin PF, Pride NB. In vivo assessment of diaphragm contraction by ultrasound in normal subjects. *Thorax.* 1995;50(11):1157-61. <https://doi.org/10.1136/thx.50.11.1157>
- Antenora F, Fantini R, Iattoni A, Castaniere I, Sdanganeli A, Livrieri F, et al. Prevalence and outcomes of diaphragmatic dysfunction assessed by ultrasound technology during acute exacerbation of COPD: A pilot study. *Respirology.* 2017;22(2):338-344. <https://doi.org/10.1111/resp.12916>



Massa do mediastino anterior

Edson Marchiori^{1,a}, Bruno Hochhegger^{2,b}, Gláucia Zanetti^{1,c}

Paciente masculino, 61 anos, assintomático. A radiografia do tórax evidenciou opacidade projetada no mediastino anterior. A TC mostrou uma massa arredondada no mediastino anterior, com conteúdo heterogêneo. A densidade da área central mais hipodensa era de -61 unidades Hounsfield (Figura 1).

A maior parte dos tumores mediastinais é assintomática e é detectada inicialmente através de uma radiografia do tórax realizada por outros motivos. Eventualmente os tumores mediastinais cursam com sintomatologia inespecífica, relacionada à compressão/invasão de estruturas anatômicas adjacentes (dor torácica, tosse, dispnéia, disfagia, síndrome da veia cava superior, etc.). Em relação ao mediastino anterior, apenas uma minoria dos tumores apresenta sintomatologia específica, como a miastenia gravis, presente em aproximadamente 40% dos pacientes com timoma. As massas do mediastino anterior têm como principais etiologias os timomas, os linfomas, os tumores de células germinativas

(particularmente os teratomas), as massas de tireoide e os aneurismas da aorta.

Um critério tomográfico útil para estreitar o diagnóstico diferencial é a densidade do tumor. Na TC, a gordura é caracterizada por densidades negativas, variando de -30 a -150 unidades Hounsfield. O encontro de gordura restringe bastante o diagnóstico. As principais massas do mediastino anterior que podem mostrar gordura são o lipoma, o lipossarcoma, a lipomatose mediastinal e o teratoma. Além disso, gordura pode também ser encontrada em herniações do conteúdo abdominal para o tórax, como na hérnia de Morgagni.

Lipomas são tumores benignos, encapsulados, que se originam no tecido adiposo, e têm aspecto de gordura normal. Lipossarcomas são tumores malignos com diferenciação gordurosa. Em geral, apresentam-se como massas com densidade heterogênea, com áreas de gordura e de partes moles. A lipomatose mediastinal se refere à deposição excessiva de gordura não encapsulada no mediastino, em geral associada a corticoterapia, obesidade ou doença de Cushing. Timolipomas são tumores benignos encapsulados, raros, compostos de tecido tímico e de tecido adiposo, em proporções variáveis. Hérnias de Morgagni, embora não sejam tumores mediastinais, entram no diagnóstico diferencial, porque fazem efeito de massa e podem conter gordura omental. Os teratomas são tumores que contêm tecidos originários de uma ou mais camadas de células germinativas (ectoderma, mesoderma ou endoderma). São quase sempre benignos, mas têm potencial para malignidade. Aproximadamente 75% dos casos evidenciam gordura, e 50% têm calcificações. Macroscopicamente, podem conter uma variedade grande de materiais, como gordura, cabelos, ossos e dentes. A expectoração de pelos (tricoptise) é um sinal bastante raro, porém patognomônico de teratoma.

Em nosso paciente, o encontro de gordura focal no interior da massa foi altamente sugestivo de teratoma. O diagnóstico foi confirmado por ressecção cirúrgica da massa.

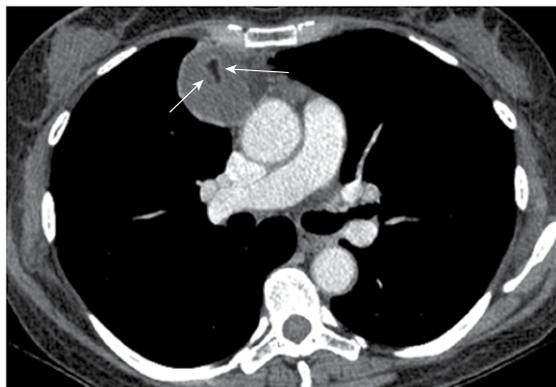


Figura 1. TC contrastada com corte axial ao nível do tronco da artéria pulmonar mostrando massa arredondada no mediastino anterior, com conteúdo heterogêneo, evidenciando área focal hipodensa, cuja densidade mede -61 unidades Hounsfield, correspondente à gordura (setas).

LEITURA RECOMENDADA

1. Muller NL, Silva CI, editors. Imaging of the Chest. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008.

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

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

a. <http://orcid.org/0000-0001-8797-7380>; b. <http://orcid.org/0000-0003-1984-4636>; c. <http://orcid.org/0000-0003-0261-1860>



Entendendo os testes diagnósticos. Parte 3.

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

Nos artigos anteriores desta série,^(1,2) discutimos características importantes usadas para avaliar os testes diagnósticos: sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo. Nesta última parte, discutiremos razão de verossimilhança positiva (RV+), razão de verossimilhança negativa (RV-) e curvas ROC.

RAZÕES DE VEROSSIMILHANÇA

As RV combinam sensibilidade e especificidade para quantificar o quão útil um novo teste diagnóstico é para mudar (aumentar ou diminuir) a probabilidade de ter uma doença em comparação com a prevalência dessa doença (probabilidade pré-teste) na população estudada. A RV+ é a probabilidade de um resultado positivo em pacientes com a doença dividida pela probabilidade de um resultado positivo em pacientes sem a doença, ao passo que a RV- é a probabilidade de um resultado negativo em pacientes com a doença dividida pela probabilidade de um resultado negativo em pacientes sem a doença. A RV+ varia de 1 a infinito, e uma RV+ igual a 1 indica que a probabilidade de resultado positivo do teste é a mesma para pacientes com e sem a doença; portanto, o teste é inútil. Uma RV+ maior que 1 corrobora a presença da doença; quanto maior a RV+, maior será a probabilidade de que o resultado positivo do teste aumente a probabilidade de doença se o resultado do teste for positivo. A RV- varia de 1 a 0, e quanto mais próxima de 0 a RV for, menor será a probabilidade de doença na presença de resultado negativo do teste.

CURVAS ROC

Usamos curvas ROC para fazer uma avaliação global do valor de um teste diagnóstico por meio do cálculo da área sob a curva (ASC). Os valores da ASC podem variar de 0 a 1,0; valores > 0,8 indicam que a precisão do teste diagnóstico é muito boa. A curva ROC é uma representação gráfica da sensibilidade (verdadeiros positivos) contra "1 - especificidade" (falso-negativos) para todos os valores de corte possíveis de um novo teste (Figura 1). Como discutimos na parte 1, há sempre uma troca entre sensibilidade e especificidade quando

definimos um valor de corte para resultados de testes quantitativos. Se um novo teste fosse perfeito, haveria uma separação completa de valores entre pacientes com e sem a doença, o valor de corte seria o menor valor em pacientes com a doença e a ASC seria = 1. No entanto, como não há testes perfeitos, sempre haverá resultados falso-positivos ou falso-negativos. Quanto mais preciso for um teste, maior será a ASC, que é a probabilidade de que o valor da medida seja maior em uma pessoa qualquer com a doença do que em uma pessoa qualquer sem a doença.⁽³⁾

ENTENDENDO AS CARACTERÍSTICAS DO DESEMPENHO DOS TESTES DIAGNÓSTICOS

Se você está se perguntando qual dos parâmetros descritos é mais útil para avaliar um teste diagnóstico — sensibilidade, especificidade, RVs ou curva ROC — a resposta é: depende! Cada parâmetro descreve uma característica específica do teste, e a utilidade de cada parâmetro dependerá de como você usará o teste. Agora que você entende esses conceitos, interpretar o resultado de um teste será muito mais do que apenas ver o resultado.

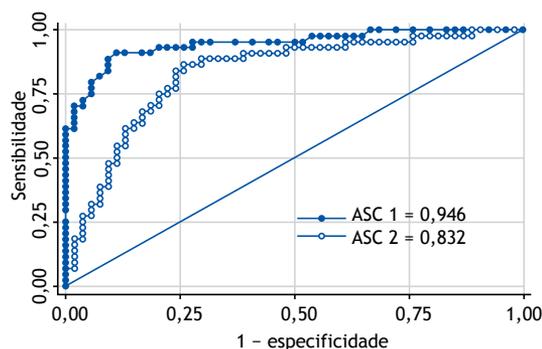


Figura 1. Curva ROC da sensibilidade contra "1 - especificidade" de dois testes diferentes. Ambos têm boa precisão; entretanto, o teste 1 (círculos fechados) apresenta área sob a curva (ASC) = 0,946 e o teste 2 apresenta ASC = 0,832 (círculos abertos), o que significa que o teste 1 é de modo geral mais preciso para discriminar entre pacientes com e sem doença. Esta figura foi criada com dados fictícios.

REFERÊNCIAS

1. Ferreira JC, Patino CM. Understanding diagnostic tests. Part 1. J Bras Pneumol. 2017;43(5):330. <https://doi.org/10.1590/s1806-37562017000000330>
 2. Patino CM, Ferreira JC. Understanding diagnostic tests. Part 2. J Bras Pneumol. 2017;43(6):408. <https://doi.org/10.1590/s1806-37562017000000424>
 3. Altman DG, Bland JM. Diagnostic tests 3: receiver operating characteristic plots. BMJ. 1994;309(6948):188. <https://doi.org/10.1136/bmj.309.6948.188>
1. Methods in Epidemiologic, Clinical, and Operations Research—MECOR—program, American Thoracic Society/Asociación Latinoamericana del Tórax, Montevideo, Uruguay.
2. Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
3. Department of Preventive Medicine, Keck School of Medicine, University of Southern California, Los Angeles (CA) USA.
a. <http://orcid.org/0000-0001-6548-1384>; b. <http://orcid.org/0000-0001-5742-2157>



Comparação da mobilidade diafragmática em pacientes com DPOC com e sem hipercifose torácica: um estudo transversal

Márcia Aparecida Gonçalves^{1,a}, Bruna Estima Leal^{1,b},
Liseane Gonçalves Lisboa^{2,c}, Michelle Gonçalves de Souza Tavares^{3,d},
Wellington Pereira Yamaguti^{4,e}, Elaine Paulin^{1,f}

1. Departamento de Fisioterapia e Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia, Universidade do Estado de Santa Catarina – UDESC – Florianópolis (SC) Brasil.
2. Departamento de Radiologia. Clínica Lâmina Medicina Diagnóstica, Florianópolis (SC) Brasil.
3. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas – PPGCM – Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC – Florianópolis (SC) Brasil.
4. Departamento de Reabilitação, Hospital Sírio-Libanês, São Paulo (SP) Brasil.
- a. <http://orcid.org/0000-0002-6518-6227>
- b. <http://orcid.org/0000-0001-6064-4199>
- c. <http://orcid.org/0000-0001-8834-3339>
- d. <http://orcid.org/0000-0002-5390-8739>
- e. <http://orcid.org/0000-0003-4943-2085>
- f. <http://orcid.org/0000-0001-7306-2817>

Recebido: 5 novembro 2016.
Aprovado: 15 outubro 2017.

Trabalho realizado no Laboratório de Fisioterapia Respiratória – LAFIR – Universidade do Estado de Santa Catarina – UDESC – Florianópolis (SC) Brasil.

INTRODUÇÃO

A DPOC é uma doença respiratória prevenível e tratável, caracterizada pela obstrução crônica ao fluxo de ar, hiperinsuflação pulmonar e aprisionamento aéreo.⁽¹⁾ Esses fatores fisiopatológicos podem gerar, dentre outras alterações, o comprometimento da mobilidade diafragmática.^(2,3)

Em um estudo prévio, foi observado que pacientes com DPOC apresentam redução da mobilidade diafragmática quando comparados a indivíduos idosos saudáveis. Além disso, foi demonstrado que o aprisionamento aéreo é o principal fator limitante da mobilidade diafragmática nesses pacientes.⁽²⁾ Em outro estudo,⁽³⁾ verificou-se que pacientes com menor mobilidade do diafragma apresentam maior limitação na capacidade de exercício e maior sensação de dispneia pós-esforço submáximo.

Além da alteração funcional do músculo diafragma, os pacientes com DPOC também podem apresentar alterações posturais identificadas principalmente pelo desnivelamento pélvico posterior e bácia anterior da pelve e pelo aumento da curvatura da cifose torácica

RESUMO

Objetivo: Comparar a mobilidade diafragmática, a função pulmonar e a força muscular respiratória em pacientes que apresentam DPOC com e sem hipercifose torácica; verificar a relação do ângulo da curvatura torácica com a mobilidade diafragmática, variáveis da função pulmonar e de força muscular respiratória dos pacientes com DPOC; e comparar a mobilidade diafragmática e a cifose torácica entre os gêneros nesses pacientes. **Métodos:** Foram realizadas as seguintes avaliações: antropometria, espirometria, mensuração do ângulo da curvatura torácica e mobilidade diafragmática. **Resultados:** Participaram do estudo 34 pacientes com DPOC. No grupo de pacientes com DPOC e hipercifose torácica, a mobilidade diafragmática foi estatisticamente menor quando comparada à do grupo DPOC sem hipercifose torácica ($p = 0,002$). Não houve diferenças estatisticamente significantes entre esses grupos em relação a variáveis de função pulmonar e de força muscular respiratória. Houve uma correlação negativa significativa entre o ângulo da curvatura torácica e a mobilidade diafragmática ($r = -0,47$; $p = 0,005$). Quando comparados homens e mulheres da amostra geral, houve diferenças estatisticamente significantes em relação à massa corpórea ($p = 0,011$), estatura ($p < 0,001$) e ângulo da curvatura da cifose torácica ($p = 0,036$), mas não em relação à mobilidade diafragmática ($p = 0,210$). **Conclusões:** Os pacientes com DPOC e hipercifose torácica apresentaram menor mobilidade diafragmática quando comparados os pacientes com DPOC sem hipercifose torácica. O ângulo da curvatura torácica se correlacionou negativamente com a mobilidade diafragmática. O grupo feminino apresentou um aumento significativo no ângulo da curvatura torácica quando comparado ao grupo masculino.

Descritores: Doença pulmonar obstrutiva crônica; Cifose; Diafragma.

quando comparados a indivíduos saudáveis.⁽⁴⁾ Outras alterações específicas da configuração da caixa torácica, como o aumento do diâmetro anteroposterior do tórax,⁽⁵⁾ horizontalização das costelas⁽⁶⁾ e aumento da curvatura torácica,⁽⁴⁾ também já foram descritas em pacientes com DPOC e parecem estar associadas com as alterações da mecânica pulmonar.

Apesar da escassez na literatura no que se refere à descrição quantitativa das alterações posturais em pacientes com DPOC, observa-se, na prática clínica, que esses pacientes adotam uma postura de anteriorização da cabeça, diminuição da lordose cervical fisiológica, anteriorização dos ombros e aumento do ângulo da curvatura torácica.⁽⁷⁾

Baseado no exposto, verifica-se que o comprometimento da mobilidade diafragmática e o aumento da curvatura da cifose torácica são frequentemente observados em pacientes com DPOC. Contudo, ainda não está claro se pacientes com aumento do ângulo da curvatura torácica (determinante da hipercifose torácica), apresentam menor mobilidade diafragmática.

Endereço para correspondência:

Elaine Paulin. Departamento de Fisioterapia, Universidade do Estado de Santa Catarina, Centro de Ciências da Saúde e do Esporte, Rua Pascoal Simone, 358, Coqueiros, CEP 88080-350, Florianópolis, SC, Brasil.
Tel.: 55 48 3664-8621. E-mail: elaine.paulin@udesc.br
Apoio financeiro: Nenhum.

Portanto, os objetivos do presente estudo foram: 1) comparar a mobilidade diafragmática entre os pacientes que apresentam DPOC com e sem hipercifose torácica; 2) verificar a relação do ângulo da curvatura torácica com a mobilidade diafragmática e as variáveis da função pulmonar dos pacientes com DPOC; e 3) comparar a mobilidade diafragmática e a cifose torácica entre os gêneros.

MÉTODOS

Pacientes e procedimentos

O presente estudo é uma pesquisa analítica do tipo transversal e de abordagem quantitativa. Foram recrutados 58 pacientes no ambulatório de Pneumologia do Hospital Universitário Professor Polydoro Ernani de São Thiago, em Florianópolis (SC). A aprovação do estudo foi realizada pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade do Estado de Santa Catarina (CAAE: 08857612.2.0000.0118). Todos os indivíduos foram informados sobre a pesquisa e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido, conforme determina a resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde.

A amostra do estudo foi intencionalmente composta por pacientes de ambos os gêneros com diagnóstico prévio de DPOC segundo os critérios da *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*⁽³⁾; relação VEF₁/CVF < 0,70 após o uso de broncodilatador. Além disso, os pacientes deveriam preencher os seguintes critérios de inclusão: 1) estabilidade clínica (ausência de internação e crise respiratória) no último mês e no início do protocolo de avaliação; 2) pacientes não dependentes de suplementação de oxigênio; 3) inexistência de outras doenças respiratórias, cardiovasculares ou musculoesqueléticas associadas; 4) pacientes sem envolvimento em programas de fisioterapia respiratória nos seis meses anteriores ao início do presente estudo; e 5) pacientes que não foram submetidos a cirurgias recentes na coluna vertebral ou em membros inferiores e/ou que não tiveram fraturas nos seis meses anteriores.

Como critérios de exclusão foram considerados: 1) presença de exacerbações da doença durante a pesquisa; 2) intercorrências clínicas de natureza cardiorrespiratória e/ou musculoesqueléticas durante as avaliações; 3) incapacidade de realizar qualquer uma das avaliações do estudo (falta de compreensão ou colaboração); e 4) desistência do paciente durante o período de avaliação.

Antropometria

Para aferição do peso corporal, foi utilizada uma balança previamente calibrada (Welmy® modelo W200/5; São Paulo, Brasil). O indivíduo da pesquisa foi instruído a usar roupas leves, retirar o calçado ao subir na balança e permanecer na posição ereta, mantendo o alinhamento da cabeça e seu olhar para frente. Para a mensuração da estatura, foi usado um

estadiômetro, sendo que o indivíduo deveria estar também sem calçados, com tornozelos unidos e o mais ereto possível. Obtidos os valores antropométricos (massa corpórea e estatura), calculou-se o índice de massa corpórea (IMC) pela equação: massa corpórea/estatura² (kg/m²). Os indivíduos foram classificados, conforme o IMC, em baixo peso ($\leq 18,5$ kg/m²), normal (18,5-24,9 kg/m²), sobrepeso (25 -29,9 kg/m²) e obeso (≥ 30 kg/m²).⁽⁸⁾

Função pulmonar

Para avaliar a função pulmonar foi utilizado um espirômetro digital portátil EasyOne® (nDD Medical Technologies, Zurique, Suíça), previamente calibrado de acordo com os métodos e critérios recomendados pela *American Thoracic Society* e *European Respiratory Society*.⁽⁹⁾ Foram obtidos os seguintes parâmetros: CVF, VEF₁ e relação VEF₁/CVF. Os pacientes com DPOC realizaram manobras antes e 15 min depois da inalação do broncodilatador (salbutamol, 400 µg). Durante a prova, foram realizadas no mínimo três manobras aceitáveis e duas reprodutíveis. As variáveis espirométricas foram expressas em valores absolutos e em valor percentual dos valores previstos de normalidade, segundo os determinados por Pereira et al.⁽¹⁰⁾

Força muscular respiratória

Para a mensuração da força muscular respiratória, foi utilizado um manovacuômetro digital MVD500® (Globalmed, Porto Alegre, Brasil) acoplado a um bocal próprio, com orifício de fuga de 1 mm de diâmetro. A PImáx e a PEmáx foram medidas como indicadores de força muscular inspiratória e expiratória, respectivamente, seguindo as diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia.⁽¹¹⁾ A PImáx foi mensurada após uma expiração máxima esperando-se estar próximo ao VR até próximo da CPT, enquanto a PEmáx foi mensurada após uma inspiração máxima esperando-se estar próximo da CPT até próximo do VR. Os pacientes executaram de três a cinco manobras, visando obter três manobras aceitáveis (sem vazamentos e com duração de pelo menos dois segundos) e pelo menos, duas manobras reprodutíveis. O maior valor obtido de três repetições corretamente realizadas em cada manobra (com diferença de 10% ou menos entre os valores) foi o valor considerado da PImáx e da PEmáx.⁽¹²⁾

Ângulo da curvatura torácica

O ângulo da curvatura torácica foi avaliado pelo método da flexicurva, que consiste em utilizar uma régua flexível de 80 cm composta por uma haste de metal dobrável protegida com plástico flexível (TRIDENT® Indústria de Precisão, Itapuí, Brasil). Durante a mensuração da curvatura torácica, o paciente utilizou um avental descartável com abertura posterior e foi orientado a permanecer na posição ortostática estática e com os cotovelos e ombros em extensão ao longo do corpo. Em seguida, foi realizada a localização e a marcação dos processos espinhosos de C7 e T12 com lápis dermatográfico. A régua flexível foi posicionada inicialmente no processo espinhal de C7, sendo moldada

com o formato da curvatura da cifose até o processo espinhal T12. Em seguida, foi realizada a transcrição do formato da coluna dorsal para papel milimetrado, onde foi feito o contorno da régua. Primeiramente foi traçada uma linha reta ligando o ponto equivalente de C7 ao de T12, chamada de Xtotal. Outra reta foi traçada no ponto de maior angulação da curva torácica até a reta Xtotal, denominada linha H (medida em cm), e outra reta foi traçada do início da T12 até a linha H, denominada Xmeio (em cm; Figura 1). Finalmente, foi realizada a aplicação do cálculo angular por meio do polinômio de terceiro grau com a utilização de uma fórmula matemática.⁽¹³⁾

Considerou-se que a curvatura cifótica estava dentro da normalidade com valores do ângulo da curvatura torácica entre 20° e 50° nos adultos e de até 56° nos idosos.⁽¹⁴⁾

Mobilidade diafragmática (hemicúpula diafragmática direita)

A mobilidade diafragmática foi avaliada por meio de radiografias de tórax em incidência anteroposterior. Inicialmente, uma régua de graduação radiopaca foi colocada sob o hemitórax direito do paciente na direção longitudinal e no sentido craniocaudal, próximo à transição toracoabdominal. Em seguida, os pacientes foram posicionados na mesa de radioscopia em decúbito dorsal, tendo sido orientados previamente pelo fisioterapeuta a realizar duas séries de respirações

diafragmáticas com dez repetições em cada série e com intervalo de 1 min entre elas com o objetivo de desenvolver o aprendizado do movimento diafragmático e possibilitar a avaliação da amplitude máxima do diafragma durante o exame de radiografia.

Após a familiarização da respiração diafragmática, os pacientes realizaram duas manobras de capacidade vital lenta utilizando um respirômetro (Wright/Haloscalle Respirometer®; Ferraris Medical Ltd., Hertford, Inglaterra). A primeira manobra foi próxima da CPT até um volume próximo do VR, enquanto a segunda partindo do VR até um volume próximo da CPT. O maior valor foi registrado para posterior comparação com o valor aferido durante o exame da mobilidade diafragmática para verificar se os pacientes realizaram o mesmo esforço respiratório (inspiratório e expiratório) antes e durante a avaliação da mobilidade diafragmática.

As imagens em inspiração e expiração máximas foram registradas no mesmo filme. A medida da mobilidade diafragmática foi determinada por meio do método da mobilidade diafragmática pela distância⁽¹⁵⁾ (Figura 2).

Para a correção da ampliação das imagens causadas pela divergência dos raios X foi medida a distância entre dois pontos de graduação da imagem da régua radiográfica correspondentes a 10 mm. O valor corrigido da mobilidade do diafragma (em mm) foi obtido por meio da seguinte fórmula:

$$\text{Mobilidade corrigida} = \frac{\text{medida da mobilidade} \times 10}{\text{medida da graduação da régua}}$$

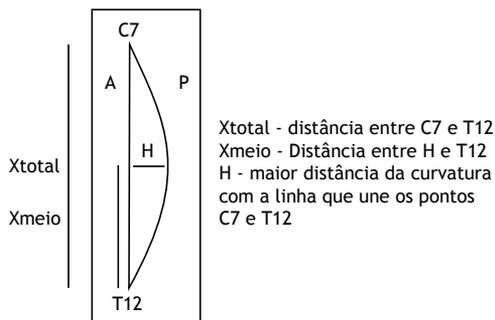


Figura 1. Desenho esquemático da mensuração da cifose torácica pelo método da flexicurva. A: região anterior; e P: região posterior. Fonte: Teixeira et al.⁽¹³⁾

Análise estatística

Para estimar o tamanho da amostra foi utilizado o método *sample size spreadsheet*. O cálculo foi realizado a partir de um estudo piloto com 10 pacientes com DPOC e hipercifose torácica e 10 pacientes com DPOC sem hipercifose torácica, tendo como pressuposto uma diferença do valor da mobilidade diafragmática de 20,29 mm entre os grupos com e sem hipercifose torácica. Foi considerado o maior desvio-padrão de 20,54 entre os grupos, um $\alpha = 0,05$ e um poder de estudo de 0,80, o que determinou uma amostra de 17 pacientes para cada grupo. A proporção de perda amostral estimada foi de 10%.

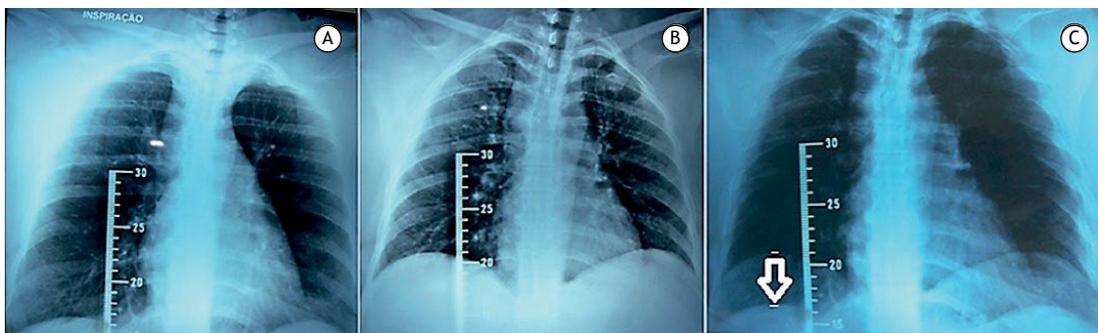


Figura 2. Radiografias de tórax da mobilidade do diafragma. Em A, radiografia na inspiração máxima. Em B, radiografia na expiração máxima. Em C, sobreposição de imagens (radiografia de expiração sobre a radiografia de inspiração), usando a imagem da régua radiopaca. Fonte: Saltiel et al.⁽¹⁵⁾

Os dados foram analisados por meio do programa IBM SPSS Statistics, versão 20.0 para Windows (IBM Corporation, Armonk, NY, EUA) e descritos como média e desvio-padrão para todas as variáveis. Para verificar a normalidade dos dados foi aplicado o teste de Shapiro-Wilk. De acordo com a distribuição dos dados, o teste t de Student (dados paramétricos) ou o teste de Mann-Whitney (dados não paramétricos) foi utilizado para a comparação dos parâmetros entre os grupos. Foi utilizado o coeficiente de correlação de Pearson (dados paramétricos) ou o coeficiente de correlação de Spearman (dados não paramétricos) para correlacionar as variáveis do estudo. Foi adotado nível de significância de 5% ($p < 0,05$).

RESULTADOS

Inicialmente foram avaliados 58 pacientes, sendo 24 excluídos da análise final: 17 porque seu diagnóstico primário não era DPOC e 7 porque não completaram todas as avaliações; desses, 3 pacientes por incapacidade de realizar alguma das avaliações do estudo (falta de compreensão ou colaboração) e 4 por desistência do paciente durante o período de avaliação. Portanto, 34 pacientes com DPOC fizeram parte da análise final, sendo 18 (53%) do gênero masculino e 16 (47%) do gênero feminino. Os pacientes foram alocados em dois grupos: grupo DPOC com hipercifose torácica ($n = 17$) e grupo DPOC sem hipercifose torácica ($n = 17$). Os grupos foram pareados de acordo com a idade, peso, estatura e IMC.

A Tabela 1 mostra as características dos grupos e a descrição dos valores referentes às comparações das variáveis estudadas entre os dois grupos. Os resultados mostraram que não houve diferenças estatisticamente significantes entre os grupos em relação às variáveis de função pulmonar e força muscular respiratória.

No grupo DPOC com hipercifose torácica, quando comparado com o grupo DPOC sem hipercifose torácica, a mobilidade diafragmática foi significativamente menor ($34,76 \pm 14,18$ mm vs. $53,37 \pm 18,27$ mm; $p = 0,002$; Figura 3).

Houve uma correlação negativa entre o ângulo da curvatura torácica e a mobilidade diafragmática ($r = -0,47$; $p = 0,005$), mas não houve correlações desse ângulo com as variáveis relacionadas a função pulmonar e força muscular respiratória na amostra geral (Tabela 2).

Comparando-se homens e mulheres da amostra geral, os resultados mostraram que houve diferenças estatisticamente significantes em relação a massa corporal, estatura e ângulo da curvatura da cifose torácica. Não houve uma diferença significativa na mobilidade diafragmática entre homens e mulheres (Tabela 3).

DISCUSSÃO

Os pacientes com DPOC e hipercifose torácica apresentaram menor mobilidade diafragmática quando comparados ao grupo de pacientes com DPOC sem hipercifose torácica. A redução da mobilidade diafragmática é um fator relevante para o paciente com DPOC, pois foi demonstrado em outros estudos que ela está associada com o aumento na sensação de dispneia e com o comprometimento da capacidade de exercício.⁽³⁾ Além disso, a redução da mobilidade diafragmática pode estar relacionada a alterações na postura corporal do paciente com DPOC. Martinez et al.⁽¹⁶⁾ observaram que a redução da eficiência do músculo diafragma desencadeia o padrão respiratório apical devido ao aumento compensatório da atividade dos músculos da caixa torácica e dos músculos acessórios

Tabela 1. Características demográficas, antropométricas e funcionais dos grupos estudados ($n = 34$).^a

Variáveis	Grupos		p
	DPOC com hipercifose ($n = 17$)	DPOC sem hipercifose ($n = 17$)	
Dados demográficos e antropométricos			
Sexo M/F, n/n	6/11	12/5	-
Idade, anos	$67,6 \pm 6,1$	$65,9 \pm 7,9$	0,489
Massa corpórea, kg	$71,6 \pm 14,1$	$75,2 \pm 15,9$	0,492
Estatura, cm	$164,00 \pm 8,30$	$167,65 \pm 6,17$	0,162
IMC, kg/m^2	$26,6 \pm 4,8$	$26,6 \pm 4,9$	0,974
Função pulmonar			
VEF ₁ /CVF, l	$0,54 \pm 0,12$	$0,59 \pm 0,10$	0,168
VEF ₁ , % previsto	$46,8 \pm 17,6$	$56,2 \pm 19,6$	0,109
CVF, % previsto	$66,2 \pm 12,7$	$72,5 \pm 20,3$	0,283
Força muscular respiratória			
PI _{máx} , % previsto	$77,8 \pm 26,0$	$67,6 \pm 20,7$	0,216
PE _{máx} , % previsto	$116,1 \pm 27,4$	$107,7 \pm 32,1$	0,417
MD, mm	$34,8 \pm 14,2$	$53,4 \pm 18,3$	0,002*
Ângulo da curvatura torácica	$65,3 \pm 6,9$	$46,3 \pm 5,2$	$< 0,001^*$

M: masculino; F: feminino; IMC: índice de massa corpórea; e MD: mobilidade diafragmática. ^aValores expressos em média \pm dp, exceto onde indicado.

da ventilação. Consequentemente, pode ocorrer uma potencialização na ação de músculos, como o esternocleidomastoideo, resultando em encurtamento, perda de flexibilidade, alterações no posicionamento da cabeça e compensações na cintura escapular e

pélvica, assim como na coluna torácica,⁽¹⁷⁾ podendo causar a hiper cifose torácica.

Em nosso estudo, foi encontrada uma correlação negativa entre a mobilidade diafragmática e a cifose torácica, mostrando que quanto maior é o ângulo da cifose torácica, menor é a mobilidade diafragmática. Esse resultado reforça a hipótese de interação entre essas variáveis. Contudo, devido ao tamanho da amostra, não foi possível esclarecer a influência que uma variável tem sobre a outra, necessitando-se, assim, de uma amostra maior para responder a esse objetivo.

Acreditamos que o comprometimento do diafragma pode ser um fator que potencializa o aumento na cifose torácica; porém, outros fatores relacionados à doença também podem interferir nesse processo, como, por exemplo, o aumento do diâmetro anteroposterior do tórax,⁽⁷⁾ a horizontalização das costelas⁽⁶⁾ e o uso excessivo da musculatura acessória.⁽¹⁶⁾

Investigar a relação entre esses fatores é de extrema importância, pois estágios mais graves da DPOC juntamente com o aumento na cifose torácica em graus mais acentuados podem prejudicar ainda mais a mobilidade diafragmática e afetar também a função pulmonar, que já está comprometida no paciente com DPOC.

Segundo Loubresse et al.,⁽¹⁸⁾ angulações mais graves podem afetar a função ventilatória. De acordo com Libby et al.,⁽¹⁹⁾ as curvaturas torácicas mais graves apresentam angulações maiores que 65°; no presente estudo, a média das angulações foi de 55,92°. Dessa forma, como os pacientes da amostra não apresentavam cifose grave, os resultados em relação à função pulmonar foram semelhantes entre os grupos com e sem hiper cifose torácica.

Em relação à força muscular respiratória, não houve diferença significativa entre os grupos DPOC com e sem hiper cifose. Os resultados também mostraram

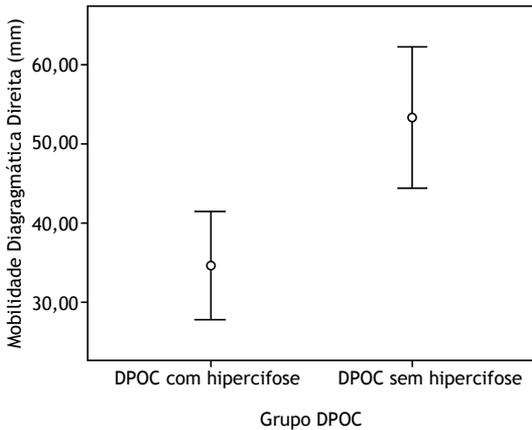


Figura 3. Comparação da mobilidade diafragmática entre os grupos DPOC com hiper cifose torácica e DPOC sem hiper cifose torácica (n = 34). *p = 0,002

Tabela 2. Relação do ângulo da curvatura torácica com a mobilidade diafragmática, a função pulmonar e a força muscular respiratória na amostra geral (n = 34).

Variáveis	Coefficiente de correlação*	p
MD	-0,470	0,005
VEF ₁ /CVF, l	-0,170	0,338
VEF ₁ , % previsto	-0,223	0,206
CVF, % previsto	-0,142	0,423
Plmáx, % previsto	0,204	0,247
PEmáx, % previsto	0,086	0,629

MD: mobilidade diafragmática. *Coefficiente de correlação de Pearson ou de Spearman.

Tabela 3. Comparação da função pulmonar, força muscular respiratória, mobilidade diafragmática e cifose torácica entre homens e mulheres na amostra geral (n = 34).^a

Variáveis	Grupos		p
	Homens (n = 18)	Mulheres (n = 16)	
Dados demográficos e antropométricos			
Idade, anos	67,8 ± 8,2	65,7 ± 5,5	0,386
Massa corpórea, kg	79,4 ± 12,5	66,7 ± 14,9	0,011
Estatuta, cm	170,3 ± 5,9	160,8 ± 5,5	< 0,001
IMC, kg/m ²	27,3 ± 4,1	25,8 ± 5,5	0,353
Função pulmonar			
VEF ₁ /CVF, l	0,56 ± 0,13	0,57 ± 0,10	0,822
VEF ₁ , % previsto	50,0 ± 20,9	53,0 ± 17,2	0,666
CVF, % previsto	66,5 ± 17,6	72,5 ± 16,3	0,317
Força muscular respiratória			
Plmáx, % previsto	70,6 ± 25,6	75,1 ± 22,0	0,596
PEmáx, % previsto	103,7 ± 26,8	121,1 ± 30,9	0,088
MD, mm	47,89 ± 18,62	39,77 ± 18,35	0,210
Ângulo da curvatura torácica	52,06 ± 8,91	60,22 ± 12,68*	0,036

IMC: índice de massa corpórea; e MD: mobilidade diafragmática. ^aValores expressos em média ± dp.

que não houve correlações significativas do ângulo da curvatura da cifose torácica com nenhuma das variáveis relacionadas às pressões respiratórias, possivelmente porque essas não sejam variáveis discriminatórias. Pode ser que a mobilidade esteja mais relacionada a outros parâmetros (força dinâmica e força transdiafragmática), mas não à máxima força ventilatória estática. Nossos resultados são condizentes com o estudo de Rennó et al.,⁽²⁰⁾ que avaliaram mulheres idosas com hipercifose torácica e tampouco encontraram correlações significativas do grau da cifose torácica com PÍmáx e PEmáx.

Quando comparados pelo gênero, os resultados mostraram que as mulheres apresentaram massa corpórea e estatura inferiores e valores superiores no ângulo da curvatura torácica em relação aos homens. Esses resultados podem ser justificados devido às modificações posturais que levam a uma diminuição acentuada da estatura devido à excessiva curvatura e o posicionamento da cabeça para frente.⁽²⁰⁾

Nossos resultados são semelhantes aos do estudo de Katzman et al.,⁽²¹⁾ mostrando que as mulheres apresentam cifose torácica mais acentuada quando comparadas aos homens. Esse mau alinhamento postural pode estar associado a fraqueza muscular dos extensores de coluna e deficiência de estrógeno.⁽²²⁾ Em um estudo com mulheres em pré e pós-menopausa, a prevalência de cifose foi de 35%, e uma associação com a idade foi verificada somente nas participantes pós-menopausa.⁽²³⁾ Após os 40 anos de idade, o ângulo da cifose torácica pode aumentar mais rapidamente em mulheres do que em homens (média de 43° em mulheres com idade entre 55 e 60 anos e de 52° em mulheres com idade entre 76 e 80 anos).⁽²⁴⁾

Em relação à mobilidade diafragmática, os homens e as mulheres de nossa amostra geral apresentaram valores semelhantes. Nossos resultados são condizentes com os encontrados por Saltiel et al.,⁽¹⁵⁾ Grams et al.,⁽²⁵⁾ Pedrini⁽²⁶⁾ e Leal et al.,⁽²⁷⁾ que também não encontraram essas diferenças. Entretanto, os estudos de Boussuges et al.⁽²⁸⁾ e Kantarci et al.⁽²⁹⁾ encontraram diferenças entre homens e mulheres quanto à mobilidade diafragmática. Talvez isso se justifique pelo tamanho amostral, pois os estudos de Boussuges et al.⁽²⁸⁾ e Kantarci et al.⁽²⁹⁾ tinham um grande número de participantes (210 e 164, respectivamente), enquanto os estudos de Saltiel et al.,⁽¹⁵⁾ Grams et al.,⁽²⁵⁾ Pedrini⁽²⁶⁾ e Leal et al.⁽²⁷⁾ foram compostos por números inferiores de indivíduos nas amostras (aproximadamente 40). É importante ressaltar que todos esses estudos foram realizados com indivíduos saudáveis; não foram encontrados

estudos comparando a mobilidade diafragmática entre homens e mulheres com DPOC.

O rigor metodológico para a realização das avaliações foram pontos fortes da presente pesquisa. Porém, o estudo apresenta algumas limitações. Não foram avaliados os sintomas e a capacidade de exercício; dessa forma, não foi possível extrapolar a interpretação dos dados obtidos da mobilidade diafragmática para esses desfechos. Também não foi possível avaliar o aprisionamento aéreo e correlacioná-lo com a mobilidade diafragmática devido à ausência de um pletismógrafo de corpo inteiro. Salienta-se a importância de novos estudos para avaliar as repercussões clínicas desses achados em relação a dispnéia, capacidade de exercício e aprisionamento aéreo.

Destaca-se que o tema do presente estudo é de extremamente relevância, uma vez que o aumento do ângulo da curvatura torácica está relacionado com o avanço da idade. Como resultado, a ocorrência de hipercifose torácica pode comprometer ainda mais a mobilidade diafragmática e a função ventilatória em pacientes com DPOC, que já apresentam esse prejuízo devido aos fatores fisiopatológicos relacionados à sua doença.

Em virtude da natureza transversal do estudo, não foi possível avaliar a relação causa-efeito entre o aumento do ângulo da cifose torácica e a redução da mobilidade diafragmática. Para isso, seria importante a realização de um estudo longitudinal prospectivo para demonstrar a real influência dessas variáveis em pacientes com DPOC. Apesar disso, os resultados encontrados no presente estudo fornecem subsídios importantes em relação à cifose torácica e a mobilidade diafragmática no paciente com DPOC.

Em suma, os pacientes portadores de DPOC com hipercifose torácica apresentaram menor mobilidade diafragmática quando comparados com os pacientes com DPOC sem hipercifose torácica; contudo, os valores referentes à função pulmonar e a força muscular respiratória são semelhantes entre os grupos. Existe uma relação negativa entre o ângulo da curvatura torácica com a mobilidade diafragmática, e os resultados sugerem que quanto maior é a cifose torácica, menor é a mobilidade diafragmática. As mulheres apresentaram um aumento significativo no ângulo da curvatura torácica quando comparadas aos homens.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos a parceria com a Clínica Lâmina Medicina Diagnóstica.

REFERÊNCIAS

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) [homepage on the Internet]. Bethesda: GOLD [cited 2016 Oct 1]. GOLD 2017 Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. Available from: <http://goldcopd.org/gold-2017-global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd/>
2. Dos Santos Yamaguti WP, Paulin E, Shibaó S, Chammas MC, Salge JM, Ribeiro M, et al. Air trapping: The major factor limiting diaphragm mobility in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Respirology*. 2008;13(1):138-44. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2007.01194.x>
3. Paulin E, Yamaguti WP, Chammas MC, Shibaó S, Stelmach R, Cukier A, et al. Influence of diaphragmatic mobility on exercise tolerance and dyspnea in patients with COPD. *Respir Med*. 2007;101(10):2113-8. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2007.05.024>

4. Pachioni CA, Ferrante JA, Panissa TS, Ferreira DM, Ramos D, Moreira GL, et al. Postural assessment in patients with chronic obstructive pulmonary disease [Article in Portuguese]. *Fisioter Pesqui* (São Paulo). 2011;18(4):341-5. <http://dx.doi.org/10.1590/S1809-29502011000400008>
5. Nicklaus TM, Stowell DW, Christiansen WR, Renzetti AD Jr. The accuracy of the roentgenologic diagnosis of chronic pulmonary emphysema. *Am Rev Respir Dis*. 1966;93(6):889-99. <http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/arrd.1966.93.6.889?journalCode=arrd>
6. Soares SM, Carvalho CR. Intolerância ao exercício em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica. *Rev Cienc Med (Campinas)*. 2009;18(3):143-51. <http://periodicos.puc-campinas.edu.br/seer/index.php/cienciasmedicas/article/view/641>
7. Dias CS, Kirkwood RN, Parreira VF, Sampaio RF. Orientation and position of the scapula, head and kyphosis thoracic in male patients with COPD. *Can J Resp Ther*. 2009;30-34.
8. WHO Consultation on Obesity; World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic: report of a WHO consultation. Geneva: WHO; 2000. <http://www.who.int/iris/handle/10665/42330>
9. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005;26(2):319-38. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00034805>
10. Pereira CA, Sato T, Rodrigues SC. New reference values for forced spirometry in white adults in Brazil. *J Bras Pneumol*, 2007;33(4):397-406. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132007000400008>
11. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes para testes de função pulmonar. *J Pneumol*. 2002;28(Suppl 3):S1-S238. http://www.jornaldepneumologia.com.br/detalhe_suplemento.asp?id=45
12. Neder JA, Andreoni S, Lerário MC, Nery LE. Reference values for lung function tests. II. Maximal respiratory pressures and voluntary ventilation. *Braz J Med Biol Res*. 1999;32(6):719-27. <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-879X1999000600007>
13. Teixeira FA, Carvalho GA. Reliability and validity of thoracic kyphosis measurements using flexicurve method. *Rev Bras Fisioter*. 2007;11(3):199-204. <http://dx.doi.org/10.1590/S1413-35552007000300005>
14. Bandeira FM, Delfino FC, Carvalho GA, Valduga R. Comparison of thoracic kyphosis between sedentary and physically active older adults by the flexicurve method [Article in Portuguese]. *Rev Bras Cineantropom Desempenho Hum*. 2010;12(5):381-386. <http://dx.doi.org/10.5007/1980-0037.2010V12N5P381>
15. Saltiel RV, Grams ST, Pedrini A, Paulin E. High reliability of measure of diaphragmatic mobility by radiographic method in healthy individuals. *Braz J Phys Ther*. 2013;17(2):128-36. <http://dx.doi.org/10.1590/S1413-35552012005000076>
16. Martinez FJ, Couser JL, Celli BR. Factors influencing ventilatory muscle recruitment in patients with chronic airflow obstruction. *Am Rev Respir Dis*. 1990;142(2):276-82. <https://doi.org/10.1164/ajrccm/142.2.276>
17. Corrêa EC, Bérzin F. Efficacy of physical therapy on cervical muscle activity and on body posture in school-age mouth breathing children. *J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2007;71(10):1527-35. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2007.05.031>
18. Loubresse CG, Vialle R, Wolff S. Pathological kyphosis [Article in French]. *EMC Rhumatol Orthop*. 2005;2(3):294-334. <https://doi.org/10.1016/j.emcrho.2004.11.002>
19. Libby DM, Briscoe WA, Boyce B, Smith JP. Acute respiratory failure in scoliosis or kyphosis: prolonged survival and treatment. *Am J Med*. 1982;73(4):532-8. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(82\)90332-1](https://doi.org/10.1016/0002-9343(82)90332-1)
20. Rennó AC, Granito RN, Driusso P, Costa D, Oishi J. Correlações entre grau de cifose torácica, função pulmonar e qualidade de vida em mulheres com osteoporose. *Rev. Fisioter Univ São Paulo*. 2004;11(1):24-31. <http://dx.doi.org/10.1590/fpusp.v11i1.76775>
21. Katzman WB, Wanek L, Shepherd JA, Sellmeyer DE. Age-related hyperkyphosis: its causes, consequences, and management. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2010;40(6):352-60. <https://doi.org/10.2519/jospt.2010.3099>
22. Hinman MR. Comparison of thoracic kyphosis and postural stiffness in younger and older women. *Spine J*. 2004;4(4):413-7. <https://doi.org/10.1016/j.spinee.2004.01.002>
23. Cutler WB, Friedmann E, Genovese-Stone E. Prevalence of kyphosis in a healthy sample of pre-and postmenopausal women. *Am J Phys Med Rehab*. 1993;72(4):219-25. <http://europepmc.org/abstract/med/8363818>
24. Ensrud KE, Black DM, Harris F, Ettinger B, Cummings SR. Correlates of kyphosis in older women. The Fracture Intervention Trial Research Group. *J Am Geriatr Soc*. 1997;45(6):682-7. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1997.tb01470.x>
25. Grams ST, von Saltiel RV, Mayer AF, Schivinski CI, de S Nobre LF, Nóbrega IS, et al. Assessment of the reproducibility of the indirect ultrasound method of measuring diaphragm mobility. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2014;34(1):18-25. <https://doi.org/10.1111/cpf.12058>
26. Pedrini A. Validade e confiabilidade da medida da mobilidade diafragmática pela área radiográfica. [dissertation] Florianópolis: Universidade do Estado de Santa Catarina; 2013.
27. Leal BE, Gonçalves MA, Lisboa LG, Linné LMS, Tavares MGS, Yamaguti WP, et al. Validity and reliability of fluoroscopy for digital radiography: a new way to evaluate diaphragmatic mobility. *BMC Pulm Med*. 2017 Apr 17;17(1):62. <https://doi.org/10.1186/s12890-017-0402-x>
28. Boussuges A, Gole Y, Blanc P. Diaphragmatic motion studied by m-mode ultrasonography: methods, reproducibility, and normal values. *Chest*. 2009;135(2):391-400. <https://doi.org/10.1378/chest.08-1541>
29. Kantarci F, Mihmanli I, Demirel MK, Harmanci K, Akman C, Aydogan F, et al. Normal diaphragmatic motion and the effects of body composition: determination with M-mode sonography. *J Ultrasound Med*. 2004;23(2):255-60. <https://doi.org/10.7863/jum.2004.23.2.255>



Fatores associados à expressão da asma em adolescentes

Silvia de Souza Campos Fernandes^{1,a}, Dirceu Solé^{2,d}, Paulo Camargos^{1,c}, Cláudia Ribeiro de Andrade^{1,e}, Cássio da Cunha Ibiapina^{1,b}

1. Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG – Belo Horizonte (MG) Brasil.
 2. Departamento de Pediatria, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo – Unifesp – São Paulo (SP) Brasil.
- a. <http://orcid.org/0000-0001-6836-5725>
b. <http://orcid.org/0000-0003-3607-8857>
c. <http://orcid.org/0000-0003-4731-291X>
d. <http://orcid.org/0000-0002-3579-0861>
e. <http://orcid.org/0000-0002-9971-7620>

Recebido: 18 março 2017.
Aprovado: 10 julho 2017.

Trabalho realizado no Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG – Belo Horizonte (MG) Brasil.

RESUMO

Objetivo: Avaliar os fatores de risco associados aos sintomas relacionados à asma em adolescentes de 13 e 14 anos. **Métodos:** Estudo transversal realizado com alunos matriculados em escolas públicas de Belo Horizonte (MG), selecionadas aleatoriamente, com a utilização dos questionários *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* e de seu módulo complementar para a avaliação dos potenciais fatores de risco. O primeiro questionário foi respondido pelos alunos, e o segundo foi respondido pelos pais e/ou responsáveis. Após a análise univariada, todas as variáveis cujo valor de p foi igual ou inferior a 0,25 foram submetidas à análise multivariada. A seleção das variáveis foi realizada pelo método passo a passo com eliminação retrógrada de variáveis. **Resultados:** Foram avaliados 375 adolescentes, dos quais 124 (33,1%) apresentavam sintomas de asma. O modelo final da análise multivariada revelou que sintomas de asma estiveram associados a peso ao nascimento < 2.500 g ($p < 0,001$), frequência a creches ou berçários ($p < 0,002$), história materna de asma ($p < 0,001$), contato com animais durante o primeiro ano de vida ($p < 0,027$), contato atual com animais fora da residência (cão, gato ou outros animais em fazenda; $p < 0,005$) e consumo de mais que 20 cigarros por dia por residentes no mesmo domicílio que o adolescente ($p < 0,02$). **Conclusões:** As exposições intra e extradomiciliar a animais domésticos e ao tabaco estiveram associadas à presença de sintomas de asma. Esses resultados devem ser considerados tanto pelos familiares como pelos profissionais e gestores dos serviços de saúde na prevenção da asma e na redução do seu impacto na morbidade.

Descritores: Asma; Fatores de risco; Adolescente.

INTRODUÇÃO

A asma tem etiologia multicausal e é determinada por fatores genéticos, epigenéticos e ambientais.⁽¹⁾ Estudos epidemiológicos apontam ter havido um discreto aumento da prevalência de sintomas de asma entre os adolescentes e, na América Latina, esse incremento foi ainda maior.^(2,3)

Há diversos elementos nesse contexto, dentre eles, mudanças na dieta materna, maior crescimento fetal, famílias menores, menor prevalência de infecções nos lactentes, maior uso de antibióticos e ampliação das imunizações, todos associados com maiores riscos de asma na infância, mas nenhum deles pode explicar isoladamente o aumento na sua prevalência.⁽⁴⁾ É provável que essas mudanças socioeconômicas e ambientais estejam direcionando o sistema imunológico do lactente para uma predominância da resposta imune Th2, vista em indivíduos atópicos.^(5,6)

Devido à importância dos componentes ambientais na prevalência da asma, o presente estudo objetivou avaliar os fatores de risco associados aos sintomas dessa enfermidade em adolescentes, para assim propor medidas preventivas para a redução do risco de desenvolvimento e/ou a redução da morbidade pela asma nessa população.

MÉTODOS

Estudo transversal realizado com adolescentes de escolas públicas do município de Belo Horizonte (MG) Brasil no período compreendido entre maio e dezembro de 2012, com a utilização do questionário-padrão do *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC). Esse instrumento foi desenhado para avaliar a prevalência e a gravidade de sintomas relacionados a asma, rinite alérgica e eczema atópico,⁽⁷⁾ e foi complementado por outro questionário, no qual foram incluídos alguns fatores de risco associados à asma já conhecidos, assim como outros potenciais.⁽⁸⁾

O protocolo-padrão do estudo ISAAC definiu que a população estudada deveria ser de, no mínimo, 3.000 estudantes com idades entre 13 e 14 anos. Para atingir essa amostra, foram selecionadas, aleatoriamente, 14 escolas de ensino fundamental a partir de uma listagem fornecida pela Secretaria Municipal de Educação de Belo Horizonte, que continha o número de alunos matriculados por escola e série. Para facilitar a operacionalização do estudo, foram incluídas escolas com no mínimo 200 alunos nessa faixa etária. O sorteio das escolas foi feito a partir de uma listagem aleatoriamente gerada no programa Epi Info, versão 6.04, para a composição da amostra geral.

Endereço para correspondência:

Cássio da Cunha Ibiapina. Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais. Avenida Professor Alfredo Balena, 190, Sala 267, CEP 30130-100, Belo Horizonte, MG, Brasil.
Tel.: 55 31 3409-9772. E-mail: cassioibiapina@terra.com.br
Apoio financeiro: Nenhum.

O questionário complementar foi traduzido e adaptado às características brasileiras, a partir do estudo ISAAC fase II, e contém 33 perguntas sobre possíveis fatores associados à asma, como nascimento (peso e prematuridade), amamentação, número de irmãos, frequência em creches/berçários, história familiar de asma (pai e/ou mãe com diagnóstico de asma), vacinação, exposição intradomiciliar a animais domésticos (cão, gato, outros animais de pelo ou pássaros), contato com outros animais fora da residência (cão, gato ou animais em fazenda) tabagismo materno durante a gestação, exposição passiva à fumaça de tabaco (presença de fumantes no domicílio), presença de mofo e umidade no domicílio, alimentação e característica da vizinhança (rural, subúrbio ou urbana).⁽⁹⁾

Tamanho da amostra

A amostra foi calculada a partir da fórmula abaixo:

$$n = \frac{N}{1 + \frac{N-1}{PQ} \left(\frac{d}{Z_{\alpha/2}} \right)^2}$$

onde N representa o total populacional (no caso, 3.000 alunos); PQ é a variabilidade populacional; d é a margem de erro amostral; α é o nível de significância (5%) e $Z_{\alpha/2}$ é o valor da tabela normal padrão (1,96).

Considerando-se como desconhecida a variabilidade da população estudada, utilizou-se a variabilidade populacional máxima (0,25, isto é, P e Q iguais a 0,50). Com base numa população de 3.000 alunos coletados e com uma amostra de 375 alunos, a margem de erro de estimação é de 4,8% para mais ou para menos, dentro de um intervalo de confiança de 95%. Isso significa que se 100 levantamentos simultâneos fossem realizados com a mesma metodologia, em 95 deles os resultados estariam dentro da margem de erro prevista de menos ou mais 4,8 pontos percentuais.

Em seguida, foi realizado o sorteio dos subgrupos de modo aleatório, e os pais ou responsáveis de 200 adolescentes identificados como asmáticos ativos (resposta afirmativa à questão "teve sibilos/chiado no peito no último ano") e 400 controles (resposta negativa à mesma questão) foram convocados para o preenchimento do questionário complementar em suas residências, entregues em um dia agendado pelos pesquisadores.

Definições

A população analisada foi dividida em dois subgrupos, a saber, grupo com asma ativa, ou seja, com presença de sibilos nos últimos 12 meses, e grupo controle, composto por pacientes sem relato de sibilância no mesmo período.

Crítérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos alunos de 13 e 14 anos de idade, que estivessem regularmente matriculados nas escolas selecionadas para o estudo, bem como que tivessem respondido ao questionário-padrão; na etapa seguinte,

os pais e/ou responsáveis desses mesmos alunos responderam o questionário complementar.

Análise estatística

Na amostra selecionada foram realizadas análises univariadas e multivariadas para a identificação dos fatores associados à presença de sintomas de asma. As variáveis cujo valor de p foi igual ou inferior a 0,25 na análise univariada foram posteriormente submetidas à análise multivariada. A seleção das variáveis foi realizada pelo método passo a passo (*stepwise*) com eliminação retrógrada de variáveis. Utilizou-se também o teste de Wald, com o intuito de verificar, individualmente, se um fator teve ou não efeito na resposta observada (presença ou ausência de sibilância). Apenas as variáveis com valor de $p < 0,05$ permaneceram no modelo final. Os dados foram analisados através do *Statistical Package for the Social Sciences*, versão 14.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA).

Considerações éticas

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (Processo no. 237, de 18/01/2006) e pela Secretaria Municipal de Educação de Belo Horizonte. Após a autorização da diretoria da escola, os termos de consentimento livre e esclarecido foram assinados pelos adolescentes e por um de seus pais ou responsáveis.

RESULTADOS

A amostra geral foi constituída por 3.325 adolescentes. Para a análise dos fatores de risco associados a sintomas de asma, 592 adolescentes participaram do estudo. Após a subdivisão dos dois grupos (com ou sem sibilância nos últimos 12 meses) e após os pais ou responsáveis terem respondido o questionário complementar, não puderam ser incluídos 217 questionários, já que neles parte das informações foi preenchida de maneira inadequada. Assim, a amostra final do estudo foi constituída por 375 adolescentes, sendo 124 e 251 nos grupos asma ativa e controle, respectivamente.

Com relação à distribuição por faixa etária no grupo asma ativa, 42,7% tinham 13 anos e 57,3% tinham 14 anos, enquanto, no grupo controle, essas proporções foram de 48,6% e 51,4%, respectivamente.

A Tabela 1 apresenta as variáveis estatisticamente associadas à presença de sintomas de asma na amostra estudada. A Tabela 2 apresenta os resultados da análise multivariada. Após o ajuste pelo modelo de regressão logística multivariada, permaneceram associados à presença de sintomas de asma as seguintes variáveis: peso de nascimento < 2.500 g; frequência a creches ou berçários; história materna de asma; contato com animais durante o primeiro ano de vida; contato atual com animais fora da residência; e presença de fumantes no domicílio que consumam mais de 20 cigarros por dia.

DISCUSSÃO

O presente estudo demonstrou que os seguintes fatores estiveram associados à sibilância em

Tabela 1. Análise univariada: variáveis associadas à presença de sibilância nos 12 meses que antecederam à aplicação dos dois questionários cujo valor de p foi igual ou inferior a 0,25.

Variáveis	p
Peso ao nascimento (até 2.499 g)	0,014
Frequentar creches ou berçários	< 0,001
História materna de asma	< 0,001
Presença atual de pássaros na residência	0,021
Presença atual de outros animais na residência	0,108
Presença de outros animais na residência no primeiro ano de vida (cão, gato, outros animais de pelo ou pássaros)	0,047
Contato com animais em fazenda atualmente	0,187
Contato com outros animais fora da residência (cão, gato ou animais em fazenda)	0,004
Contato com outros animais fora da residência no primeiro ano de vida	0,038
Hábito atual de fumar da mãe	0,065
Hábito de alguma pessoa que convive com o adolescente de fumar dentro da residência	0,194
Número de cigarros fumados dentro da residência por pessoas que convivem com o adolescente (> 20 cigarros/dia)	0,003
Ausência de janelas no quarto de dormir atualmente	0,116
Uso de colchas/mantas como roupa de cama atualmente	0,118
Uso de outros materiais, como roupa de cama, no primeiro ano de vida	0,105
Característica da vizinhança atual (suburbana com parque ou urbana sem parques)	0,147

Tabela 2. Modelo final da análise multivariada dos fatores associados à sibilância nos últimos 12 meses.

Variáveis	Coefficiente	c ² de Wald	OR (IC95%)	p
Intercepto	-1,664	70,978	-	< 0,001
Peso ao nascimento < 2.500 g	1,055	14,539	2,9 (1,7-4,9)	< 0,001
Frequência à creches/berçários	0,738	9,194	2,1 (1,3-3,4)	0,002
História materna de asma	0,949	10,456	2,6 (1,5-4,6)	0,001
Contato com animais no 1º ano de vida (cão, gato, outros animais de pelo ou pássaros)	1,152	4,871	3,2 (1,1-8,8)	0,027
Contato atual com animais fora da casa (cão, gato ou animais em fazenda)	1,145	7,886	3,1 (1,4-7,0)	0,005
Nº de cigarros fumados na casa por pessoas que convivem com o adolescente (> 20 cigarros/dia)	1,288	5,434	3,6 (1,2-10,7)	0,020

adolescentes: peso de nascimento < 2.500 g, frequência a creches ou berçários, história materna de asma, contato com animais durante o primeiro ano de vida, contato atual com animais fora da residência, e número de cigarros fumados no domicílio acima de 20.

Em relação ao baixo peso ao nascer, a literatura é conflituosa. Se por um lado muitos autores postulam que o baixo peso ao nascimento seja indicativo de condições desfavoráveis no ambiente intrauterino, com o comprometimento do crescimento pulmonar e do calibre das vias aéreas,⁽¹⁰⁻¹²⁾ outros não conseguem confirmar essa associação, sendo um viés comumente referido a não exclusão da prematuridade associada.^(1,13) No presente estudo, o questionário aborda essa questão com a seguinte pergunta: "Seu filho nasceu na data provável do parto?" Isso pode ter sido um fator que tenha minimizado a importância desse achado. Ademais, por se tratar de um estudo com adolescentes de 13 e 14 anos, essa variável está sujeita a um viés de memória dos pais ou responsáveis.

Sabe-se que a frequência a creches ou berçários está associada à sibilância recorrente ou à asma de acordo com a faixa etária. Entre crianças de até 2 anos de

idade, tal frequência determina um risco aumentado para sibilância recorrente, assim como entre aquelas com 4 ou 5 anos de idade.^(14,15) No entanto, aos 7 anos de idade, a asma não foi associada com a frequência a creches,^(16,17) e, entre 5 e 14 anos de idade, a asma foi inversamente associada com o ato de frequentar creches.⁽¹⁸⁾ Segundo Ball et al., frequentar creches nos primeiros anos de vida é um fator de risco para sibilância associada a infecções do trato respiratório inferior em lactentes, mas também é um fator de proteção para sibilância associada com atopia tardiamente na vida, provavelmente pela inibição da resposta Th2 devido a infecções que estimulam a resposta Th1 em uma fase crucial para a expansão e a maturação das células de memória Th2.⁽¹⁹⁾ Portanto, os achados do presente estudo, apesar de não se alinharem com essas hipóteses, devem ser considerados. Nesse contexto, possíveis explicações seriam a presença de um ou mais fatores de risco, como história familiar, por exemplo, influenciando fortemente a evolução clínica⁽²⁰⁾; o número de crianças que frequentam a mesma creche⁽²⁰⁾; e a duração da permanência nas creches. Cheng et al. verificaram que permanecer

mais que 37,5 horas por semana em uma creche foi associado a um menor risco de asma (OR = 0,6).⁽²¹⁾ Dessa forma, a questão da exposição a infecções precoces pelos indivíduos que frequentaram creches pode se constituir em fator de risco ou de proteção contra futuras doenças alérgicas, entre elas a asma, atópica ou não, ainda sendo ambígua essa relação nos dias atuais.⁽²²⁾

Burke et al. analisaram estudos de mais de 20 países de todas as regiões geográficas do mundo e encontraram uma associação consistente entre história familiar de asma e risco aumentado de desenvolvimento de asma; no estudo, o valor de OR variou de 1,5 a 9,7 no caso de familiares de primeiro grau com história de asma.⁽²³⁾ O presente estudo ratificou essa associação, sendo caracterizada a história materna de asma como um fator de risco para a presença de sintomas de asma entre adolescentes (OR = 2,6; IC95%:1,5-4,6). No Brasil, Lima et al. estudaram 3.069 adolescentes de 13-14 anos com a mesma metodologia do presente estudo e confirmaram essa associação (OR = 2,72) na cidade de São Luís (MA).⁽²⁴⁾ Já em um estudo recente realizado por Valadares et al., essa associação foi demonstrada pela presença de alterações na função pulmonar em 30,3% dos filhos de mães diagnosticadas com asma, sendo que 14% deles apresentaram padrão obstrutivo.⁽²⁵⁾ Dessa forma, a história familiar, especialmente a materna, pode apontar para a recomendação de medidas preventivas relacionadas ao ambiente, como redução de aeroalérgenos e combate ao tabagismo passivo e ativo. Além disso, auxilia no diagnóstico de asma.⁽²³⁾

A relação entre a exposição a animais e a doença alérgica é controversa. Se, por um lado, a exposição aos alérgenos por eles produzidos pode determinar um desenvolvimento posterior de doença alérgica,⁽²⁶⁾ por outro, pode ser um fator protetor ao promover o desenvolvimento de tolerância e a modulação do sistema imunológico por endotoxinas bacterianas ou por outras exposições a diferentes agentes microbianos.⁽²⁷⁾ Além disso, cabe considerar que, na presença de história familiar de atopia, algumas famílias evitam a presença de animais no domicílio.⁽²⁸⁾ No presente estudo foi constatada a associação do contato com animais no primeiro ano de vida e do contato atual com animais fora do domicílio com a presença de sintomas de asma entre adolescentes. No Brasil, dois estudos utilizando a mesma metodologia abordaram essa associação entre adolescentes. Toledo et al. analisaram em Taubaté (SP) 807 adolescentes, 55,6% dos quais tinham animais de pelo e/ou pássaros, estando esses no interior do domicílio em 34% dos casos.⁽²⁹⁾ Os autores não encontraram uma correlação estatística significativa entre "sibilância nos últimos 12 meses" e a presença de animais ($p = 0,9$) e especularam sobre a interferência da carga antigênica e do tempo de exposição aos antígenos.⁽²⁹⁾ Por outro lado, em Cuiabá (MT), Jucá et al.⁽³⁰⁾ relataram que a presença atual de animais no domicílio foi um fator de risco para asma ativa e enfatizaram a importância de fatores influenciando

essa associação, como a época da chegada do animal ao domicílio, a idade da criança na exposição, o número de animais, a carga alérgica do ambiente e a história familiar de atopia. Assim, esses fatores poderiam modular a expressão da sensibilização a esses alérgenos.⁽³¹⁾

Segundo a Organização Mundial de Saúde, estima-se que aproximadamente metade das crianças do mundo está exposta à fumaça do tabaco, sendo que a maioria, em suas próprias residências.⁽³²⁾ Essa exposição tem efeitos adversos na saúde das crianças desde a concepção até a adolescência; calcula-se que, ao morar com pais fumantes, a criança fume, passivamente, o equivalente a 30-150 cigarros por ano.⁽³³⁾ Tanaka et al. verificaram que o tabagismo passivo pesado atual estava relacionado com um aumento na prevalência de sibilância e asma, principalmente em crianças com história familiar alérgica⁽³⁴⁾; outros autores referem que há um aumento de outros sintomas respiratórios, como tosse noturna,⁽³⁵⁾ sibilância induzida pelo exercício⁽³⁶⁾ e despertares noturnos por sibilância, principalmente se o consumo for de mais de 10 cigarros por dia na residência (OR = 2,02).⁽³⁷⁾ Da mesma maneira, o presente estudo encontrou uma tendência à associação entre sibilância e o hábito de fumar mais que 20 cigarros ao dia na residência, o que também vai ao encontro com os resultados do estudo de Mitchell et al.,⁽³⁸⁾ que demonstraram uma clara evidência do efeito dose-dependente para o fumo atual da mãe com a ocorrência de sibilância atual e a gravidade de sintomas de asma em crianças de 6-7 anos. Segundo os autores, quanto maior for o número de cigarros fumados pela mãe, maior é o risco de sintomas graves de asma (1-9 cigarros/dia: OR = 1,27; 10-19 cigarros/dia: OR = 1,35; e mais de 20 cigarros/dia: OR = 1,56).⁽³⁸⁾ Portanto, a exposição à fumaça do cigarro pode aumentar a susceptibilidade à sensibilização alérgica em indivíduos predispostos geneticamente, levando, por exemplo, à supressão do IFN- γ produzido pelas células Th1.⁽³⁹⁾ Porém, a exposição obtida pelos questionários pode tanto superestimar quanto subestimar os efeitos do tabagismo passivo em crianças. Assim, marcadores bioquímicos podem estimar essa exposição de forma mais acurada, como a quantificação de cotinina, cujo valor se correlaciona bem com o número de cigarros fumados e relatados.⁽⁴⁰⁾

O ponto forte do presente estudo foi o uso de um questionário validado no Brasil.⁽⁹⁾ A amostra do presente estudo foi representativa, e os dados podem ser extrapolados para a população geral, apesar do número de questionários excluídos do estudo, considerando que é recomendado haver de 10 a 20 participantes por variável estudada em análises multivariadas. As possíveis limitações do presente estudo incluem a subjetividade das informações prestadas pelo responsável pelo adolescente, fato inerente a toda pesquisa clínica que utiliza questionários. Ademais, não foram explorados e analisados os fatores de confusão, como sexo, status socioeconômico, medidas objetivas

de tabagismo e análise de fatores que mensurassem o grau de exposição aos alérgenos.

Como perspectivas para futuros estudos sobre o tema que foi objeto do presente estudo, sugere-se a inclusão de medidas objetivas da exposição a poluentes e aeroalérgenos, assim como da sensibilização alérgica, como a realização de testes alérgicos e testes de função pulmonar, para controlar o viés das respostas dos pais nos questionários. Além disso, estudos de coorte ou de caso-controle seriam de grande importância em vez de estudos transversais para evitar o viés de memória.

Finalmente, o conhecimento dos fatores de risco para asma pode ajudar tanto as famílias quanto os profissionais de saúde na recomendação de estratégias preventivas à comunidade e aos pais de adolescentes que têm fatores de risco para a asma e para a sua exacerbação. Cabe ademais salientar a necessidade de realização de novos estudos em outras regiões brasileiras para se determinar os fatores aqui estudados e outros potencialmente associados à gênese da asma, tendo em vista a reconhecida heterogeneidade da população brasileira.

REFERÊNCIAS

- Yang HJ, Qin R, Katusic S, Juhn YJ. Population-based study on association between birth weight and risk of asthma: a propensity score approach. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2013;110(1):18-23. <https://doi.org/10.1016/j.anaai.2012.10.010>
- Asher MI, Montefort S, Björkstén B, Lai CK, Strachan DP, Weiland SK, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet*. 2006;368(9537):733-43. Erratum in: *Lancet*. 2007;370(9593):1128. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)69283-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69283-0)
- Pearce N, Douwes J. The Latin American exception: why is childhood asthma so prevalent in Brazil? *J Pediatr (Rio J)*. 2006;82(5):319-21. <https://doi.org/10.2223/JPED.1538>
- Pearce N, Douwes J, Beasley R. Asthma. In: Detels R, McEwen J, Beaglehole R, Tanaka H, editors. *Oxford Textbook of Public Health*. 4th ed. Oxford: Oxford University Press; 2002. p. 1255-77.
- Douwes J, Pearce N. Asthma and the westernization 'package'. *Int J Epidemiol*. 2002;31(6):1098-102. <https://doi.org/10.1093/ije/31.6.1098>
- Daley D. The evolution of the hygiene hypothesis: the role of early-life exposures to viruses and microbes and their relationship to asthma and allergic diseases. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2014;14(5):390-6. <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000101>
- Asher MI, Keil U, Anderson HR, Beasley R, Crane J, Martinez F, et al. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): rationale and methods. *Eur Respir J*. 1995;8(3):483-91. <https://doi.org/10.1183/09031936.95.08030483>
- Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. *Lancet*. 1998;351(9111):1225-32. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(97\)07302-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(97)07302-9)
- The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) [homepage on the Internet]. Auckland: ISAAC; c1998 [cited 2017 Mar 1]. ISAAC Phase Two—Modules. [Adobe Acrobat document; 72p.]. Available from: <http://isaac.auckland.ac.nz/phases/phasetwo/phasetwomodules.pdf>
- Mu M, Ye S, Bai M, Liu GL, Tong Y, Wang SF, et al. Birth weight and subsequent risk of asthma: a systematic review and meta-analysis. *Heart Lung Circ*. 2014;23(6):511-9. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2013.11.018>
- Ortqvist AK, Lundholm C, Carlström E, Lichtenstein P, Cnattingius S, Almqvist C. Familial factors do not confound the association between birth weight and childhood asthma. *Pediatrics*. 2009;124(4):e737-43. <https://doi.org/10.1542/peds.2009-0305>
- Seidman DS, Laor A, Gale R, Stevenson DK, Danon YL. Is low birth weight a risk factor for asthma during adolescence? *Arch Dis Child*. 1991;66(5):584-7. <https://doi.org/10.1136/adc.66.5.584>
- Sin DD, Spier S, Svenson LW, Schopflocher DP, Senthilselvan A, Cowie RL, et al. The relationship between birth weight and childhood asthma: a population-based cohort study. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2004;158(1):60-4. <https://doi.org/10.1001/archpedi.158.1.60>
- Marbury MC, Maldonado G, Waller L. Lower respiratory illness, recurrent wheezing, and day care attendance. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;155(1):156-61. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.155.1.9001305>
- Wissow LS, Gittelsohn AM, Szklo M, Starfield B, Mussman M. Poverty, race, and hospitalization for childhood asthma. *Am J Public Health*. 1988;78(7):777-82. <https://doi.org/10.2105/AJPH.78.7.777>
- Ponsonby AL, Couper D, Dwyer T, Carmichael A. Cross sectional study of the relation between sibling number and asthma, hay fever, and eczema. *Arch Dis Child*. 1998;79(4):328-33. <https://doi.org/10.1136/adc.79.4.328>
- Backman A, Björkstén F, Ilmonen S, Juntunen K, Suoniemi I. Do infections in infancy affect sensitization to airborne allergens and development of atopic disease? A retrospective study of seven-year-old children. *Allergy*. 1984;39(4):309-15. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.1984.tb00867.x>
- Krämer U, Heinrich J, Wjst M, Wichmann HE. Age of entry to day nursery and allergy in later childhood. *Lancet*. 1999;353(9151):450-4. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)06329-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)06329-6)
- Ball TM, Castro-Rodriguez JA, Griffith KA, Holberg CJ, Martinez FD, Wright AL. Siblings, day-care attendance, and the risk of asthma and wheezing during childhood. *N Engl J Med*. 2000;343(8):538-43. <https://doi.org/10.1056/NEJM200008243430803>
- Celedón JC, Litonjua AA, Ryan L, Weiss ST, Gold DR. Day care attendance, respiratory tract illnesses, wheezing, asthma, and total serum IgE level in early childhood. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2002;156(3):241-5. <https://doi.org/10.1001/archpedi.156.3.241>
- Cheng G, Smith AM, Levin L, Epstein T, Ryan PH, LeMasters GK, et al. Duration of day care attendance during infancy predicts asthma at the age of seven: the Cincinnati Childhood Allergy and Air Pollution Study. *Clin Exp Allergy*. 2014;44(10):1274-81. <https://doi.org/10.1111/cea.12397>
- Nystad W. Daycare attendance, asthma and atopy. *Ann Med*. 2000;32(6):390-6. <https://doi.org/10.3109/07853890008995945>
- Burke W, Fesinmeyer M, Reed K, Hampson L, Carlsten C. Family history as a predictor of asthma risk. *Am J Prev Med*. 2003;24(2):160-9. [https://doi.org/10.1016/S0749-3797\(02\)00589-5](https://doi.org/10.1016/S0749-3797(02)00589-5)
- Lima WL, Lima EV, Costa Mdo R, Santos AM, Silva AA, Costa ES. Asthma and associated factors in students 13 and 14 years of age in São Luís, Maranhão State, Brazil [Article in Portuguese]. *Cad Saude Publica*. 2012;28(6):1046-56. <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2012000600004>
- Valadares MA, Gurgel RQ, Melo EV, Guimarães AM, Guedes KM, Rocha NA, et al. Respiratory function in children of asthmatic mothers. *J Pediatr (Rio J)*. 2013;89(2):158-63. <https://doi.org/10.1016/j.jped.2013.03.007>
- Nasptiz CK, Solé D, Jacob CA, Sarinho E, Soares FJ, Dantas V, et al. Sensitization to inhalant and food allergens in Brazilian atopic children by in vitro total and specific IgE assay. *Allergy Project-PROAL* [Article in Portuguese]. *J Pediatr (Rio J)*. 2004;80(3):203-10. <https://doi.org/10.2223/1184>
- Brussee JE, Smit HA, van Strien RT, Corver K, Kerkhof M, Wijga AH, et al. Allergen exposure in infancy and the development of sensitization, wheeze, and asthma at 4 years. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115(5):946-52. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2005.02.035>
- Brunekreef B, von Mutius E, Wong G, Odhiambo J, Garcia-Marcos L, Foliaki S, et al. Exposure to cats and dogs, and symptoms of asthma, rhinoconjunctivitis, and eczema. *Epidemiology*. 2012;23(5):742-50. <https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e318261f040>
- Toledo MF, Rozov T, Leone C. Prevalence of asthma and allergies in 13- to 14-year-old adolescents and the frequency of risk factors in carries of current asthma in Taubaté, São Paulo, Brazil. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2011;39(5):284-90. <https://doi.org/10.1016/j.aller.2010.09.004>

30. Jucá SC, Takano OA, Moraes LS, Guimarães LV. Asthma prevalence and risk factors in adolescents 13 to 14 years of age in Cuiabá, Mato Grosso State, Brazil [Article in Portuguese]. *Cad Saude Publica*. 2012;28(4):689-97. <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2012000400008>
31. Simpson A, Custovic A. Pet and the development of allergic sensitization. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2005;5(3):212-20. <https://doi.org/10.1007/s11882-005-0040-x>
32. Beasley R, Crane J, Lai CK, Pearce N. Prevalence and etiology of asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;105(2 Pt 2):S466-72. [https://doi.org/10.1016/S0091-6749\(00\)90044-7](https://doi.org/10.1016/S0091-6749(00)90044-7)
33. Landau LI. Parental smoking: asthma and wheezing illnesses in infants and children. *Paediatr Respir Rev*. 2001;2(3):202-6. <https://doi.org/10.1053/prv.2001.0141>
34. Tanaka K, Miyake Y, Arakawa M, Sasaki S, Ohya Y. Prevalence of asthma and wheeze in relation to passive smoking in Japanese children. *Ann Epidemiol*. 2007;17(12):1004-10. <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2007.07.108>
35. Janson C. The effect of passive smoking on respiratory health in children and adults. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2004;8(5):510-6.
36. Montefort S, Ellul P, Montefort M, Caruana S, Grech V, Agius Muscat H. The effect of cigarette smoking on allergic conditions in Maltese children (ISAAC). *Pediatr Allergy Immunol*. 2012;23(5):472-8. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2012.01276.x>
37. Tsai CH, Huang JH, Hwang BF, Lee YL. Household environmental tobacco smoke and risks of asthma, wheeze and bronchitic symptoms among children in Taiwan. *Respir Res*. 2010;11:11. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-11-11>
38. Mitchell EA, Beasley R, Keil U, Montefort S, Odhiambo J; ISAAC Phase Three Study Group. The association between tobacco and the risk of asthma, rhinoconjunctivitis and eczema in children and adolescents: analyses from Phase Three of the ISAAC programme. *Thorax*. 2012;67(11):941-9. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2011-200901>
39. Avanzini MA, Ricci A, Scaramuzza C, Semino L, Pagella F, Castellazzi AM, et al. Deficiency of INFgamma producing cells in adenoids of children exposed to passive smoke. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2006;19(3):609-16. <https://doi.org/10.1177/039463200601900317>
40. Murray CS, Woodcock A, Smillie FI, Cain G, Kissen P, Custovic A, et al. Tobacco smoke exposure, wheeze, and atopy. *Pediatr Pulmonol*. 2004;37(6):492-8. <https://doi.org/10.1002/ppul.20019>



Valor diagnóstico da expressão de α -enolase e dos níveis séricos de autoanticorpos contra α -enolase no câncer de pulmão

Lihong Zhang^{1,a}, Hongbin Wang^{1,b}, Xuejun Dong^{1,c}

1. Department of Clinical Laboratory Center, Shaoxing People's Hospital, Shaoxing Hospital at Zhejiang University, Shaoxing, China.
- a. <http://orcid.org/0000-0001-7825-8106>
- b. <http://orcid.org/0000-0002-2130-8704>
- c. <http://orcid.org/0000-0003-3641-3045>

Recebido: 28 agosto 2016.

Aprovado: 10 julho 2017.

Trabalho realizado no Department of Clinical Laboratory Center, Shaoxing People's Hospital, Shaoxing Hospital at Zhejiang University, Shaoxing, China.

RESUMO

Objetivo: Investigar o valor diagnóstico da α -enolase (ENO1) e dos níveis séricos de autoanticorpos contra ENO1 no câncer de pulmão. **Métodos:** Marcação imunohistoquímica e ELISA foram realizados para detectar a expressão de ENO1 no tecido pulmonar e os níveis séricos de autoanticorpos contra ENO1, respectivamente.

Resultados: A expressão de ENO1 foi maior nos tecidos de câncer de pulmão que nos tecidos de doença pulmonar benigna ($p < 0,001$). Não houve diferença significativa entre os diversos grupos de classificação patológica quanto à proporção de amostras de câncer de pulmão que expressaram ENO1. A proporção de amostras que expressaram ENO1 foi maior nos pacientes com câncer de pulmão nos estágios I/II que naqueles com câncer de pulmão nos estágios III/IV ($\chi^2 = 5,445$; $p = 0,018$). Não houve relação entre a expressão de ENO1 em tecidos de câncer de pulmão e idade, sexo ou histórico de tabagismo. Os níveis séricos de anticorpos contra ENO1 foram significativamente maiores no grupo câncer de pulmão que nos grupos doença pulmonar benigna e controle ($p < 0,001$). As diferenças entre os grupos de classificação patológica não foram estatisticamente significativas. Os níveis séricos de anticorpos contra ENO1 foram também significativamente maiores nos pacientes com câncer de pulmão nos estágios I/II que naqueles com câncer de pulmão nos estágios III/IV ($p < 0,01$). Nos pacientes com câncer de pulmão, não houve relação entre os níveis séricos de anticorpos contra ENO1 e idade, sexo ou histórico de tabagismo. A curva ROC do diagnóstico de câncer de pulmão baseado nos níveis de anticorpos contra ENO1 apresentou área sob a curva = 0,806. **Conclusões:** Nossos resultados sugerem que há relação entre níveis elevados de ENO1 e o estágio clínico do câncer de pulmão e que a expressão de ENO1 e os níveis séricos de autoanticorpos contra ENO1 têm valor diagnóstico no câncer de pulmão.

Descritores: Fosfopiruvato hidratase/análise; Ensaio de imunoadsorção enzimática; Imuno-histoquímica; Neoplasias pulmonares.

INTRODUÇÃO

O câncer de pulmão é um dos tumores malignos mais comuns. A morbidade e mortalidade do câncer de pulmão são muito altas; portanto, um diagnóstico precoce e preciso é fundamental para aumentar a eficácia do tratamento.⁽¹⁾ No entanto, o câncer de pulmão em estágio inicial é muito insidioso, e a doença progride rapidamente. Atualmente, não há um método ou indicador eficaz para o diagnóstico de câncer de pulmão em estágio inicial. Em mais de 70% dos pacientes com câncer de pulmão, o momento ideal para o início do tratamento já passou quando a doença é confirmada. Portanto, a identificação de marcadores para o diagnóstico precoce de câncer de pulmão tem importante valor clínico. Um dos três subtipos de enolase é a α -enolase (ENO1). Os pesquisadores já detectaram níveis elevados de proteína ENO1 em tecidos tumorais e sangue periférico em pacientes com câncer de pulmão,⁽²⁾ o que sugere que a ENO1 poderia ser usada como marcador de câncer de pulmão. No entanto, ainda é preciso esclarecer o mecanismo subjacente aos efeitos da ENO1 na ocorrência e desenvolvimento do câncer de

pulmão, bem como a expressão de ENO1 e os níveis de autoanticorpos contra ENO1 para o diagnóstico de câncer de pulmão. O objetivo do presente estudo foi investigar o valor diagnóstico da expressão de ENO1 e dos níveis séricos de autoanticorpos contra ENO1 no câncer de pulmão, a fim de determinar se existe a possibilidade de usá-los como marcadores de câncer de pulmão.

MÉTODOS

No presente estudo, foram colhidas amostras de tecido e sangue de pacientes não tratados com suspeita de câncer de pulmão. Inicialmente determinamos a expressão de ENO1 em tecidos tumorais e os níveis séricos de autoanticorpos contra ENO1 em pacientes com câncer de pulmão de modo emparelhado e analisamos a correlação entre os níveis séricos de anticorpos contra ENO1 e a expressão tecidual de ENO1.

Espécimes de tecido patológico

Entre janeiro de 2012 e maio de 2013, foram colhidas em nosso hospital 132 amostras de tecido patológico de

Endereço para correspondência:

Lihong Zhang. Clinical Laboratory Center, Shaoxing People's Hospital, 568 Zhongxing North Road, Shaoxing City, Zhejiang Province, China.

Tel.: 15167506621. E-mail: whb0575@163.com

Apoio financeiro: Este estudo recebeu apoio financeiro de *Medicine and Health Project of Zhejiang Province (2016KYB302)* e *Medicine Health Platform Project of Zhejiang Province (2017RC030)*.

132 pacientes com suspeita de câncer de pulmão. O diagnóstico patológico confirmou que havia 72 casos de câncer de pulmão e 60 casos de doenças pulmonares benignas (inflamação crônica, doença pulmonar bolhosa, pseudotumor inflamatório, hiperplasia atípica e fibroma). Como a radioterapia e quimioterapia paliativa são os principais tipos de tratamento para pacientes com câncer de pulmão avançado, havia apenas 21 pacientes (29,2%) com diagnóstico confirmado de câncer de pulmão nos estágios III e IV (Tabela 1).

Espécimes de soro

Foram colhidos 141 espécimes de soro de 72 pacientes com câncer de pulmão e 69 pacientes com doenças pulmonares benignas. Além disso, foram usadas como controle 70 amostras de soro de indivíduos saudáveis submetidos a exame físico durante o estudo (Tabela 1).

Coleta e armazenamento de amostras

Os espécimes de tecido foram fixados em solução de formalina neutra a 10%, incluídos em parafina, cortados em seções de 4 μ m e armazenados a 4°C. Amostras de sangue periférico (3 ml) foram colhidas e centrifugadas a 3.500 rpm durante 5 min, e amostras de soro foram colhidas, divididas em alíquotas e armazenadas a -20°C.

Reagentes

Os reagentes usados foram o anticorpo monoclonal anti-ENO1 de coelho (Abcam Biotechnology Co. Ltd.,

Cambridge, Reino Unido), um kit de reagentes de imuno-histoquímica (Maixin, Fuzhou, China) e um kit de reagentes de ELISA de anticorpos contra ENO1 (HuaAn, Hangzhou, China).

Detecção de ENO1 tecidual

A imuno-histoquímica pelo método da estreptavidina-peroxidase foi realizada de acordo com o manual de instruções do fabricante. Para a interpretação dos resultados, cinco campos aleatórios de cada seção foram selecionados e examinados com um microscópio de alta potência; foram contadas 100 células tumorais por campo. As células foram consideradas positivas quando a ENO1 localizava-se no citoplasma, membrana celular ou núcleo em forma de grânulos amarelos ou amarelos acastanhados. As amostras cuja proporção de células positivas foi $\geq 5\%$ foram consideradas positivas, ao passo que aquelas cuja proporção de células positivas foi $< 5\%$ foram consideradas negativas.⁽³⁾

Detecção de anticorpo sérico contra ENO1

O ELISA foi realizado em conformidade com o manual de instruções do fabricante. A concentração de padrões fornecidos pelo kit de reagentes e os valores de densidade óptica detectados foram usados para traçar uma curva-padrão. Os valores de densidade óptica das amostras foram introduzidos na equação para calcular a concentração das amostras e calibrar as diferenças entre as placas.

Tabela 1. Dados clínicos dos espécimes.

Parâmetro	Espécimes de tecido		Espécimes de soro	
	Grupo			
	Câncer de pulmão (n = 72)	Doença pulmonar benigna (n = 60)	Câncer de pulmão (n = 72)	Doença pulmonar benigna (n = 69)
Sexo				
Masculino	46	35	46	40
Feminino	26	25	26	29
Idade, anos				
Mediana	64	58	64	58
Intervalo interquartil	37-82	28-85	37-82	26-87
Histórico de tabagismo				
Sim	38		38	
Não	34		34	
Tipo patológico				
Adenocarcinoma pulmonar	38		38	
Carcinoma pulmonar de células escamosas	24		24	
Carcinoma de pequenas células do pulmão	4		4	
Carcinoma broncoalveolar	4		4	
Carcinoma de pequenas células do pulmão + adenocarcinoma	1		1	
Carcinoma de pequenas células do pulmão + carcinoma de células escamosas	1		1	
Estágio clínico				
I/II	51		51	
III/IV	21		21	

Métodos estatísticos

Os dados foram processados com o programa IBM SPSS Statistics, versão 19.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, EUA) para análise estatística. As variáveis categóricas foram descritas em forma de frequência absoluta e relativa, ao passo que as variáveis contínuas foram apresentadas em forma de mediana e intervalo interquartil. O teste U de Mann-Whitney não paramétrico foi usado para determinar as diferenças entre dois grupos, e o teste de Kruskal-Wallis foi usado para determinar as diferenças entre três grupos. O teste do qui-quadrado foi usado para comparar proporções. O nível de significância estatística adotado foi de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Nas amostras de tecido de câncer de pulmão, houve expressão de ENO1 principalmente no citoplasma e, às vezes, na membrana celular ou no núcleo. Os sinais positivos aparecem em forma de grânulos amarelos ou amarelos acastanhados. Não houve expressão de ENO1 na maioria das amostras do grupo doença pulmonar benigna (Figura 1). O presente estudo analisou amostras de tecido tumoral de 72 pacientes com câncer de pulmão. Os pacientes foram agrupados por tipo patológico, estágio clínico, idade, sexo e histórico de tabagismo. As comparações das diferenças de expressão em cada grupo foram realizadas por meio do teste do qui-quadrado (Tabela 2). A Tabela 2 mostra que a expressão de ENO1 foi significativamente maior no grupo câncer de pulmão (50,0%) que no grupo doença pulmonar benigna (10,0%), sendo que a diferença foi estatisticamente significativa ($\chi^2 = 24,137$; $p < 0,001$). No entanto, não houve diferença significativa entre os

grupos de pacientes com adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas e outros tipos de câncer quanto à expressão de ENO1 ($p > 0,05$), o que sugere que não houve relação entre a expressão de ENO1 nos tecidos de câncer de pulmão e os tipos patológicos. Além disso, a proporção de amostras positivas para ENO1 foi maior no grupo de pacientes nos estágios I e II que no de pacientes nos estágios III e IV. Essa diferença foi estatisticamente significativa ($\chi^2 = 5,445$; $p = 0,018$), o que sugere que houve relação entre a expressão de ENO1 nos tecidos de câncer de pulmão e o estágio clínico da doença. No entanto, não houve relação entre a expressão de ENO1 e idade, sexo ou histórico de tabagismo ($p > 0,05$).

Os dados referentes aos níveis séricos de anticorpos contra ENO1 nos três grupos estudados apresentaram distribuição assimétrica. A mediana (intervalo interquartil) foi usada para representar esses níveis, e o teste U de Mann-Whitney não paramétrico e o teste de Kruskal-Wallis foram usados para comparar as diferenças entre os grupos (Tabela 3).

A Tabela 3 mostra que os níveis séricos de anticorpos contra ENO1 foram significativamente maiores no grupo câncer de pulmão que nos grupos controle e doença pulmonar benigna, sendo que as diferenças foram estatisticamente significativas ($p < 0,001$). Além disso, os níveis de anticorpos contra ENO1 foram maiores no grupo doença pulmonar benigna que no grupo controle ($p < 0,05$). Não houve diferença significativa entre os grupos de pacientes com carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma e outros tipos de câncer quanto aos níveis de anticorpos contra ENO1 ($p > 0,05$), o que sugeriu que não houve relação entre

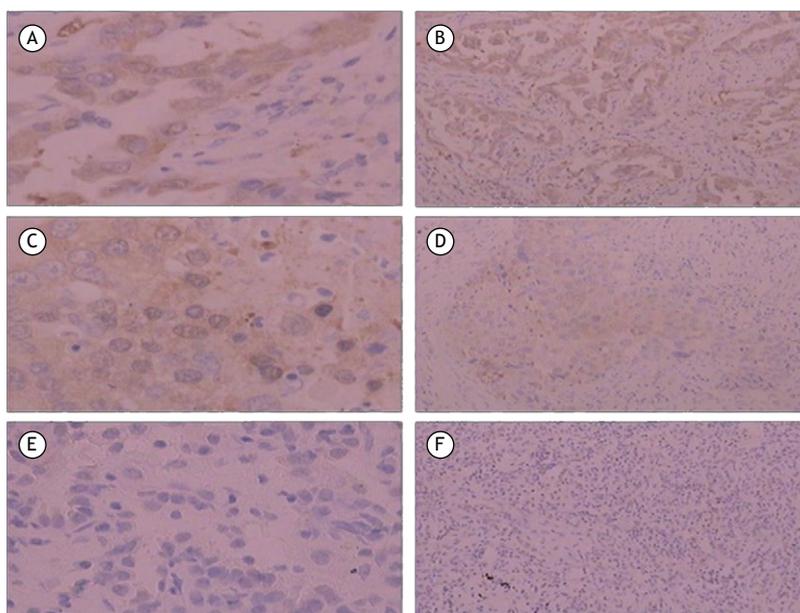


Figura 1. Fotomicrografias mostrando a expressão de α -enolase (ENO1) em amostras de tecido pulmonar (imunohistoquímica pelo método da estreptavidina-peroxidase). Os sinais positivos aparecem em forma de grânulos amarelos ou amarelos acastanhados. Em A e B, amostras de tecido de adenocarcinoma com expressão positiva de ENO1 (aumento: 400 \times e 100 \times , respectivamente). Em C e D, amostras de tecido de carcinoma de células escamosas com expressão positiva de ENO1 (aumento: 400 \times e 100 \times , respectivamente). Em E e F, amostras de tecido de pseudotumor inflamatório pulmonar com expressão negativa de ENO1 (aumento: 400 \times e 100 \times , respectivamente).

os níveis séricos de anticorpos contra ENO1 e o tipo patológico de câncer de pulmão. Além disso, os níveis de anticorpos contra ENO1 foram maiores nos pacientes nos estágios I e II que nos pacientes nos estágios III e IV ($p < 0,01$), o que sugere uma possível relação entre os níveis séricos de anticorpos contra ENO1 e o estágio clínico do câncer de pulmão. No entanto, não houve relação entre os níveis de anticorpos contra ENO1 e idade, sexo ou histórico de tabagismo ($p > 0,05$).

Foram analisadas as diferenças em níveis séricos de anticorpos contra ENO1 entre pacientes com expressão

positiva ou negativa de ENO1 em tecidos de câncer de pulmão (Tabela 4). Os resultados demonstraram que os níveis séricos de anticorpos contra ENO1 foram significativamente maiores nos pacientes com câncer de pulmão que apresentaram expressão positiva de ENO1 que naqueles que apresentaram expressão negativa de ENO1 ($p = 0,019$). Portanto, existe uma correlação entre os níveis séricos de anticorpos contra ENO1 e a expressão de ENO1 em amostras de tecido.

Foi traçada a curva ROC do diagnóstico de câncer de pulmão baseado nos níveis de anticorpos contra

Tabela 2. Expressão de α -enolase em amostras de tecido patológico.

Grupo	n	Resultado			χ^2	p
		Positivo	Negativo	Positivo, %		
Amostra de tecido de doença benigna	60	6	54	10,0	24,137	< 0,001
Amostra de tecido de câncer de pulmão	72	36	36	50,0		
Tipo patológico						
Adenocarcinoma	38	20	18	52,6		
Carcinoma de células escamosas	24	12	12	50,0		
Outros tipos	10	4	6	40,0		
Estágio clínico						
I/II	51	30	21	58,8	5,445	0,018
III/IV	21	6	15	28,6		
Idade, anos						
> 60	50	27	23	54,0	1,047	0,443
≤ 60	22	9	13	40,9		
Sexo						
Masculino	46	21	25	45,7	0,963	0,462
Feminino	26	15	11	57,7		
Histórico de tabagismo						
Sim	38	23	15	60,5	3,567	0,098
Não	34	13	21	38,2		

Tabela 3. Comparação dos níveis séricos de anticorpos contra α -enolase nos três grupos estudados.

Grupo	n	Anticorpo contra α -enolase, ng/ml ^a	p
Controle	70	16,5 (10,3-19,6)	< 0,001
Doença pulmonar benigna	69	17,5 (15,0-21,3)	
Câncer de pulmão	72	22,8 (19,9-25,1)	
Tipo patológico			
Carcinoma de células escamosas	24	22,8 (20,7-27,2)	0,571
Adenocarcinoma	38	23,5 (20,0-25,0)	
Outros tipos	10	21,2 (18,0 -24,7)	
Estágio clínico			
I/II	51	24,2 (20,5-27,3)	0,006
III/IV	21	21,3 (17,5-22,8)	
Idade, anos			
> 60	50	22,9 (20,7-25,0)	0,456
≤ 60	22	22,3 (17,5-29,2)	
Sexo			
Masculino	46	22,9 (20,0-27,3)	0,376
Feminino	26	22,4 (19,6-24,5)	
Histórico de tabagismo			
Sim	38	22,9 (19,8-27,7)	0,573
Não	34	22,7 (19,9-24,7)	

^aValores expressos em forma de mediana (intervalo interquartil).

ENO1, e a área sob a curva foi de 0,806. O valor máximo do índice de Youden (0,533) foi selecionado como o melhor ponto de corte (19,62 ng/ml) para triagem. Os resultados mostraram que a sensibilidade e especificidade diagnóstica do teste foram de 80,6% e 72,7%, respectivamente (Figura 2).

DISCUSSÃO

A enolase é uma enzima metabólica importante na via da glicólise. Há três subtipos nas células de mamíferos: ENO1, β -enolase (ENO3) e γ -enolase (ENO2). A ENO1 está amplamente distribuída em diversos tecidos do corpo humano, ao passo que a expressão de ENO2 e ENO3 é específica. A ENO2 é também chamada de enolase neuroespecífica e está distribuída principalmente em neurônios e tecidos neuroendócrinos. A ENO3 é também chamada de enolase musculoespecífica e está presente principalmente em tecidos musculares. A ENO1 localiza-se principalmente no citoplasma. Durante a glicólise, a ENO1 converte 2-fosfoglicerato em fosfoenolpiruvato. Nos últimos anos, descobriu-se que, além da glicólise, a ENO1 tem várias funções biológicas. A relação entre ENO1 e tumores malignos tem recebido atenção crescente, e a ENO1 tem funções bidirecionais na ocorrência e desenvolvimento de tumores.⁽⁴⁾ A ENO1 localizada no núcleo também é chamada de *c-myc promoter-binding protein 1* (proteína 1 de ligação do promotor *c-myc*) e inibe a transcrição de *c-myc* para inibir o crescimento tumoral.⁽⁵⁾ A ENO1 localizada na superfície da célula pode ser usada como receptor de plasminogênio estável ativado e desempenha um papel na invasão e metástase de células tumorais. A ENO1 também fortalece a capacidade de infiltração de monócitos e macrófagos e pode participar da formação de tumores por meio do controle da expressão da oncoproteína *c-myc* através da via de sinalização de Notch.^(6,7)

No presente estudo, a imuno-histoquímica pelo método da estreptavidina-peroxidase foi usada para determinar a expressão de ENO1 em tecidos de câncer de pulmão e de doença pulmonar benigna. Os resultados mostraram que a proporção de tecidos de câncer de pulmão com expressão de ENO1 (50%) foi significativamente maior que a de tecidos de doença pulmonar benigna (10%), o que está de acordo com um estudo anterior.⁽⁴⁾ As diferenças na expressão de ENO1 entre os grupos de pacientes com diferentes tipos de câncer não foram estatisticamente significativas, o que sugere que não houve relação entre a expressão de ENO1 e o tipo patológico de câncer de pulmão. No entanto, no presente estudo, o adenocarcinoma correspondeu a 52,8% dos casos, ao passo que o carcinoma de células escamosas e outros tipos de câncer

de pulmão corresponderam a apenas 33,3% e 13,9% dos casos, respectivamente. Portanto, essa conclusão deve ser validada com um número maior de amostras de outros tipos patológicos, tais como carcinoma de células escamosas e carcinoma de pequenas células do pulmão. A proporção de expressão positiva de ENO1 foi maior em pacientes nos estágios I e II (58,8%) que em pacientes nos estágios III e IV (28,6%). É possível que a ENO1 desempenhe papéis diferentes em diferentes estágios do crescimento tumoral e que possua um papel mais ativo nos processos de metabolismo energético em um estágio inicial; no entanto, o mecanismo específico de ação ainda não está claro. Cheng et al.⁽³⁾ estudaram a expressão de ENO1 em tecidos de câncer nasofaríngeo e mostraram que a proporção de amostras com expressão positiva de ENO1 apresentava uma tendência decrescente com o aumento do estágio clínico do câncer nasofaríngeo. Outros pesquisadores também observaram que a proporção de amostras com expressão positiva de ENO1 foi maior nos estágios iniciais do câncer de cólon que em estágios avançados.⁽³⁾ Esses resultados são coerentes com os resultados de nosso estudo. No entanto, todos os participantes do presente estudo haviam sido submetidos a cirurgia de câncer de pulmão; assim, a proporção de pacientes com câncer de pulmão em estágio avançado foi menor: pacientes nos estágios III e IV corresponderam a apenas 29,2%. Portanto, essa conclusão deve ser validada por meio de estudos com um número maior de amostras e métodos de detecção melhores. Analisamos também a relação entre a expressão de ENO1 em tecidos de câncer de pulmão e alguns fatores de risco de câncer de pulmão, tais como idade, sexo e histórico de tabagismo. Os resultados mostraram que não houve relação entre a expressão de ENO1 em tecidos de câncer de pulmão

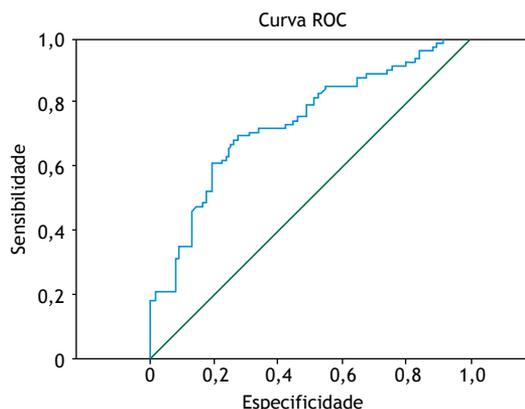


Figura 2. Curva ROC mostrando a sensibilidade e especificidade dos níveis séricos de anticorpos contra α -enolase para o diagnóstico de câncer de pulmão.

Tabela 4. Correlação entre a expressão de α -enolase e os níveis séricos de anticorpos contra α -enolase no grupo câncer de pulmão.

Expressão de α -enolase	n	Anticorpo contra α -enolase, ng/ml ^a	p
Positiva	36	24,1 (21,3-33,3)	0,019
Negativa	36	21,7 (18,9-24,6)	

^aValores expressos em forma de mediana (intervalo interquartil).

e essas características clínicas, o que está de acordo com o estudo de Hsiao et al.⁽⁸⁾

Usamos ELISA para detectar os níveis séricos de anticorpos contra ENO1 em pacientes com câncer de pulmão, em pacientes com doença pulmonar benigna e em indivíduos saudáveis (controles). Os resultados mostraram que os níveis de anticorpos contra ENO1 foram significativamente maiores no grupo câncer de pulmão que nos dois outros grupos. Além disso, os níveis de anticorpos contra ENO1 foram maiores no grupo doença pulmonar benigna que no grupo controle, possivelmente em virtude do aumento dos níveis de anticorpos contra ENO1 em pacientes com doenças como inflamação crônica.⁽⁹⁾ As comparações emparelhadas entre os níveis séricos de anticorpos contra ENO1 e os subtipos patológicos nos grupos de pacientes com adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas e outros tipos de câncer de pulmão mostraram que os níveis de anticorpos contra ENO1 não foram significativamente diferentes entre esses grupos, o que sugere que não houve relação entre os níveis séricos de anticorpos contra ENO1 e o tipo patológico de câncer de pulmão. No entanto, esses níveis foram maiores nos tecidos de pacientes com câncer de pulmão nos estágios I e II que nos de pacientes com câncer de pulmão nos estágios III e IV, o que sugere que os níveis séricos de anticorpos contra ENO1 podem estar relacionados com o estágio clínico do câncer de pulmão. É possível que isso ocorra em virtude do estágio inicial do desenvolvimento tumoral, no qual a função de vigilância imunológica do corpo ativa a destruição de células tumorais específica de antígenos a fim de induzir respostas imunes que produzam elevados títulos de autoanticorpos. À medida que o tumor progride, as células tumorais e as células imunes do hospedeiro interagem no microambiente tumoral para estabelecer uma rede imunossupressora, incluindo a transdução de sinais inibitórios e a produção de células imunossupressoras para inibir as células tumorais, resultando em redução dos níveis de autoanticorpos.

⁽⁹⁾ Estudamos também a relação entre os níveis séricos de anticorpos contra ENO1 e idade, sexo e histórico de tabagismo. Os resultados mostraram que não houve relação entre os níveis de anticorpos contra ENO1 e esses fatores de risco de câncer de pulmão. Além disso, a análise da relação entre os níveis séricos de anticorpos contra ENO1 e a expressão de ENO1 revelou uma correlação positiva entre eles. Portanto, a quantificação de anticorpos séricos contra ENO1, que é um método simples, eficiente e minimamente invasivo, pode ser de grande importância clínica no diagnóstico de câncer de pulmão.

Foi traçada a curva ROC do diagnóstico de câncer de pulmão baseado nos níveis de anticorpos contra ENO1, e o valor máximo do índice de Youden foi usado como o melhor ponto de corte para triagem. Os resultados mostraram que a sensibilidade do método para o diagnóstico de câncer de pulmão foi de 80,6%, e sua especificidade foi de 72,7%. Vários estudos confirmaram que marcadores tumorais como CYFRA21-1, ENO2, CEA e SCC desempenham um papel importante no diagnóstico de câncer de pulmão.^(10,11) No entanto, esses marcadores geralmente têm baixa sensibilidade, e sua frequência positiva varia muito em diferentes tipos patológicos de câncer de pulmão, o que pode resultar em diagnósticos errôneos e não ser conducente ao diagnóstico precoce de câncer de pulmão.^(10,11) O autoanticorpo ENO1 apresenta título mais estável no sangue periférico de pacientes com câncer de pulmão em estágio inicial, o que indica seu valor para o diagnóstico precoce de câncer de pulmão.

Em suma, nossos dados fornecem evidências de que a ENO1 tem um valor importante no diagnóstico de câncer de pulmão e pode ser usada como marcador de câncer de pulmão. A quantificação do anticorpo sérico contra ENO1 tem como vantagens a facilidade de coleta de amostras e a invasão mínima, e parece ter grande valor no diagnóstico precoce de câncer de pulmão. Novos estudos devem ser realizados para confirmar nossa conclusão.

REFERÊNCIAS

- Blanco-Prieto S, Vázquez-Iglesias L, Rodríguez-Girondo M, Barcia-Castro L, Fernández-Villar A, Botana-Rial MI, et al. Serum calprotectin, CD26 and EGF to establish a panel for the diagnosis of lung cancer. *PLoS One*. 2015;10(5): e0127318. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0127318>
- Zhang Y, Li M, Liu Y, Han NJ, Zhang KT, Xiao T, et al. ENO1 protein levels in the tumor tissues and circulating plasma samples of non-small cell lung cancer patients [Article in Chinese]. *Chinese J Lung Cancer*. 2011;13:1089-93.
- Cheng C, Long X, Li X, Xie M, Guo M. The expressions of alpha-enolase in the nasopharyngeal cancer tissue [Article in Chinese]. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2011;25(12):554-6.
- Fu QF, Liu Y, Fan Y, Hua SN, Qu HY, Dong SW, et al. Alpha-enolase promotes cell glycolysis, growth, migration, and invasion in non-small cell lung cancer through FAK-mediated PI3K/AKT pathway. *J Hematol Oncol*. 2015;8:22. <https://doi.org/10.1186/s13045-015-0117-5>
- Hsu KW, Hsieh RH, Lee YH, Chao CH, Wu KJ, Tseng MJ, et al. The activated Notch1 receptor cooperates with alpha-enolase and MBP-1 in modulating c-myc activity. *Mol Cell Biol*. 2008;28(15):4829-42. <https://doi.org/10.1128/MCB.00175-08>
- Hsiao KC, Shih NY, Fang HL, Huang TS, Kuo CC, Chu PY, et al. Surface α -enolase promotes extracellular matrix degradation and tumor metastasis and represents a new therapeutic target. *PLoS One*. 2013;8(7):e69354. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0069354>
- Zhou X, Zhang Y, Han N, Guo SP, Xiao T, Cheng SJ, et al. α -enolase (ENO1) inhibits epithelial-mesenchymal transition in the A549 cell line by suppressing ERK1/2 phosphorylation [Article in Chinese]. *Chinese J Lung Cancer*. 2013;16:221-226.
- Hsiao KC, Shih NY, Chu PY, Hung YM, Liao JY, Chou SW, et al. Anti- α -enolase is a prognostic marker in postoperative lung cancer patients. *Oncotarget*. 2015; 6(33):35073-86.
- Shih NY, Lai HL, Chang GC, Lin HC, Wu YC, Liu JM, et al. Anti-alpha-enolase autoantibodies are down-regulated in advanced cancer patients. *Jpn J Clin Oncol*. 2010;40(7):663-9. <https://doi.org/10.1093/jcco/hyq028>
- Zhao X, Wang M. Clinical utility of serum tumor markers in lung cancer. *Chinese J Lung Cancer* [Article in Chinese]. 2011;14:286-291.
- Bastavisy AE, Azzouny ME, Mohammed G, Allah AA, Behiry E. Serum cytokeratin 19 fragment in advanced lung cancer: could we eventually have a serum tumor marker. *Ecancermedalscience* 2014;8:394.



Complexidade do sistema nervoso autônomo em indivíduos com DPOC

Laís Manata Vanzella^{1,f}, Aline Fernanda Barbosa Bernardo^{1,d},
Tatiana Dias de Carvalho^{3,e}, Franciele Marques Vanderlei^{2,a},
Anne Kastelianne França da Silva^{1,c}, Luiz Carlos Marques Vanderlei^{2,b}

1. Programa de Pós-Graduação, Curso de Fisioterapia. Faculdade de Ciências e Tecnologia, Universidade Estadual Paulista – FCT/UNESP – Presidente Prudente (SP) Brasil.
 2. Departamento de Fisioterapia. Faculdade de Ciências e Tecnologia Universidade Estadual Paulista – FCT/UNESP – Presidente Prudente (SP) Brasil.
 3. Departamento de Ciencias de la Salud, Kinesiologia, Universidad Nacional de La Matanza – UNLaM – San Justo (BA) Argentina.
- a. <http://orcid.org/0000-0001-5792-6072>
b. <http://orcid.org/0000-0002-1891-3153>
c. <http://orcid.org/0000-0002-5598-1868>
d. <http://orcid.org/0000-0001-9041-4773>
e. <http://orcid.org/0000-0002-5114-2573>
f. <http://orcid.org/0000-0002-9494-3143>

Submetido: 16 março 2017.

Aprovado: 21 julho 2017.

Trabalho realizado no Programa de Pós-Graduação, Curso de Fisioterapia, Faculdade de Ciências e Tecnologia, Universidade Estadual Paulista – FCT/UNESP – Presidente Prudente (SP) Brasil.

INTRODUÇÃO

A DPOC, caracterizada pela obstrução ou limitação crônica do fluxo aéreo não inteiramente reversível,⁽¹⁾ atinge três milhões de indivíduos no mundo,⁽²⁾ ocupa o quarto lugar entre as causas mundiais de óbitos⁽³⁾ e está associada a inúmeras complicações, dentre as quais se destacam as alterações no sistema nervoso autônomo (SNA).^(4,5)

O SNA é um exemplo de sistema com dinâmica não linear⁽⁶⁾ que tem influência na frequência cardíaca e na pressão arterial a fim de garantir um adequado funcionamento dos órgãos do corpo para que suas reais necessidades sejam supridas. Esse sistema pode ser avaliado pela variabilidade da frequência cardíaca (VFC) e reflete ao longo do tempo a capacidade do coração de reagir frente às mudanças autonômicas.⁽⁷⁾

Estudos que avaliam o SNA na DPOC por meio da VFC utilizam principalmente índices lineares nos domínios do tempo e da frequência para essa análise e apontam que esses pacientes apresentam uma diminuição desses índices em condições de repouso quando comparados a sujeitos controles da mesma faixa etária.⁽⁸⁾ Os poucos

estudos que utilizaram métodos não lineares nessa população demonstraram uma redução das propriedades de correlação fractal de curto prazo da frequência cardíaca⁽⁹⁾ e uma menor dispersão dos intervalos RR de um eletrocardiograma, batimento a batimento, expressas pela análise visual do *plot* de Poincaré,⁽⁴⁾ indicando uma menor VFC nos indivíduos com DPOC.

As análises da VFC por métodos não lineares vêm ganhando crescente interesse, pois há evidências de que os mecanismos que envolvem a regulação cardiovascular provavelmente interagem entre si de maneira não linear.⁽¹⁰⁾ Um dos métodos utilizados para esse fim é o *plot* de recorrência (PR), inicialmente proposto por Eckmann et al.⁽¹¹⁾ como uma ferramenta gráfica para o diagnóstico de flutuações e periodicidades ocultas na evolução temporal, as quais não são notadas por outros métodos,⁽¹²⁾ pelo qual se obtêm medidas baseadas, principalmente, em linhas diagonais orientadas na trama da reincidência, como a *recurrence rate* (REC, taxa de recorrência), o determinismo (DET) e a entropia, entre outras.^(12,13)

Os métodos não lineares tradicionais são limitados a sinais estacionários longos, uma condição raramente

RESUMO

Objetivo: Avaliar a modulação autonômica de indivíduos com DPOC, comparados com um grupo controle saudável, por meio do *plot* de recorrência (PR) associado a métodos lineares da variabilidade da frequência cardíaca (VFC). **Métodos:** Foram avaliados dados de 74 voluntários, os quais foram divididos em grupos DPOC (n = 43) e controle (n = 31). Para a análise dos índices de VFC, a frequência cardíaca dos voluntários foi registrada, batimento a batimento, por meio de um cardiofrequencímetro com os voluntários em repouso na posição supina por 30 min. Foram avaliados índices lineares nos domínios de tempo e de frequência, assim como índices obtidos por meio do PR. **Resultados:** No grupo DPOC, em comparação com o grupo controle, houve aumentos significativos em índices obtidos do PR, assim como houve reduções significativas nos índices lineares nos domínios de tempo e de frequência. Não foram observadas diferenças significativas nos índices lineares nos domínios de frequência em unidades normalizadas e na relação entre os componentes de alta e baixa frequência. **Conclusões:** Indivíduos com DPOC apresentam uma diminuição tanto da atividade simpática quanto da parassimpática, associada a uma redução da complexidade do sistema nervoso autônomo, identificada pelo PR, que fornece informações complementares importantes na detecção de alterações autonômicas nessa população.

Descritores: Doença pulmonar obstrutiva crônica; Sistema nervoso autônomo; dinâmica não linear; Recidiva; Frequência cardíaca, Sistema nervoso simpático.

Endereço para correspondência:

Laís Manata Vanzella. Rua Roberto Simonsen, 305, CEP 19060-900, Presidente Prudente, SP, Brasil.

Tel.: 55 18 3229-5819. Fax: 55 18 3221-4391. E-mail: laismv@hotmail.com

Apoio financeiro: Laís Manata Vanzella recebeu apoio financeiro pelo Programa Institucional de Bolsa de Iniciação Científica do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

conhecida na biologia,⁽¹⁴⁾ enquanto o PR foi desenvolvido para localizar mudanças não estacionárias e estruturais,⁽¹¹⁾ podendo ser uma ferramenta mais sensível para se detectar alterações fisiológicas⁽¹⁵⁾ e contribuir na vigilância e no monitoramento de indivíduos com a doença.

Diante do exposto, pretende-se, com o presente estudo, avaliar a modulação autonômica em pacientes com DPOC e em indivíduos sem a doença, por meio da análise dos índices do PR, juntamente com índices de VFC nos domínios do tempo e da frequência. Hipotetizamos que pacientes com DPOC apresentarão uma redução da modulação autonômica e que o PR se mostrará uma ferramenta sensível para identificar essa condição.

MÉTODOS

População de estudo

Este é um estudo prospectivo de caso controle. Para a realização do presente estudo, foram recrutados 74 voluntários, de ambos os sexos, os quais foram divididos em dois grupos: DPOC (n = 43) e controle (n = 31), levando em consideração os critérios estabelecidos pelo *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD).⁽¹⁾

No grupo DPOC foram incluídos indivíduos ex-tabagistas com diagnóstico médico de DPOC, confirmado pelo teste de função pulmonar com padrão obstrutivo, curvas reprodutíveis e sem exacerbações do quadro de DPOC nos últimos dois meses. Já para o grupo controle foram incluídos aqueles com a mesma faixa etária, não tabagistas, e que não apresentassem diagnóstico de DPOC, confirmado pelo teste de função pulmonar com padrão normal e curvas reprodutíveis.

Para ambos os grupos não foram incluídos indivíduos com pelo menos uma das seguintes características: alcoólatras, aqueles em uso de medicação que influenciassem a modulação autonômica e aqueles que apresentassem doenças cardíacas e/ou metabólicas.

Os procedimentos do estudo foram aprovados pelo Comitê de Ética em pesquisa da Faculdade de Ciências e Tecnologia, Universidade Estadual Paulista (CAAE no. 15922813.9.0000.5402-306.419), localizada na cidade de Presidente Prudente (SP), e todos os voluntários foram devidamente informados sobre os procedimentos e objetivos do estudo. Após concordarem em participar do estudo, assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido.

Protocolo experimental

O protocolo experimental foi composto por duas etapas. A primeira consistiu em uma avaliação inicial com o objetivo de obter informações quanto à identificação do voluntário e de avaliar tanto as medidas antropométricas quanto a função pulmonar. Na segunda etapa, realizada após 24 h, os voluntários tiveram sua frequência cardíaca registrada, batimento a batimento, durante 30 min por meio de um cardiofrequencímetro

(Polar S810i; Polar Electro, Kempele, Finlândia) para a posterior análise dos índices de VFC.

Avaliação inicial

Os voluntários foram identificados quanto a seu nome, idade e uso de medicamentos e tiveram avaliadas as medidas antropométricas (massa corpórea e altura) e a função pulmonar. A massa corpórea foi obtida por meio de uma balança digital eletrônica (Lumina MEA-02550; Plenna, São Paulo, Brasil), e a altura foi mensurada por meio de um estadiômetro (Personal Caprice; Sanny, São Bernardo do Campo, Brasil) com o voluntário em posição ereta e sem sapatos. A partir dos dados obtidos, foi calculado o índice de massa corpórea (IMC) pela seguinte fórmula: $IMC = \text{peso} / \text{altura}^2$ (kg/m²).⁽¹⁶⁾

Para a análise da função pulmonar, os voluntários foram submetidos ao teste de espirometria utilizando o espirômetro Spirobank (MIR, Roma, Itália).^(17,18) Foram obtidas três curvas aceitáveis e duas reprodutíveis, com um limite máximo de oito tentativas. O distúrbio obstrutivo foi identificado conforme as diretrizes da GOLD.⁽¹⁾

Avaliação da modulação autonômica

Após 24 h da primeira etapa, os voluntários realizaram a avaliação da modulação autonômica. Para essa avaliação eles foram orientados a não consumirem bebidas alcoólicas e/ou estimulantes do SNA, como café, chá, refrigerantes e achocolatados, assim como não realizarem exercícios físicos intensos durante as 24 h precedentes ao teste.

Para a avaliação da modulação autonômica, a frequência cardíaca foi captada batimento a batimento no período da manhã (de 8 h a 11 h) em um ambiente tranquilo, com temperatura ambiente entre 21°C e 24°C e umidade relativa do ar de 40% a 60%.

Para essa captação, foi posicionada, no terço distal do esterno, uma cinta de captação e, no punho, um cardiofrequencímetro (Polar Electro), equipamento previamente validado para a captação da frequência cardíaca batimento a batimento e para sua utilização para o cálculo dos índices de VFC.⁽¹⁰⁾ Os voluntários foram instruídos a manter-se em silêncio, acordados, em repouso, com respiração espontânea por 30 min em decúbito dorsal em uma maca. Após essa avaliação os voluntários foram liberados.

Para a análise dos índices de VFC, foram utilizados 1.000 intervalos RR obtidos do trecho mais estável do traçado. A série de intervalos RR passou inicialmente por uma filtragem, utilizando-se o filtro padrão do software Polar ProTrainer 5, versão 5.41.002 (Polar Electro),⁽¹⁹⁾ usando um filtro moderado (zona de proteção mínima de seis batimentos), e, posteriormente, foi realizada uma inspeção visual na série temporal de intervalos RR no monitor do computador, a qual mostrou ausência de artefatos que pudessem interferir nas análises de VFC. Somente séries que apresentaram mais de 95% de batimentos sinusais foram incluídas no estudo.⁽¹⁰⁾

Os cálculos dos índices de VFC no domínio do tempo e da frequência foram feitos por meio do software Kubios HRV, versão 2.0 (Kubios Oy; Kuopio, Finlândia), enquanto os índices do PR foram calculados no *Visual Recurrence Analyses*, versão 4.9 (Eugene Kononov, Springfield, MA, EUA).

Foram analisados, no domínio do tempo, os índices *standard deviation of the NN interval* (SDNN, desvio-padrão dos intervalos NN), representando todos os intervalos RR normais, e *root mean square of the successive differences* (RMSSD, raiz quadrada das diferenças sucessivas), que corresponde à raiz quadrada da somatória do quadrado das diferenças entre os intervalos RR no registro, dividido pelo número de intervalos RR em um tempo determinado menos um intervalo RR.⁽¹⁰⁾

No domínio da frequência, foram utilizados os componentes espectrais de *low frequency* (LF; baixa frequência; 0,04-0,15 Hz) e de *high frequency* (HF; alta frequência; 0,15-0,40 Hz), em ms² e em unidades normalizadas (un), assim como a razão entre esses componentes (LF/HF). A análise espectral foi calculada utilizando o algoritmo da transformada rápida de Fourier.⁽¹⁰⁾

A análise do PR foi feita de forma qualitativa e quantitativa. A análise qualitativa foi realizada pela visualização do *plot*, e a quantitativa a partir dos seguintes índices: REC, DET, entropia de Shannon (ES), laminaridade (LAM), *trapping time* (TT) e linha máxima (MaxLine). Os seguintes parâmetros foram utilizados no PR: dimensão de imersão (*embedding dimension*) = 10; tempo de retardo (*time delay*) = 1, raio = 70, linha = 2⁽²⁰⁾ e esquema de cores em cinza.

O PR visualiza o comportamento de trajetórias no espaço de fase e mostra todos os tempos no qual um sistema dinâmico se repete.⁽¹¹⁾ O gráfico do PR é definido como sendo uma matriz simétrica composta de zeros e uns, sendo que PR(*i,j*) é 1 se o vetor ξ_i sobre a trajetória é fechado para o vetor ξ_j .⁽²¹⁾

$$PR(i, j) = \begin{cases} 1 & \text{se } d(\xi_i - \xi_j) < r, \\ 0 & \text{se cc,} \end{cases}$$

onde $d(\xi_i - \xi_j)$ é a distância euclidiana, *r* é um limiar fixo, e cc significa "caso contrário".

A partir dessa matriz calculam-se vetores, por meio da reconstrução do espaço, e a soma desses vetores possibilita encontrar valores das distâncias euclidianas. Os valores dessas distâncias são comparados ao valor de *r*, que possibilita a construção de um gráfico. Se a distância entre os dois vetores ξ_i e ξ_j sobre a trajetória reconstruída for menor do que *r*, um ponto preto representa a posição (*i,j*) da matriz; caso contrário, a posição é representada por um ponto branco.⁽²²⁾

A REC representa a probabilidade de estados similares ocorrerem dentro de um mesmo sistema.⁽²³⁾ O DET representa a proporção de pontos recorrentes que formam linhas diagonais, pelas quais sistemas com espaços de fase similares ou iguais permanecem nas mesmas regiões por um determinado tempo.⁽²³⁾

A LAM é representada pelo raio entre os pontos de recorrência que formam linhas verticais, determinando a ocorrência de estados laminares em um sistema.⁽²⁴⁾ A quantidade e o comprimento das estruturas verticais são definidos como TT.⁽²⁴⁾ A MaxLine é definida como o comprimento máximo das estruturas diagonais no PR.⁽²⁵⁾ E, finalmente, obtemos a entropia, definida pela distribuição de frequência de acordo com a distribuição das linhas diagonais.⁽¹⁵⁾ Se refere à ES na probabilidade $p(l) = P(l)/N_l$ de se encontrar a linha diagonal do comprimento l ($N_l = \sum_{i \geq l} P(i)$), onde *l* é o número de linhas diagonais, *N_l* é o número total de linhas diagonais, e *P* é a probabilidade.

Análise dos dados

Para a caracterização da amostra foi utilizada a estatística descritiva, e os resultados foram apresentados com valores de média, mediana, mínimo e máximo. Para a comparação das variáveis antropométricas, idade, valores espirométricos e índices da VFC entre os grupos, inicialmente foi testada a normalidade dos dados por meio do teste de Shapiro-Wilk; se aceita a distribuição normal, foi aplicado o teste t de Student para dados não pareados (idade, peso, altura, CVF, VEF₁/CVF, REC, TT, ES, SDNN, LF/HF), enquanto, para as distribuições não normais, foi aplicado o teste de Mann-Whitney (IMC, VEF₁, DET, LAM, MaxLine, RMSSD, LF [ms²], HF [ms²], LF [un] e HF [un]). Foram consideradas diferenças estatisticamente significantes os valores de *p* menores que 0,05.

RESULTADOS

A Tabela 1 apresenta as características dos voluntários dos dois grupos estudados. Diferenças significantes entre os grupos foram observadas para altura, CVF, VEF₁ e VEF₁/CVF.

Os índices lineares da VFC analisados nos domínios do tempo e da frequência estão apresentados na Tabela 2. Menores valores dos índices SDNN, RMSSD, LF(ms²) e HF (ms²) foram observados no grupo DPOC em comparação ao grupo controle (*p* < 0,05). Não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes entre os grupos para os índices LF (un), HF (un) e relação LF/HF.

Na Tabela 3 estão apresentados os índices calculados por meio do PR dos grupos estudados. Aumentos de todos os índices obtidos pelo PR foram observados para o grupo DPOC (*p* < 0,05).

A Figura 1 mostra um exemplo representativo da análise visual do PR. Observa-se a presença de mais pontos de mesmo estado de configuração (pontos pretos) no grupo DPOC em comparação à no grupo controle.

DISCUSSÃO

Os resultados do presente estudo sugerem que indivíduos com DPOC apresentam perda da complexidade do SNA associada a reduções tanto da atividade simpática quanto da parassimpática. Ainda,

Tabela 1. Caracterização dos voluntários estudados nos grupos controle e DPOC.^a

Variáveis	Grupos		p
	Controle (n = 31)	DPOC (n = 43)	
Idade, anos	63,25 ± 7,13 (63,00) [52,00-79,00]	66,37 ± 8,27 (66,00) [48,00-83,00]	0,080
Peso, kg	68,83 ± 16,26 (65,00) [46,00-113,00]	69,74 ± 13,88 (71,00) [35,30-106,50]	0,802
Altura, cm	155,45 ± 7,52 (155,00) [140,00-173,00]	161,84 ± 8,76 (162,00) [144,00-176,00]	0,001
IMC, kg/m ²	29,83 ± 9,49 (29,00) [19,00-67,00]	26,41 ± 4,67 (26,00) [18,00-38,72]	0,071
CVF, l	2,95 ± 0,62 (2,79) [2,00-4,24]	2,52 ± 0,85 (2,27) [1,03-4,38]	0,015
CVF, % predito	104,70 ± 18,03 [72,00-146,00]	82,41 ± 23,93 [36,00-137,00]	< 0,001
VEF ₁ , l	2,36 ± 0,47 (2,30) [1,63-3,50]	1,31 ± 0,52 (1,10) [0,54-2,45]	< 0,001
VEF ₁ , % predito	105,03 ± 16,90 [75,00-145,00]	54,79 ± 21,04 [21,00-106,00]	< 0,001
VEF ₁ /CVF, %	80,35 ± 5,28 (79,00) [72,00-93,00]	51,70 ± 11,74 (51,60) [29,00-71,00]	< 0,001

IMC: índice de massa corpórea. ^aValores expressos em média ± dp (mediana) [mínimo – máximo].

Tabela 2. Índices lineares da variabilidade da frequência cardíaca em cada grupo.^a

Índices	Grupos		p
	Controle	DPOC	
SDNN	34,48 ± 12,51 (32,50) [17,30-58,60]	28,04 ± 12,18 (26,60) [8,20-63,00]	0,031
RMSSD	21,71 ± 11,60 (19,90) [8,70-60,70]	13,80 ± 7,19 (12,90) [3,10-30,70]	0,001
LF, ms ²	339,25 ± 299,40 (213,00) [72,00-1.138,00]	205,93 ± 219,79 (141,00) [7,00-1.193,00]	0,013
HF, ms ²	161,19 ± 145,38 (115,00) [24,00-606,00]	74,02 ± 74,92 (42,00) [1,00-282,00]	0,001
LF, un	67,72 ± 10,93 (69,00) [38,60-83,20]	72,43 ± 18,165 (75,70) [28,30-97,20]	0,061
HF, un	32,25 ± 10,92 (31,00) [16,80-61,40]	27,56 ± 18,165 (24,30) [2,80-71,70]	0,061
LF/HF	2,44 ± 1,16 (2,22) [0,62-4,97]	5,72 ± 6,94 (3,11) [0,39-34,22]	0,062

SDNN: *standard deviation of the NN interval* (desvio-padrão dos intervalos NN, ou seja, de todos os intervalos RR normais), expresso em milissegundos; RMSSD: *root mean square of the successive differences* (raiz quadrada das diferenças sucessivas) calculadas entre intervalos RR normais adjacentes, expressa em milissegundos; LF: *low frequency* (baixa frequência); HF: *high frequency* (alta frequência); e un: unidades normalizadas. ^aValores expressos em média ± dp (mediana) [mínimo – máximo].

houve aumentos de todos os índices derivados do PR no grupo DPOC quando comparados com o grupo controle.

Os índices REC e DET relacionam-se com a complexidade da modulação autonômica cardíaca.⁽²¹⁾ Segundo Webber et al.,⁽¹⁵⁾ altos valores de REC são encontrados em sistemas periódicos quando comparados a sistemas não periódicos, e sistemas estruturados e determinísticos apresentam elevadas taxas de DET. Considerando que sistemas periódicos e estruturados são menos complexos, altos valores de REC e DET indicam uma menor complexidade da modulação autonômica, o que pode ser observado nos pacientes com DPOC analisados no presente estudo.

Segundo Javorka et al.,⁽⁶⁾ quanto menores os valores dos índices TT e LAM, maior é a complexidade de um

sistema dinâmico. Nos pacientes com DPOC, observamos aumento desses índices em relação aos indivíduos controle, sugerindo novamente menor complexidade nesses indivíduos.

Em relação a ES, baixos valores parecem estar associados à estocasticidade enquanto elevados valores se relacionam a um comportamento mais determinístico.⁽²¹⁾ No presente estudo, observamos que o grupo DPOC apresentou maiores valores de ES, o que indica um sistema mais determinístico e, portanto, menor complexidade do SNA nesses indivíduos.

Finalmente, foram observados maiores valores de MaxLine nos indivíduos com DPOC em comparação aos do grupo controle. No gráfico, esse índice representa um maior comprimento das linhas diagonais,⁽²⁵⁾ e

Tabela 3. Índices do *plot* de recorrência para a análise da variabilidade da frequência cardíaca por grupo de estudo.

Índices	Grupos		p
	Controle	DPOC	
REC, %	28,87 ± 5,33 (28,67) [18,74-39,14]	33,20 ± 5,47 (34,20) [15,96-42,23]	0,001
DET, %	98,54 ± 0,81 (98,67) [96,65-99,51]	98,85 ± 0,97 (99,14) [94,95-99,825]	0,017
LAM, %	96,28 ± 3,03 (96,94) [87,25-99,46]	97,09 ± 4,62 (98,38) [71,76-99,89]	0,016
TT	9,99 ± 4,01 (8,82) [4,39-19,65]	12,52 ± 5,17 (12,41) [2,42-23,41]	0,021
ES, bitsys	4,63 ± 0,43 (4,58) [3,76-5,46]	4,91 ± 0,41 (4,96) [3,82-5,65]	0,008
MaxLine	377,45 ± 279,31 (282,00) [103,00-990,00]	589,11 ± 279,94 (600,00) [106,00-990,00]	0,001

REC: taxa de recorrência; DET: determinismo; LAM: laminaridade; TT: *trapping time*; ES: entropia de Shannon; e MaxLine: comprimento máximo das estruturas diagonais no *plot* de recorrência. ^aValores expressos em média ± dp (mediana) [mínimo – máximo].

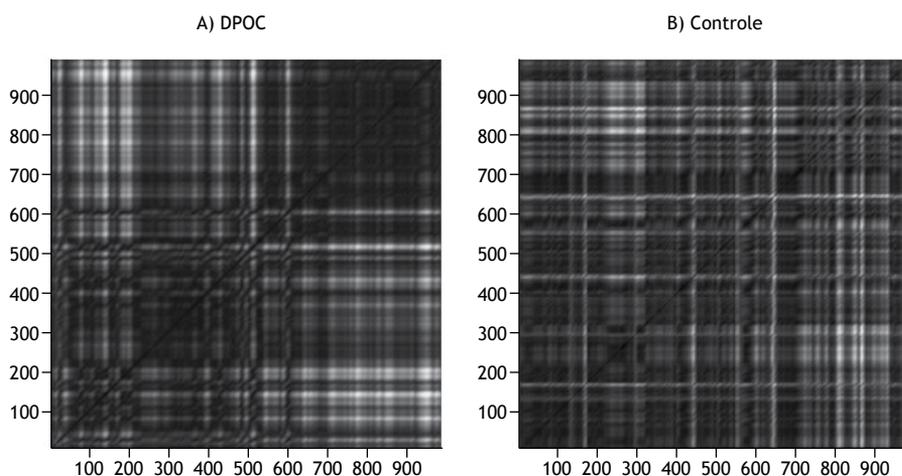


Figura 1. Representação do *plot* de recorrência. Em A, um indivíduo do grupo DPOC (REC = 32,98 e DET = 98,76) e, em B, um indivíduo do grupo controle (REC = 28,67 e DET = 98,52). REC: taxa de recorrência; e DET: determinismo.

sabe-se que essas correspondem à persistência do estado durante um intervalo de tempo⁽²²⁾; portanto, quanto maior for o valor desse índice, menos caótico é considerado o sistema,⁽²⁶⁾ o que novamente retrata uma menor complexidade da modulação autonômica no grupo DPOC.

A análise qualitativa realizada pela visualização do PR também demonstra que indivíduos com DPOC apresentam uma menor complexidade do SNA quando comparados com indivíduos saudáveis. Em indivíduos com DPOC, nota-se a presença de mais pontos de mesmo estado de configuração (pretos), diferentemente do encontrado em indivíduos sem a doença, onde é possível observar a presença de um maior número de pontos com um diferente estado de configuração (brancos).

A análise das linhas diagonais, horizontais e verticais presentes no PR nos possibilita uma rápida interpretação visual das alterações na modulação autonômica de indivíduos em condições patológicas.⁽²¹⁾ Segundo Assmann et al.,⁽²²⁾ as linhas diagonais indicam uma semelhante evolução entre as diferentes partes do

trajeto, enquanto as linhas horizontais e verticais mostram que o sistema não muda por algum tempo.⁽²²⁾ Como relatado por Ferreira,⁽²¹⁾ para séries temporais de sujeitos saudáveis, o PR tem uma linha diagonal e menos quadrados aparentes, o que indica uma VFC mais alta. Com isso, podemos observar maiores pontos recorrentes na Figura 1A, quando comparada com os da Figura 1B, indicando um sistema mais recorrente e menos dinâmico no grupo DPOC e uma menor complexidade da modulação autonômica nessa população.

A identificação de alterações autonômicas por meio de índices não lineares da VFC tem se destacado na literatura em função de evidências que indicam que os mecanismos envolvidos na regulação cardiovascular interagem entre si de forma não linear,⁽¹⁰⁾ permitindo um melhor entendimento dos sistemas complexos e dinâmicos do corpo humano,⁽²⁷⁾ o que fornece informações adicionais relacionadas à interpretação fisiológica e ao prognóstico dos indivíduos avaliados.⁽²⁸⁾ Nesse sentido, Carvalho et al.⁽⁹⁾ estudaram a dinâmica fractal da frequência cardíaca em sujeitos com e sem

DPOC por meio da mensuração de expoentes fractais de curto e longo prazo e relataram uma diminuição das propriedades de correlação fractal de curto prazo das frequências cardíacas no grupo DPOC, indicando uma redução na complexidade autonômica desses indivíduos, como também observado em nosso estudo pelo PR.

A análise por meio da dinâmica fractal difere em alguns aspectos da análise do PR. A dinâmica fractal foi desenvolvida para caracterizar flutuações em escalas, ou seja, séries temporais de curta e de longa duração,⁽²⁰⁾ enquanto o PR foi desenvolvido para localizar mudanças não estacionárias e estruturais,⁽¹¹⁾ permitindo, dessa forma, a identificação de flutuações e periodicidades ocultas na evolução temporal.⁽¹²⁾ Assim, a utilização do PR como ferramenta de análise da VFC pode fornecer informações complementares importantes na detecção de alterações autonômicas de indivíduos com DPOC.

O estado saudável de um indivíduo é caracterizado por certo grau de caoticidade do SNA, e anormalidades da função desse sistema provocam a diminuição do caos cardíaco.^(21,29) Alterações na modulação autonômica podem determinar uma marcada redução da complexidade da dinâmica das flutuações de frequência cardíaca, produzindo uma menor adaptação do ritmo cardíaco e uma menor capacidade do mesmo para enfrentar as demandas de um ambiente continuamente em mudanças.^(25,30)

Tomados em conjunto, esses dados sugerem que pacientes com DPOC apresentam uma diminuição da complexidade da modulação autonômica e, consequentemente, estão sujeitos a uma pior condição de saúde. A perda da complexidade da modulação autonômica cardíaca está associada a eventos clínicos adversos, como doença arterial coronariana com estenose $\geq 50\%$,⁽³¹⁾ diabetes mellitus tipo 1⁽⁶⁾ e esquizofrenia,⁽³²⁾ bem com o processo de envelhecimento.⁽³³⁾

Associada à perda da complexidade do SNA, observa-se, em nossos achados, a redução dos índices LF e HF em ms^2 , bem como dos índices SDNN e RMSSD, o que sugere uma diminuição tanto da variabilidade global como da atividade parassimpática e simpática.

Carvalho et al.,⁽⁹⁾ em seus achados, também encontraram reduções desses índices ao comparar idosos portadores de DPOC com sujeitos controle da mesma faixa etária. Índices geométricos também apontaram para uma diminuição da atividade vagal (desvio-padrão 1) e da variabilidade global (desvio-padrão 2, interpolação triangular do histograma do intervalo NN e índice triangular) em pacientes com DPOC.⁽⁴⁾ Diversos outros estudos corroboram esses achados, que apontam para uma alteração na modulação

autonômica cardíaca, demonstrando um prejuízo dessa atividade nos indivíduos com DPOC.⁽³⁴⁻³⁸⁾

Além disso, Mazzuco et al.⁽³⁹⁾ identificaram que, quanto maior for o comprometimento da função pulmonar, menor é a dinâmica da frequência cardíaca no indivíduo com DPOC, resultado esse evidenciado por índices lineares e não lineares da VFC. Ainda, segundo os mesmos autores, existe nesses indivíduos uma relação negativa entre a DLCO e os intervalos RR durante o estímulo parassimpático (manobra de arritmia sinusal respiratória), o que pode estar relacionado a uma maior estimulação simpática que altera o tônus capilar pulmonar.

Ainda não está bem estabelecido o mecanismo pelo qual a modulação autonômica está alterada na DPOC. Hipóteses são consideradas em relação ao tônus predominante nesses casos, pois a hiperinsuflação característica do quadro poderia gerar impulsos vagais alterados.⁽⁴⁰⁾ Sendo assim, os índices lineares de VFC apontam que indivíduos com DPOC apresentam uma redução tanto da atividade simpática quanto da parassimpática, e as análises do PR mostram uma perda da complexidade autonômica, indicando piores condições de saúde nessa população. Além disso, os resultados contribuem com novas informações à literatura no que diz respeito a um novo método eficaz que pode detectar alterações relacionadas ao SNA em indivíduos com DPOC por meio da localização de alterações não estacionárias e estruturais.

Pode-se citar como uma limitação do presente estudo a heterogeneidade do grau de obstrução dos pacientes inseridos no grupo DPOC. O grupo foi composto por 3 pacientes classificados como GOLD I ($\text{VEF}_1 \geq 80\%$ do previsto), 18 pacientes classificados como GOLD II ($50\% < \text{VEF}_1 < 80\%$ do previsto), 17 classificados como GOLD III ($30\% < \text{VEF}_1 < 50\%$ do previsto), e 5 pacientes classificados como GOLD IV ($\text{VEF}_1 < 30\%$ do previsto). Apesar de esse ser um grupo heterogêneo quanto ao grau de gravidade da doença, Camilo et al.,⁽⁵⁾ em seus achados, afirmam que esse aspecto não afeta de forma significativa as análises da VFC. Ainda a respeito das limitações, podemos mencionar o uso de medicação broncodilatadora. Porém, em nosso estudo, os sujeitos não estavam sob o efeito diário dessa medicação durante o período de coleta de dados, e, como mencionado anteriormente, nenhum deles apresentou exacerbações recentes da DPOC, fato que pode suprir tal limitação.

Conclui-se, portanto, que indivíduos com DPOC apresentam uma diminuição da complexidade do SNA, demonstrada pelos índices do PR, associada à redução tanto da atividade simpática quanto da parassimpática, observada pelos índices lineares da VFC.

REFERÊNCIAS

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Updated 2010. Bethesda: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; 2011.
2. World Health Organization (WHO). Prevention and Control of Noncommunicable Diseases: Guidelines for Primary Health Care in low-resource settings. Geneva: WHO; 2012.
3. Wehrmeister FC, Knorst M, Jardim JR, Macedo EC, Noal RB, Martínez-Mesa J, et al. Pulmonary rehabilitation programs for patients with COPD. *J Bras Pneumol*. 2011;37(4):544-55. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132011000400004>.

- org/10.1590/S1806-37132011000400017
4. Carvalho TD, Pastre CM, Rossi RC, Abreu LC, Valenti VE, Vanderlei LC. Geometric index of heart rate variability in chronic obstructive pulmonary disease. *Rev Port Pneumol*. 2011;17(6):260-5.
 5. Camillo CA, Laburu Vde M, Gonçalves NS, Cavalheri V, Tomasi FP, Hernandez NA, et al. Improvement of heart rate variability after exercise training and its predictors in COPD. *Respir Med*. 2011;105(7):1054-62. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2011.01.014>
 6. Javorka M, Trunkvalterova Z, Tonhajzerova I, Lazarova Z, Javorkova J, Javorka K. Recurrences in heart rate dynamics are changed in patients with diabetes mellitus. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2008;28(5):326-31. <https://doi.org/10.1111/j.1475-097X.2008.00813.x>
 7. Stuckey MI, Tulppo MP, Kiviniemi AM, Petrella RJ. Heart rate variability and the metabolic syndrome: a systematic review of the literature. *Diabetes Metab Res Rev*. 2014;30(8):784-93 <https://doi.org/10.1002/dmrr.2555>
 8. Pantoni CB, Reis MS, Martins LE, Catai AM, Costa D, Borghi-Silva A. Study on autonomic heart rate modulation at rest among elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Rev Bras Fisioter*. 2007;11(1):35-41.
 9. Carvalho TD, Pastre CM, de Godoy MF, Ferreira C, Pitta FO, de Abreu LC, et al. Fractal correlation property of heart rate variability in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2011;6:23-8. <https://doi.org/10.2147/COPD.S15099>
 10. Vanderlei LC, Pastre CM, Hoshi RA, Carvalho TD, Godoy MF. Basic notions of heart rate variability and its clinical applicability. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2009;24(2):205-17. <https://doi.org/10.1590/S0102-76382009000200018>
 11. Eckmann JP, Kamphorst SO, Ruelle D. Recurrence Plots of Dynamical Systems. *Europhys Lett*. 1987;4(9):973-7. <https://doi.org/10.1209/0295-5075/4/9/004>
 12. Wessel N, Marwan N, Meyerfeldt U, Schirdewan A, Kurths J. Recurrence Quantification Analysis to Characterise the Heart Rate Variability Before the Onset of Ventricular Tachycardia. In: Crespo J, Maojo V, Martin F. (editors) *Medical Data Analysis*. ISMDA 2001. Lecture Notes in Computer Science, vol 2199. Berlin, Heidelberg: Springer; 2001. https://doi.org/10.1007/3-540-45497-7_45
 13. Marwan N, Romano MC, Thiel M, Kurths J. Recurrence plots for the analysis of complex systems. *Phys Rep*. 2007;438(5-6):237-329. <https://doi.org/10.1016/j.physrep.2006.11.001>
 14. Schreiber T. Interdisciplinary application of nonlinear time series methods. *Phys Rep*. 1999;308(1):1-64. [https://doi.org/10.1016/S0370-1573\(98\)00035-0](https://doi.org/10.1016/S0370-1573(98)00035-0)
 15. Webber CL Jr, Zbilut JP. Dynamical assessment of physiological systems and states using recurrence plot strategies. *J Appl Physiol* (1985). 1994;76(2):965-73.
 16. Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica (ABESO) [homepage on the Internet]. São Paulo: ABESO [cited 2017 Mar 1]. Diretrizes Brasileiras de Obesidade 2009-2010. 3rd Ed. [Adobe Acrobat document, 85p.]. Available from: http://www.abeso.org.br/pdf/diretrizes_brasileiras_obesidade_2009_2010_1.pdf
 17. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes para teste de função pulmonar. *J Pneumol*. 2002;28(Suppl 3):S51-S238.
 18. 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>
 19. Kiviniemi AM, Hautala AJ, Kinnunen H, Tulppo MP. Endurance training guided individually by daily heart rate variability measurements. *Eur J Appl Physiol*. 2007;101(6):743-51. <https://doi.org/10.1007/s00421-007-0552-2>
 20. Baptista MA. Gráficos de recorrência e de poincaré na análise da quantidade de interações por diferentes grupos nosológicos, ocorridas ao longo de uma década, em um hospital de ensino [thesis]. São José do Rio Preto: Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto; 2011.
 21. Ferreira MT. Métodos lineares e não lineares de análise de séries temporais e sua aplicação no estudo da variabilidade da frequência cardíaca de jovens saudáveis [dissertation]. Botucatu: Universidade Estadual Paulista; 2010. Available from: <http://base.repositorio.unesp.br/handle/unesp/95057>
 22. Assmann B, Thiel M, Romano MC, Niemitz C. Recurrence plot analyses suggest a novel reference system involved in newborn spontaneous movements. *Behav Res Methods*. 2006;38(3):400-6. <https://doi.org/10.3758/BF03192793>
 23. Marwan N, Kurths J. Nonlinear analysis of bivariate data with cross recurrence plots. *Phys Lett A*. 2002;302(5-6):299-307. [https://doi.org/10.1016/S0375-9601\(02\)01170-2](https://doi.org/10.1016/S0375-9601(02)01170-2)
 24. Marwan N, Wessel N, Meyerfeldt U, Schirdewan A, Kurths J. Recurrence-plot-based measures of complexity and their application to heart-rate-variability data. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys*. 2002;66(2 Pt 2):026702. <https://doi.org/10.1103/PhysRevE.66.026702>
 25. Marwan N, Donges JF, Zou Y, Donner RV. Complex network approach for recurrence analysis of time series. *Phys Lett A*. 2009;373(46):4246-54. <http://dx.doi.org/10.1016/j.physleta.2009.09.042> <https://doi.org/10.1016/j.physleta.2009.09.042>
 26. Trulla LL, Giuliani A, Zbilut JP, Webber CL. Recurrence quantification analysis of the logistic equation with transients. *Phys Lett A*. 1996;223(4):255-60. [https://doi.org/10.1016/S0375-9601\(96\)00741-4](https://doi.org/10.1016/S0375-9601(96)00741-4)
 27. Higgins JP. Nonlinear systems in medicine. *Yale J Biol Med*. 2002;75(5-6):247-60.
 28. Khaled AS, Owis MI, Mohamed AS. Employing time-domain methods and poincaré plot of heart rate variability signals to detect congestive heart failure. *BIME J*. 2006;6(1):35-41.
 29. Wagner CD, Persson PB. Chaos in the cardiovascular system: an update. *Cardiovasc Res*. 1998;40(2):257-64. [https://doi.org/10.1016/S0008-6363\(98\)00251-X](https://doi.org/10.1016/S0008-6363(98)00251-X)
 30. Lombardi F. Chaos theory, heart rate variability, and arrhythmic mortality. *Circulation*. 2000;101(1):8-10. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.101.1.8>
 31. Kunz VC, Souza RB, Takahashi AC, Catai AM, Silva E. The relationship between cardiac autonomic function and clinical and angiographic characteristics in patients with coronary artery disease. *Rev Bras Fisioter*. 2011;15(6):503-10. <https://doi.org/10.1590/S1413-35552011005000020>
 32. Bär KJ, Boettger MK, Koschke M, Schulz S, Chokka P, Yeragani VK, et al. Non-linear complexity measures of heart rate variability in acute schizophrenia. *Clin Neurophysiol*. 2007;118(9):2009-15. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2007.06.012>
 33. Takahashi AC, Porta A, Melo RC, Quitério RJ, da Silva E, Borghi-Silva A, et al. Aging reduces complexity of heart rate variability assessed by conditional entropy and symbolic analysis. *Intern Emerg Med*. 2012;7(3):229-35. <https://doi.org/10.1007/s11739-011-0512-z>
 34. Bernardo AF, Rossi RC, Souza NM, Pastre CM, Vanderlei LC. Association between physical activity and cardiovascular risk factors in individuals undergoing cardiac rehabilitation program. *Rev Bras Med Esporte*. 2013;19(4):231-5. <https://doi.org/10.1590/S1517-86922013000400001>
 35. Handa R, Poanta L, Rusu D, Albu A. The role of heart rate variability in assessing the evolution of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Rom J Intern Med*. 2012;50(1):83-8.
 36. Reis MS, Arena R, Archiza B, de Toledo CF, Catai AM, Borghi-Silva A. Deep breathing heart rate variability is associated with inspiratory muscle weakness in chronic heart failure. *Physiother Res Int*. 2014;19(1):16-24. <https://doi.org/10.1002/pri.1552>
 37. Volterrani M, Scalvini S, Mazzuero G, Lanfranchi P, Colombo R, Clark AL, et al. Decreased heart rate variability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest*. 1994;106(5):1432-7. <https://doi.org/10.1378/chest.106.5.1432>
 38. Bernardo AF, Vanderlei LC, Garner DM. HRV Analysis: A Clinical and Diagnostic Tool in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Int Sch Res Notices*. 2014;2014:673232. <https://doi.org/10.1155/2014/673232>
 39. Mazzucco A, Medeiros WM, Sperling MP, de Souza AS, Alencar MC, Arbex FF, et al. Relationship between linear and nonlinear dynamics of heart rate and impairment of lung function in COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10:1651-61. <https://doi.org/10.2147/COPD.S81736>
 40. Pagani M, Lucini D, Pizzinelli P, Sergi M, Bosio E, Mela GS, et al. Effects of aging and of chronic obstructive pulmonary disease on RR interval variability. *J Auton Nerv Syst*. 1996;59(3):125-32. [https://doi.org/10.1016/0165-1838\(96\)00015-X](https://doi.org/10.1016/0165-1838(96)00015-X)



Ideação suicida apresenta associação com asma e rinite alérgicas?

Martín Bedolla-Barajas^{1,a}, Norma Angélica Pulido-Guillén^{2,b},
Bolívar Vivar-Aburto^{3,c}, Jaime Morales-Romero^{4,d},
José Raúl Ortiz-Peregrina^{5,e}, Martín Robles-Figueroa^{3,f}

1. Servicio de Alergia e Inmunología Clínica, Hospital Civil de Guadalajara "Dr. Juan I. Menchaca", Guadalajara, México.
 2. Centro Universitario UTEG, Guadalajara, México.
 3. Servicio de Medicina Interna, Hospital Civil de Guadalajara "Dr. Juan I. Menchaca", Guadalajara, México.
 4. Instituto de Salud Pública, Universidad Veracruzana, Guadalajara, México.
 5. Departamento de Inhaloterapia, Neumología y Alergia, Hospital Civil de Guadalajara "Dr. Juan I. Menchaca", Guadalajara, México.
- a. <http://orcid.org/0000-0003-4915-1582>
b. <http://orcid.org/0000-0001-7926-1817>
c. <http://orcid.org/0000-0001-9477-7993>
d. <http://orcid.org/0000-0002-1492-1797>
e. <http://orcid.org/0000-0003-2333-5658>
f. <http://orcid.org/0000-0002-7631-0756>

Recebido: 25 abril 2017.

Aprovado: 3 setembro 2017.

Trabalho realizado no Serviço de Alergia e Imunologia Clínica, Hospital Civil de Guadalajara "Dr. Juan I. Menchaca", Guadalajara, México.

INTRODUÇÃO

A prevalência de ideação suicida (IS) na população geral é de aproximadamente 9%.⁽¹⁾ No entanto, essa prevalência parece ser maior em pessoas com doenças crônicas, tais como diabetes, artrite, DPOC e asma.⁽²⁻⁴⁾

O comportamento suicida é um processo dinâmico; sua manifestação inicial é a ideação que pode levar à intenção de suicídio e, por fim, à consumação da mesma. Para explicar a propensão ao suicídio, um modelo proposto inclui a vulnerabilidade ao suicídio (história pessoal ou familiar de suicídio), a vulnerabilidade a transtornos de humor (presença de depressão maior ou transtorno bipolar) e a vulnerabilidade a alergias (há relatos de que a produção de IgE específica contra polens apresenta associação com essa propensão).⁽⁵⁾

As evidências sugerem a existência de uma associação entre IS e doenças alérgicas respiratórias, sendo a maioria desses resultados proveniente de estudos epidemiológicos,^(4,6,7) e um estudo não encontrou tal associação.⁽⁸⁾ Portanto, nosso principal objetivo foi verificar se a IS apresenta associação com doenças alérgicas respiratórias no contexto clínico de pacientes de um hospital universitário de ensino.

Endereço para correspondência:

Martín Bedolla Barajas. Serviço de Alergia e Imunologia Clínica, Hospital Civil de Guadalajara "Dr. Juan I. Menchaca", 2330-301 Eulogio Parra, Las Américas, Guadalajara, Jalisco 44650, México.
Tel./Fax: 52 33 33 42-89-16. E-mail: drmbedbar@gmail.com
Apoio financeiro: Nenhum.

RESUMO

Objetivo: Investigar se existe associação entre ideação suicida (IS) e doenças alérgicas em adultos. **Métodos:** Estudo transversal comparativo envolvendo indivíduos com idade entre 20 e 50 anos recrutados em um hospital universitário da cidade de Guadalajara, México. Foram incluídos pacientes com diagnóstico confirmado de asma alérgica, aqueles com diagnóstico confirmado de rinite alérgica e controles saudáveis. Todos os sujeitos preencheram o *Beck Depression Inventory-II* (BDI-II), que inclui um item que avalia a presença de pensamentos ou desejos suicidas nas últimas duas semanas, a fim de identificar IS. **Resultados:** A amostra foi composta por 115 pacientes com asma alérgica, 111 pacientes com rinite alérgica e 96 controles saudáveis. O número de indivíduos identificados com IS nos três grupos foi de 17 (14,8%), 13 (11,7%) e 8 (8,3%), respectivamente. Quanto à presença de IS, não foi encontrada associação estatisticamente significativa no grupo asma alérgica (OR = 1,98; IC95%: 0,78-4,64; p = 0,154) ou no grupo rinite alérgica (OR = 1,46; IC95%: 0,58-3,68; p = 0,424) quando os mesmos foram comparados com o grupo controle. No entanto, a presença de depressão apresentou associação com IS nos três grupos: asma alérgica (OR = 12,36; IC95%: 2,67-57,15; p = 0,001); rinite alérgica (OR = 6,20; IC95%: 1,66-23,14; p = 0,006); e controle (OR = 21,0; IC95%: 3,75-117,36; p < 0,001). **Conclusões:** Em comparação com o grupo controle, não foi encontrada associação entre IS e os grupos com doenças alérgicas. Por outro lado, houve associação entre IS e depressão nos três grupos.

Descritores: Ideação suicida; Asma; Rinite alérgica; Adulto.

MÉTODOS

O presente estudo foi realizado em um hospital universitário que presta cuidados de saúde à população da área metropolitana de Guadalajara, México. Neste estudo transversal comparativo, os sujeitos foram recrutados consecutivamente em um ambulatório de imunologia e alergia entre março de 2013 e fevereiro de 2014.

Todos os pacientes foram submetidos a avaliação clínica e física. O diagnóstico de asma foi estabelecido de acordo com os critérios da *Global Initiative for Asthma* (GINA)⁽⁹⁾ e resultados de espirometria forçada mostrando obstrução ao fluxo aéreo e melhora significativa do VEF₁ (≥ 12% e ≥ 200 ml) após a administração de 400 µg de salbutamol.⁽¹⁰⁾ Depois disso, os pacientes foram categorizados segundo a gravidade da asma de acordo com os critérios da GINA.⁽⁹⁾

A rinite alérgica foi definida como a presença de sintomas típicos: congestão nasal e coriza hialina, assim como espirros ou prurido nasal após exposição a aeroalérgenos. Os pacientes foram então distribuídos segundo sua evolução clínica de acordo com as diretrizes da *Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma*.⁽¹¹⁾ A condição alérgica da asma e da rinite foi definida pela presença de pelo

menos um teste cutâneo de puntura positivo para um painel de aeroalérgenos regionais. A interpretação desses testes foi realizada por um especialista em alergia, o qual interpretou os resultados de acordo com as recomendações da *European Academy of Allergy and Clinical Immunology*.⁽¹²⁾

Os pacientes (20-50 anos de idade) diagnosticados com asma alérgica ou rinite alérgica foram divididos em dois grupos. Aqueles com história de diabetes, hipertensão, câncer, doenças reumáticas ou qualquer outra doença crônica foram excluídos. Gestantes e lactantes também foram excluídas. Doadores de sangue saudáveis que vieram ao hospital durante o período de estudo e se voluntariaram para participar do estudo formaram um terceiro grupo (controle). Todos os participantes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido.

Para a identificação da IS, todos os sujeitos de cada grupo preencheram a versão em espanhol do *Beck Depression Inventory-II* (BDI-II),⁽¹³⁾ uma lista de sintomas de 21 itens, com correspondentes questões de múltipla escolha (cada uma com pontuação variando de 0 a 3). A depressão foi confirmada se a pontuação final fosse maior que 13 pontos. O item 9 do BDI-II avalia a presença de pensamentos ou desejos suicidas nas últimas duas semanas e possui as seguintes opções de resposta: 0) "Não tenho pensamentos de me matar;" 1) "Tenho pensamentos de me matar, mas não os realizaria;" 2) "Gostaria de me matar;" e 3) "Eu me mataria se tivesse chance." A IS foi definida como qualquer resposta diferente de 0 para esse item.

Os médicos (previamente treinados por um psicólogo) responsáveis pelo atendimento médico dos pacientes aplicaram o BDI-II nos pacientes no mesmo dia em que estes receberam o diagnóstico, assim como nos voluntários quando os mesmos assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

Para a identificação da proporção de depressão e de IS nos três grupos, calculou-se a frequência relativa; além disso, foram utilizadas estatísticas descritivas. Para estabelecer a associação entre IS e doenças respiratórias atópicas e entre depressão e IS, as *odds ratios* foram calculadas com um intervalo de confiança

de 95%. Considerou-se significativo qualquer valor de p menor que 0,05. As análises foram realizadas por meio do programa IBM SPSS Statistics, versão 20.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, EUA).

O presente estudo foi supervisionado e aprovado pelo comitê de ética em pesquisa do hospital universitário. Durante o período de estudo, todos os participantes que apresentaram sintomas de IS ou de depressão foram enviados a um psicólogo para atendimento e cuidados especializados.

RESULTADOS

A amostra foi composta por 322 indivíduos, divididos em três grupos: asma alérgica ($n = 115$), rinite alérgica ($n = 111$) e controle ($n = 96$). A maioria dos sujeitos estava na quarta década de vida (Tabela 1). Observou-se uma significativa predominância do sexo feminino nos dois grupos de estudo. O consumo de álcool foi significativamente maior no grupo controle do que nos grupos asma alérgica e rinite alérgica ($p < 0,001$). A proporção de fumantes atuais foi maior no grupo controle do que no grupo asma alérgica ($p < 0,001$), mas foi semelhante entre o grupo rinite alérgica e o grupo controle ($p > 0,05$). As pontuações do BDI-II foram significativamente maiores nos grupos asma alérgica e rinite alérgica do que no grupo controle; no entanto, apenas os sujeitos com asma alérgica apresentaram uma frequência significativamente maior de depressão quando comparados com o grupo controle ($p < 0,001$). As proporções de sujeitos que apresentavam IS nos grupos asma alérgica, rinite alérgica e controle foram, respectivamente, de 14,8% (17/115), 11,7% (13/111) e 8,3% (8/96; Tabela 2). Não houve diferença estatisticamente significativa na frequência de IS em relação à gravidade das doenças alérgicas ($p > 0,05$; Tabela 3).

A presença de IS não apresentou diferença estatisticamente significativa nos grupos asma alérgica e rinite alérgica (OR = 1,98; $p = 0,154$; e OR = 1,46; $p = 0,424$, respectivamente) quando os mesmos foram comparados com o grupo controle (Tabela 4). No entanto, a presença de IS apresentou associação

Tabela 1. Características clínicas da população estudada.^a

Variáveis	Grupos		
	Asma alérgica ($n = 115$)	Rinite alérgica ($n = 111$)	Controle ($n = 96$)
Idade, anos	36,2 ± 8,8	32,0 ± 10,4	32,1 ± 9,7
Sexo feminino	100 (87,0)*	82 (73,9)**	37 (38,5)
Tabagismo atual	8 (7,0)*	9 (8,1)	14 (14,5)
Consumo atual de álcool	21 (18,3)*	27 (24,3)**	49 (51,0)
Atividade física, ativo	57 (49,6)*	68 (61,3)	71 (74,0)
Horas de sono	7,3 ± 1,4	7,1 ± 1,7	7,5 ± 1,2
IMC, kg/m ²	28,2 ± 6,4	26,1 ± 5,7	26,9 ± 3,7
Pontuação do BDI-II	13,0 ± 8,8*	9,7 ± 8,7*	6,7 ± 7,0
Depressão	52 (45,2)*	29 (26,1)	17 (17,7)

IMC: índice de massa corpórea; e BDI-II: *Beck Depression Inventory-II*. ^aValores expressos em n (%) ou média ± dp. * $p < 0,001$ (asma alérgica vs. controle). ** $p < 0,05$ (rinite alérgica vs. controle).

significativa com a presença de depressão nos três grupos (Tabela 5).

DISCUSSÃO

Nossos resultados não mostram associação entre IS e doenças alérgicas respiratórias em adultos. No entanto, dão sustentação à associação entre depressão e IS.

A frequência de IS no grupo asma alérgica foi de 14,8%; essa proporção está dentro da faixa de resultados encontrados em dois grandes estudos epidemiológicos, que mostraram discordância quanto à prevalência de IS entre pacientes com asma: Clarke et al.⁽⁴⁾ relataram uma prevalência de IS (sem intenção suicida) de 12,1%, enquanto Druss et al.⁽¹⁴⁾ relataram uma prevalência de IS de 30,4%. Essas diferenças na prevalência de IS podem ser parcialmente explicadas pela forma como IS e asma foram definidas. Quando os resultados são obtidos em contexto clínico (11,5% e 12,6%),^(15,16) a proporção de pacientes asmáticos com IS é mais compatível com nossos resultados. Em relação à prevalência de IS em pacientes com rinite alérgica, há pouquíssimos estudos disponíveis; assim, nosso estudo fornece informações valiosas, uma vez que 11,7% dos participantes apresentavam IS, o que é semelhante aos resultados de Messias et al.,⁽⁶⁾ em que 10,5% da população entrevistada estava considerando seriamente suicidar-se.

Estudos anteriores já mostraram aumento do risco de IS entre pacientes com asma. Druss et al.⁽¹⁴⁾

relataram que sujeitos com asma apresentaram aumento de até dois terços na possibilidade de IS (OR = 1,69; $p = 0,01$). Em 2003, Goodwin et al.⁽¹⁶⁾ estudaram pacientes selecionados em unidades de atenção primária e relataram que a asma apresentou associação com a IS (OR = 1,9; IC95%: 1,3-3,4; $p < 0,05$), mesmo após ajuste para outras condições mentais. Em 2012, Goodwin et al.⁽⁷⁾ relataram um achado semelhante, uma vez que a asma apresentou associação significativa com aumento do risco de IS (OR = 1,77; IC95%: 1,97-5,39); no entanto, esse mesmo grupo de pesquisadores falhou parcialmente em documentar essa associação por meio de um estudo populacional (OR = 1,09; IC95%: 0,81-1,45), uma vez que só conseguiram encontrá-la quando a IS foi acompanhada pela intenção suicida (OR = 1,98; IC95%: 1,42-2,76).⁽⁴⁾ Consideramos que a associação positiva entre asma e IS apresentada nesses estudos anteriores possa ser consequência da avaliação diagnóstica inadequada e da falta de categorização dos fenótipos da asma, assim como da ausência de indivíduos livres de doença crônica. Em nosso estudo, não foi encontrada associação entre asma e IS, mesmo após confirmação diagnóstica por meio de testes de função pulmonar; no entanto, o fato de termos incluído apenas pacientes com sensibilização alérgica pode ter influenciado os resultados, uma vez que pacientes atópicos têm evolução clínica menos grave, são mais jovens e apresentam início da doença mais precoce quando comparados com pacientes com asma não alérgica.⁽¹⁷⁾ Essa circunstância poderia permitir que eles lidem melhor com a doença e aceitem melhor a mesma, reduzindo a possibilidade de terem pensamentos suicidas. No entanto, não encontramos

Tabela 2. Prevalência de ideação suicida em relação ao tipo de doença respiratória.

Grupo	Participantes, n	Ideação suicida n	% (IC95%)
Asma alérgica	115	17	14,8 (8,3-21,3)
Rinite alérgica	111	13	11,7 (5,7-17,7)
Controle	96	8	8,3 (2,8-13,8)

Tabela 4. Associação entre doenças respiratórias atópicas e ideação suicida nos grupos estudados.

Grupos	OR	IC95%	p
Controle	1 (referência)	---	---
Asma alérgica	1,98	0,78-4,64	0,154
Rinite alérgica	1,46	0,58-3,68	0,424

Tabela 3. Frequência de ideação suicida em relação ao grau de gravidade da doença alérgica.^a

Grupos	Sintomas	Ideação suicida		p*
		Sim	Não	
Rinite alérgica (n = 111)	Frequência			0,85
	Intermitente	3 (10,7)	25 (89,3)	
	Persistente	10 (12,0)	73 (88,0)	0,67
	Gravidade			
	Leve	2 (9,1)	20 (90,9)	
	Moderada/grave	11 (12,4)	78 (87,6)	
Asma alérgica (n = 115)	Gravidade			0,70
	Leve	8 (18,2)	36 (81,8)	
	Moderada	6 (12,0)	44 (88,0)	
	Grave	3 (14,3)	18 (85,7)	

^aValores expressos em n (%). *Teste de qui-quadrado

Tabela 5. Associação entre ideação suicida e depressão nos três grupos estudados.^a

Grupos	OR	IC95%	p
Asma alérgica	12,36	2,67-57,15	0,001
Rinite alérgica	6,20	1,66-23,14	0,006
Controle	21,0	3,75-117,36	0,0005

^aO grupo de comparação foi composto pelos sujeitos sem depressão.

associação entre a gravidade da asma (de acordo com os critérios da GINA)⁽⁹⁾ e a frequência de IS; isso dá sustentação ao fato de que nem a asma nem a atopias são fatores relacionados à IS e de que a depressão é a origem mais provável da mesma. Finalmente, o uso de medicamentos para o controle da asma também já foi implicado na etiologia da IS.⁽¹⁵⁾ Essa circunstância estava além do escopo do nosso estudo, pois a maioria dos pacientes utilizava broncodilatadores como única medida terapêutica (dados não apresentados).

Em nosso estudo, não conseguimos confirmar a associação entre rinite alérgica e IS. Esse resultado difere dos encontrados em outro estudo, no qual rinite alérgica sazonal apresentou relação estatística com IS (OR = 1,27; IC95%: 1,01-1,59) mas não com história de intenção de suicídio (OR = 1,16; IC95%: 0,89-1,52).⁽⁶⁾ No entanto, assim como na asma, essa associação deve ser interpretada com cautela, uma vez que o comportamento clínico da rinite alérgica sazonal difere do da rinite alérgica perene; além do mais, a intensidade dos sintomas pode ser um fator interveniente no risco para IS. Em nossa população com rinite alérgica, nem a gravidade nem a frequência dos sintomas apresentaram relação com IS; conseqüentemente, esse resultado dá mais sustentação ao conceito de que nem a asma nem a atopias são a origem da IS.

Comparando as frequências de IS em nossa amostra com as obtidas em um amplo estudo epidemiológico realizado no México⁽¹⁸⁾ (de 7,1% a 11,48% de acordo com a faixa etária), podemos confirmar que os resultados são semelhantes. Parece que, considerando a população mexicana pelo menos, a associação de asma e rinite alérgica com IS é improvável e que outros fatores são a principal fonte desse tipo de comportamento.

O fator mais significativo associado com IS em pacientes com doenças alérgicas respiratórias foi a depressão. Um achado semelhante foi relatado por Botega et al.⁽¹⁹⁾ utilizando uma coorte de pacientes admitidos nos serviços de doenças infecciosas, oncologia e hematologia de um hospital universitário (OR = 9,1; IC95%: 6,4-12,9; p = 0,0001). Em outro estudo,⁽²⁰⁾ os resultados foram conflitantes, uma vez que a pesquisa mostrou que problemas de tireoide, convulsões, síncope e doenças hepáticas apresentaram associação com IS independentemente da idade dos pacientes e da presença de depressão. No entanto, os autores não encontraram associação entre IS e eventos mais graves de acidente vascular cerebral (OR = 1,63; IC95%: 0,78-3,40; p = 0,19), em que a

depressão foi o fator gerador de IS.⁽²⁰⁾ Com base nos resultados encontrados em nossa amostra, acreditamos que a doença em si não é o mais importante fator de promoção da IS, uma vez que constatamos que a depressão foi o componente que explicou esse comportamento; isso ficou ainda mais estabelecido, uma vez que os sujeitos do grupo controle apresentaram esse achado semelhante. Ademais, outros fatores, tais como desemprego, tabagismo, consumo de álcool, depressão, hospitalização, baixa renda, história de crise financeira, dor crônica, história de doenças psiquiátricas e distúrbios do sono, entre outros, devem ser considerados como fatores que também intervêm no desenvolvimento da IS.^(1,21-23)

Um estudo de base populacional realizado na Dinamarca mostrou que pessoas com história de doenças atópicas apresentavam maior risco de suicídio.⁽²⁴⁾ Ademais, há regiões no mundo onde se relata um aumento substancial do número de suicídios durante a primavera. Uma possível explicação para esses fenômenos tem a ver com as concentrações de pólen no ar.⁽²⁵⁾ No entanto, esse não é o caso de todos os tipos de pólen, e, aparentemente, só foi observado em mulheres.⁽²⁶⁾ Além disso, um estudo recente não conseguiu replicar esses achados.⁽⁸⁾ Até onde sabemos, estudos sobre a relação entre IS e doenças alérgicas são escassos, e, nesse sentido, nosso estudo fornece informações relevantes.

Do ponto de vista molecular, há cada vez mais evidências de que diversos mediadores de inflamação desempenham um papel importante na fisiopatologia da depressão maior e do comportamento suicida, uma vez que foi documentada uma associação positiva entre tendências suicidas e níveis séricos de L-2, IL-6, IL-8, TNF- α e VEGF.⁽²⁷⁾ Os neuropeptídeos, tais como o fator de liberação de corticotropina, a substância P, a colecistoquinina e o neuropeptídeo Y, também já foram implicados.⁽²⁸⁾

Quanto às limitações do nosso estudo, a identificação de IS e depressão não foi confirmada por meio de um instrumento preciso. Utilizamos o BDI-II, que já foi validado em múltiplas ocasiões; no entanto, essa ferramenta só determina a presença de IS nas últimas duas semanas, e isso pode refletir a presença de fatores psicológicos desencadeantes além da influência da alergia na IS. Com o propósito de não superestimar a frequência de IS, excluímos adolescentes e adultos idosos de nosso estudo, uma vez que a proporção relatada de IS nessas faixas etárias é maior. Portanto, nossos resultados devem ser interpretados com cautela em relação à idade. Da mesma forma, destacamos o fato de que os resultados deste estudo refletem o comportamento de indivíduos altamente selecionados que também foram recrutados em um hospital que atende a população geral de uma área onde a maioria dos pacientes tem baixo nível socioeconômico. Outra limitação foi a desproporção de gênero dos grupos rinite alérgica e asma alérgica quando comparados com o grupo controle. Outros tipos de variáveis, tais como desemprego, tabagismo, consumo de álcool,

perda recente de entes queridos e distúrbios do sono, não foram considerados na análise de dados. Entretanto, entre os pontos fortes do presente estudo, devemos destacar que o diagnóstico de asma alérgica não foi feito com base em questionários ou revisão de prontuários médicos; o mesmo foi estabelecido pela história clínica, exame físico e testes de função pulmonar compatíveis com obstrução reversível das

vias aéreas, enquanto atopia foi definida por um resultado positivo no teste cutâneo de puntura para um painel de aeroalérgenos regionais.

Em resumo, nossos achados contradizem a hipótese de associação entre doenças alérgicas respiratórias ou a gravidade das mesmas e IS; na verdade, nossos resultados mostram que a IS é outro componente do espectro de sintomas da depressão.

REFERÊNCIAS

- Lee JI, Lee MB, Liao SC, Chang CM, Sung SC, Chiang HC, et al. Prevalence of suicidal ideation and associated risk factors in the general population. *J Formos Med Assoc.* 2010;109(2):138-47. [https://doi.org/10.1016/S0929-6646\(10\)60034-4](https://doi.org/10.1016/S0929-6646(10)60034-4)
- Tektonidou MG, Dasgupta A, Ward MM. Suicidal ideation among adults with arthritis: prevalence and subgroups at highest risk. Data from the 2007-2008 National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011;63(9):1322-33. <https://doi.org/10.1002/acr.20516>
- Chung JH, Han CH, Park SC, Kim CJ. Suicidal ideation and suicide attempts in chronic obstructive pulmonary disease: the Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES IV, V) from 2007-2012. *NPJ Prim Care Respir Med.* 2014;24:14094. <https://doi.org/10.1038/nnpjcr.2014.94>
- Clarke DE, Goodwin RD, Messias EL, Eaton WW. Asthma and suicidal ideation with and without suicide attempts among adults in the United States: what is the role of cigarette smoking and mental disorders? *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008;100(5):439-46. [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)60468-1](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)60468-1)
- Postolache TT, Komarow H, Tonelli LH. Allergy: a risk factor for suicide? *Curr Treat Options Neurol.* 2008;10(5):363-76. <https://doi.org/10.1007/s11940-008-0039-4>
- Messias E, Clarke DE, Goodwin RD. Seasonal allergies and suicidality: results from the National Comorbidity Survey Replication. *Acta Psychiatr Scand.* 2010;122(2):139-42. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2009.01518.x>
- Goodwin RD, Demmer RT, Galea S, Lemeshow AR, Ortega AN, Beautrais A. Asthma and suicide behaviors: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Psychiatr Res.* 2012;46(8):1002-7. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2012.04.024>
- Woo JM, Gibbons RD, Rogers CA, Qin P, Kim JB, Roberts DW, et al. Pollen counts and suicide rates. Association not replicated. *Acta Psychiatr Scand.* 2012;125(2):168-75. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2011.01813.x>
- Global Initiative for Asthma [homepage on the Internet]. Bethesda: Global Initiative for Asthma. [cited 2017 Feb 01]. Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2012. [Adobe Acrobat document, 128p.]. Available from: http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report_March13.pdf
- 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>
- Baena-Cagnani CE, Solé D, González Díaz SN, Zernotti ME, Sisul JC, Sánchez Borges M, et al. Actualización de rinitis alérgica y su impacto en el asma (ARIA 2008). La perspectiva latinoamericana. *Rev Alergia Mex.* 2009;56(1):56-63.
- van Kampen V, de Blay F, Folletti I, Kobierski P, Moscato G, Olivieri M, et al. EAACI position paper: skin prick testing in the diagnosis of occupational type I allergies. *Allergy.* 2013;68(5):580-4. <https://doi.org/10.1111/all.12120>
- González DA, Reséndiz A, Reyes-Lagunes I. Adaptation of BD-II in Mexico. *Salut Ment (Mex).* 2015;38(4):237-244.
- Druss B, Pincus H. Suicidal ideation and suicide attempts in general medical illnesses. *Arch Intern Med.* 2000;160(10):1522-6. <https://doi.org/10.1001/archinte.160.10.1522>
- Favreau H, Bacon SL, Joseph M, Labrecque M, Lavoie KL. Association between asthma medications and suicidal ideation in adult asthmatics. *Respir Med.* 2012;106(7):933-41. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2011.10.023>
- Goodwin RD, Olsson M, Shea S, Lantigua RA, Carrasquillo O, Gerneroff MJ, et al. Asthma and mental disorders in primary care. *Gen Hosp Psychiatry.* 2003;25(6):479-83. [https://doi.org/10.1016/S0163-8343\(03\)00071-9](https://doi.org/10.1016/S0163-8343(03)00071-9)
- Romanet-Manent S, Charpin D, Magnan A, Lanteaume A, Vervloet D, EGEA Cooperative Group. Allergic vs nonallergic asthma: what makes the difference? *Allergy.* 2002;57(7):607-13. <https://doi.org/10.1034/j.1398-9995.2002.23504.x>
- Borges G, Orozco R, Benjet C, Medina-Mora ME. Suicide and suicidal behaviors in Mexico: Retrospective and current status [Article in Spanish]. *Salud Publica Mex.* 2010;52(4):292-304.
- Botega NJ, de Azevedo RC, Mauro ML, Mitsuushi GN, Fanger PC, Lima DD, et al. Factors associated with suicide ideation among medically and surgically hospitalized patients. *Gen Hosp Psychiatry.* 2010;32(4):396-400. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsy.2010.02.004>
- Sanna L, Stuart AL, Pasco JA, Kotowicz MA, Berk M, Girardi P, et al. Suicidal ideation and physical illness: does the link lie with depression? *J Affect Disord.* 2014;152-154:422-6. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.10.008>
- Castro-Díaz S, Gómez-Restrepo C, Gil F, Uribe Restrepo M, Miranda C, de la Espriella M, et al. Risk Factors for Suicidal Ideation in Patients with Depressive Disorders in Colombia [Article in Spanish]. *Rev Colomb Psiquiatr.* 2013;43 Suppl 1:27-35. <https://doi.org/10.1016/j.rcp.2013.11.003>
- Prasko J, Diveky T, Grambal A, Latalova K. Suicidal patients. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2010;154(3):265-73. <https://doi.org/10.5507/bp.2010.041>
- Bae SM, Lee YJ, Cho IH, Kim SJ, Im JS, Cho SJ. Risk factors for suicidal ideation of the general population. *J Korean Med Sci.* 2013;28(4):602-7. <https://doi.org/10.3346/jkms.2013.28.4.602>
- Qin P, Mortensen PB, Waltoft BL, Postolache TT. Allergy is associated with suicide completion with a possible mediating role of mood disorder - a population-based study. *Allergy.* 2011;66(5):658-64. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2010.02523.x>
- Qin P, Waltoft BL, Mortensen PB, Postolache TT. Suicide risk in relation to air pollen counts: a study based on data from Danish registers. *BMJ Open* 2013;3(5). pii: e002462. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2012-002462>
- Postolache TT, Stiller JW, Herrell R, Goldstein MA, Shreeram SS, Zembrak R, et al. Tree pollen peaks are associated with increased nonviolent suicide in women. *Mol Psychiatry.* 2005;10(3):232-5. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001620>
- Serafini G, Pompili M, Elena Seretti M, Stefani H, Palermo M, Coryell W, et al. The role of inflammatory cytokines in suicidal behavior: a systematic review. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2013;23(12):1672-86. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2013.06.002>
- Serafini G, Pompili M, Lindqvist D, Dwivedi Y, Girardi P. The role of neuropeptides in suicidal behavior: a systematic review. *Biomed Res Int.* 2013;2013:687575. <https://doi.org/10.1155/2013/687575>



Receptor do ativador de plasminogênio tipo uroquinase solúvel como medida da resposta ao tratamento da exacerbação aguda da DPOC

Gehan Hassan AboEl-Magd^{1,a}, Maaly Mohamed Mabrouk^{2,b}

1. Chest Department, Faculty of Medicine, Tanta University, Tanta, Gharbia, Egypt.

2. Clinical Pathology Department, Faculty of Medicine, Tanta University, Tanta, Gharbia, Egypt

a. <http://orcid.org/0000-0002-8901-3873>

b. <http://orcid.org/0000-0002-4238-9398>

Recebido: 6 maio 2017.

Aprovado: 15 outubro 2017.

Trabalho realizado na Faculty of Medicine, Tanta University, Tanta, Gharbia, Egypt.

RESUMO

Objetivo: Avaliar o valor do *soluble urokinase-type plasminogen activator receptor* (suPAR, receptor do ativador de plasminogênio tipo uroquinase solúvel) no diagnóstico de exacerbação aguda da DPOC (EADPOC) e no monitoramento da resposta ao tratamento, analisando-se a relação entre o suPAR e o fibrinogênio na EADPOC. A EADPOC leva ao aumento da inflamação das vias aéreas, contribuindo para a liberação exagerada de mediadores inflamatórios. **Métodos:** Foram recrutados 45 pacientes com EADPOC e 20 controles saudáveis. Realizou-se anamnese, e todos os indivíduos foram submetidos a exame clínico, radiografia de tórax, provas de função pulmonar e gasometria arterial. No dia 1 (início do tratamento para os pacientes com EADPOC) e no dia 14 (final do tratamento), foram coletadas amostras de sangue para dosagem de suPAR sérico e de fibrinogênio plasmático. **Resultados:** Os níveis séricos de suPAR foram significativamente maiores no grupo EADPOC do que no grupo controle. Nos pacientes com EADPOC, houve diminuição significativa da média de suPAR sérico após o tratamento. A sensibilidade, a especificidade e a acurácia do suPAR foram, respectivamente, de 95,6%, 80,0% e 93,0%. O estágio da doença segundo a *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (isto é, a gravidade da DPOC) apresentou correlação positiva e significativa com os níveis séricos de suPAR e os níveis plasmáticos de fibrinogênio. **Conclusões:** O monitoramento do suPAR sérico pode ser útil na avaliação da resposta ao tratamento da DPOC e seria um biomarcador valioso para a determinação do prognóstico da EADPOC. Como o suPAR sérico apresentou correlação com o fibrinogênio plasmático, ambos os marcadores poderiam ser preditores da EADPOC.

Descritores: Doença pulmonar obstrutiva crônica/complicações; Doença pulmonar obstrutiva crônica/diagnóstico; Receptores de ativador de plasminogênio tipo uroquinase; Fibrinogênio.

INTRODUÇÃO

A exacerbação aguda da DPOC (EADPOC) é caracterizada por deterioração dos sintomas respiratórios que vai além das variações normais do dia a dia e que leva a mudança na medicação.^(1,2) Embora as exacerbações sejam os principais determinantes da morbidade e mortalidade por DPOC, sua incidência exata permanece desconhecida. As exacerbações têm grande impacto na qualidade de vida dos pacientes com DPOC, resultando em múltiplas internações.⁽³⁾ A EADPOC resulta em aumento da inflamação das vias aéreas, provocando a liberação exagerada de inúmeros mediadores inflamatórios.⁽⁴⁾

O marcador de gravidade da DPOC mais frequentemente utilizado é o VEF₁. No entanto, o VEF₁ não se correlaciona bem com os sintomas e os outros fatores que quantificam a progressão da DPOC.⁽⁵⁾ Portanto, é importante procurar outros marcadores de atividade da doença.

O receptor do ativador de plasminogênio tipo uroquinase e o inibidor do ativador de plasminogênio tipo 1 são os principais ativadores de plasminogênio tipo uroquinase. São considerados componentes importantes do sistema

imunológico e da resposta inflamatória.^(6,7) Níveis elevados de *soluble urokinase-type plasminogen activator receptor* (suPAR, receptor do ativador de plasminogênio tipo uroquinase solúvel) são resultado do aumento da estimulação do sistema imunológico por diferentes tipos de infecções ou tumores sólidos. Portanto, acredita-se que os níveis de suPAR sérico indiquem o grau de ativação imunológica.⁽⁸⁾ Existem muitos trabalhos que relatam níveis elevados de suPAR em pacientes com infecção, câncer, doenças inflamatórias, sepsis ou bacteremia.⁽⁹⁻¹²⁾

A dosagem do nível sérico de suPAR é um teste simples e de fácil realização e, em comparação com a dosagem do nível plasmático de fibrinogênio, requer menos precauções relacionadas à coleta e ao processamento das amostras.⁽¹³⁾ A dosagem do nível sérico de suPAR e do nível plasmático de fibrinogênio poderia desempenhar um papel importante na avaliação de pacientes com DPOC estável.⁽¹⁴⁾ O fibrinogênio passou a ser um biomarcador útil na DPOC e está sob consideração como ferramenta de desenvolvimento de medicamentos para qualificação pela agência norte-americana *Food and Drug Administration*

Endereço para correspondência:

Gehan H. AboEl-Magd. Chest Department, Faculty of Medicine, Tanta University, El-Gaish, Tanta Qism 2, 21111, Tanta, Gharbia, Egypt.

Tel.: 20 1006413962. E-mail: gehan19@yahoo.com

Apoio financeiro: Nenhum.

e pela *European Medicines Agency*. O fibrinogênio é sintetizado no fígado e convertido em fibrina pela trombina durante a coagulação sanguínea; é considerado uma proteína plasmática de fase aguda.⁽¹⁵⁾

O objetivo deste estudo foi avaliar o valor do suPAR como biomarcador no diagnóstico de EADPOC e como ferramenta para monitoramento da resposta ao tratamento. Também foi analisada a relação entre o suPAR e o fibrinogênio em pacientes com EADPOC.

MÉTODOS

Foram incluídos 45 pacientes com EADPOC e 20 controles saudáveis. Os pacientes foram recrutados dentre os que estavam em tratamento nos ambulatórios ou nas alas de internação do Departamento de Tórax do Hospital da Universidade de Tanta, na cidade de Tanta, Egito, entre agosto de 2015 e janeiro de 2016. O estudo foi realizado em conformidade com os padrões éticos do Hospital da Universidade de Tanta e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de Tanta. Todos os participantes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido.

O diagnóstico de DPOC foi feito em conformidade com os critérios da *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)*,⁽¹⁶⁾ baseado na carga tabágica, manifestações clínicas e prova de função pulmonar mostrando obstrução ao fluxo aéreo, com relação $VEF_1/CVF < 0,7$ após o uso de broncodilatador. A EADPOC foi definida como piora prolongada (≥ 48 h) da dispneia, tosse ou produção de escarro mucoide ou purulento, levando a aumento do uso de medicação de resgate e manutenção.⁽¹⁷⁾

Os pacientes que apresentavam condições que pudessem alterar seu nível sérico de suPAR⁽¹⁸⁾ — como asma brônquica, bronquiectasia, necessidade de ventilação mecânica, malignidades, insuficiência hepática, insuficiência renal, insuficiência cardíaca e diabetes mellitus descontrolada — foram excluídos. Pneumonia foi descartada se a radiografia de tórax não evidenciasse infiltrados pulmonares.

Os pacientes foram admitidos e manejados com oxigênio suplementar com saturação ótima de 90-92%. Broncodilatadores (β_2 -agonistas de curta duração), com ou sem anticolinérgicos de curta duração, foram utilizados para o tratamento das exacerbações. Prescreveu-se prednisolona (40 mg/dia por 5 dias). Foram dados antibióticos se houvesse sinais clínicos de infecção bacteriana, como escarro purulento.⁽¹⁹⁾ Realizou-se anamnese, e todos os indivíduos foram submetidos a exame clínico completo; radiografias de tórax, em incidências posteroanterior e lateral, no momento da inclusão (no dia 1, quando foi iniciado o tratamento para EADPOC) e no dia 14 (após o final desse tratamento); exames laboratoriais, incluindo hemograma completo, provas de função renal e hepática e dosagem da glicemia de jejum; gasometria arterial (amostras de sangue arterial foram coletadas, com seringas de plástico estéreis e descartáveis contendo

heparina, no dia 1); provas de função pulmonar para determinação do VEF_1 e da relação VEF_1/CVF , com um espirômetro (CHESTGRAPH HI-101; Chest M.I., Inc., Tóquio, Japão); e dosagem dos níveis de fibrinogênio e de suPAR no plasma e no soro, respectivamente, com amostras de sangue periférico sendo coletadas no dia 1 e no dia 14.

O plasma e o soro foram obtidos de amostras de sangue periférico por centrifugação a 1.500 g por 15 min. As amostras de plasma e de soro foram armazenadas a $\leq -20^\circ\text{C}$ até a análise. O fibrinogênio plasmático foi medido utilizando-se um kit comercial (Fibrinogen Human ELISA Kit, ab108842; Abcam/KEMET Medical, Cairo, Egito), com sensibilidade típica de aproximadamente 0,10 $\mu\text{g/ml}$, sendo que os coeficientes de variação intra e interensaio foram, respectivamente, de 4,0% e 9,7%. O suPAR sérico também foi medido utilizando-se um kit comercial (Quantikine Human uPAR Immunoassay Kit, DUP00; R&D Systems Europe, Oxon, Reino Unido), com sensibilidade < 33 pg/ml, sendo que os coeficientes de variação intra e interensaio foram, respectivamente, de 4,1% e 5,1%.

Análise estatística

Foram calculadas médias e desvios-padrão, aos quais foram aplicados testes t de Student não pareados, testes t pareados e testes do qui-quadrado, bem como foram determinados coeficientes de correlação linear e construídas curvas ROC. Os dados foram analisados com o programa *Statistical Package for the Social Sciences*, versão 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA). Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

RESULTADOS

Foram incluídos 45 pacientes diagnosticados com EADPOC e 20 controles saudáveis pareados por idade e gênero. Os pacientes com EADPOC foram tratados por 14 dias e reavaliados ao final do tratamento. As características dos pacientes e dos controles são apresentadas na Tabela 1. Os pacientes com EADPOC foram estratificados de acordo com o estágio da limitação ao fluxo aéreo segundo a *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)*: estágio I, em 7 pacientes (15,5%); estágio II, em 16 (35,6%); estágio III, em 13 (28,9%); e estágio 4, em 9 (20,0%).

Os níveis séricos de suPAR foram significativamente maiores nos pacientes com EADPOC do que nos controles, tanto no dia 1 quanto no dia 14 ($p < 0,001$ para ambos). No grupo EADPOC, houve diminuição significativa da média de suPAR sérico após o tratamento — de $4.676,8 \pm 1.478,9$ pg/ml para $3.521,3 \pm 1.382,9$ pg/ml ($p < 0,001$) — como mostra a Figura 1.

Os níveis plasmáticos de fibrinogênio foram significativamente maiores nos pacientes com EADPOC do que nos controles, tanto no dia 1 quanto no dia 14 ($p < 0,001$ para ambos). No grupo EADPOC, houve

diminuição significativa da média de fibrinogênio plasmático após o tratamento — de $567,3 \pm 216,6$ mg/dl para $445,1 \pm 190,8$ mg/dl ($p < 0,001$) — como mostra a Figura 2.

Os níveis séricos de suPAR e os níveis plasmáticos de fibrinogênio aumentaram proporcionalmente ao aumento da gravidade da DPOC, sendo significativamente maiores nos pacientes em estágio GOLD III ou IV do que naqueles em estágio GOLD I. A Tabela 2 mostra a comparação entre os níveis de suPAR e de fibrinogênio, segundo o estágio GOLD. O suPAR sérico apresentou correlação negativa com o VEF_1 (% do previsto), a relação VEF_1/CVF (% do previsto), a PaO_2 e a SpO_2 , mas apresentou correlação positiva com o estágio GOLD, sendo que

ambas as correlações foram significativas ($p < 0,001$). Houve uma correlação positiva e significativa entre o suPAR sérico e o fibrinogênio plasmático ($r = 0,715$; $p < 0,001$).

Os valores de corte do suPAR e do fibrinogênio para o diagnóstico de EADPOC foram obtidos calculando-se a soma máxima de sensibilidade e especificidade. As curvas ROC para o suPAR e o fibrinogênio são mostradas, respectivamente, nas Figuras 3 e 4. Para o diagnóstico de EADPOC, a sensibilidade, a especificidade e a acurácia do suPAR foram, respectivamente, de 95,6%, 80,0% e 93,0%, contra 77,8%, 85,0% e 89,5%, respectivamente, para o fibrinogênio.

Tabela 1. Características basais, parâmetros de função pulmonar, estágios da DPOC e resultados da gasometria arterial em pacientes com exacerbações agudas e controles saudáveis.

Variáveis	Grupo EADPOC (n = 45)	Grupo controle (n = 20)	p
Idade (anos), média ± dp	56,65 ± 6,48	57,71 ± 5,723	0,510
Sexo masculino, n (%)	13 (65,0)	31 (68,9)	0,758
Fumante atual, n (%)	14 (70,0)	32 (71,1)	0,928
Carga tabágica (anos-maço), média ± dp	31,00 ± 6,15	39,62 ± 9,56	0,003
VEF_1 (% do previsto), média ± dp	87 ± 4,078	50,44 ± 19,83	< 0,001
Relação VEF_1/CVF (% do previsto), média ± dp	88,2 ± 8,16	54,53 ± 10,43	< 0,001
pH, média ± dp	7,38 ± 0,016	7,332 ± 0,043	< 0,001
PaO_2 (mmHg), média ± dp	75,75 ± 5,18	58,77 ± 4,96	< 0,001
$PaCO_2$ (mmHg), média ± dp	41,8 ± 3,17	55,40 ± 6,62	< 0,001
SpO_2 , média ± dp	95,75 ± 1,65	88,02 ± 4,25	< 0,001
Estágio GOLD da DPOC, n (%)			
I	7 (15,5)		
II	16 (35,6)		
III	13 (28,9)		
IV	9 (20,0)		

EADPOC: exacerbação aguda da DPOC; e GOLD: *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*.

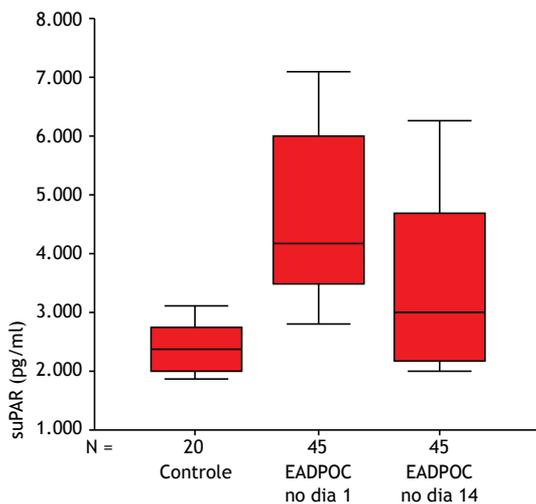


Figura 1. Níveis séricos de *soluble urokinase-type plasminogen activator receptor* (suPAR, receptor do ativador de plasminogênio tipo uroquinase solúvel) no grupo controle, bem como no grupo exacerbação aguda da DPOC (EADPOC) no dia 1 e após 14 dias de tratamento.

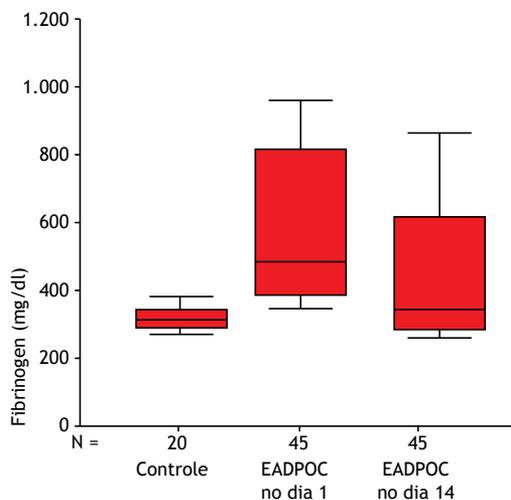


Figura 2. Níveis de fibrinogênio plasmático no grupo controle, bem como no grupo exacerbação aguda da DPOC (EADPOC) no dia 1 e após 14 dias de tratamento.

Tabela 2. Comparação entre níveis séricos de receptor do ativador de plasminogênio tipo uroquinase solúvel e níveis plasmáticos de fibrinogênio, segundo o estágio GOLD, em pacientes com exacerbação aguda da DPOC.

Marcadores	Estágios GOLD			ANOVA	
	I ou II Média ± dp	III Média ± dp	IV Média ± dp	F	p
suPAR (pg/ml)					
Dia 1	3.504,34 ± 542,53	5.309,23 ± 994,52	6.760,0 ± 502,81	78,232	< 0,001
Dia 14	2.558,69 ± 607,38	4.084,61 ± 1.201,23	5.167,77 ± 1.054,14		
Fibrinogênio (mg/dl)					
Dia 1	443,47 ± 107,98	595,38 ± 229,98	843,33 ± 125,0	21,669	< 0,001
Dia 14	337,82 ± 101,88	473,84 ± 201,31	677,77 ± 125,07		

GOLD: *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*; e suPAR: *soluble urokinase-type plasminogen activator receptor* (receptor do ativador de plasminogênio tipo uroquinase solúvel).

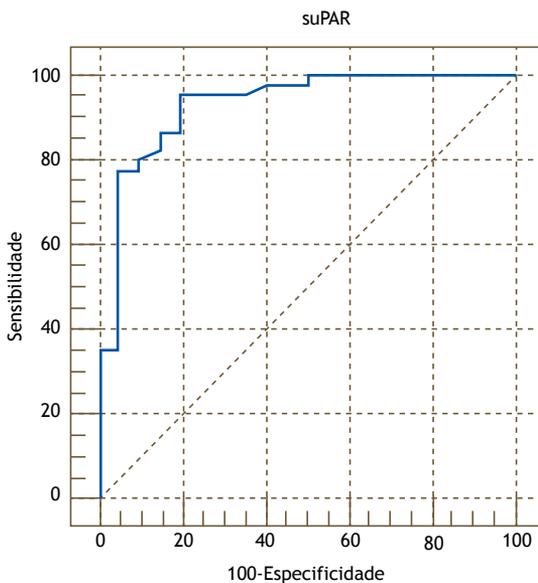


Figura 3. Curva ROC da acurácia do *soluble urokinase-type plasminogen activator receptor* (suPAR, receptor do ativador de plasminogênio tipo uroquinase solúvel) na identificação da exacerbação aguda da DPOC, com área sob a curva de 0,93 ($p < 0,001$). A curva foi construída calculando-se a sensibilidade versus a especificidade para os diferentes pontos de corte possíveis do suPAR.

Dos 45 pacientes com DPOC, 9 (20,0%) não se recuperaram da exacerbação: 1 paciente em estágio GOLD II; 4 pacientes em estágio GOLD III; e 4 pacientes em estágio GOLD IV. Ao analisarmos esses 9 pacientes em conjunto, em comparação com os 36 pacientes que se recuperaram, constatamos que a média de suPAR sérico no dia 1 havia sido ligeira mas significativamente maior no primeiro grupo ($5.551,1 \pm 1.483,2$ pg/ml vs. $4.462,71 \pm 1.41,3$ pg/ml; $p = 0,046$), da mesma forma que os níveis de fibrinogênio plasmático no dia 1 ($685,5 \pm 271,1$ mg/dl vs. $522,5 \pm 190,8$ mg/dl; $p = 0,048$).

DISCUSSÃO

Em pacientes com EADPOC, a deterioração da função pulmonar e a acentuada inflamação sistêmica pioram a qualidade de vida e reduzem a sobrevida.⁽²⁰⁾ No presente estudo, o suPAR e o fibrinogênio foram

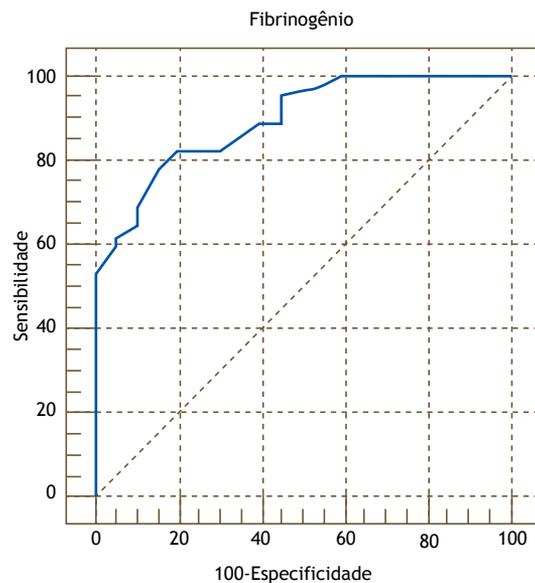


Figura 4. Curva ROC da acurácia do fibrinogênio na identificação da exacerbação aguda da DPOC, com área sob a curva de 0,89 ($p < 0,005$). A curva foi construída calculando-se a sensibilidade versus a especificidade para os diferentes pontos de corte possíveis do fibrinogênio.

avaliados como biomarcadores sanguíneos da EADPOC. Em conformidade com nossos resultados, outros estudos relataram níveis de fibrinogênio significativamente maiores nos pacientes com DPOC do que nos controles.⁽²¹⁻²³⁾ De forma semelhante, Portelli et al.⁽²³⁾ constataram que os níveis de suPAR sérico foram maiores nos pacientes com asma ou DPOC do que nos controles. Em outro estudo recente,⁽¹⁴⁾ o fibrinogênio foi maior nos pacientes com EADPOC do que nos indivíduos saudáveis. Portanto, a determinação dos níveis séricos de suPAR e fibrinogênio poderia ser útil na avaliação de pacientes com DPOC estável.⁽²⁴⁾

A presença da proteína C reativa e do fibrinogênio indica inflamação sistêmica, e os níveis de ambos os marcadores aumenta durante a EADPOC.⁽²⁵⁾ Por outro lado, foi demonstrado que o suPAR é um marcador independente de inflamação, pois é muito estável e sua concentração sérica não é afetada por alterações circadianas.⁽²⁶⁾

Em nosso estudo, os níveis de suPAR sérico foram maiores nos pacientes com EADPOC do que nos controles, e a diferença foi estatisticamente significativa. Nosso achado de que os níveis de suPAR sérico foram significativamente maiores antes do tratamento do que depois do mesmo está de acordo com os achados de outro estudo recente⁽²⁷⁾ no qual foram comparados os níveis de suPAR de pacientes com DPOC estável com os de controles e foi constatado que esses níveis foram significativamente maiores nos primeiros, sugerindo que existem processos inflamatórios na DPOC estável.

Um estudo recente com pacientes com DPOC estável⁽¹⁴⁾ relatou que os níveis de suPAR sérico foram significativamente maiores no dia 7 do tratamento do que no dia anterior ao tratamento, e que os níveis de suPAR foram maiores nos pacientes com DPOC do que nos controles saudáveis. Apesar de termos medido o suPAR sérico após 14 dias de tratamento para EADPOC, isso está de acordo com nossos resultados. A análise dos níveis de suPAR sérico poderia desempenhar um papel importante na avaliação do processo inflamatório na DPOC. O aumento do suPAR sérico tem sido associado com os estágios GOLD III e IV,⁽¹⁸⁾ o que também está de acordo com nossos resultados.

Muitos estudos relatam que os níveis de fibrinogênio são maiores em pacientes com DPOC do que em controles saudáveis.⁽²⁸⁻³²⁾ Assim como em nosso estudo, Gumus et al.⁽²⁴⁾ constataram uma correlação positiva e significativa entre o suPAR sérico e o fibrinogênio. Os autores concluíram que o suPAR deve ser considerado um marcador de inflamação aguda.

No presente estudo, constatou-se uma correlação negativa e significativa entre os níveis de suPAR

sérico e o VEF₁ (% do previsto), que indica o grau de obstrução ao fluxo aéreo. Isso está em conformidade com os achados de estudos anteriores que avaliaram a relação entre marcadores inflamatórios e função pulmonar.^(16,33,34) Com base nesses achados, o suPAR pode ser considerado um marcador inflamatório na EADPOC.

O fibrinogênio plasmático parece ser um importante biomarcador sanguíneo de inflamação sistêmica. Nas exacerbações da DPOC, os esteroides alterariam o fibrinogênio plasmático por meio de um efeito sobre a resposta inflamatória, um efeito não observado em pacientes com DPOC estável.⁽¹⁵⁾

Nosso estudo também mostrou diminuição dos níveis de fibrinogênio plasmático e de suPAR sérico após 14 dias de tratamento para EADPOC. A análise da área sob a curva ROC mostrou que o suPAR foi superior ao fibrinogênio na identificação de pacientes com EADPOC no dia 1 e no dia 14, o que está de acordo com os achados de Gumus et al.,⁽²⁴⁾ apesar de os autores terem avaliado seus pacientes aos 7 dias de tratamento.

Concluimos que a dosagem dos níveis de suPAR sérico pode ser útil no acompanhamento da EADPOC e no monitoramento da resposta ao tratamento, potencialmente fazendo do suPAR um biomarcador valioso no prognóstico da EADPOC. Como os níveis de suPAR sérico apresentaram correlação com os níveis de fibrinogênio plasmático, ambos os marcadores têm o potencial de prever a EADPOC. São necessários novos estudos clínicos com mais pacientes para avaliação do valor diagnóstico do suPAR sérico em comparação com o de outros marcadores conhecidos da EADPOC.

REFERÊNCIAS

1. Agusti A, Calverley PM, Celli B, Coxson HO, Edwards LD, Lomas DA, et al. (2010) Characterization of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir Res.* 2010;11:122. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-11-122>
2. 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/NEJMoa0909883>
3. Chung KF. Cytokines in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J Suppl.* 2001;34:50s-59s. <https://doi.org/10.1183/09031936.01.00229701>
4. Vestbo J, Rennard S. Chronic obstructive pulmonary disease biomarker(s) for disease activity needed—urgently. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182(7):863-4. <https://doi.org/10.1164/rccm.201004-0602ED>
5. Jiang Y, Xiao W, Zhang Y, Xing Y. Urokinase-type plasminogen activator system and human cationic antimicrobial protein 18 in serum and induced sputum of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology.* 2010;15(6):939-46. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2010.01799.x>
6. Zhang Y, Xiao W, Jiang Y, Wang H, Xu X, Ma D, et al. Levels of components of the urokinase-type plasminogen activator system are related to chronic obstructive pulmonary disease parenchymal destruction and airway remodelling. *J Int Med Res.* 2012;40(3):976-85. <https://doi.org/10.1177/147323001204000316>
7. Eugen-Olsen J, Gustafson P, Sidenius N, Fischer TK, Parner J, Aaby P, et al. The serum level of soluble urokinase receptor is elevated in tuberculosis patients and predicts mortality during treatment: a community study from Guinea-Bissau. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2002;6(8):686-92.
8. Wrotek A, Paviik K, Jackowska T. Soluble receptor for urokinase plasminogen activator in community-acquired pneumonia in children. *Adv Exp Med Biol.* 2013;788:329-34. https://doi.org/10.1007/978-94-007-6627-3_44
9. Loonen AJ, de Jager CP, Tosserams J, Kusters H, Hilbink M, Wever PC, et al. Biomarkers and molecular analysis to improve bloodstream infection diagnostics in an emergency care unit. *PLoS One.* 2014;9(1):e87315. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0087315>
10. Huttunen R, Syrjänen J, Vuento R, Hurme M, Huhtala H, Laine J, et al. Plasma level of soluble urokinase-type plasminogen activator receptor as a predictor of disease severity and case fatality in patients with bacteraemia: a prospective cohort study. *J Intern Med.* 2011;270(1):32-40. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2011.02363.x>
11. Eugen-Olsen J. suPAR - a future risk marker in bacteremia. *J Intern Med.* 2011;270(1):29-31. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2011.02372.x>
12. Duvoix A, Dickens J, Haq I, Mannino D, Miller B, Tal-Singer R, et al. Blood fibrinogen as a biomarker of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2013;68(7):670-6. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2012-201871>
13. Sin DD, Vestbo J. Biomarkers in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc.* 2009;6(6):543-5. <https://doi.org/10.1513/pats.200904-019DS>
14. Can Ü, Güzelant A, Yerlikaya FH, Yosunkaya Ş. The role of serum soluble urokinase-type plasminogen activator receptor in

- stable chronic obstructive pulmonary disease. *J Investig Med*. 2014;62(7):938-43. <https://doi.org/10.1097/JIM.0000000000000105>
15. Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(4):347-65. <https://doi.org/10.1164/rccm.201204-0596PP>
 16. 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>
 17. Eugen-Olsen J, Andersen O, Linneberg A, Ladelund S, Hansen TW, Langkilde A, et al. Circulating soluble urokinase plasminogen activator receptor predicts cancer, cardiovascular disease, diabetes and mortality in the general population. *J Intern Med*. 2010;268(3):296-308. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2010.02252.x>
 18. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease - GOLD [homepage on the Internet]. Bethesda: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease [cited 2017 Jan 1]. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of COPD 2016. Available from: <http://goldcopd.org/global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd-2016/>
 19. Celli BR, Barnes PJ. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2007;29(6):1224-38. <https://doi.org/10.1183/09031936.00109906>
 20. Pinto-Plata VM, Müllerova H, Toso JF, Feudjo-Tepie M, Soriano JB, Vessey RS, et al. C-reactive protein in patients with COPD, control smokers and non-smokers. *Thorax*. 2006;61(1):23-8. <https://doi.org/10.1136/thx.2005.042200>
 21. Garcia-Rio F, Miravittles M, Soriano JB, Mu-oz L, Duran-Tauleria E, Sánchez G, et al. Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: a population-based study. *Respir Res*. 2010;11:63. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-11-63>
 22. Decramer M, Janssens W, Miravittles M. Chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet*. 2012;379(9823):1341-51. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60968-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60968-9)
 23. Portelli MA, Siedlinski M, Stewart CE, Potsma DS, Nieuwenhuis MA, Vonk JM, et al. Genome-wide protein QTL mapping identifies human plasma kallikrein as a post-translational regulator of serum uPAR levels. *FASEB J*. 2014;28(2):923-34. <https://doi.org/10.1096/fj.13-240879>
 24. Gumus A, Altintas N, Cinarka H, Kirbas A, Hazirolu M, Karatas M, et al. Soluble urokinase-type plasminogen activator receptor is a novel biomarker predicting acute exacerbation in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10:357-65. <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2015.PA3983>
 25. Moberg M, Vestbo J, Martinez G, Lange P, Ringbaek T. Prognostic value of C-reactive protein, leukocytes, and vitamin d in severe chronic obstructive pulmonary disease. *ScientificWorldJournal*. 2014;2014:140736. <https://doi.org/10.1155/2014/140736>
 26. Kofoed K, Schneider UV, Scheel T, Andersen O, Eugen-Olsen J. Development and validation of a multiplex add-on assay for sepsis biomarkers using xMAP technology. *Clin Chem*. 2006;52(7):1284-93. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2006.067595>
 27. Ümmügülüm C. The role of soluble urokinase-type plasminogen activator receptor (suPAR) in multiple respiratory diseases. *Receptors Clin Invest*. 2015;2(1):e473.
 28. Mannino DM, Ford ES, Redd SC. Obstructive and restrictive lung disease and markers of inflammation: data from the Third National Health and Nutrition Examination. *Am J Med*. 2003;114(9):758-62. [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(03\)00185-2](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(03)00185-2)
 29. Eickhoff P, Valipour A, Kiss D, Schreder M, Cekici L, Geyer K, et al. Determinants of systemic vascular function in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178(12):1211-8. <https://doi.org/10.1164/rccm.200709-1412OC>
 30. Polatli M, Cakir A, Cildag O, Bolaman AZ, Yenisey C, Yenicerioglu Y. Microalbuminuria, von Willebrand factor and fibrinogen levels as markers of the severity in COPD exacerbation. *J Thromb Thrombolysis*. 2008;26(2):97-102. <https://doi.org/10.1007/s11239-007-0073-1>
 31. Valipour A, Schreder M, Wolzt M, Saliba S, Kapiotis S, Eickhoff P, et al. Circulating vascular endothelial growth factor and systemic inflammatory markers in patients with stable and exacerbated chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Sci (Lond)*. 2008;115(7):225-32. <https://doi.org/10.1042/CS20070382>
 32. Kunter E, Ilvan A, Ozmen N, Demirer E, Ozturk A, Avsar K, et al. Effect of corticosteroids on hemostasis and pulmonary arterial pressure during chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. *Respiration*. 2008;75(2):145-54. <https://doi.org/10.1159/000097748>
 33. Dahl M, Tybjaerg-Hansen A, Vestbo J, Lange P, Nordestgaard BG. Elevated plasma fibrinogen associated with reduced pulmonary function and increased risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(6):1008-11. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.164.6.2010067>
 34. Thorleifsson SJ, Margretardottir OB, Gudmundsson G, Olafsson I, Benediktsdottir B, Janson C, et al. Chronic airflow obstruction and markers of systemic inflammation: results from the BOLD study in Iceland. *Respir Med*. 2009;103(10):1548-53. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2009.04.005>



Avaliação de um tratamento para cessação do tabagismo iniciado durante a hospitalização em pacientes com doença cardíaca ou doença respiratória

Thaís Garcia^{1,a}, Sílvia Aline dos Santos Andrade², Angélica Teresa Biral¹, André Luiz Bertani^{1,b}, Laura Miranda de Oliveira Caram^{1,c}, Talita Jacon Cezare³, Irma Godoy^{4,d}, Suzana Erico Tanni^{3,e}

1. Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista – UNESP – Botucatu (SP) Brasil.
 2. Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista – UNESP – Botucatu (SP) Brasil.
 3. Disciplina de Pneumologia, Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista – UNESP – Botucatu (SP) Brasil.
 4. Disciplina de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista – UNESP – Botucatu (SP) Brasil.
- a. <http://orcid.org/0000-0002-4151-7570>
b. <http://orcid.org/0000-0001-9259-9783>
c. <http://orcid.org/0000-0002-5863-2006>
d. <http://orcid.org/0000-0002-6588-5626>
e. <http://orcid.org/0000-0002-2587-2759>

Recebido: 6 março 2017.

Aprovado: 16 outubro 2017.

Trabalho realizado no Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista – UNESP – Botucatu (SP) Brasil.

INTRODUÇÃO

Apesar de a prevalência do tabagismo no Brasil estar em declínio nas últimas décadas, com uma taxa de 12,1% em 2013 nas capitais do Brasil e no Distrito Federal, ainda há uma alta prevalência de pacientes tabagistas hospitalizados.^(1,2) Essas taxas variam de 15% a 22% em hospitais públicos⁽³⁻⁵⁾ e geralmente estão associadas a doenças relacionadas ao tabaco, o que denota a janela de oportunidade para o início da cessação tabágica.⁽⁶⁻⁸⁾

Estratégias específicas podem aumentar a adesão, reduzir os custos com saúde e, o mais importante, melhorar a qualidade de vida dos pacientes.^(8,9) Estudos mostram que a cessação do tabagismo é eficaz quando iniciada na admissão e acompanhada por um mês após a alta hospitalar,⁽¹⁰⁾ o que também resulta na redução dos custos de readmissões por doenças relacionadas ao tabaco quando o hospital possui um programa de cessação do tabagismo para os internados.⁽⁹⁾

RESUMO

Objetivo: Avaliar a eficácia de um programa de cessação de tabagismo, oferecido por profissionais da saúde treinados, para pacientes hospitalizados por doença cardíaca (DC) ou doença respiratória (DR). **Métodos:** Foram avaliados 393 pacientes, sendo incluídos 227 (146 e 81 pacientes tabagistas ativos hospitalizados com DC e DR, respectivamente) que receberam intervenção para cessação tabágica durante a internação com seguimento de seis meses após a alta hospitalar. **Resultados:** Houve diferenças significativas entre os grupos DC e DR em relação à participação na intervenção cognitivo-comportamental após a alta hospitalar (13,0% vs. 35,8%; $p = 0,003$); cessação do tabagismo ao final do seguimento (29% vs. 31%; $p < 0,001$); e uso de terapia de reposição de nicotina (3,4% vs. 33,3%; $p < 0,001$). Em relação ao uso da bupropiona, não houve diferença entre os grupos DC e DR (11,0% vs. 12,3%; $p = 0,92$). A vareniclina foi usada em apenas 0,7% dos pacientes do grupo DC. **Conclusões:** Nesta amostra, os pacientes com DR apresentaram maior taxa de cessação tabágica após seis meses da alta hospitalar e maior adesão ao tratamento. A incorporação de programas de cessação do tabagismo para pacientes hospitalizados com patologias diversas, promovidos pelas equipes que os atendem, é necessária para que ocorra uma maior efetividade na cessação tabágica.

Descritores: Hábito de fumar; Abandono do hábito de fumar; Hospitalização; Doenças respiratórias; Cardiopatias.

Apesar da comprovação científica do benefício da cessação tabágica iniciada na hospitalização, ainda são escassos os serviços no Brasil que forneçam esses recursos de tratamento.⁽⁸⁾ Para o funcionamento desse serviço intra-hospitalar, há a necessidade de integração de uma equipe devidamente capacitada, dentro da rotina hospitalar, para a abordagem dos pacientes tabagistas, aliada ao fornecimento de tratamento farmacológico e comportamental. Além disso, recomenda-se que os pacientes recebam seguimento após a alta para a manutenção da cessação.⁽⁸⁾ Entretanto, são poucos os estudos nacionais que descrevem essa intervenção intra-hospitalar e que mostrem resultados em relação à cessação tabágica para diferentes doenças crônicas relacionadas ao tabaco em pacientes hospitalizados. Portanto, o objetivo do presente estudo foi avaliar a eficácia de um programa de cessação de tabagismo, oferecido por profissionais da saúde treinados, para pacientes hospitalizados por doença respiratória (DR) ou doença cardíaca (DC).

Endereço para correspondência:

Thaís Garcia. Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Avenida Professor Mário Rubens Guimarães Montenegro, s/n, CEP 18618-687, Botucatu, SP, Brasil.

Tel./fax: 55 14 3880-1171. E-mail: thaís_this@msn.com

Apoio financeiro: Sílvia Aline dos Santos Andrade recebeu Bolsa de Iniciação Científica da da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP); Processo no. 2012/02582-4).

MÉTODOS

Foram avaliados 393 pacientes no total — 246 e 147 pacientes hospitalizados por DC e por DR, respectivamente — no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, localizado na cidade de Botucatu (SP), entre março de 2012 e junho de 2014. Foram incluídos pacientes com mais de 18 anos. O grupo de pacientes com DC foi classificado de acordo com o seu principal diagnóstico durante a internação: infarto agudo do miocárdio, em 166 pacientes; angina instável, em 65; e insuficiência cardíaca, em 15. O grupo DR também foi classificado quanto ao seu principal diagnóstico: DPOC, em 58 pacientes; outras causas (dispneia), em 52; tromboembolismo pulmonar, em 28; doença pulmonar intersticial, em 5; e pneumonia, em 4. Todos os pacientes foram classificados em fumantes ativos ao relatar tabagismo atual no momento da internação (pelo menos um cigarro/dia na última semana). Foram considerados ex-tabagistas aqueles que haviam cessado o uso de produtos de tabaco por mais de 30 dias antes da hospitalização. Os critérios de exclusão envolveram a impossibilidade de avaliação do paciente devido à sua condição clínica instável, como uso de ventilação mecânica, instabilidade hemodinâmica ou coma, assim como a falta de entendimento dos objetivos do protocolo por parte dos pacientes.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu (Protocolo CEP no. 3403-2009), e todos os pacientes foram incluídos após a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido.

Todos os participantes foram avaliados através de história clínica e exame físico completo. Foi aplicado um questionário específico sobre as características demográficas, a história tabágica (incluindo estado atual do fumo), hábitos de fumar em atividades sociais, idade com que começou a fumar e número de cigarros fumados por dia. Além disso, todos os participantes completaram a Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão,⁽⁹⁾ o Teste de Fagerström para Dependência de Nicotina⁽¹⁰⁾ e o modelo de estágios de mudança para a cessação do tabagismo de acordo com Prochaska e DiClemente.⁽¹¹⁾

A confirmação da condição de fumante ou ex-fumante durante o tratamento foi realizada por meio da mensuração de monóxido de carbono (CO) no ar expirado (Micro CO; Micro Medical Ltd, Rochester, Reino Unido), sendo que valores ≥ 7 ppm de CO expirado foram considerados significantes para tabagismo recente.^(12,13)

Protocolo para cessação do tabagismo

Todo o tratamento para a cessação do tabagismo (durante a hospitalização e após a alta) foi realizado por um profissional da saúde treinado. Todos os pacientes receberam aconselhamento individual em duas sessões de 15 min de duração durante a hospitalização. Medicamentos para a cessação do tabagismo foram

utilizados de acordo com a indicação médica, segundo diretrizes para a cessação do tabagismo,^(7,14) ou seja, todos os pacientes com escore de dependência ≥ 5 ou que apresentaram sintomas de abstinência durante a hospitalização receberam a prescrição de medicamentos para a cessação do tabagismo (terapia de reposição nicotínica, bupropiona ou vareniclina).^(7,14) O tratamento farmacológico não foi prescrito para os pacientes que não apresentavam sintomas de abstinência e/ou não desejavam fazer o uso de fármacos. Também foi distribuído material educativo contendo informações sobre a dependência da nicotina e aconselhamento comportamental. Todo o material foi desenvolvido pelo grupo de cessação do tabagismo do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu.

Após a alta hospitalar, todos os pacientes foram encaminhados para continuar o tratamento no grupo de tratamento cognitivo-comportamental para a cessação do tabagismo com sessões de duas horas de duração, uma vez por semana, no primeiro mês. No segundo mês, os pacientes retornavam a cada 15 dias para as sessões; e, a partir do terceiro mês, esses retornavam uma vez por mês até completar seis meses de seguimento. Além disso, foram realizados contatos telefônicos antes dos retornos para reavaliações a fim de melhorar a adesão ao tratamento. Os participantes que não terminaram o seguimento foram considerados como falha de tratamento e fumantes ativos para a análise dos dados. Foram analisados as readmissões e os atendimentos ambulatoriais.

Análise estatística

O tamanho amostral do estudo foi calculado através da estimativa populacional. Foi considerada desconhecida a proporção de pacientes fumantes internados com as doenças discriminadas no estudo e atendidos no Hospital das Clínicas de Botucatu. Além disso, consideramos um intervalo de confiança de 90% e um erro máximo de estimativa de 5%. Para esses dados, o tamanho da amostra foi de 271 pacientes.

A análise descritiva foi apresentada em média e desvio-padrão ou em mediana e intervalo interquartil para variáveis de distribuição normal e não normal, respectivamente. A diferença entre os grupos foi avaliada pelo teste do qui-quadrado para variáveis categóricas e pelo teste t ou teste de Mann-Whitney para variáveis contínuas de acordo com sua distribuição paramétrica ou não paramétrica, respectivamente. As análises foram realizadas com o programa SPSS Statistics, versão 22.0 para Windows (IBM Corporation, Armonk, NY, EUA), e valores de $p < 0,05$ foram considerados significativos.

RESULTADOS

Foram avaliados 393 pacientes hospitalizados, sendo incluídos no estudo 227 tabagistas ativos: 146 no grupo DC e 81 no grupo DR (Figura 1). Em comparação com o grupo DR, o grupo DC apresentou um número significativamente maior de homens (72,6% vs. 32,1%;

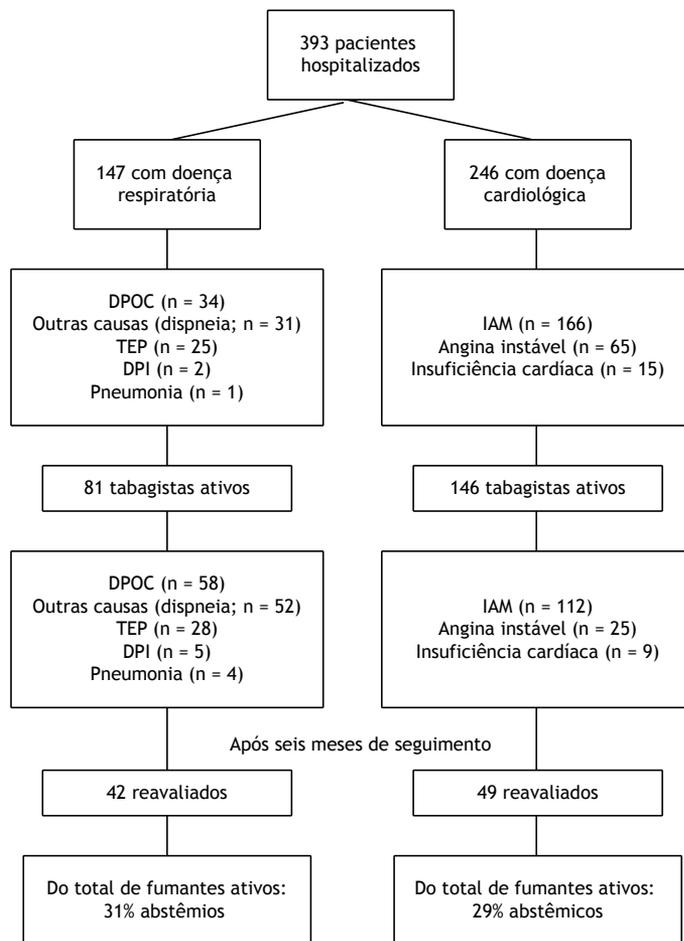


Figura 1. Fluxograma dos participantes da pesquisa. TEP: tromboembolismo pulmonar; DPI: doença intersticial pulmonar; e IAM: infarto agudo do miocárdio.

$p < 0,001$), maior renda mensal [R\$ 1.150 (R\$ 677-2.000) vs. R\$ 677 (R\$ 360-1.040); $p = 0,02$], maior média de peso corporal ($77,4 \pm 17,1$ kg vs. $68,7 \pm 20,0$ kg; $p < 0,002$) e maior estatura ($1,65 \pm 0,10$ m vs. $1,60 \pm 0,10$ m; $p < 0,001$). Já os pacientes do grupo DR mostraram um maior consumo de tabaco (em anos-maço) em comparação aos do grupo DC ($55,6 \pm 36,0$ anos-maço vs. $53,4 \pm 25,1$ anos-maço; $p = 0,62$), mas essa diferença não foi significativa (Tabela 1).

As causas de hospitalização dos pacientes tabagistas do grupo DR foram, em ordem decrescente, outras causas (dispneia), em 34 pacientes; DPOC, em 31; tromboembolismo pulmonar, em 13; doença pulmonar intersticial, em 2; e pneumonia, em 1. No grupo DC, as causas de hospitalização dos pacientes tabagistas foram, também em ordem decrescente, infarto agudo do miocárdio, em 112 pacientes; angina instável, em 25; e insuficiência cardíaca, em 9.

Em relação ao grupo de tabagistas ativos em cada grupo, os resultados do Teste de Fagerström para Dependência de Nicotina foram "elevados" nos grupos DC e DR ($54,1\%$ vs. $46,9\%$; $p = 0,29$). A proporção de pacientes no estágio motivacional "ação" nos grupos DC e DR também foi semelhante entre os dois grupos

($55,5\%$ vs. $44,4\%$; $p = 0,17$). Tampouco identificamos diferenças estatisticamente significativas nos grupos DC e DR em relação aos resultados da Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão: "provável ansiedade" ($22,0\%$ vs. $18,5\%$; $p = 0,83$) e "provável depressão" ($9,7\%$ vs. $14,9\%$; $p = 0,20$).

Do total de fumantes ativos após a alta hospitalar, apenas 19 pacientes ($13,0\%$) do grupo DC e 29 ($35,8\%$) do grupo DR participaram do grupo cognitivo-comportamental para a cessação do tabagismo ($p = 0,003$). O uso de adesivos de nicotina ocorreu em $3,4\%$ e em $33,3\%$ dos pacientes nos grupos DC e DR, respectivamente ($p < 0,001$), enquanto o de bupropiona ocorreu em $11,0\%$ e em $12,3\%$, respectivamente ($p = 0,92$). A vareniclina foi usada em $0,7\%$ dos pacientes no grupo DC.

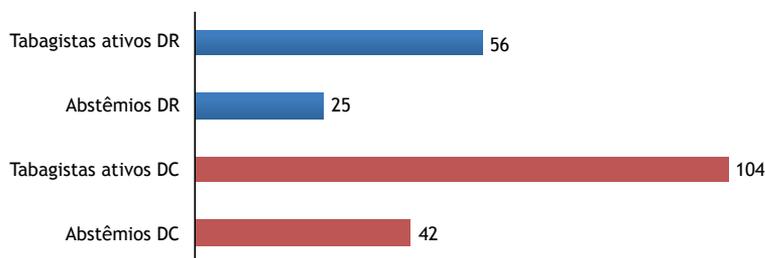
Depois de seis meses da alta hospitalar, 42 pacientes do grupo DR e 49 do grupo DC foram reavaliados. Em relação ao total de fumantes em cada grupo, o grupo DR mostrou uma maior proporção de abstinência comparada ao grupo DC (Figura 2).

Houve 35 óbitos no período de até seis meses após a alta hospitalar: 18 eram do grupo DR (13 ainda fumavam) e 17 do grupo DC (14 ainda fumavam; $p = 0,003$). A principal causa de morte foi indeterminada,

Tabela 1. Características dos participantes tabagistas de acordo com o grupo estudado.^a

Variáveis	Doenças respiratórias (n = 81)	Doenças cardíológicas (n = 146)	p*
Gênero masculino	26 (32,1)	106 (72,6)	< 0,001
Idade, anos	59,7 ± 13,0	57,3 ± 17,1	0,13
Renda, R\$ ^b	677 (360-1.040)	1150 (677-2.000)	0,02
Peso, kg	68,7 ± 20,0	78,4 ± 17,1	0,002
Estatutura, m	1,60 ± 0,10	1,65 ± 0,10	< 0,001
IMC, kg/m ²	26,9 ± 7,6	28,1 ± 5,9	0,27
Escolaridade			
Ensino fundamental incompleto	45 (55,6)	84 (57,5)	0,29
Idade de início do tabagismo, anos	14,1 ± 7,6	14,1 ± 5,9	0,79
Carga tabágica, anos-maço	55,6 ± 36,0	53,4 ± 25,1	0,62
Monóxido de carbono exalado, ppm	3,6 ± 4,6	2,1 ± 1,8	< 0,001
Grau de dependência			
Elevado	38 (46,9)	79 (54,1)	0,29
Baixo	43 (53,1)	67 (45,9)	
Motivação			
Pré-contemplativo	14 (17,3)	13 (8,9)	
Contemplativo	31 (38,3)	52 (35,6)	0,17
Ação	36 (44,4)	81 (55,5)	
Escala de ansiedade			
Improvável	45 (55,5)	78 (53,4)	
Possível	21 (26,0)	36 (24,6)	0,83
Provável	15 (18,5)	32 (22,0)	
Escala de depressão			
Improvável	52 (64,1)	110 (75,3)	
Possível	17 (21,0)	22 (15,0)	0,20
Provável	12 (14,9)	14 (9,7)	

IMC: índice de massa corpórea. ^aValores expressos em n (%) ou média ± dp, exceto onde indicado. ^bValores expressos em mediana (intervalo interquartil). *Teste do qui-quadrado, teste t ou teste de Mann-Whitney.

**Figura 2.** Número de pacientes de acordo com o status tabágico depois de seis meses da alta hospitalar, de acordo com o total de tabagistas ativos em cada grupo. DR:doença respiratória; e DC: doença cardíaca. p < 0,001.

em 23,6% e em 28,0% nos grupos DC e DR, respectivamente; seguida por septicemia, em 23,6% e 11,1%; pneumonia, em 11,7% e 16,7%; e insuficiência respiratória aguda; em 11,7% e 16,7%. Observamos que 19 (12,3%) e 27 (10,9%) dos pacientes dos grupos DR e DC, respectivamente, apresentaram novas hospitalizações no período de seguimento, sendo a maioria deles fumantes ativos (89% e 92% nos grupos DR e DC, respectivamente).

Durante o período de seguimento, 75% do total de 81 tabagistas ativos com DR e 78% do total de 146 tabagistas ativos com DC tiveram ao menos uma consulta ambulatorial com a especialidade médica respectiva.

DISCUSSÃO

O objetivo do presente estudo foi avaliar a taxa de cessação do tabagismo em pacientes hospitalizados por DC ou DR. Após seis meses de alta, as taxas de abstinência do tabagismo foram de 29% e 31% nos grupos DC e DR, respectivamente. Além disso, identificou-se que os pacientes do grupo DR, quando comparados aos do grupo DC, apresentaram uma maior adesão ao protocolo de cessação do tabagismo após a alta (35,8%) e usaram em maior proporção os fármacos oferecidos segundo o protocolo (23,3%).

Em comparação com a literatura, o nosso estudo mostrou uma taxa similar de cessação do tabagismo

no grupo DR após seis meses da alta hospitalar. Um estudo antigo,⁽¹⁵⁾ no qual foram randomizados 74 pacientes hospitalizados com DR, mostrou que a taxa de cessação do tabagismo no grupo de intervenção foi de 33,3% após seis meses da alta hospitalar. O grupo intervenção recebeu instruções para deixar de fumar a cada dois dias durante 15-20 min, enquanto o grupo controle recebeu conselhos simples para parar de fumar.⁽¹⁵⁾ Diferentemente de nossos resultados, um estudo recente realizado em três hospitais públicos na Austrália mostrou uma eficácia de cessação do tabagismo de 11,6% após seis meses de seguimento, em uma coorte de 600 pacientes hospitalizados por diferentes doenças relacionadas ao tabaco.⁽¹⁶⁾ Por outro lado, quando a taxa de cessação tabágica no grupo de pacientes com DR é comparada com dados de tratamento ambulatorial de pacientes com DR, observamos que a nossa taxa foi inferior àquelas da literatura, de 40,5% e 52%.^(17,18)

Uma revisão sistemática mostrou que a eficácia do tratamento de intervenção para a cessação do tabagismo em pacientes hospitalizados com DR não diferiu entre os tipos de tratamentos, e nenhum dos tratamentos estudados mostraram efeitos significativos.⁽¹⁹⁾ No entanto, no presente estudo, o grupo DR apresentou uma maior taxa de cessação tabágica em comparação ao grupo DC; esse fato se relaciona com a menor taxa de abstinência no grupo de pacientes com DC em comparação com dados da literatura científica (variação: 21,3-25,0%).⁽²⁰⁻²⁴⁾

Nosso estudo mostrou uma alta prevalência de fumantes ativos em pacientes hospitalizados por DR ou DC (57,8%), o que é consistente com a literatura, que mostra que o tabagismo está associado com 51,5% das internações.^(4,14) Em um estudo anterior realizado na nossa instituição, foi demonstrado que, de 348 pacientes hospitalizados por doenças relacionadas ao tabaco, 41% eram fumantes ativos.⁽³⁾ Dessa forma, conforme as recomendações de tratamento para pacientes tabagistas hospitalizados,⁽²⁵⁾ nosso estudo mostrou que houve uma baixa adesão ao tratamento após a alta hospitalar, divergindo de um estudo que indicou que 33% dos pacientes abandonam a recomendação de seguimento da intervenção cognitivo-comportamental.⁽²⁶⁾ No mesmo sentido, em um estudo recente com 109 participantes que receberam tratamento farmacológico para parar de fumar com acompanhamento ambulatorial durante quatro semanas, a taxa de abandono foi de 33,1%.⁽²⁷⁾

Em nosso estudo, o grupo DR mostrou maior adesão ao protocolo de cessação de fumar após a alta quando comparado ao grupo DC; isso parece estar relacionado com a construção da relação dos pacientes com os profissionais de cuidados respiratórios. O protocolo exigia que o profissional fosse o mesmo em todas as abordagens para a cessação tabágica, mesmo após a alta hospitalar. Entretanto, durante a internação, os profissionais que prestam cuidados respiratórios avaliam diretamente e diariamente os sintomas de abstinência do fumo, o que pode ter reforçado a adesão ao tratamento, pois o mesmo procedimento não ocorreu

pela equipe de cuidados cardíacos. Esses resultados confirmam que a orientação e o acompanhamento pela equipe que atende fumantes com doenças relacionadas ao tabaco não respiratórias são essenciais.^(6,28,29)

As taxas de novas hospitalizações e de mortalidade foram baixas e semelhantes entre os grupos. Nosso estudo mostrou que 12,3% dos pacientes com DR foram novamente hospitalizados durante o período de seguimento, e a maioria deles ainda estava fumando. Por outro lado, um estudo recente apresentou uma taxa maior de reinternação de pacientes que receberam tratamento para o tabagismo (27,7%) após seis meses da alta hospitalar que a nossa.⁽²⁰⁾ De forma semelhante a esses resultados, um estudo com 254 pacientes com doença coronariana relatou que 30% dos pacientes que permaneceram fumando apresentaram um maior número de comorbidades e uma maior taxa de reinternação,⁽³⁰⁾ o que aumenta a taxa de hospitalizações e os gastos com a saúde.⁽³¹⁾ Em relação à redução de custos, o estudo de Berndt et al.⁽³¹⁾ mostrou que os custos de readmissão hospitalar de pacientes tabagistas foram menores quando esses receberam uma abordagem combinada de cessação tabágica com o tratamento usual com aconselhamento por telefone ou face a face.

O uso de fármacos para o controle dos sintomas de abstinência da nicotina foi baixo na amostra total (14,5%); no entanto, o grupo DR utilizou mais frequentemente o tratamento de terapia de reposição de nicotina quando comparado ao grupo DC. Nosso resultado é semelhante àqueles relatados por Barreto et al.⁽⁴⁾ e Regan et al.,⁽³²⁾ que apresentaram taxas de uso desses fármacos de 28,1% e 37,6%, respectivamente. Por outro lado, há estudos que mostram o uso de tratamento farmacológico em maior frequência em pacientes hospitalizados. Simon et al.⁽³³⁾ mostraram que 48% dos pacientes tabagistas hospitalizados com DC utilizaram fármacos para a cessação tabágica. Da mesma forma, Rigotti et al.⁽³⁴⁾ demonstraram o uso de fármacos em 67% de todos os pacientes internados com doenças relacionadas ao tabaco. Ainda, o uso limitado de fármacos no presente estudo pode ter influenciado a baixa taxa de cessação do tabagismo após seis meses da alta hospitalar.

A manutenção da motivação do paciente depende do trabalho constante de profissionais de forma multidisciplinar.⁽²⁾ Entretanto, a falta de conhecimento e de habilidade dos profissionais de saúde é um fator importante para o insucesso do tratamento. Por outro lado, um estudo realizado na Grécia mostrou que 76,7% dos profissionais da saúde acreditavam na ajuda e na eficácia que davam aos seus pacientes para a cessação do tabagismo.⁽³⁵⁾ Em relação ao nosso estudo, a falta de profissionais da saúde capacitados impossibilitou a avaliação da efetividade da intervenção em pacientes com outras doenças relacionadas ao tabaco; de fato, é necessário que todos os pacientes tabagistas recebam o tratamento. Um estudo com cirurgiões mostrou que, em relação à orientação que esses dão aos seus pacientes para cessar o tabagismo, a maioria deles (60,9%) relatou orientar os pacientes a cessar o tabagismo.

Após a orientação do cirurgião, 95,3% dos pacientes concordaram em parar de fumar antes da cirurgia, 53,6% parariam após a cirurgia, e 70,6% já haviam parado de fumar.⁽³⁶⁾ Thorndike et al.⁽³⁷⁾ avaliaram o posicionamento médico no aconselhamento de pacientes para parar de fumar entre 1991 e 1995 e descobriram que os médicos, em 65% das consultas, questionaram seus pacientes sobre o tabagismo, em 29% os aconselharam a parar de fumar, mas em somente 1,3% prescreveram medicamentos específicos para esse tratamento.

Os dados demográficos do presente estudo mostraram baixos níveis educacionais e de renda per capita em ambos os grupos; no entanto, o grupo DR apresentou uma mediana de renda per capita mensal inferior quando comparado com o grupo DC. Esses dados são semelhantes aos encontrados anteriormente em nosso serviço, onde 61% dos fumantes ambulatoriais não tinham concluído o ensino médio e 66% tinham renda mensal que não excedia o dobro do salário mínimo nacional.⁽³⁸⁾ Estudos têm associado uma maior

prevalência de tabagismo com piores níveis econômicos e educacionais, e acredita-se que a baixa motivação e a falta de recursos também estão associados com o insucesso da cessação tabágica.⁽³⁹⁾ Portanto, a criação contínua de estratégias para o controle e a prevenção do tabagismo ainda é um grande desafio para os países em desenvolvimento.^(2,40)

O presente estudo apresentou uma baixa taxa de cessação tabágica ao longo do seguimento em ambos os grupos. A perda de seguimento dos pacientes para a reavaliação foi alta, e a utilização de fármacos auxiliares na cessação do tabagismo foi pequena em ambos os grupos. Apesar disso, a maioria dos pacientes recebeu acompanhamento com as respectivas especialidades durante o seguimento ambulatorial. Certamente, a manutenção de programas de cessação tabágica para pacientes hospitalizados é imprescindível para a prevenção de complicações das doenças crônicas relacionadas ao tabaco e para melhorar os aspectos gerais da saúde dos tabagistas.

REFERÊNCIAS

1. Figueiredo VC. Um panorama do tabagismo em 16 capitais brasileiras e Distrito Federal: tendências e heterogeneidades [thesis]. Rio de Janeiro: Universidade do Estado do Rio de Janeiro; 2007. Available from: http://www.dominiopublico.gov.br/pesquisa/DetalheObraForm.do?select_action=&co_obra=155755
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde; Secretaria de Gestão Estratégica e Participativa. Vigitel Brasil 2012: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico. Brasília: Ministério da Saúde; 2013.
3. Tanni SE, Iritsu NI, Tani M, de Camargo PA, Sampaio MG, Godoy I, et al. Risk perceptions and behavior among hospitalized patients with smoking-related diseases. *Prev Chronic Dis*. 2009;6(4):A138.
4. Barreto RB, Pincelli MP, Steinwandter R, Silva AP, Manes J, Steidle LJ. Smoking among patients hospitalized at a university hospital in the south of Brazil: prevalence, degree of nicotine dependence, and motivational stage of change. *J Bras Pneumol*. 2012;38(1):72-80. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132012000100011>
5. Corrêa AP. Prevalência e perfil tabágico de pacientes adultos internados em unidades cirúrgicas de um hospital universitário [dissertation]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2014.
6. Rigotti NA, Amsten JH, McKool KM, Wood-Reid KM, Pasternak RC, Singer DE. Smoking by patients in a smoke-free hospital: prevalence, predictors, and implications. *Prev Med*. 2000;31(2 Pt 1):159-66. <https://doi.org/10.1006/pmed.2000.0695>
7. U.S. Department of Health and Human Services. The Health Consequences of Smoking: A Report of the Surgeon General. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services; Centers for Disease Control and Prevention; National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion; Office on Smoking and Health; 2004.
8. 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>
9. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983;67(6):361-70. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x>
10. Fagerström KO. Measuring degree of physical dependence to tobacco smoking with reference to individualization of treatment. *Addict Behav*. 1978;3(3-4):235-41. [https://doi.org/10.1016/0306-4603\(78\)90024-2](https://doi.org/10.1016/0306-4603(78)90024-2)
11. Prochaska JO, DiClemente CC. Stages and processes of self-change of smoking: toward an integrative model of change. *J Consult Clin Psychol*. 1983;51(3):390-5. <https://doi.org/10.1037/0022-006X.51.3.390>
12. Middleton ET, Morice AH. Breath carbon monoxide as an indication of smoking habit. *Chest*. 2000;117(3):758-63. <https://doi.org/10.1378/chest.117.3.758>
13. Santos UP, Gannam S, Abe JM, Esteves PB, Filho MF, Wakassa TB, et al. Use of breath carbon monoxide as an indicator of smoking status [Article in Portuguese]. *J Pneumol*. 2001;27(5):231-6. <https://doi.org/10.1590/S0102-35862001000500001>
14. 2008 PHS Guideline Update Panel, Liaisons, and Staff. Treating tobacco use and dependence: 2008 update U.S. Public Health Service Clinical Practice Guideline executive summary. *Respir Care*. 2008;53(9):1217-22.
15. Pederson LL, Wanklin JM, Lefcoe NM. The effects of counseling on smoking cessation among patients hospitalized with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized clinical trial. *Int J Addict*. 1991;26(1):107-19. <https://doi.org/10.3109/10826089109056242>
16. Thomas D, Abramson MJ, Bonevski B, Taylor S, Poole SG, Paul E, et al. Integrating smoking cessation into routine care in hospitals—a randomized controlled trial. *Addiction*. 2016;111(5):714-23.
17. Willemse B, Lesman-Leege I, Timens W, Postma D, ten Hacken N. High cessation rates of cigarette smoking in subjects with and without COPD. *Chest*. 2005;128(5):3685-7. <https://doi.org/10.1378/chest.128.5.3685>
18. Chen J, Chen Y, Chen P, Liu Z, Lou H, Cai S. Effectiveness of individual counseling for smoking cessation in smokers with chronic obstructive pulmonary disease and asymptomatic smokers. *Exp Ther Med*. 2014;7(3):716-720.
19. Rigotti NA, Munafo MR, Stead LF. Interventions for smoking cessation in hospitalized patients: a systematic review. *Arch Intern Med*. 2008;168(18):1950-60. <https://doi.org/10.1001/archinte.168.18.1950>
20. Chouinard MC, Robichaud-Ekstrand S. The effectiveness of nursing inpatients smoking cessation program in individuals with cardiovascular disease. *Nurs Res*. 2005;54(4):243-54. <https://doi.org/10.1097/00006199-200507000-00006>
21. Pedersen L, Johansen S, Eksten L. Smoking cessation among patients with acute heart disease. A randomized intervention project [Article in Danish]. *Ugeskr Laeger*. 2005;167(33):3044-7.
22. Croghan GA, Croghan IT, Frost MH, Sloan JA, Novotny PJ, Nelson MA, et al. Smoking cessation interventions and postoperative outcomes in esophageal and lung cancer patients [POS3-101]. Poster session presented at: Society for Research on Nicotine and Tobacco 11th Annual Meeting; 2005 Mar 20-23; Prague: Czech Republic.
23. Rigotti NA, Thorndike NA, Regan S, McKool K, Pasternak RC, Chang Y, et al. Bupropion for smokers hospitalized with acute cardiovascular disease. *Am J Med*. 2006;119(12):1080-7. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2006.04.024>

24. Mohiuddin SM, Mooss NA, Hunter CB, Grollmes TL, Cloutier DA, Hillerman DE. Intensive smoking cessation intervention reduces mortality in high-risk smokers with cardiovascular disease. *Chest*. 2007;131(2):446-52. <https://doi.org/10.1378/chest.06-1587>
25. Raupach T, Falk J, Vangeli E, Schiekirka S, Rustler C, Grassi MC, et al. Structured smoking cessation training for health professional on cardiology wards: a prospective study. *Eur J Prev Cardiol*. 2014;21(7):915-22. <https://doi.org/10.1177/2047487312462803>
26. Sardinha A, Oliva AD, Augustin JD, Ribeiro F, Falcone EM. Cognitive-behavioral group therapy for smoking cessation [Article in Portuguese]. *Rev Bras Ter Cogn*. Rio de Janeiro. 2005;1(1):1-10.
27. Mesquita AA. Evaluation of a program for smoking cessation [Article in Portuguese]. *Rev Bras Ter Comport Cogn*. 2013;15(2):35-44.
28. McIvor A, Kayser J, Assaad JM, Brosky G, Demarest P, Desmarais P, et al. Best practices for smoking cessation interventions in primary care. *Can Respir J*. 2009;16(4):129-34. <https://doi.org/10.1155/2009/412385>
29. Russo AC, Azevedo RC. Factors that motivate smokers to seek outpatient smoking cessation treatment at university general hospital. *J Bras Pneumol*. 2010;36(5):603-11. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132010000500012>
30. Mosleh SM, Darawad M. Patients' Adherence to Healthy Behavior in Coronary Heart Disease: Risk Factor Management Among Jordanian Patients. *J Cardiovasc Nurs*. 2015;30(6):471-8. <https://doi.org/10.1097/JCN.0000000000000189>
31. Berndt N, Bolman C, Lechner L, Max W, Mudde A, de Vries H, et al. Economic evaluation of a telephone- and face-to-face-delivered counseling intervention for smoking cessation in patients with coronary heart disease. *Eur J Health Econ*. 2016;17(3):269-85.
32. Regan S, Viana JC, Reyren M, Rigotti NA. Prevalence and predictors of smoking by inpatients during a hospital stay. *Arch Intern Med*. 2012;172(21):1670-4. <https://doi.org/10.1001/2013.jamainternmed.300>
33. Simon JA, Carmody TP, Hudes ES, Snyder E, Murray J. Intensive cessation versus minimal counseling among hospitalized smokers treated with transdermal replacement: a randomized trial. *Am J Med*. 2003;114(7):555-62. [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(03\)00081-0](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(03)00081-0)
34. Rigotti NA, Regan S, Levy DE, Japuntich S, Chang Y, Parke ER, et al. Sustained care intervention and postdischarge smoking cessation among hospitalized adults: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;312(7):719-28.
35. Moysidou A, Farsalinos KE, Voudris V, Merakou K, Kourea K, Barbouni. Knowledge and Perceptions about Nicotine, Nicotine Replacement Therapies and Electronic Cigarettes among Healthcare Professionals in Greece. *Int J Environ Res Public Health*. 2016;13(5). pii: E514.
36. Hajjar WM, Al-Nassar AS, Alahmadi RM, Almohanna SM, Alhilali SM. Behavior, knowledge, and attitude of surgeons and patients toward preoperative smoking cessation. *Ann Thorac Med*. 2016;11(2):132-40. <https://doi.org/10.4103/1817-1737.180021>
37. Thorndike NA, Rigotti NA, Stafford RS, Singer DE. National patterns in the treatment of smokers by physicians. *JAMA*. 1998;279(8):604-8. <https://doi.org/10.1001/jama.279.8.604>
38. Caram LM, Ferrari R, Tanni SE, Coelho LS, Godoy Id, Martin Rdos S, et al. Characteristics of smokers enrolled in a public smoking cessation program. *J Bras Pneumol*. 2009;35(10):980-5. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132009001000006>
39. Peixoto SV, Firmo JO, Lima-Costa MF. Factors associated with smoking cessation in two different adult populations (Bambuí and Belo Horizonte Projects) [Article in Portuguese]. *Cad Saude Publica*. 2007;23(6):1319-28. <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2007000600007>
40. Schmidt MI, Duncan BB, Azevedo e Silva G, Menezes AM, Monteiro CA, Barreto SM, et al. Chronic non-communicable diseases in Brazil: burden and current challenges. *Lancet*. 2011;377(9781):1949-61. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60135-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60135-9)



Associação entre a exposição a maços de cigarros em pontos de venda e susceptibilidade ao tabagismo entre adolescentes brasileiros

Ana Luiza Curi Hallal¹, Andreza Madeira Macario¹, Roberto Hess de Souza^{2,a}, Antônio Fernando Boing^{1,b}, Lúcio Botelho^{1,c}, Joanna Cohen³

1. Departamento de Saúde Pública, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis (SC) Brasil.
 2. Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, Baltimore (MD) USA.
 3. Institute for Global Tobacco Control, Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, Baltimore (MD) USA.
- a. <http://orcid.org/0000-0002-4531-6602>
b. <http://orcid.org/0000-0001-9331-1550>
c. <http://orcid.org/0000-0002-9163-1005>

RESUMO

Com o objetivo de verificar a associação entre a exposição a maços de cigarros em pontos de venda e a susceptibilidade ao tabagismo, foi realizado um estudo transversal com escolares entre 14 e 17 anos. Destes, 69,0% eram nunca fumantes, 21,3% eram experimentadores, e 9,7% eram fumantes. Entre os escolares expostos a maços de cigarros nos pontos de venda, 18,9% eram susceptíveis ao tabagismo, enquanto entre os estudantes não expostos, 12,9% eram susceptíveis a fumar (OR = 1,56; IC95%: 1,04-2,35; p = 0,029). Conclui-se que a exposição a maços de cigarros em pontos de venda está associada à susceptibilidade ao tabagismo entre adolescentes brasileiros.

Descritores: Produtos do tabaco; Saúde escolar; Saúde do adolescente.

Recebido: 9 maio 2017.

Aprovado: 15 outubro 2017.

Trabalho realizado no Departamento de Saúde Pública, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis (SC) Brasil.

O tabagismo é a causa mais comum de morte evitável no mundo, pois aumenta o risco de morte por doenças como câncer, doença isquêmica do coração, DPOC, entre outras.⁽¹⁾ No Brasil, pesquisas científicas permitem concluir que a prevalência de tabagismo na população adulta diminuiu ao longo das últimas décadas.^(2,3) Dados obtidos por inquérito telefônico pela Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde apontam para uma redução da prevalência de adultos fumantes no Brasil de 15,6% para 11,3% no período entre 2006 e 2013.⁽³⁾

Essa tendência verificada entre os adultos não tem sido identificada entre os jovens brasileiros.⁽⁴⁾ Dados da Pesquisa Nacional de Saúde do Escolar (PeNSE), aplicada em diversos anos, mostrou que não houve uma diminuição da prevalência dos jovens que referiram haver fumado nos 30 dias anteriores ao inquérito, observando que a prevalência de fumantes desses está mantida em cerca de 6,0%.⁽⁴⁾

Diversas estratégias foram implantadas no Brasil buscando reduzir a oferta e o consumo do tabaco. Essas estratégias incluem políticas públicas nas áreas de propaganda, publicidade, patrocínio, advertências sanitárias, tabagismo passivo, tratamento de fumantes, comércio ilegal, preços e impostos.^(2,5) Especificamente no que se refere à legislação que visa a proteger a população da exposição à propaganda do tabaco, destaca-se a Lei Federal no. 10.167/2000,⁽⁶⁾ que proibiu a publicidade de produtos derivados do tabaco em revistas, jornais, televisão, rádio e outdoors. Proibiu, também, a propaganda

por meio eletrônico, inclusive internet, a propaganda indireta contratada e a publicidade em estádios, pistas, palcos ou locais similares; ainda, vetou o patrocínio de eventos esportivos internacionais e culturais pelas indústrias do tabaco a partir de 2003. A Lei Federal no. 12.546/2011, regulamentada pelo decreto no. 8.262/2014, proibiu a propaganda dos produtos de tabaco nos pontos de venda, o que significou um importante avanço na legislação nacional; entretanto, ainda é permitida no país a exposição das embalagens nos pontos de venda.^(7,8)

A indústria do tabaco reage à evolução do controle do tabagismo com diferentes estratégias: destacam-se os expositores de maços de cigarros, cada vez mais elaborados, as embalagens atrativas dos produtos, bem como o posicionamento privilegiado dos produtos nos pontos de venda, próximos a outros produtos atrativos para crianças e jovens.⁽⁹⁾

É nesse contexto que se justifica o presente estudo, que teve por objetivo verificar a associação entre a exposição a maços de cigarros nos pontos de venda e a susceptibilidade ao tabagismo entre adolescentes brasileiros.

Para tanto, foi realizado um estudo transversal, com uma amostra composta por escolares de 14 a 17 anos matriculados em um dos três anos do Ensino Médio, no período diurno, em escolas públicas estaduais de cinco capitais (Brasília, São Paulo, Manaus, Curitiba e Salvador). Todos os estudantes dos anos escolares selecionados que estavam presentes no dia da aplicação do questionário

Endereço para correspondência:

Ana Luiza Curi Hallal. Departamento de Saúde Pública, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Catarina, Rua Eng. Agrônomo Andrei Cristian Ferreira, s/n, Trindade, CEP 88040-900, Florianópolis, SC, Brasil.
Tel.: 55 48 3721-6359. E-mail: anacuri@gmail.com
Suporte financeiro: Este estudo recebeu apoio financeiro do *Institute for Global Tobacco Control* da *Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health*.

foram convidados a participar do estudo. A coleta de informações foi feita por meio de um questionário autoaplicável e anônimo, com a supervisão de equipe de campo previamente treinada.

As variáveis estudadas foram sexo, idade, ano escolar, tabagismo dos pais, tabagismo do respondente, exposição ao tabagismo, susceptibilidade ao tabagismo no ano seguinte da participação no estudo e exposição aos maços de cigarros e à sua propaganda em pontos de venda (como padarias, minimercados, lojas de conveniência e supermercados).

Foram classificados como susceptíveis a fumar os escolares não fumantes que responderam que provavelmente ou definitivamente iniciariam a fumar no ano seguinte.^(10,11) Foram classificados como expostos ao tabagismo os escolares que informaram frequentar pelo menos um dos pontos de venda e visualizar os maços de cigarros. Foram classificados como não expostos ao tabagismo os escolares que informaram não frequentar nenhum dos pontos de venda citados nem visualizar os maços de cigarros expostos nesses locais. Aqueles que responderam ter fumado pelo menos uma vez nos 30 dias anteriores ao inquérito foram considerados fumantes.

Foi usado o teste do qui-quadrado de Pearson para verificar associações entre as variáveis independentes, sendo admitidos como significância estatística valores de $p < 0,05$.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Santa Catarina, em Florianópolis (SC), conforme o Parecer no. 552.940, e por Johns Hopkins School of Public Health Institutional Review Board, em Baltimore (MD) EUA, segundo o Processo no. 00005015.

Foram entrevistados 11.086 escolares, sendo 5.964 (53,8%) do sexo feminino. Os escolares foram classificados em três grupos no que se refere ao tabagismo: nunca fumantes, experimentadores e fumantes. As proporções encontradas na amostra foram, respectivamente, de 69,0%, 21,3% e 9,7%.

A prevalência de 9,7% (IC95%: 9,4-10,5) de fumantes observada no presente estudo foi maior do que aquela observada na PeNSE 2012.⁽¹²⁾ na qual 5,1% (IC95%: 3,9-6,2) dos estudantes das 26 capitais dos estados e do Distrito Federal foram identificados como fumantes regulares. Destaca-se que, no presente estudo, foram incluídos escolares de 14 a 17 anos matriculados no

Ensino Médio de escolas públicas, enquanto a PeNSE compreendeu escolares que cursaram o nono ano do Ensino Fundamental, em escolas públicas e privadas, sendo que tais opções metodológicas podem ter contribuído para a diferença observada na prevalência de fumantes.⁽¹²⁾

Frente à pergunta se alguma vez já tentou ou experimentou fumar cigarros, mesmo que uma ou duas tragadas, 3.407 estudantes (30,7%) responderam afirmativamente. Dentre os experimentadores e fumantes, 10,3% fumaram o primeiro cigarro inteiro antes dos 10 anos de idade.

As perguntas sobre o hábito de frequentar pontos de venda de cigarros revelaram que a grande maioria dos estudantes (98,9%) frequentara pelo menos um dos pontos de venda mencionados no questionário no período estudado, sendo que praticamente todos os escolares (99,2%) referiram visualizar os maços de cigarro expostos (Tabela 1).

Entre os meninos, 67,9% nunca fumaram, 21,3% já haviam experimentado cigarros, e 10,8% eram fumantes. Entre as meninas, essas proporções foram de, respectivamente, 69,9%, 21,1% e 9,0% (Tabela 2).

Entre os escolares expostos que visualizaram os maços de cigarros nos pontos de venda, 18,9% eram susceptíveis ao tabagismo, enquanto entre os estudantes não expostos, 12,9% eram susceptíveis ao hábito de fumar. De acordo com essa distribuição, foi observada uma associação estatisticamente significativa entre a exposição aos maços de cigarro nos pontos de venda e a susceptibilidade ao tabagismo (OR = 1,56; IC95%: 1,04-2,35; $p = 0,029$).

Mackintosh et al.,⁽¹³⁾ em estudo realizado em 2008 no Reino Unido com jovens de 11 a 16 anos, identificaram uma elevada proporção de jovens expostos aos expositores de maços de cigarro (81,0%), sendo que os autores também identificaram uma associação estatisticamente significativa entre a exposição aos maços de cigarros nos pontos de venda e a susceptibilidade ao tabagismo (OR = 1,77; IC95%: 1,15-2,73; $p = 0,029$).

Outros estudos identificaram que crianças e adolescentes expostos aos maços de cigarros nos pontos de venda têm maior probabilidade de serem susceptíveis a fumar.⁽¹⁴⁻¹⁶⁾ Em uma revisão sistemática recentemente publicada, cujo objetivo era examinar a relação entre a promoção de produtos de tabaco em

Tabela 1. Distribuição do número e proporção de escolares segundo os itens do questionário "frequenta pontos de venda de cigarros" e "percebe os maços de cigarros nos pontos de venda" de acordo com o status tabágico. Brasil, 2014.

Status tabágico	Itens do questionário			
	Frequenta pelo menos um dos pontos de venda		Frequenta algum ponto de venda de maços de cigarros e os percebe/visualiza em exposição	
	n	%	n	%
Nunca fumantes	7.561	98,9	7.561	100,0
Experimentadores	2.317	99,3	2.278	98,8
Fumantes	1.076	98,1	1.051	97,9
TOTAL	10.954	98,9	10.961	99,2

Tabela 2. Distribuição do número e proporção de escolares segundo sexo, ano escolar, idade e status tabágico. Brasil, 2014.

Variáveis	Status tabágico						Total	
	Nunca fumante		Experientador		Fumante		n	%
	n	%	n	%	n	%		
Sexo								
Masculino	3.285	67,9	1.030	21,3	520	10,8	4.835	100,0
Feminino	4.143	69,9	1.247	21,1	533	9,0	5.923	100,0
Ano escolar								
1	4.267	70,5	1.175	19,4	607	10,0	6.049	100,0
2	2.115	67,0	710	22,5	332	10,5	3.157	100,0
3	1.052	66,5	399	25,2	132	8,3	1.583	100,0
Idade, anos								
14	375	73,5	69	13,5	66	12,9	510	100,0
15	2.491	74,0	612	18,2	263	7,8	3.366	100,0
16	2.474	67,3	804	21,9	398	10,8	3.676	100,0
17	2.069	64,5	797	24,8	343	10,7	3.209	100,0

pontos de venda e a susceptibilidade ao tabagismo, entre outros, os autores concluíram que as evidências atuais apoiam a existência de uma associação positiva entre a exposição à promoção de produtos de tabaco nos pontos de venda e a susceptibilidade ao tabagismo.⁽¹⁶⁾

Como limitação do estudo, é importante destacar que a presente pesquisa é representativa dos adolescentes que frequentavam classes diurnas de escolas públicas

e que estavam presentes no dia de aplicação do questionário em cinco capitais brasileiras.

Conclui-se que, com base em nossos resultados, a exposição aos maços de cigarros nos pontos de venda está associada à susceptibilidade ao tabagismo entre adolescentes brasileiros. Assim, os achados do presente estudo reforçam a importância de proibir a exposição de maços de cigarros nos pontos de venda.

REFERÊNCIAS

- Eriksen M, Mackay J, Schluger N, Gomehtapeh FI, Drope J. The tobacco atlas. 5th ed. Atlanta: American Cancer Society; 2015.
- Monteiro CA, Cavalcante TM, Moura EC, Claro RM, Szwarcwald CL. Population-based evidence of a strong decline in the prevalence of smokers in Brazil (1989-2003). *Bull World Health Organ.* 2007;85(7):527-34. <https://doi.org/10.2471/BLT.06.039073>
- Malta DC, Oliveira TP, Luz M, Stopa SR, da Silva Júnior JB, dos Reis AA. Smoking trend indicators in Brazilian capitals, 2006-2013. *Cien Saude Colet.* 2015;20(3):631-40. <https://doi.org/10.1590/1413-81232015203.15232014>
- Malta DC, de Andrezzi MA, Oliveira-Campos M, Andrade SS, de Sá NN, de Moura L, Dias AJ, et al. Trend of the risk and protective factors of chronic diseases in adolescents, National Adolescent School-based Health Survey (PeNSE 2009 e 2012). *Rev Bras Epidemiol.* 2014;17 Suppl 1:77-91. <https://doi.org/10.1590/1809-4503201400050007>
- Iglesias R, Jha P, Pinto M, Costa e Silva VL, Godinho J. Controle do tabagismo no Brasil. Washington DC: World Bank; 2007.
- Brasil. Ministério da Casa Civil. Subchefia para Assuntos Jurídicos [homepage on the Internet]. Lei no. 10.167, de 27 de dezembro de 2000; [about 4 screens]. Available from: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/L10167.htm
- Brasil. Ministério da Casa Civil. Subchefia para Assuntos Jurídicos [homepage on the Internet]. Lei no. 12.546, de 14 de dezembro de 2011; [about 140 screens]. Available from: http://www.planalto.gov.br/CCIVIL_03/_Ato2011-2014/2011/Lei/L12546.htm
- Brasil. Ministério da Casa Civil. Subchefia para Assuntos Jurídicos [homepage on the Internet]. Decreto no. 8.262, de 31 de maio de 2014; [about 4 screens]. Available from: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2011-2014/2014/Decreto/D8262.htm
- Pantani D, Pinsky I, Monteiro A. Publicidade de tabaco no ponto de venda. São Paulo: Editora do Autor; 2011.
- Pierce JP, Choi WS, Gilpin EA, Farkas AJ, Merritt RK. Validation of susceptibility as a predictor of which adolescents take up smoking in the United States. *Health Psychol.* 1996;15(5):355-61. <https://doi.org/10.1037/0278-6133.15.5.355>
- Unger JB, Johnson CA, Stoddard JL, Nezami E, Chou CP (1997). Identification of adolescents at risk for smoking initiation: validation of a measure of susceptibility. *Addict Behav.* 1997;22(1):81-91. [https://doi.org/10.1016/0306-4603\(95\)00107-7](https://doi.org/10.1016/0306-4603(95)00107-7)
- Brasil. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Pesquisa Nacional de Saúde Escolar (PeNSE), 2012. Rio de Janeiro: IBGE; 2012.
- Mackintosh AM, Moodie C, Hastings G. The association between point-of-sale display and youth smoking susceptibility. *Nicotine Tob Res.* 2012;14(5):616-20. <https://doi.org/10.1093/ntr/ntr185>
- Paynter J, Edwards R. The impact of tobacco promotion at the point of sale: a systematic review. *Nicotine Tob Res.* 2009;11(1):25-35. <https://doi.org/10.1093/ntr/ntn002>
- Paynter J, Edwards R, Schluter PJ, McDuff I. Point of sale tobacco displays and smoking among 14-15 year olds in New Zealand: a cross-sectional study. *Tob Control.* 2009;18(4):268-74. <https://doi.org/10.1136/tc.2008.027482>
- Robertson L, McGee R, Marsh L, Hoek J. A systematic review on the impact of point-of-sale tobacco promotion on smoking. *Nicotine Tob Res.* 2015;17(1):2-17. <https://doi.org/10.1093/ntr/ntu168>



Repetibilidade de medidas da fração de óxido nítrico exalado em crianças em duas ocasiões

Kamil Barański^{1,a}, Jan E. Zejda^{1,b}

1. Department of Epidemiology, School of Medicine in Katowice, University of Silesia, Katowice, Poland.
- a. <http://orcid.org/0000-0002-0106-9662>
- b. <http://orcid.org/0000-0002-1619-3463>

Recebido: 25 abril 2017.

Aprovado: 15 outubro 2017.

Trabalho realizado no Department of Epidemiology, School of Medicine in Katowice, University of Silesia, Katowice, Poland.

RESUMO

O objetivo do estudo foi avaliar a repetibilidade em curto prazo de medidas da fração de óxido nítrico exalado ($F_{E}NO$) e seus correlatos em crianças de 6-9 anos participantes de uma pesquisa epidemiológica respiratória. A $F_{E}NO$ foi medida em duas sessões, com uma semana de intervalo, em 101 crianças. Os participantes foram divididos em três grupos: assintomático ($n = 76$), sintomático ($n = 14$) e asma ($n = 11$). A repetibilidade foi avaliada por meio de diferenças absolutas e relativas entre as medidas, bem como por coeficientes de correlação de concordância. As duas medidas da $F_{E}NO$ correlacionaram-se fortemente (0,98). Embora as comparações entre as duas medidas em um mesmo grupo não tenham sido significativamente diferentes ($p = 0,2$), as comparações entre os grupos o foram. Medidas da $F_{E}NO$ são reprodutíveis em crianças em cenários epidemiológicos.

Descritores: Óxido nítrico; Expiração; Asma.

A medida da fração de óxido nítrico exalado ($F_{E}NO$) é reconhecida como um método útil para a avaliação clínica e tratamento de doenças respiratórias, inclusive da asma.⁽¹⁻³⁾ Pouco se sabe sobre seu papel em estudos epidemiológicos respiratórios, embora se recomende a $F_{E}NO$ como desfecho suplementar de estudos observacionais.⁽³⁾ A inclusão da $F_{E}NO$ em estudos populacionais sobre a asma pediátrica pode ser útil para a caracterização de fenótipos de asma e sintomas respiratórios crônicos em crianças. Esse tipo de aplicação exige que o teste seja padronizado e que sua repetibilidade seja conhecida e aceitável. Estudos de validação sobre a medida da $F_{E}NO$ mostraram variabilidade intraobservador muito pequena e variação diurna que, em crianças, provavelmente vai de 1 a 2 ppb, em média.^(4,5) Pouco se sabe sobre a repetibilidade da medida da $F_{E}NO$ em ocasiões independentes em crianças saudáveis, sintomáticas e asmáticas examinadas em trabalho de campo. Nesse contexto, realizamos um estudo sobre a variabilidade em curto prazo da $F_{E}NO$ em uma amostra composta por alunos do ensino fundamental participantes de uma pesquisa epidemiológica respiratória. Os objetivos do estudo foram avaliar a repetibilidade da $F_{E}NO$ medida nesse grupo de crianças em duas ocasiões diferentes (com uma semana de intervalo) e analisar seus correlatos antropométricos e respiratórios. O estudo foi realizado na voivódia da Silésia, na Polônia.

Os participantes foram 104 alunos do ensino fundamental, de 6 a 9 anos de idade, selecionados aleatoriamente na cidade de Tychy. Os sintomas respiratórios foram avaliados por meio da versão traduzida do questionário do *International Study of Asthma and Allergies in Childhood*,⁽⁶⁾ que foi preenchido pelos pais. Os pais de todos os participantes do estudo (ou os responsáveis pelos participantes) assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido. O protocolo do

estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Médica da Silésia (Protocolo n. KNW/0022/KB1/37/I/14).

Todas as medidas foram obtidas em escolas locais. As variáveis antropométricas (idade, estatura e massa corporal) foram medidas antes das medidas da $F_{E}NO$ e da espirometria. A $F_{E}NO$ foi medida com a criança sentada e com um dispositivo específico (NIOX MINO®; Aerocrine, Solna, Suécia). O teste consistiu em no máximo cinco tentativas até que se obtivesse uma medida aceitável. A segunda medida da $F_{E}NO$ foi realizada uma semana depois da primeira. As variáveis espirométricas — CVF, VEF₁, VEF₁/CVF, FEF_{25%}, FEF_{50%} e FEF_{75%} — foram obtidas de acordo com as recomendações da *American Thoracic Society/European Respiratory Society*, com um espirômetro (EasyOne®; nnd Medizintechnik AG, Zurique, Suíça), e expressas em valores absolutos. A espirometria foi realizada após a medição da $F_{E}NO$.

As análises estatísticas foram realizadas com o programa *Statistical Analysis System*, versão 9.2 (SAS Institute Inc., Cary, NC, EUA). Para calcular a diferença entre as duas ocasiões quanto à $F_{E}NO$, a segunda medida foi subtraída da primeira. A média do valor absoluto foi calculada como a média das diferenças individuais entre a primeira e a segunda medida. A média do valor relativo foi obtida por meio da seguinte fórmula: primeira medida – segunda medida, expressa em %. A significância estatística das diferenças entre os grupos quanto às variáveis quantitativas foi avaliada pelo teste não paramétrico de Kruskal-Wallis, e a significância estatística das diferenças em um mesmo grupo foi avaliada pelo teste dos postos sinalizados de Wilcoxon. A repetibilidade das medidas da $F_{E}NO$ foi avaliada por meio do cálculo do coeficiente de correlação de concordância (r_{cc}). A significância estatística

Endereço para correspondência:

Kamil Barański. School of Medicine in Katowice, University of Silesia, Medyków 18, 40-752, Katowice, Poland.

Fax: 48 32 2088538. E-mail: kbaranski@sum.edu.pl

Apoio financeiro: Este estudo recebeu apoio financeiro de *Medical University of Silesia* (Processo no. KNW-2-020/N/5/K e KNW-1-069/K/6/O).

das diferenças entre os grupos quanto às variáveis qualitativas foi avaliada pelo teste do qui-quadrado ou pelo teste exato de Fisher. O teste de McNemar e o teste de kappa de Cohen foram usados para avaliar a concordância entre dois resultados qualitativos da $F_{E}NO$ (ponto de corte: 35 ppb). Os correlatos da variabilidade da $F_{E}NO$ em um mesmo indivíduo foram avaliados por meio de análise de regressão linear, com a diferença relativa da $F_{E}NO$ como variável dependente. Modelos simples e multivariados foram usados para examinar os efeitos do sexo, idade, índice de massa corporal, estado respiratório e variáveis de função pulmonar. A interpretação dos resultados foi baseada no critério de $p < 0,05$.

Todos os indivíduos incluídos no estudo foram examinados em suas escolas numa manhã de segunda-feira, e os testes foram aplicados após as instruções. Duas crianças não conseguiram realizar os testes, e uma criança não conseguiu realizar medidas repetidas da $F_{E}NO$. Por isso, as análises envolveram dados referentes a 101 crianças (meninos: 63%). A amostra foi dividida em três grupos: assintomático — sem diagnóstico médico de asma, bronquite, doenças alérgicas e sintomas de asma ($n = 76$); sintomático — sem diagnóstico médico de asma, mas com sintomas de sibilância (sem relação com resfriado) ou dispneia no ano anterior ($n = 14$); asma — diagnóstico médico

de asma ($n = 11$). Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos quanto à média de idade ($7,1 \pm 0,7$ anos), estatura ($128,3 \pm 7,3$ cm) e peso ($26,7 \pm 6,4$ kg).

A Tabela 1 mostra as médias de cada uma das medidas da $F_{E}NO$, bem como a variabilidade entre as ocasiões. Na amostra como um todo, a média do valor absoluto foi de 1,4 ppb (11,7%). As comparações realizadas em um mesmo grupo entre as duas medidas não foram significativamente diferentes ($p = 0,2$) e correlacionaram-se fortemente ($r_{cc} = 0,98$; IC95%: 0,98-0,99). A ocorrência de $F_{E}NO > 35$ ppb apresentou repetibilidade muito boa (sem pares discordantes). No entanto, as comparações entre os grupos foram significativamente diferentes quanto à $F_{E}NO$ (Tabelas 1 e 2). As menores e maiores médias dos valores foram observadas nos grupos assintomático e asma, respectivamente. A variabilidade entre os grupos foi semelhante no que tange às médias dos valores absolutos (0,9-1,8 ppb) e relativos (7,5-12,8%). Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre as duas medidas quanto às médias nos grupos assintomático, sintomático e asma ($p = 0,6$; $p = 0,5$; $p = 0,7$, respectivamente). Os grupos apresentaram fortes correlações entre as medidas: grupo assintomático ($r_{cc} = 0,96$; IC95%: 0,94-0,97); grupo sintomático ($r_{cc} = 0,99$; IC95%: 0,99-0,99);

Tabela 1. Resultados de duas medidas da fração de óxido nítrico exalado e diferenças das medidas em duas ocasiões em crianças, de acordo com o estado respiratório (variáveis quantitativas).^a

Variável	Amostra total (N = 101)	Grupo			p*	
		Assintomático (n = 76)	Sintomático (n = 14)	Asma (n = 11)		
$F_{E}NO$, ppb	Medida 1	15,1 ± 13,5 [10 (7)]	12,6 ± 7,9 [10 (5,5)]	17,3 ± 19,7 [9 (17)]	29,1 ± 24,4 [21 (40)]	0,08
	Medida 2	15,6 ± 14,0 [10 (8)]	13,0 ± 8,1 [10 (7)]	17,7 ± 19,5 [10 (14)]	30,6 ± 25,8 [23 (41)]	0,03
Diferença das medidas em duas ocasiões	Média do valor absoluto, ppb	1,4 ± 1,5	1,4 ± 1,5	0,9 ± 0,9	1,8 ± 1,8	0,4
	Média do valor relativo, %	11,7 ± 14,2 [9,0 (18,1)]	12,8 ± 15,5 [10,0 (19,5)]	8,8 ± 10,0 [8,0 (11,1)]	7,5 ± 6,8 [7,0 (6,7)]	0,5
	Média da diferença	-0,50 ± 2,01	-0,39 ± 2,08	-0,35 ± 1,27	-1,45 ± 2,02	0,1

$F_{E}NO$: fração de óxido nítrico exalado. ^aValores expressos em forma de média ± dp ou [mediana (intervalo interquartil)]. *Teste de Kruskal-Wallis.

Tabela 2. Resultados de duas medidas da fração de óxido nítrico exalado e diferenças das medidas em duas ocasiões em crianças, de acordo com o estado respiratório (variáveis qualitativas).^a

Variável	Amostra total (N = 101)	Grupo			p*	
		Assintomático (n = 76)	Sintomático (n = 14)	Asma (n = 11)		
Medida 1, variação em ppb	0-19	81	66	10	5	0,006
	20-35	14	8	3	3	
	> 35	6	2	1	3	
Medida 2, variação em ppb	0-19	82	67	10	5	0,004
	20-35	13	7	3	3	
	> 35	6	2	1	3	
Diferença relativa > 10%	44	37	5	2	0,1	
Diferença relativa > 20%	19	15	3	1	0,8	

^aValores expressos em forma de n. *Teste do qui-quadrado ou teste exato de Fisher.

grupo asma ($r_{cc} = 0,99$; IC95%: 0,98-0,99). A Tabela 2 mostra as medidas divididas em diferentes faixas de F_{eNO} na amostra como um todo e em cada grupo. A $F_{eNO} > 35$ ppb foi 100% reprodutível em ambas as medidas em cada grupo (sem pares discordantes). Os correlatos da variabilidade da F_{eNO} em um mesmo indivíduo foram avaliados por meio de análise de regressão linear, com a diferença relativa como variável dependente. Nem os modelos simples nem os multivariados revelaram associação entre a diferença relativa e o sexo, idade, estatura, índice de massa corporal, estado respiratório ou variáveis espirométricas.

Nossos achados revelaram muito boa repetibilidade das medidas da F_{eNO} em nossa amostra. Além disso, a repetibilidade foi igualmente boa em crianças saudáveis e em crianças com sintomas respiratórios crônicos ou asma, um achado que corrobora as evidências de variação diurna em crianças saudáveis e com asma.^(4,5) Em nosso estudo, a variabilidade em curto prazo da F_{eNO} medida ao longo de uma semana foi independente das variáveis demográficas ou de função pulmonar. As diferenças entre medidas da F_{eNO} podem ser afetadas por fatores de confusão como teores de gordura, antioxidantes e nitratos em alimentos e o exercício físico.^(3,7) Observou-se que a exposição à poluição do ar exterior também aumenta a variabilidade em curto prazo da F_{eNO} .⁽⁸⁾ Não controlamos esses fatores, e nosso estudo foi realizado em condições comuns em pesquisas respiratórias com crianças.

Os resultados corroboram a opinião de que a F_{eNO} medida por meio de dispositivos portáteis é um

método não invasivo bem aceito para a avaliação da inflamação eosinofílica das vias aéreas em epidemiologia respiratória. Outro achado interessante de nosso estudo é um convincente gradiente da F_{eNO} entre os grupos, que reflete o estado respiratório das crianças identificado por meio de um questionário, uma relação que parece aumentar a confiabilidade de nossas medidas.

Poucos estudos examinaram a questão da repetibilidade das medidas da F_{eNO} em crianças. No entanto, as evidências publicadas são principalmente pertinentes para a variação diurna; estudos recentes sobre a repetibilidade da F_{eNO} em indivíduos jovens têm examinado principalmente pequenos grupos de crianças (especialmente crianças com asma) em ambiente hospitalar, com medidas da F_{eNO} obtidas em uma única visita.^(4,5,9,10) Embora tenha envolvido um grupo relativamente pequeno de participantes, nosso estudo é distinto em virtude de seu protocolo de epidemiologia real e do fato de que as medidas foram realizadas em duas sessões diferentes, com uma semana de intervalo. Os resultados de nosso estudo mostram que a medida da F_{eNO} é estável em condições epidemiológicas, corroborando as pequenas variações do dia a dia encontradas em outro estudo.⁽¹¹⁾

Em suma, nossos achados demonstram que medidas da F_{eNO} realizadas com um dispositivo portátil em trabalho de campo são altamente reprodutíveis e parecem corroborar a opinião de que a medida da F_{eNO} é uma ferramenta valiosa em pesquisas de saúde respiratória em crianças e, talvez, em programas de detecção de asma nessa faixa etária.

REFERÊNCIAS

1. Taylor DR, Pijnenburg MW, Smith AD, De Jongste JC. Exhaled nitric oxide measurements: clinical application and interpretation. *Thorax* 2006;61(9):817-27. <https://doi.org/10.1136/thx.2005.056093>
2. Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, Irvin CG, Leigh MW, Lundberg JO, et al. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(5):602-15. <https://doi.org/10.1164/rccm.9120-11ST>
3. Szefer SJ, Wenzel S, Brown R, Erzurum SC, Fahy JV, Hamilton RG, et al. Asthma outcomes: biomarkers. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(3 Suppl):S9-23. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.12.979>
4. Kharitonov SA, Gonio F, Kelly C, Meah S, Barnes PJ. Reproducibility of exhaled nitric oxide measurements in healthy and asthmatic adults and children. *Eur Respir J*. 2003;21(3):433-8. <https://doi.org/10.1183/09031936.03.00066903a>
5. Buchvald F, Baraldi E, Carraro S, Gaston B, De Jongste J, Pijnenburg MW, et al. Measurements of exhaled nitric oxide in healthy subjects age 4 to 17 years. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115(6):1130-6. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2005.03.020>
6. Asher MI, Weiland SK. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). ISAAC Steering Committee. 1998;28 Suppl 5:52-66; discussion 90-1. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2222.1998.028s5052.x>
7. Cardinale F, Tesse R, Fucilli C, Loffredo MS, Iacoviello G, Chinellato I, Armenio L. Correlation between exhaled nitric oxide and dietary consumption of fats and antioxidants in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119(5):1268-70. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2007.01.028>
8. Berhane K, Zhang Y, Linn WS, Rappaport EB, Bastain TM, Salam MT, et al. The effect of ambient air pollution on exhaled nitric oxide in the Children's Health Study. *Eur Respir J*. 2011;37(5):1029-36. <https://doi.org/10.1183/09031936.00081410>
9. Alving K, Janson C, Nordvall L. Performance of a new hand-held device for exhaled nitric oxide measurement in adults and children. *Respir Res*. 2006;7:67. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-7-67>
10. Kapande KM, McConaghy LA, Douglas I, McKenna S, Hughes JL, McCance DR, et al. Comparative repeatability of two handheld fractional exhaled nitric oxide monitors. *Pediatr Pulmonol*. 2012;47(6):546-50. <https://doi.org/10.1002/ppul.21591>
11. Bohadana A, Michaely JP, Teculescu D, Wild P. Reproducibility of exhaled nitric oxide in smokers and non-smokers: relevance for longitudinal studies. *BMC Pul Med*. 2008;8:4. <https://doi.org/10.1186/1471-2466-8-4>



Câncer de pulmão no Brasil

Luiz Henrique Araujo^{1,2,a}, Clarissa Baldotto^{1,2,b}, Gilberto de Castro Jr^{3,4,c},
Artur Katz^{4,d}, Carlos Gil Ferreira^{5,6,e}, Clarissa Mathias^{7,f},
Eldsamira Mascarenhas^{7,g}, Gilberto de Lima Lopes^{8,9,h}, Heloisa Carvalho^{4,10,i},
Jaques Tabacof⁸, Jeovany Martínez-Mesa^{11,j}, Luciano de Souza Viana^{12,k},
Marcelo de Souza Cruz^{13,l}, Mauro Zukin^{1,2,m}, Pedro De Marchi^{12,n},
Ricardo Mingarini Terra^{3,o}, Ronaldo Albuquerque Ribeiro¹⁴,
Vladimir Cláudio Cordeiro de Lima^{15,p}, Gustavo Werutsky^{16,q},
Carlos Henrique Barrios^{17,r}; Grupo Brasileiro de Oncologia Torácica

1. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva – INCA – Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
 2. Instituto COI de Educação e Pesquisa, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
 3. Instituto do Câncer do Estado de São Paulo Octavio Frias de Oliveira – Icesp – São Paulo (SP) Brasil.
 4. Centro de Oncologia, Hospital Sírio-Libanês, São Paulo (SP) Brasil.
 5. Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
 6. Fundação do Câncer, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
 7. Núcleo de Oncologia da Bahia, Salvador (BA) Brasil.
 8. Centro Paulista de Oncologia, São Paulo (SP) Brasil.
 9. HCor Onco, São Paulo (SP) Brasil.
 10. Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
 11. Faculdade Meridional IMED, Passo Fundo (RS) Brasil.
 12. Hospital de Câncer de Barretos, Barretos (SP) Brasil.
 13. Centro Oncológico Antônio Ermírio de Moraes, São Paulo (SP) Brasil.
 14. Instituto do Câncer do Ceará, Fortaleza (CE) Brasil.
 15. A.C. Camargo Cancer Center, São Paulo (SP) Brasil.
 16. Latin American Cooperative Oncology Group – LACOG – Porto Alegre (RS) Brasil.
 17. Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS) Brasil.
- a. <http://orcid.org/0000-0001-9486-7139>
b. <http://orcid.org/0000-0001-9539-3094>
c. <http://orcid.org/0000-0001-8765-3044>
d. <http://orcid.org/0000-0002-1811-1169>
e. <http://orcid.org/0000-0002-7228-7018>
f. <http://orcid.org/0000-0002-6219-9858>
g. <http://orcid.org/0000-0001-6107-5098>
h. <http://orcid.org/0000-0002-1151-9903>
i. <http://orcid.org/0000-0003-0979-7768>
j. <http://orcid.org/0000-0003-2540-4506>
k. <http://orcid.org/0000-0001-8506-4414>
l. <http://orcid.org/0000-0001-9496-4596>
m. <http://orcid.org/0000-0002-6439-3136>
n. <http://orcid.org/0000-0001-5259-0215>
o. <http://orcid.org/0000-0001-8577-8708>
p. <http://orcid.org/0000-0003-3955-1101>
q. <http://orcid.org/0000-0001-6271-105X>
r. <http://orcid.org/0000-0001-6021-667X>

Recebido: 27 abril 2017.

Aprovado: 10 julho 2017.

Trabalho realizado pelo Latin American Cooperative Oncology Group – LACOG – e no Grupo Brasileiro de Oncologia Torácica – GBOT – Porto Alegre (RS) Brasil.

RESUMO

O câncer de pulmão é um dos tipos de câncer com maior incidência e uma das principais causas de mortalidade por câncer no Brasil. Revisamos a situação atual do câncer de pulmão por meio de pesquisa de dados relevantes a respeito de prevenção, diagnóstico e tratamento no país. Esta revisão mostra várias questões que precisam de atenção, tais como controle do tabagismo, educação dos pacientes, desconhecimento por parte dos pacientes, diagnóstico tardio e desigualdade de acesso ao tratamento de câncer no Brasil. Propomos estratégias para ajudar a superar essas limitações e desafios aos profissionais de saúde, a sociedade e os representantes do governo a trabalhar em conjunto e dar um passo à frente na luta contra o câncer de pulmão.

Descritores: Neoplasias pulmonares/epidemiologia; Neoplasias pulmonares/terapia; Neoplasias pulmonares/diagnóstico; Biomarcadores; Brasil.

INTRODUÇÃO

O câncer de pulmão é a doença maligna mais comum em todo o mundo; de todos os novos casos de câncer, 13% são de câncer de pulmão.⁽¹⁾ De acordo com o *Global Burden of Disease Study 2015*, o câncer de pulmão é também a principal causa de mortalidade por câncer — mais de 1,7-1,8 milhões de mortes por ano e, de todos os tipos de câncer, o que apresenta a maior taxa de mortalidade padronizada pela idade (26,6 mortes por 100.000 habitantes).⁽²⁾ No Brasil, o Instituto Nacional de Câncer (INCA) estimou em 596.000 o número de novos casos de câncer em 2016, 28.220 (4,7%) dos quais foram casos de neoplasia maligna primária de pulmão.⁽³⁾ O câncer de pulmão é o segundo tipo de câncer de maior incidência em homens e o quarto tipo de câncer de maior incidência em mulheres no país (Figura 1).⁽³⁾

Como na maioria dos países, o câncer de pulmão é a principal causa de mortalidade por câncer no Brasil. A taxa de sobrevivência em 5 anos padronizada pela idade no país é de 18%, semelhante às taxas globais, que variam de 10% a 20%.⁽⁴⁾ Em 2012, as taxas de mortalidade por câncer de pulmão padronizadas pela idade foram de 16,5 mortes/100.000 habitantes e 8,6 mortes/100.000 habitantes em homens e mulheres, respectivamente.⁽⁵⁾ No Brasil, de 1979 a 2004, a mortalidade aumentou de 10,6 mortes/100.000 habitantes para 31,1 mortes/100.000 habitantes em homens e de 3,0 mortes/100.000 habitantes para 5,4 mortes/100.000 habitantes em mulheres.⁽⁶⁾ As taxas de mortalidade (tanto as brutas como as ajustadas pela idade) em homens e mulheres diferiram em magnitude em todos os períodos (1980-2007), com um aumento relativo mais significativo nas mulheres que nos homens (78,4% vs. 8,2%), provavelmente em virtude de diferenças na prevalência do tabagismo (Figura 2). Além disso, as taxas de mortalidade por idade aumentaram em homens com idade igual ou superior a 65 anos e em mulheres de todas as idades.⁽⁷⁾

O sistema de saúde brasileiro é dividido em cobertura privada e cobertura pública (27% e 73%, respectivamente).⁽⁸⁾ Como será discutido mais adiante na presente análise, é evidente que há discrepância significativa entre o sistema público e o privado no tocante à disponibilidade de recursos de saúde e aos desfechos dos pacientes.

Endereço para correspondência:

Luiz H. Araujo. Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rua André Cavalcanti, 37, 5º andar, prédio anexo, Centro, CEP 20231-050, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
Tel.: 55 21 3207-6650. Fax: 55 21 3207-6566. E-mail: luiz.lima@inca.gov.br
Apoio financeiro: Nenhum.

HOMENS			MULHERES		
Próstata	61.200	28,6%	Mama	57.960	28,1%
Traquéia, brônquio e pulmão	17.330	8,1%	Cólon e reto	17.620	8,5%
Cólon e reto	16.660	7,8%	Colo do útero	16.340	7,9%
Estômago	12.920	6,0%	Traquéia, brônquio e pulmão	10.890	5,3%
Cavidade oral	11.140	5,2%	Estômago	7.600	3,7%
Esôfago	7.950	3,7%	Corpo do útero	6.950	3,4%
Bexiga	7.200	3,4%	Ovário	6.150	3,0%
Laringe	6.360	3,0%	Glândula tireoide	5.870	2,9%
Leucemias	5.540	2,6%	Linfoma não Hodgkin	5.030	2,4%
Sistema nervoso central	5.440	2,5%	Sistema nervoso central	4.830	2,3%

Figura 1. Estimativa do Instituto Nacional de Câncer de novos casos de câncer em 2016, de acordo com o sexo. Adaptado do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva.⁽³⁾

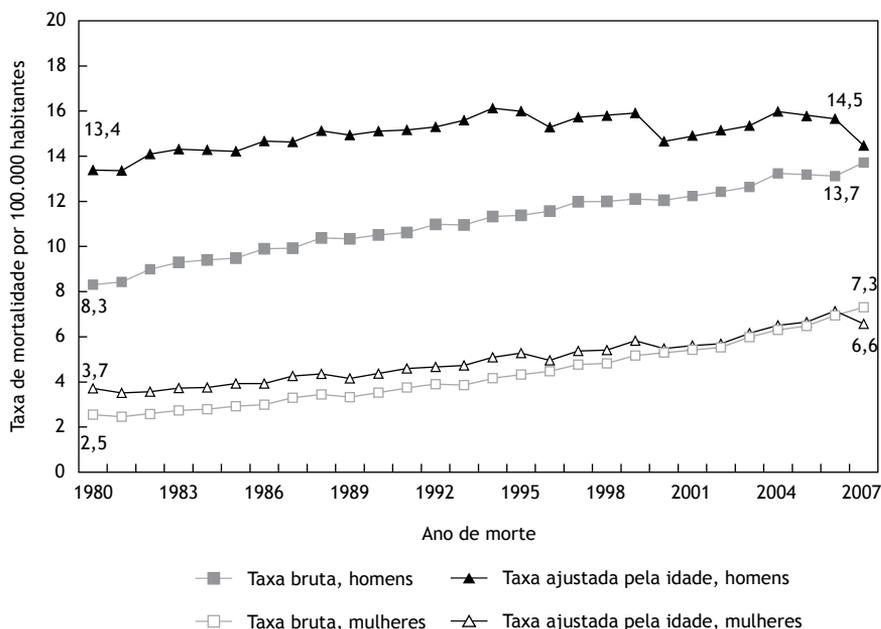


Figura 2. Taxas de mortalidade do câncer de pulmão brutas e ajustadas pela idade, de acordo com o sexo. Brasil, 1980-2007.⁽⁷⁾

FATORES DE RISCO E EXPOSIÇÃO AO TABACO

As tendências da mortalidade por câncer de pulmão no Brasil refletem o modelo epidemiológico da mortalidade relacionada com o tabaco. O uso do tabaco aumentou durante as décadas de 1950 e 1960 e atingiu o ponto máximo na década de 1970. Fortes políticas de saúde pública no Brasil resultaram em redução do consumo de tabaco, o que pode servir de exemplo para outros países de baixa e média renda. Estudos conduzidos no Brasil indicam que tanto a prevalência do tabagismo como as mortes com ele relacionadas diminuíram aproximadamente 50%.⁽⁹⁾ Os dados provenientes de um estudo nacional de vigilância por telefone sobre fatores de risco de doenças crônicas e fatores de proteção contra essas doenças mostraram que 12,7% dos homens e 8,0% das mulheres com 18 anos de idade ou mais eram fumantes em 2016⁽¹⁰⁾; em 1989, as porcentagens eram de 43,3% e 27,0%, respectivamente.⁽¹¹⁾

Os principais componentes das políticas brasileiras antitabaco são a proibição do tabagismo em locais públicos, impostos mais altos sobre produtos do tabaco e alertas de saúde nos rótulos das embalagens de cigarros. Apesar dessa diminuição do consumo de tabaco, pesquisas nacionais com crianças no Brasil ainda mostram uma prevalência significativa de fumantes na população jovem em diversas cidades.⁽¹²⁾ Além disso, as doenças relacionadas com o tabagismo continuam a ser um grande fardo para a saúde econômica. Estima-se que, até 2020, a fração atribuível à população da carga de câncer de pulmão relacionada com o tabagismo no Brasil será de 83,3% em homens e 64,8% em mulheres.⁽¹³⁾ Esses dados são relevantes para reforçar o papel do controle local do tabagismo. Não há dados a respeito da prevalência do câncer de pulmão relacionado com outros fatores de risco, tais como exposição ao amianto, exposição à fumaça proveniente da combustão da lenha no domicílio e exposição ao radônio.

DIAGNÓSTICO E ESTADIAMENTO

Embora haja relativamente poucos dados no Brasil a respeito de como o câncer de pulmão é diagnosticado e classificado, foram publicados alguns dados nos últimos 15 anos. Assim como ocorre em países desenvolvidos, o câncer pulmonar de células não pequenas (CPCNP) no Brasil é geralmente diagnosticado em estágios avançados e apresenta baixas taxas de sobrevida. No geral, aproximadamente 70% dos pacientes apresentam doença localmente avançada ou metastática (estágio III e IV, respectivamente). De acordo com um grande banco de dados de casos de câncer no estado de São Paulo, apenas 8,8% dos 20.850 pacientes com câncer de pulmão registrados no sistema entre 2000 e 2010 apresentavam doença no estágio I.⁽¹⁴⁾ Essas porcentagens contrastam com as de 15,4% e 14,5% referentes a um período semelhante nos EUA e no Reino Unido, respectivamente.^(15,16) Um ensaio brasileiro de rastreamento de câncer de pulmão foi realizado a fim de determinar a eficácia do rastreamento no país.⁽¹⁷⁾ Entre janeiro de 2013 e julho de 2014, 790 voluntários se ofereceram para participar do estudo, cujos critérios de elegibilidade foram os mesmos que os aplicados em um ensaio nacional de rastreamento pulmonar realizado nos EUA. Do total de participantes, 10 receberam o diagnóstico de CPCNP (prevalência de 1,3%), a maioria dos quais foi classificada em estágio I.⁽¹⁷⁾

Foram publicadas várias séries retrospectivas nas quais foram relatados dados provenientes de uma única instituição a respeito da histologia, estadiamento e desfechos do câncer de pulmão (Tabela 1).⁽¹⁸⁻²⁶⁾ Curiosamente, a presença de células escamosas no exame histológico parece ser mais prevalente em serviços públicos de saúde, ao passo que o adenocarcinoma predomina em instituições privadas. Nos EUA, as taxas de carcinoma de células escamosas e carcinoma de pequenas células do pulmão (CPCP) diminuíram após a década de 1990, e as taxas de adenocarcinoma aumentaram no período entre 2006 e 2010 em todas as raças/etnias/sexos.⁽²⁷⁾ Um importante centro oncológico no estado de São Paulo analisou dados coletados entre 1997 e 2008 referentes a 1.887 pacientes com câncer de pulmão.⁽¹⁸⁾ Houve uma queda da proporção de CPCP em dois períodos

diferentes (1997-2002 e 2003-2008), embora não tenham ocorrido alterações significativas nos subgrupos histológicos de CPCNP.⁽¹⁸⁾ No entanto, em um estudo epidemiológico no qual foram avaliados dados de casos de 35.018 pacientes com diagnóstico de CPCNP nos estados do Rio de Janeiro e São Paulo entre 2000 e 2011, observou-se uma tendência a maior prevalência de adenocarcinoma que de carcinoma de células escamosas no exame histológico nos últimos anos (43,3% vs. 36,5%).⁽²⁸⁾

PROCEDIMENTOS DIAGNÓSTICOS

A demora no diagnóstico de câncer em geral e, em particular, de câncer de pulmão é um dos principais desafios enfrentados no Brasil. Não há informações suficientes a respeito do tempo necessário para que um indivíduo com sintomas suspeitos receba o diagnóstico de câncer de pulmão, visite um serviço terciário de saúde e inicie a terapia. No entanto, a alta taxa de diagnósticos em estágio tardio, a baixa frequência de pacientes que recebem terapia com intenção curativa e o grande número de pacientes que não recebem tratamento voltado à doença refletem significativo atraso e ineficiência do processo diagnóstico, pelo menos no sistema público de saúde.^(21,29) Em geral, o acesso a exames de diagnóstico por imagem é limitado em muitas regiões. Um estudo retrospectivo de duas instituições mostrou que 89% dos pacientes receberam diagnóstico de câncer feito por meio de radiografia de tórax, ao passo que apenas 20% foram diagnosticados por meio de TC.⁽²¹⁾ Além disso, o acesso a procedimentos diagnósticos invasivos é limitado: poucos serviços realizam broncoscopia ou biópsia transtorácica.

Em uma pesquisa realizada em 2005, a taxa de tomógrafos por um milhão de habitantes no Brasil foi de 4,9 no sistema público de saúde e 30,8 no sistema privado.⁽³⁰⁾ Essas taxas revelam as dificuldades no acesso à avaliação diagnóstica adequada no sistema público de saúde, ao passo que as taxas referentes ao sistema privado são semelhantes às observadas em países desenvolvidos, como os EUA e o Japão (31,5 e 32,2, respectivamente). Há também desproporção geográfica da distribuição da tecnologia, com mais

Tabela 1. Distribuição do câncer de pulmão de acordo com a histologia e o estadiamento.

Autor	N	Tipo de instituição	CPCNP, %	Relação CCE/Ad	III-IV, %
Ismael et al. ⁽¹⁸⁾	1.887	Pública	89	0,93	71
Younes et al. ⁽¹⁹⁾	737	Pública	100 ^a	1,20	74
Westphal et al. ⁽²⁰⁾	352	Pública	91	2,54	66
Barros et al. ⁽²¹⁾	263	Pública	87	1,96	94
Novaes et al. ⁽²²⁾	240	Pública	80	1,25	72
Araujo et al. ⁽²³⁾	566	Privada	100 ^a	0,33	80
Caires-Lima et al. ⁽²⁶⁾	232	Pública	92	0,48	93
Mascarenhas et al. ⁽²⁴⁾	338	Privada	83	0,38	78
Freitas et al. ⁽²⁵⁾	93	Privada	100 ^a	0,33	88

CPCNP: (casos de) câncer pulmonar de células não pequenas; CCE: (casos de) carcinoma de células escamosas; Ad: (casos de) adenocarcinoma; e III-IV: pacientes com doença no estágio III ou IV. ^aEstudos nos quais foram incluídos apenas CPCNP.

serviços de diagnóstico nas regiões sudeste e sul e menos nas regiões norte e nordeste.⁽³⁰⁾ Em 2010, a agência que regula o setor médico privado, a Agência Nacional de Saúde Suplementar, aprovou o uso da *positron emission tomography* (PET, tomografia por emissão de pósitrons) para o estadiamento do câncer de pulmão; entretanto, o sistema público de saúde, o Sistema Único de Saúde (SUS), só incorporou a tecnologia em 2014. O número de serviços que fornecem PET aumentou bastante no país, com 124 tomógrafos e 15 cíclotrons em 2014, distribuídos em 21 dos 26 estados brasileiros e o Distrito Federal (comunicação pessoal). Vale notar que a disponibilidade da tecnologia no sistema público de saúde é menor.

Os relatos a respeito da experiência brasileira com procedimentos diagnósticos invasivos são também escassos ou desatualizados. A Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia enviou pelo correio 576 questionários a médicos, a maioria deles pneumologistas, sobre sua experiência com a broncoscopia.⁽³¹⁾ Dos que completaram o questionário, 111 (19,2%) declararam estar familiarizados com a broncoscopia flexível e rígida; a maioria deles (n = 63; 56,7%) realizava pelo menos 100 fibrobroncoscopias por ano, o que está de acordo com as recomendações internacionais.^(32,33) Em 2007, especialistas do INCA relataram sua experiência com a aspiração transbrônquica com agulha guiada por broncoscopia, um procedimento que é considerado seguro e eficaz.⁽³⁴⁾ As amostras foram consideradas satisfatórias em 57% dos casos, 81% das quais levaram ao diagnóstico definitivo.⁽³⁴⁾ Alguns grupos também adquiriram experiência com a aspiração transtorácica com agulha fina guiada por TC, a qual apresentou grande rendimento diagnóstico, precisão e segurança.⁽³⁵⁾ Após 2010, a ultrassonografia endobrônquica foi introduzida em algumas instituições de grande porte, e a experiência inicial com 50 casos foi relatada.^(36,37) Na maioria dos casos, a ultrassonografia endobrônquica foi recomendada para diagnóstico (76%), tendo proporcionado espécimes adequados em 74% dos casos.⁽³⁶⁾ Em geral, esses dados sugerem que os centros de referência têm experiência adequada, mas não se sabe a proporção de pacientes que têm acesso a eles.

TESTES MOLECULARES

A introdução de testes moleculares para casos de câncer de pulmão é fundamental para melhorar os resultados terapêuticos. Infelizmente, as estratégias de acesso, acessibilidade e incorporação continuam a ser desafios significativos em países de baixa e média renda.⁽³⁸⁾ O acesso a testes moleculares é limitado no Brasil, e os dados sobre a frequência de mutações clinicamente úteis ainda são escassos, especialmente no sistema público de saúde. Informações não publicadas (comunicação pessoal) a respeito de aproximadamente 1.700 casos, provenientes de uma pesquisa de mercado realizada no primeiro semestre de 2014, sugerem que, no geral, menos da metade dos pacientes no Brasil são submetidos a testes de mutações do gene *EGFR*. Aproximadamente dois terços dos testes são realizados

no setor privado, e apenas um terço é realizado em instituições públicas. É provável que as taxas de teste do gene *anaplastic lymphoma kinase* (*ALK*, quinase do linfoma anaplásico) sejam menores.⁽³⁹⁾ As principais questões relativas à genotipagem molecular são: 1) reembolso e logística; 2) acesso a terapia específica; 3) informação por parte do médico e do paciente (isto é, desconhecimento); 4) infraestrutura laboratorial limitada para a realização de testes moleculares (restritos a alguns grandes centros ou cidades). As empresas farmacêuticas envolvidas na distribuição de inibidores da tirosina quinase (ITQ) do *EGFR* forneceram a maioria dos testes moleculares realizados nos últimos anos. As agências reguladoras recentemente aprovaram o teste de *EGFR* e o reembolso de seus custos pelas empresas privadas de seguro de saúde. A elaboração de diretrizes locais, a definição de algoritmos de teste e a aplicação de políticas abrangentes que relacionem os testes com um tratamento personalizado são essenciais para permitir um processo funcional que torne a terapia específica uma realidade para uma proporção maior de pacientes.⁽³⁹⁾

Alguns esforços vêm sendo feitos a fim de compilar dados sobre a frequência de anormalidades moleculares em pacientes brasileiros (Tabela 2).⁽⁴⁰⁻⁴⁸⁾ Em geral, os dados sugerem que a frequência de mutações do *EGFR* é menor no Brasil (aproximadamente 25%) que na Ásia, porém maior que em populações brancas na América do Norte e Europa (Figura 3), o que confirma achados de outros países da América Latina.⁽⁴⁹⁾ Especula-se que a origem étnica poderia ser responsável pelo perfil molecular distinto visto nesses casos, talvez em virtude da mistura genética característica observada em brasileiros, herdada de antepassados europeus, africanos e indígenas. A frequência de translocações *ALK* é descrita como sendo de 3% a 4%.^(48,50,51) Para explorar melhor esses pontos, foram iniciados dois estudos multicêntricos, liderados pela Rede Nacional de Pesquisa Clínica em Câncer e pelo *Latin American Cooperative Oncology Group*. Esses consórcios são apoiados pela indústria farmacêutica, bem como por sociedades norte-americanas, tais como a *American Society of Clinical Oncology* e a *American Association for Cancer Research*.

TRATAMENTO

Cirurgia

Não há dados exatos a respeito do número de procedimentos cirúrgicos realizados para tratar pacientes com câncer de pulmão. De acordo com o Departamento de Informática do SUS — um banco de dados do sistema público de saúde, que cobre aproximadamente 75% da população brasileira — uma mediana de 964 lobectomias e segmentectomias pulmonares foram realizadas anualmente entre 2007 e 2014.⁽⁵²⁾ No entanto, há a possibilidade de que esse número não seja exato: é possível que lobectomias e segmentectomias tenham sido realizadas para tratar doenças que não o câncer de pulmão. O banco de dados é restrito ao sistema público de saúde, e a qualidade dos dados é questionável.

Tabela 2. Frequência de mutações do gene *EGFR* e características clínicas em coortes brasileiras.

Autor	N	Mutação do <i>EGFR</i> , %	NF, %	Mulheres, %	CCNE, %	Cenário
Pontes et al. ⁽⁴⁰⁾	3.371	25	NR	58	100	Clínico
Yen et al. ⁽⁴⁵⁾	417	25	34	57	100	Clínico
Saito et al. ⁽⁴⁶⁾	395	26	27	51	91	Clínico
Domingues et al. ⁽⁴³⁾	288	27	26	56	95	Clínico
Bacchi et al. ⁽⁴¹⁾	207	30	54	58	82	Clínico
Gomes et al. ⁽⁴⁸⁾	162	33	32	48	100	Clínico
Melo et al. ⁽⁴²⁾	157	22	15	47	68	Pesquisa
De Sa et al. ⁽⁴⁴⁾	100	28	NR	NR	100	Clínico

NF: nunca fumou; CCNE: carcinoma de células não escamosas; e NR: não relatado.

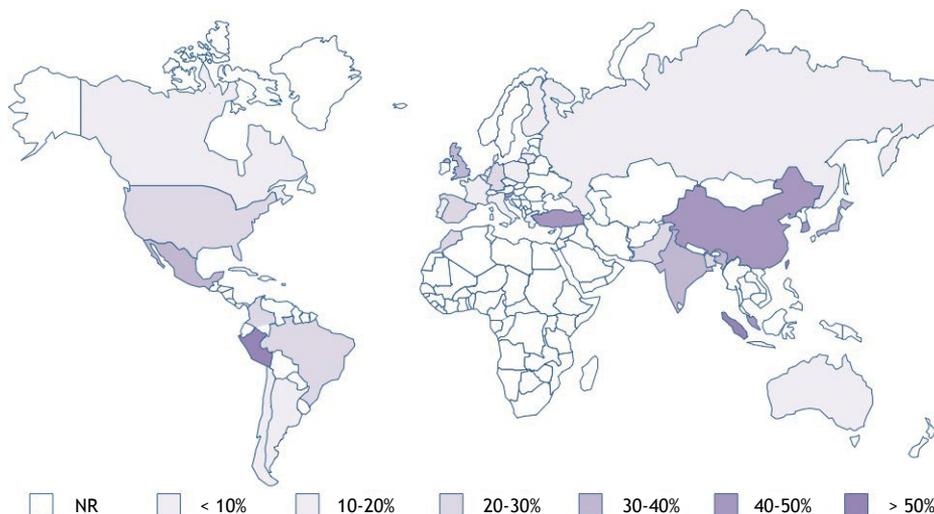


Figura 3. Prevalência de mutações do gene *EGFR* em todo o mundo. Mutações do *EGFR* são, em geral, mais prevalentes em países asiáticos, ao passo que países latino-americanos tendem a apresentar prevalência intermediária entre a da Ásia e a da Europa/América do Norte. NR: não relatada. Baseada em Werustsky et al.⁽⁴⁹⁾

Apenas uma pequena proporção de pacientes é submetida a cirurgia com intenção curativa. Os dados sugerem que aproximadamente 25% dos pacientes são submetidos a tratamento cirúrgico.^(19,22,23) O acesso à cirurgia curativa é provavelmente influenciado por diferenças socioeconômicas, *performance status*, comorbidades, idade avançada e distribuição geográfica.⁽²²⁾ Segundo a Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo, a probabilidade de realização de cirurgia é menor em pacientes com menor escolaridade.⁽¹⁴⁾ Atualmente, existem 763 cirurgiões torácicos no Brasil, concentrados nas regiões sul e sudeste do país.⁽⁵³⁾ Em uma pesquisa promovida pela Sociedade Brasileira de Cirurgia Torácica, 51% dos participantes disseram que trabalhavam em cidades com mais de um milhão de habitantes.⁽⁵⁴⁾ Portanto, mesmo que o número absoluto de cirurgiões torácicos seja adequado, sua distribuição é motivo de preocupação. Cidades de tamanho médio e regiões densamente povoadas no centro, norte e nordeste do Brasil estão mal servidas no tocante à cirurgia torácica.

A cirurgia torácica videoassistida está crescendo rapidamente no país. As taxas de mortalidade em 30 dias nas duas maiores séries de casos cirúrgicos relatados, que incluíram pacientes submetidos a lobectomia em virtude de câncer de pulmão, foram de 2,9% e

4,3%.^(55,56) Grandes séries de casos internacionais publicadas nos anos 2000 revelaram uma taxa de mortalidade um pouco menor (de aproximadamente 1%).⁽⁵⁷⁾ Esses números sugerem que é possível melhorar a cirurgia de câncer de pulmão no Brasil. Espera-se que a disseminação e disponibilidade de novas técnicas, tais como a cirurgia videoassistida e a cirurgia robótica, acelerem esse processo.

Radioterapia

De acordo com a Comissão Nacional de Energia Nuclear, há atualmente no Brasil 224 unidades de radioterapia (RT), 65% das quais são públicas; entretanto, elas estão desigualmente distribuídas pelo país: 2 dos 26 estados brasileiros não possuem unidades de RT.⁽⁵⁸⁾ Essas unidades possuem aproximadamente 250 aceleradores lineares capazes de fornecer tratamento para mais de 150.000 pacientes com câncer por ano. A Organização Mundial da Saúde recomenda que haja um aparelho de megavoltagem para cada 600.000 habitantes, a fim de proporcionar disponibilidade adequada de tratamento. Com uma população estimada em 200 milhões de habitantes, o Brasil precisa de aproximadamente 335 aparelhos de megavoltagem. Isso corresponde a uma carência de quase 100 aparelhos de RT para fornecer cobertura

completa de tratamento para cerca de 100.000 pacientes não tratados por ano.⁽⁵⁹⁾

Aproximadamente 550 rádio-oncologistas trabalham no Brasil, principalmente na região Sudeste, onde está centralizada a maioria dos aceleradores lineares (124/235 unidades; 52,7%).⁽⁶⁰⁾ Há longas listas de espera para iniciar o tratamento (média de tempo de espera: 113 dias), principalmente nos centros públicos de saúde, com potencial impacto no desfecho do paciente. A fim de minimizar esse problema, o governo tem implantado diferentes estratégias.⁽⁶⁰⁾ A mais recente e notável foi a aquisição de 80 aceleradores lineares capazes de fornecer terapia de alta qualidade, incluindo RT tridimensional e potencial para atualizações para fornecer RT de intensidade modulada. Ao mesmo tempo, há planos para expandir 39 das unidades de RT existentes, e 41 unidades de RT serão criadas, com investimento de mais de 250 milhões de dólares por parte do governo federal. Com isso, espera-se que todas as áreas geográficas do país sejam devidamente atendidas em um futuro próximo, evitando a migração de pacientes para tratamento. Não obstante, o acúmulo de pacientes que necessitam de terapia e a necessidade de formação de recursos humanos qualificados ainda são desafios críticos que necessitam de medidas urgentes.

De acordo com uma pesquisa enviada a todos os serviços de RT registrados na Sociedade Brasileira de Radioterapia, aproximadamente 25% de todos os procedimentos de RT são realizados em pacientes com câncer de pulmão. Destes, cerca de metade recebe apenas tratamento paliativo, e muito poucos estão nos estágios iniciais (I ou II). Poucos centros têm RT estereotáxica corporal ou RT estereotáxica ablativa para tratar doença localizada, e apenas um deles atende a pacientes do sistema público de saúde. Dos 13 centros que fornecem essa tecnologia, apenas 10 a usam para o tratamento de câncer de pulmão. A experiência preliminar (21 pacientes; média de idade: 81 anos) com RT estereotáxica corporal em uma instituição privada de saúde mostrou que o tratamento é recomendado principalmente a pacientes idosos ou clinicamente inoperáveis. Com mediana de acompanhamento de 12 meses, obteve-se controle local em 95% dos pacientes, e a taxa de complicações foi muito baixa.⁽⁶¹⁾

Faltam no Brasil dados de desfecho bem anotados a respeito de CPCNP localmente avançado. Embora a radioquimioterapia seja o padrão de tratamento na maioria dos serviços, os protocolos de tratamento são bastante diversos. Por exemplo, em uma análise retrospectiva de 171 pacientes idosos com CPCNP localmente avançado e irremovível cirurgicamente, 39% receberam o melhor tratamento de suporte; 32% receberam RT definitiva apenas (pelo menos 40 Gy) e apenas 29% receberam radioquimioterapia combinada.⁽⁶²⁾ Para melhorar a descrição dos resultados dessa questão no Brasil, o *Latin American Cooperative Oncology Group* e o Grupo Brasileiro de Oncologia Torácica estão coordenando um estudo multicêntrico para coletar dados sobre CPCNP localmente avançado

provenientes de 7 centros de referência para casos de câncer no país.

A experiência brasileira com RT paliativa revela altas taxas de controle dos sintomas (70-84%) e mediana de sobrevida global (SG) de aproximadamente 3 meses após regimes hipofracionados.^(63,64) Os regimes baseados em menos frações de RT podem ser muito convenientes em centros com longas filas de espera. A braquiterapia de alta taxa de dose também está disponível em cerca de metade dos centros, embora o reembolso em serviços públicos de saúde seja limitado a casos de câncer ginecológico.⁽⁶⁵⁾ O procedimento endobrônquico é usado principalmente para fins paliativos e em muito poucos centros (11 de 59 centros pesquisados), sendo que apenas 1 faz parte do sistema público de saúde. A taxa global de alívio dos sintomas foi de 70% em uma série de casos nacionais com 78 pacientes.⁽⁶⁶⁾

Terapia sistêmica

Em comparação com países desenvolvidos, o Brasil está significativamente atrasado no que tange à incorporação de terapias sistêmicas e tecnologias para o diagnóstico e tratamento de câncer de pulmão. Mais importante ainda, são surpreendentes as desigualdades de acesso a medicamentos e testes moleculares entre o sistema público de saúde e o privado. Por exemplo, quimioterápicos-padrão de terceira geração, tais como taxanos e gencitabina, só foram incorporados no sistema público de saúde no fim da primeira década do século XXI, e o pemetrexede ainda não está disponível. Terapias específicas, tais como anticorpos monoclonais (bevacizumabe) e ITQ do EGFR de primeira geração, estão disponíveis apenas para pacientes com cobertura privada de saúde. Embora os ITQ do EGFR tenham sido incluídos no sistema público de saúde em 2015, nem o teste de mutações nem os medicamentos estão adequadamente disponíveis ou são rotineiramente fornecidos aos pacientes ainda. O primeiro inibidor de ALK aprovado para uso no Brasil foi o crizotinibe, em fevereiro de 2016. O ceritinibe ainda está sendo avaliado. Estima-se que o atraso na aprovação do crizotinibe tenha resultado na morte prematura de mais de 700 pacientes em consequência da falta de acesso a esse medicamento eficaz.⁽⁶⁷⁾

Em uma grande revisão retrospectiva, Younes et al. coletaram dados referentes a 2.673 pacientes com CPCNP metastático tratados em dois centros oncológicos na cidade de São Paulo entre 1990 e 2008.⁽⁶⁸⁾ É interessante notar que 49% dos pacientes apresentavam índice de Karnofsky $\leq 70\%$, refletindo o acesso tardio a centros oncológicos especializados. A maioria dos pacientes (57,9%) foi tratada com quimioterapia de primeira linha, ao passo que a quimioterapia de segunda e terceira linha foi oferecida a 23,4% e 8,0% dos pacientes, respectivamente. Em 61% dos pacientes, foi usado como tratamento de primeira linha um regime baseado em platina (mediana de SG: 8,0 meses).⁽⁶⁸⁾ Naime et al. analisaram a heterogeneidade dos regimes sistêmicos empregados em uma coorte de 564 pacientes com CPCNP metastático, também na cidade de São Paulo, entre 1990 e 2003.⁽⁶⁹⁾ Do total de

pacientes, 47% apresentaram *performance status* = 2-3 na escala do *Eastern Cooperative Oncology Group*; a quimioterapia foi usada em 59% dos pacientes, sendo usados 47 regimes diferentes. Embora a maioria dos pacientes (83,5%) tenha recebido uma platina, apenas 57,3% foram tratados com um regime duplo de platina. Taxanos e gencitabina foram oferecidos a apenas 19,0% e 15,8% dos pacientes, respectivamente. A mediana de SG foi de 8,3 meses.⁽⁶⁹⁾ Araujo et al. relataram os resultados da quimioterapia paliativa em 339 pacientes com CPCNP tratados em uma instituição privada de saúde na cidade do Rio de Janeiro entre 1998 e 2010.⁽²³⁾ A maioria dos pacientes recebeu um regime de primeira linha baseado em platina; o mais comum foi a combinação com paclitaxel (em 31%), seguido de pemetrexede (em 21%) e gencitabina (em 17%). A mediana de SG foi de 12,2 meses.⁽²³⁾ Os estudos supracitados e outros estão resumidos na Tabela 3.

Em virtude da taxa relativamente alta de pacientes diagnosticados tardiamente e com doença avançada e *performance status* ruim, os pesquisadores brasileiros estabeleceram uma infraestrutura nacional de pesquisa para investigar a melhor maneira de cuidar de pacientes frágeis. Em um ensaio multi-institucional de fase III, Zukin et al. compararam o uso de carboplatina e pemetrexed combinados com o uso de pemetrexed apenas em 205 pacientes com CPCNP metastático e *performance status* = 2.⁽⁷⁰⁾ Os autores confirmaram o benefício do regime duplo de platina, com melhora da taxa global de resposta, da sobrevida livre de progressão e da SG no grupo que recebeu a terapia combinada. Paralelamente, Pereira et al. demonstraram a viabilidade do uso de cisplatina e vinorelbina combinadas em pacientes idosos com CPCNP em um ensaio prospectivo de fase II.⁽⁷¹⁾

Vários grupos relataram sua experiência com terapias específicas no Brasil, especialmente no que tange a sua experiência local com ITQ do EGFR. Caires-Lima

et al. relataram a eficácia e segurança do erlotinibe em pacientes com adenocarcinoma avançado com mutação sensibilizante do EGFR.⁽⁷²⁾ Nessa experiência em um único centro na cidade de São Paulo, foram avaliados 49 casos consecutivos tratados entre 2010 e 2013; do total de casos, 22% foram tratados com um regime de primeira linha, ao passo que 63% e 14% foram tratados com regimes de segunda e terceira linha, respectivamente. O tratamento foi bem tolerado e resultou em uma taxa de benefício clínico de 64%. A taxa de SG em um ano foi de 94%, e a mediana de sobrevida não havia sido alcançada no momento da publicação.⁽⁷²⁾ Domingues et al. descreveram os desfechos de 32 casos com mutação do EGFR tratados com ITQ do EGFR na cidade do Rio de Janeiro.⁽⁴³⁾ A mediana de SG foi impressionante: 62,9 meses.⁽⁴³⁾ Freitas et al. relataram os desfechos de 61 pacientes tratados com ITQ (de uma coorte de 115 pacientes com CPCNP metastático e mutação do EGFR) entre 2010 e 2014 em outra instituição oncológica na cidade de São Paulo.⁽⁷³⁾ A mediana de sobrevida livre de progressão foi de 13,9 meses nos pacientes tratados com regime de primeira linha e de 11,4 meses naqueles tratados com regime de segunda linha. Não houve diferença entre os dois grupos quanto à mediana de SG (36,3 meses vs. não alcançada; $p = 0,61$).⁽⁷³⁾ Esses dados confirmam o benefício de selecionar pacientes localmente e reforçam a importância da identificação correta de casos de mutação do EGFR para terapia específica.

Como esses medicamentos só foram aprovados recentemente, ainda não há informações sobre o uso de imunoterapia no país.

PESQUISA CLÍNICA COMO UMA OPORTUNIDADE

A participação de pacientes em ensaios clínicos internacionais patrocinados pela indústria tem sido significativa em várias instituições acadêmicas no Brasil

Tabela 3. Resumo dos estudos mais relevantes sobre o tratamento sistêmico paliativo do câncer pulmonar de células não pequenas no Brasil.

Autor	Desenho	N	Período de estudo	PS \geq 2, %	Tipo de instituição	mSG, meses
Quimioterapia						
Younes et al. ⁽⁶⁸⁾	Re	2.673	1990-2008	49 ^a	Privada	8,0
Naime et al. ⁽⁶⁹⁾	Re	564	1990-2003	47	Privada	8,3
Araujo et al. ⁽²³⁾	Re	339	1998-2010	11	Privada	12,2
Leite et al. ⁽⁷⁵⁾	Re	163	2006-2013	ND	Pública	ND
Zukin et al. ⁽⁷⁰⁾	Pro	205	2008-2011	100	Pública	5,3/9,3 ^b
Pereira et al. ⁽⁷⁶⁾	Re	82	2007-2011	ND	Privada	26,4/16,4 ^c
Jardim et al. ⁽⁷⁷⁾	Re	56	2006-2011	7,2	Privada	14,8
Pereira et al. ⁽⁷¹⁾	Pro	44	1996-1998	50 ^a	Pública	7,5 ^d
ITQ do EGFR						
Caires-Lima et al. ⁽⁷²⁾	Re	49	2010-2013	ND	Pública	NA ^e
Domingues et al. ⁽⁴³⁾	Re	32	2011-2014	ND	Pública	62,9
Freitas et al. ⁽⁷³⁾	Re	61	2010-2014	ND	Privada	36,3/NA ^f

PS: *Eastern Cooperative Oncology Group performance status*; mSG: mediana de sobrevida global; Re: retrospectivo; Pro: prospectivo; ND: não disponível; NA: não atingida; e ITQ: inibidor da tirosina quinase. ^aÍndice de Karnofsky \leq 70%. ^bSobrevida referente aos braços com um e dois quimioterápicos, respectivamente. ^cSobrevida referente aos protocolos com bevacizumabe e pemetrexed, respectivamente. ^dSó foram incluídos pacientes idosos (com idade \geq 70 anos). ^eSobrevida não atingida após uma mediana de 14 meses de acompanhamento. ^fSobrevida de pacientes que receberam um ITQ do EGFR como tratamento de primeira ou segunda linha, respectivamente.

Quadro 1. Resumo do cenário atual e ações propostas para melhorar o controle do câncer de pulmão no Brasil.

Cenário atual	Ação
<p>O câncer de pulmão é uma das principais causas de morte por câncer no Brasil.</p> <p>O câncer de pulmão causado pelo tabagismo continua a ser um grande fardo para a saúde.</p> <p>São escassos os dados sobre o diagnóstico, estadiamento, tratamento e desfechos do câncer de pulmão.</p> <p>Não há aparelhos de radioterapia suficientes para fornecer cobertura completa de tratamento no país.</p> <p>As agências reguladoras locais demoram muito a aprovar terapias sistêmicas.</p> <p>São notáveis as desigualdades de acesso a diagnóstico, terapia e testes moleculares entre o sistema público de saúde e o privado.</p> <p>Um longo processo de aprovação de pesquisa clínica limita o acesso a oportunidades de ensaios clínicos.</p>	<p>Reforçar o papel do controle do tabagismo e estimular programas dirigidos a toda a população, particularmente aos adolescentes.</p> <p>Coletar dados de alta qualidade sobre epidemiologia e economia da saúde com o objetivo de descrever o diagnóstico, estadiamento, acesso a terapia e desfechos.</p> <p>Fortalecer, reunir e estimular um diálogo produtivo entre sociedades médicas, grupos de apoio (<i>advocacy</i>), governo, empresas farmacêuticas e agências reguladoras.</p> <p>Propor e implantar programas que tenham impacto positivo na prevenção, diagnóstico e acesso a terapia.</p> <p>Aumentar o financiamento local para prevenção, diagnóstico e pesquisa de tratamento de câncer de pulmão.</p> <p>Estimular o desenvolvimento de unidades de pesquisa e a participação em ensaios clínicos.</p> <p>Estimular e implantar colaborações internacionais.</p>

e tem facilitado o acesso a novas terapias. Por exemplo, Zylberberg et al. relataram a experiência com 97 pacientes consecutivos com CPCNP avançado em ensaios clínicos no INCA.⁽⁷⁴⁾ Metade dos pacientes foi inicialmente incluída em um ensaio com um regime de primeira linha; 31% desses pacientes também participaram de um ensaio posterior com um regime de segunda linha ou linhas subsequentes. É interessante notar que todos os pacientes acabaram recebendo um tratamento-padrão contemporâneo, a saber: taxanos, em 49% dos pacientes; pemetrexed, em 30%; gencitabina, em 31%; ITQ, em 37%. Esse grupo altamente selecionado apresentou mediana de SG de 17,2 meses, maior que os dados históricos fora de um ensaio clínico.⁽⁷⁴⁾ À medida que mais ensaios são abertos nacionalmente, a participação de instituições comunitárias tende a aumentar, fazendo com que a pesquisa seja uma opção para mais pacientes. A pesquisa clínica no Brasil enfrenta uma série de desafios, dentre os quais o processo regulatório lento e longo que reduz e limita significativamente as oportunidades de participar de ensaios clínicos. A média de tempo para a aprovação regulatória de um protocolo de pesquisa no Brasil é três vezes maior que nos EUA e outros países líderes de pesquisa, o que afeta a disponibilidade de estudos e reduz o tempo disponível para aumentar o número de pacientes participantes.

PERSPECTIVAS

Investir em pesquisa epidemiológica e no tratamento do câncer de pulmão baseado em evidências deveria ser uma prioridade estratégica para o sistema de saúde brasileiro. Foram dados passos importantes para melhorar os dados de registro de casos; no entanto, os dados disponíveis ainda cobrem apenas uma pequena proporção da população, e a qualidade da coleta de dados é muitas vezes questionável. O controle do câncer de pulmão certamente enfrenta desafios significativos no Brasil (Quadro 1). A coleta de dados de alta qualidade sobre epidemiologia e economia da saúde ajudará a entender o cenário atual

e contribuirá para o processo de definição de planos estratégicos. Exemplos promissores incluem estudos locais que mostram relações favoráveis entre custo e eficácia, que suportam a incorporação de PET-TC para o estadiamento do câncer de pulmão no sistema público de saúde, além de esquemas de poliquimioterapia para o tratamento de primeira linha de pacientes com CPCNP metastático com *performance status* = 2. Reunir representantes da comunidade, profissionais de saúde, empresas farmacêuticas, contribuintes, pesquisadores e autoridades governamentais é uma estratégia importante para permitir a definição e implantação de programas que terão impacto nas áreas de prevenção, diagnóstico e acesso a terapias-padrão. A participação de sociedades e grupos de trabalho de oncologia será fundamental para orquestrar esses esforços. Essas estratégias necessitam de colaboração internacional e de grande concentração na diminuição das discrepâncias relativas à assistência à saúde.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta revisão abrangente mostra o cenário atual e os diversos pontos fracos do tratamento do câncer de pulmão no Brasil. O fato de que dados específicos são frequentemente escassos ou ausentes em vários casos deveria motivar esforços concentrados para abordar esses temas em um futuro próximo. A legislação antitabagismo e as campanhas educativas devem continuar e se intensificar, com foco específico na população mais jovem. Programas para aumentar a conscientização do público a respeito do câncer de pulmão, estimular a cessação do tabagismo, diminuir o tempo de diagnóstico e melhorar o acesso a serviços de saúde especializados são algumas das necessidades mais relevantes para combater o câncer de pulmão e melhorar os resultados terapêuticos.

AGRADECIMENTOS

Os autores gostariam de agradecer à Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, José Leite Filho,

Edson Roman e *Close-up Internacional* as informações valiosas e as orientações a respeito dos dados disponíveis sobre procedimentos diagnósticos. Este estudo é

dedicado a Ronaldo A. Ribeiro (in memoriam) por sua inestimável contribuição à assistência ao paciente, pesquisa e ensino no Brasil.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. International Agency for Research on Cancer (IARC) [homepage on the Internet]. Lyon: IARC; c2016 [cited 2016 Mar 1]. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide; 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr>
2. GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016;388(10053):1459-1544. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31012-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31012-1)
3. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) [homepage on the Internet]. Rio de Janeiro: INCA; [cited 2016 Jan 2]. Estimativa 2016: Incidência de Câncer no Brasil; 2015. Available from: <http://inca.gov.br>
4. Allemani C, Weir HK, Carreira H, Harewood R, Spika D, Wang XS, et al. Global surveillance of cancer survival 1995-2009: analysis of individual data for 25,676,887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). *Lancet*. 2015;385(9972):977-1010. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)62038-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)62038-9)
5. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) [homepage on the Internet]. Rio de Janeiro: INCA; [cited 2015 Oct 1]. Estatísticas do Câncer: Mortalidade. Available from: <http://inca.gov.br/vigilancia/mortalidade.asp>
6. Boing AF, Rossi TF. Temporal trend in and spatial distribution of lung cancer mortality in Brazil between 1979 and 2004: magnitude, regional patterns, and gender-related differences. *J Bras Pneumol*. 2007;33(5):544-51. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132007000500009>
7. Souza MC, Vasconcelos AG, Cruz OG. Trends in lung cancer mortality in Brazil from the 1980s into the early 21st century: age-period-cohort analysis. *Cad Saude Publica*. 2012;28(1):21-30. <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2012000100003>
8. Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) [homepage on the Internet]. Rio de Janeiro: IBGE [cited 2016 Mar 2]. Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios 2008. Available from: <http://www.ibge.gov.br>
9. Levy D, de Almeida LM, Szklo A. The Brazil SimSmoke policy simulation model: the effect of strong tobacco control policies on smoking prevalence and smoking-attributable deaths in a middle income nation. *PLoS Med*. 2012;9(11):e1001336. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001336>
10. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância de Doenças e Agravos não Transmissíveis e Promoção de Saúde [homepage on the Internet]. Brasília: o Ministério [cited 2017 Jun 22]. Vigilante Brasil 2016: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico; 2017. [Adobe Acrobat document, 162p.]. Available from: http://portal.arquivos.saude.gov.br/images/pdf/2017/junho/07/vigilante_2016_jun17.pdf
11. Monteiro CA, Cavalcanti TM, Moura EC, Claro RM, Szwarcwald CL. Population-based evidence of a strong decline in the prevalence of smokers in Brazil (1989-2003). *Bull World Health Organ*. 2007;85(7):527-34. <https://doi.org/10.2471/BLT.06.039073>
12. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) [homepage on the Internet]. Rio de Janeiro: INCA; [cited 2015 Oct 1]. Vigescola - Vigilância de tabagismo em escolares: Dados e fatos de 17 cidades brasileiras; 2006. Available from: <http://www.inca.gov.br/vigescola/>
13. Azevedo E Silva G, de Moura L, Curado MP, Gomes Fda S, Otero U, Rezende LF, et al. The Fraction of Cancer Attributable to Ways of Life, Infections, Occupation, and Environmental Agents in Brazil in 2020. *PLoS One*. 2016;11(2):e0148761. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0148761>
14. Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. Fundação Centro de São Paulo [homepage on the Internet]. a Fundação [cited 2015 Oct 1]. Acesso ao TABNET. Available from: <http://fosp.saude.sp.gov.br/publicacoes/tabnet>
15. National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (SEER) [homepage on the Internet]. Bethesda: National Cancer Institute; [cited 2015 Oct 1]. Cancer Stat Facts: Lung and Bronchus Cancer. Available from: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html>
16. Cancer Research UK [homepage on the Internet]. London: Cancer Research UK; [cited 2015 Oct 1]. Lung Cancer Statistics. Available from: <http://cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/lung-cancer>
17. dos Santos RS, Franceschini JP, Chate RC, Ghefter MC, Kay F, Trajano AL, et al. Do Current Lung Cancer Screening Guidelines Apply for Populations With High Prevalence of Granulomatous Disease? Results From the First Brazilian Lung Cancer Screening Trial (BRELT1). *Ann Thorac Surg*. 2016;101(2):481-6; discussion 487-8. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2015.07.013>
18. Ismael GF, Coradazzi AL, Neto FA, Abdalla KC, Milhomem PM, Oliveira JS, et al. Aspectos clínicos e histopatológicos em câncer de pulmão: análise dos dados de uma instituição no interior paulista entre 1997 e 2008. *J Bras Oncol Clin*. 2010;7(22):72-8.
19. Younes RN, Deutsch F, Badra C, Gross J, Haddad F, Deheinzeln D. Nonsmall cell lung cancer: evaluation of 737 consecutive patients in a single institution. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo*. 2004;59(3):119-27. <https://doi.org/10.1590/S0041-87812004000300005>
20. Westphal FL, Lima LC, Andrade EO, Lima Netto JC, Silva AS, Carvalho BC. Characteristics of patients with lung cancer in the city of Manaus, Brazil. *J Bras Pneumol*. 2009;35(2):157-63. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132009000200009>
21. Barros JA, Valladares G, Faria AR, Fugita EM, Ruiz AP, Vianna AG, et al. Early diagnosis of lung cancer: the great challenge. *Epidemiological variables, clinical variables, staging and treatment*. *J Bras Pneumol*. 2006;32(3):221-7. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132006000300008>
22. Novaes FT, Cataneo DC, Ruiz Junior RL, Defaveri J, Michelin OC, Cataneo AJ. Lung cancer: histology, staging, treatment and survival. *J Bras Pneumol*. 2008;34(8):595-600. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132008000800009>
23. Araujo LH, Baldotto CS, Zukin M, Vieira FM, Victorino AP, Rocha VR, et al. Survival and prognostic factors in patients with non-small cell lung cancer treated in private health care. *Rev Bras Epidemiol*. 2014;17(4):1001-14. <https://doi.org/10.1590/1809-4503201400040017>
24. Mascarenhas E, Lessa G. Perfil clínico e sócio-demográfico de pacientes com câncer de pulmão não-pequenas células atendidos num serviço privado. *J Bras Oncol Clin*. 2010;7(22):49-54.
25. Freitas ED. Aspectos epidemiológicos do câncer de pulmão em uma instituição privada. *J Bras Oncol Clin*. 2010;7(22):55-9.
26. Caires-Lima R, Takahashi TK, Mak MP, Roiteberg FS, Teixeira CH, Mesquita CS, et al. Referral of lung cancer patients to specialized clinical oncology care: Instituto do Câncer do Estado de São Paulo 2010-2011. *J Thorac Oncol*. 2012;7(7):S111.
27. Lewis DR, Check DP, Caporaso NE, Travis WD, DeVesa SS. US lung cancer trends by histologic type. *Cancer*. 2014;120(18):2883-92. <https://doi.org/10.1002/cncr.28749>
28. Costa G, Thuler LC, Ferreira CG. Epidemiological changes in the histological subtypes of 35,018 non-small-cell lung cancer cases in Brazil. *Lung Cancer*. 2016;97:66-72. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2016.04.019>
29. de Souza MC, Vasconcelos AG, Rebelo MS, Rebelo PA, Cruz OG. Profile of patients with lung cancer assisted at the National Cancer Institute, according to their smoking status, from 2000 to 2007. *Rev Bras Epidemiol*. 2014;17(1):175-88. <https://doi.org/10.1590/1415-790X201400010014ENG>
30. Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) [homepage on the Internet]. Rio de Janeiro: IBGE [cited 2015 Oct 1]. Escassez e fatura: distribuição da oferta de equipamentos de diagnóstico por imagem no Brasil. Indicadores sociodemográficos e de saúde no Brasil, Rio de Janeiro; 2009. Available from: <http://www.ibge.gov.br>
31. Zamboni M, Monteiro AS. Bronchoscopy in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2004;30(5):419-25. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132004000500004>
32. Du Rand IA, Blaikley J, Booton R, Chaudhuri N, Gupta V, Khalid S, et al. British Thoracic Society guideline for diagnostic flexible bronchoscopy in adults: accredited by NICE. *Thorax*. 2013; 68 Suppl 1:i1-i44. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2013-203618>
33. Du Rand IA, Blaikley J, Booton R, Chaudhuri N, Gupta V, Khalid S, et al. Summary of the British Thoracic Society guideline for diagnostic flexible bronchoscopy in adults. *Thorax*. 2013;68(8):786-7. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2013-203629>
34. Lannes D, Monteiro AS, Toscano E, Cavalcanti A, Nascimento M, de Biasi P, et al. Transbronchial needle aspiration of hilar and mediastinal lymph nodes [Article in Portuguese]. *Rev Port Pneumol*. 2007;13(5):651-8. [https://doi.org/10.1016/S2173-5115\(07\)70360-3](https://doi.org/10.1016/S2173-5115(07)70360-3)
35. Lima CD, Nunes RA, Saito EH, Higa C, Cardona ZJ, Santos DB. Results and complications of CT-guided transthoracic fine-needle aspiration biopsy of pulmonary lesions. *J Bras Pneumol*. 2011;37(2):209-16. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132011000200011>
36. Tedde ML, Figueiredo VR, Terra RM, Minamoto H, Jatene FB. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in the diagnosis and staging of mediastinal lymphadenopathy: initial experience in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2012;38(1):33-40. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132012000100006>
37. Figueiredo VR, Jacomelli M, Rodrigues AJ, Canzian M, Cardoso

- PF, Jatene FB. Current status and clinical applicability of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration. *J Bras Pneumol.* 2013;39(2):226-37. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132013000200015>
38. de Lima Lopes G Jr, Segel JE, Tan DS, Do YK, Mok T, Finkelstein EA. Cost-effectiveness of epidermal growth factor receptor mutation testing and first-line treatment with gefitinib for patients with advanced adenocarcinoma of the lung. *Cancer.* 2012;118(4):1032-9. <https://doi.org/10.1002/ncr.26372>
 39. Ferreira CG. Lung cancer in developing countries: access to molecular testing. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2013:327-31. https://doi.org/10.1200/EdBook_AM.2013.33.327
 40. Pontes LB, Bacchi CE, Queiroga EM, Piha T, Miranda PA, Freire S, et al. EGFR mutation screening in non-small cell lung cancer: results from an access program in Brazil. *J Clin Oncol.* 32:15 Suppl:1526.
 41. Bacchi CE, Ciol H, Queiroga EM, Benine LC, Silva LH, Ojopi EB. Epidermal growth factor receptor and KRAS mutations in Brazilian lung cancer patients. *Clinics (Sao Paulo).* 2012;67(5):419-24. <https://doi.org/10.6061/clinics/2012/05/03>
 42. Melo AC, Inada HK, Barros M, Terra SB, Ligorio C, Sugawara E, et al. Non-small cell lung cancer genotyping in a Brazilian cohort. Proceedings of the 14th World Conference on Lung Cancer; 2011 Jul 3-7; Amsterdam: The Netherlands. Aurora (USA): IASLC; 2011. P2.123.
 43. Domingues PM, Montella T, Zukin M, Baldotto C, Ferreira C. Epidemiology and clinical outcomes of epidermal growth factor receptor (EGFR) mutant patients at the Brazilian National Cancer Institute (INCA). Proceedings of the 16th World Conference on Lung Cancer; 2015 Sep 6-9; Denver: USA. Aurora (USA): IASLC; 2015. P2.04-032.
 44. De Sa VK, Nascimento EC, Meireles SI, Capelozzi VL. Epidermal growth factor receptor mutations in primary and metastatic adenocarcinomas from a tertiary hospital in São Paulo, Brazil. Proceedings of the 16th World Conference on Lung Cancer; 2015 Sep 6-9; Denver: USA. Aurora (USA): IASLC; 2015. P1.18-002.
 45. Yen C, Bitton RC, De Lima LGCA, Amadio AV, Takahashi TK, Marini AM, et al. Characterization of EGFR activating mutations in Brazilian patients with pulmonary adenocarcinoma. Proceedings of the 16th World Conference on Lung Cancer; 2015 Sep 6-9; Denver: USA. Aurora (USA): IASLC; 2015. P2.04-041.
 46. Saito A, Lima VCC, Dettino ALA, Macedo MP, Cunha IW, Dal Molin GZ, et al. Patterns of EGFR mutations in a cohort of 395 patients from a single institution in Brazil. Proceedings of the 16th World Conference on Lung Cancer; 2015 Sep 6-9; Denver: USA. Aurora (USA): IASLC; 2015. P2.04-033.
 47. de Melo AC, Karen de Sá V, Sternberg C, Olivieri ER, Werneck da Cunha I, Fabro AT, et al. Mutational Profile and New IASLC/ATS/ERS Classification Provide Additional Prognostic Information about Lung Adenocarcinoma: A Study of 125 Patients from Brazil. *Oncology.* 2015;89(3):175-86. <https://doi.org/10.1159/000376552>
 48. Gomes JR, Amarante MP, D'Alpino RD, Moreira RB, Souza TT, Lino AR, et al. Mutation profile in non-small cell lung cancer: analysis of a Brazilian population. *J Clin Oncol.* 2015; 33,15 Suppl:e19115.
 49. Werutsky G, Debiasi M, Sampaio FHD, Nunes Filho PRS, Lopes Junior GDL. Global epidemiology of EGFR mutation in advanced non-small cell lung cancer. Proceedings of the 16th World Conference on Lung Cancer; 2015 Sep 6-9; Denver: USA. Aurora (USA): IASLC; 2015. P2.04-023.
 50. Melo AC. Estudo epidemiológico de biomarcadores em câncer de pulmão não pequenas células [dissertation]. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer; 2011.
 51. Lopes LF, Bacchi CE. Anaplastic lymphoma kinase gene rearrangement in non-small-cell lung cancer in a Brazilian population. *Clinics (Sao Paulo).* 2012;67(7):845-7. <https://doi.org/10.6061/clinics/2012/07/23>
 52. Departamento de Informática do SUS - DATASUS [homepage on the Internet]. Brasília: Ministério da Saúde [cited 2015 Mar 15]. Assistência à Saúde. Available from: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0202&id=11633>
 53. Conselho Regional de Medicina do Estado de São Paulo (CREMESP) [homepage on the Internet]. São Paulo: CREMESP; [cited 2016 Mar 11]. Demografia Médica no Brasil. Available from: <http://cremesp.org.br>
 54. Tedde ML, Petrele O Jr, Pinto Filho DR, Pereira ST, Monteiro R, Sasaki AM, et al. General thoracic surgery workforce: training, migration and practice profile in Brazil. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2015; 47(1):e19-24. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezu411>
 55. Sánchez PG, Vendrame GS, Madke GR, Pilla ES, Camargo Jde J, Andrade CF, et al. Lobectomy for treating bronchial carcinoma: analysis of comorbidities and their impact on postoperative morbidity and mortality. *J Bras Pneumol.* 2006;32(6):495-504. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132006000600005>
 56. Stanzani F, Paisani Dde M, Oliveira Ad, Souza RC, Perfeito JA, Faresin SM. Morbidity, mortality, and categorization of the risk of perioperative complications in lung cancer patients. *J Bras Pneumol.* 2014;40(1):21-9. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132014000100004>
 57. Allen MS, Darling GE, Pechet TT, Mitchell JD, Herndon JE 2nd, Landreneau RJ, et al. Morbidity and mortality of major pulmonary resections in patients with early-stage lung cancer: initial results of the randomized, prospective ACOSOG Z0030 trial. *Ann Thorac Surg.* 2006;81(3):1013-9; discussion 1019-20. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2005.06.066>
 58. Brasil. Ministério da Ciência, Tecnologia, Inovações e Comunicações. Comissão Nacional de Energia Nuclear (CNEN) [homepage on the Internet]. Brasília: CNEN; c2015 [cited 2015 Feb 15]. Instalações Autorizadas. Available from: <http://cnen.gov.br/instalacoes-autorizadas>
 59. Sociedade Brasileira de Radioterapia [homepage on the Internet]. São Paulo: a Sociedade [cited 2015 Feb 15]. Panorama da radioterapia no Brasil. Available from: <http://sbradioterapia.com.br>
 60. Moraes FY, Marta GN, Hanna SA, Leite ET, Ferrigno R, da Silva JL, et al. Brazil's Challenges and Opportunities. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015;92(4):707-12. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2014.12.063>
 61. Siqueira GS, Carvalho HA, Neves-Junior WF, Arruda FF, Correa SF, Silva JL, et al. Atualização de Análise Institucional de Radioterapia Estereotáctica Extracraniana em Tumores de Pulmão não Pequenas Células em Estádio Inicial em Pacientes Inoperáveis. *Rev Bras Cancerol.* 2011;57(4):570.
 62. Domingues PM, Zylberberg R, da Matta de Castro T, Baldotto CS, de Lima Araujo LH. Survival data in elderly patients with locally advanced non-small cell lung cancer. *Med Oncol.* 2013;30(1): 449. <https://doi.org/10.1007/s12032-012-0449-8>
 63. Carvalho H, Saito NH, Gomes HC, Aquilar PB, Nadalin W. Hypofractionated radiotherapy in advanced lung cancer. *Radiol Bras.* 1996;29(2):81-4.
 64. Gabrielli FC, Abreu CE, Carvalho HA. Radioterapia torácica paliativa hipofracionada conformacional: experiência e resultados do Hospital Sírio-Libanês. *Rev Bras Cancerol.* 2011;57:566.
 65. Sociedade Brasileira de Radioterapia. Braquiterapia no Brasil: análise de perfil dos centros de tratamento. São Paulo: a Sociedade; 2015.
 66. de Aquino Gorayeb MM, Gregório MG, de Oliveira EQ, Aisen S, Carvalho Hde A. High-dose-rate brachytherapy in symptom palliation due to malignant endobronchial obstruction: a quantitative assessment. *Brachytherapy.* 2013;12(5):471-8. <https://doi.org/10.1016/j.brachy.2012.10.007>
 67. Barrios P, Debiasi M, Lopes G, Barrios C. Impact of regulatory delays for cancer treatments in Brazil: An estimate of life-years lost due to the lack of approval of crizotinib for the treatment of ALK-positive lung cancer patients. Proceedings of the 16th World Conference on Lung Cancer; 2015 Sep 6-9; Denver: USA. Aurora (USA): IASLC; 2015. ORAL27.07.
 68. Younes RN, Pereira JR, Fares AL, Gross JL. Chemotherapy beyond first-line in stage IV metastatic non-small cell lung cancer. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2011;57(6):686-91. <https://doi.org/10.1590/S0104-42302011000600017>
 69. Naime FF, Younes RN, Kersten BG, Anelli A, Beato CA, Andrade RM, et al. Metastatic non-small cell lung cancer in Brazil: treatment heterogeneity in routine clinical practice. *Clinics (Sao Paulo).* 2007;62(4):397-404. <https://doi.org/10.1590/S1807-59322007000400005>
 70. Zukin M, Barrios CH, Pereira JR, Ribeiro Rde A, Beato CA, do Nascimento YN, et al. Randomized phase III trial of single-agent pemetrexed versus carboplatin and pemetrexed in patients with advanced non-small-cell lung cancer and Eastern Cooperative Oncology Group performance status of 2. *J Clin Oncol.* 2013;31(23):2849-53. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.48.1911>
 71. Pereira JR, Martins SJ, Nikaedo SM, Ikari FK. Chemotherapy with cisplatin and vinorelbine for elderly patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC). *BMC Cancer.* 2004;4:69. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-4-69>
 72. Caires-Lima R, et al. Erlotinib in metastatic pulmonary adenocarcinomas harbouring EGFR activating mutations in São Paulo–Brazil. Proceedings of the 15th World Conference on Lung Cancer; 2013 Oct 27-30; Sydney: Australia. Aurora (USA): IASLC; 2015. P2.11-009.
 73. Freitas HC, Saito AO, Santos FN, Cunha IW, Dettino ALA, Macedo MP, et al. Treatment and clinical evolution of a cohort of 105 EGFR mutant patients from a single institution. Proceedings of the 16th World Conference on Lung Cancer; 2015 Sep 6-9; Denver: USA. Aurora (USA): IASLC; 2015. P3.01-019.
 74. Zylberberg R, Reinart T, Carbone DP, Araujo LH. Clinical outcomes and prognostic factors of patients with advanced non-small cell lung treated in clinical trials in Brazil: A single institution experience. *J Clin Oncol.* 2014;32 15 Suppl:e19144.
 75. Leite GM, França MVS, Santana LM, Taveira MC, Zanardo G, Teles LT, et al. Descrição epidemiológica e clínica dos pacientes com câncer de pulmão tratados no Hospital Universitário de Brasília. Proceedings of the XVIII Congresso da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica. Brasília; 2013 Oct 23-26; São Paulo: Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica. 606.
 76. Pereira AA, Martins SJ, Lessa RC, Pinto FA, Gagliato DM, Santos ES, et al. Comparison of bevacizumab versus pemetrexed in combination with platinum-based doublets in first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2012. 30:15 Suppl:e18078.
 77. Jardim DL, Gagliato Dde M, Ribeiro KB, Shimada AK, Katz A. Bevacizumab as first-line therapy in advanced non-small-cell lung cancer: a Brazilian center experience. *Drugs R D.* 2012;12(4):207-16. <https://doi.org/10.2165/11636760-000000000-00000>



Características do sono em um adulto com queixas de sono em três cidades a diferentes altitudes

Julio Cesar Castellanos-Ramírez^{1,a}, Alvaro J Ruiz^{2,3,b},
Patricia Hidalgo-Martínez^{1,2,c}, Liliana Otero-Mendoza^{4,d}

1. Hospital Universitario San Ignacio, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.
 2. Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.
 3. Departamento de Epidemiología Clínica y Bioestadística, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.
 4. Facultad de Odontología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.
- a. <http://orcid.org/0000-0002-2536-4471>
b. <http://orcid.org/0000-0001-6528-4268>
c. <http://orcid.org/0000-0001-5576-9341>
d. <http://orcid.org/0000-0003-1803-9141>

Recebido: 16 março 2016.

Aprovado: 26 fevereiro 2017.

Trabalho realizado no Hospital Universitario San Ignacio, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, no Instituto Neumológico del Oriente, Bucaramanga e no Respire Previcare, Santa Marta, Colômbia.

INTRODUÇÃO

Os transtornos do sono têm um impacto substancial na qualidade de vida dos pacientes e em seu desempenho no trabalho.⁽¹⁾ A prevalência de queixas de sono na Colômbia é de 59,6%.^(2,3) Entre os transtornos do sono, o distúrbio respiratório do sono é o que tem as consequências mais graves e deletérias para a saúde, e estudos mostram aumentos substanciais de sua prevalência.^(4,5)

Diversos estudos mostram que, à medida que a altitude aumenta, aumenta também a possibilidade de transtornos. Esses transtornos relacionam-se com diminuição da PaO₂ em virtude de mudanças da altitude, embora em alguns casos as evidências sugiram que estão mais intimamente relacionados com alterações hipóxicas do que com pressão atmosférica (PA) reduzida.⁽⁶⁾ No entanto, qual é o efeito da descida de altitude no distúrbio respiratório do sono? Poderia ele ser explicado por alterações em três variáveis atmosféricas — a densidade do ar (e, portanto, a viscosidade através de uma via aérea superior criticamente estreitada), o conteúdo de oxigênio e a pressão barométrica ou efeito compressivo externo?⁽⁷⁾ Na tentativa de responder a essas perguntas, realizamos três

RESUMO

Estudos do sono realizados a uma altitude diferente da altitude do local onde se vive podem produzir resultados enganosos quanto à gravidade da apneia obstrutiva do sono (AOS). O objetivo do presente estudo foi determinar as características do sono de um paciente submetido a polissonografia (PSG) em três cidades colombianas a diferentes altitudes [Bogotá, a 2.640 m acima do nível do mar (ANM); Bucaramanga, a 959 m ANM e Santa Marta, a 15 m ANM]. O paciente era um homem obeso com diabetes e suspeita de AOS. Os dados obtidos receberam pontuação e foram interpretados de acordo com os critérios da *American Academy of Sleep Medicine*. Em Bogotá, a PSG revelou AOS moderada [índice de apneias e hipopneias (IAH) = 21 eventos/h]; em Bucaramanga, a PSG revelou aumento da resistência das vias aéreas superiores (IAH = 2 eventos/h); em Santa Marta, a PSG revelou AOS leve (IAH = 7 eventos/h). A redução do IAH foi predominantemente uma redução de hipopneias e apneias obstrutivas. Os eventos respiratórios tiveram menor duração na cidade a uma altitude intermediária. Como houve grande diferença entre as cidades quanto ao IAH, pode-se concluir que o paciente é normal ou apresenta AOS moderada dependendo da cidade onde está. As apneias centrais não influenciaram o IAH.

Descritores: Apneia obstrutiva do sono; Polissonografia; Altitude.

estudos polissonográficos em um paciente residente na cidade de Bogotá, na Colômbia. Cada estudo foi realizado em uma cidade colombiana diferente, a saber: Bogotá [a 2.640 m acima do nível do mar (ANM)]; Bucaramanga (a 959 m ANM) e Santa Marta (a 15 m ANM). Os dados obtidos receberam pontuação e foram interpretados de acordo com os critérios da *American Academy of Sleep Medicine*.⁽⁸⁾

RELATO DE CASO

Relatamos o caso de um oficial de saúde pública de 57 anos nascido em Bogotá e realizador de extensas viagens domésticas e internacionais. O histórico médico relevante incluía diabetes mellitus controlado por meio de dieta — o paciente havia recebido diagnóstico de diabetes mellitus 10 anos antes — e tonsilectomia na infância. Quando este texto foi redigido, o paciente era fumante (com carga tabágica de 6 anos-maço). Além de ter relatado que não usava nenhuma medicação, o paciente relatou que não lhe era possível ter uma alimentação normal durante suas viagens; sua dieta geralmente consistia em sanduíches e sopa. Relatou que só bebia álcool em ocasiões especiais.

Endereço para correspondência:

Patricia Hidalgo Martínez, Carrera 7 No. 40-62, Cundinamarca, Bogotá, Colombia.

Tel.: 57 5946161. E-mail: phidalgo@husi.org.co ou hidalgop@javeriana.edu.co

Apoio financeiro: Este estudo recebeu apoio financeiro do *Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación* (Colciencias, Departamento Administrativo de Ciência, Tecnologia e Inovação, Colômbia; Processo n. 369).

O paciente relatou ronco, sonolência diurna, fadiga e dores de cabeça matinais. Antes dos três estudos polissonográficos, descreveu seu sono como sendo geralmente muito bom. O exame físico mostrou que o paciente tinha 1,74 m de altura e peso = 94 kg, índice de massa corporal = 31,04 kg/m², circunferência da cintura = 110 cm e circunferência do pescoço = 47 cm. O restante do exame físico foi normal. O paciente obteve 11 pontos na Escala de Sonolência de Epworth.

O estudo polissonográfico realizado em Bogotá mostrou latência do sono = 4 min e eficiência do sono = 82%. Houve aumento do sono *non-rapid eye movement* (NREM) estágio 1 (para 24% do tempo total de sono) e diminuição do sono *rapid eye movement* (REM – para 18% do tempo total de sono). O índice de apneias e hipopneias (IAH) foi de 21 eventos por hora de sono, indicando apneia do sono moderada na posição supina. Os eventos respiratórios consistiram principalmente em hipopneias, que foram mais frequentes durante o sono NREM. O evento mais longo durou 25 s. Houve ronco. Foram observadas apenas 6 apneias centrais sem respiração periódica (Tabela 1). O paciente não apresentou movimentos periódicos significativos das pernas durante o sono. A maioria dos despertares esteve relacionada com eventos respiratórios, com taxa de 3 por hora. A média de saturação de oxigênio foi de 86% com o paciente acordado e diminuiu para 74% durante os eventos.

O estudo polissonográfico realizado em Bucaramanga mostrou latência do sono ligeiramente prolongada (latência de 26 min) e diminuição da eficiência do sono (eficiência de 75%). Houve aumento do sono NREM estágio 1 (para 20% do tempo total de sono).

O sono REM correspondeu a 23% do tempo total de sono. O IAH foi de 2 eventos por hora de sono. Houve despertares em virtude de esforço respiratório e achatamento da curva respiratória, indicando limitação do fluxo aéreo (Tabela 1). Houve ronco. Não foram observados eventos centrais. O paciente teve 10 despertares por hora. O evento mais longo durou 18 s. Não houve movimentos periódicos das pernas durante o sono. A média de saturação de oxigênio foi de 94% com o paciente acordado e diminuiu para 86% durante o sono.

O estudo polissonográfico realizado em Santa Marta mostrou latência do sono = 11 min e eficiência do sono = 81%. Houve aumento do sono NREM estágio 1 (para 19% do tempo total de sono) e do sono REM (para 35% do tempo total de sono). Houve 6 apneias centrais sem respiração periódica (Tabela 1). O IAH foi de 7 eventos por hora de sono, indicando apneia do sono leve, predominantemente na posição supina. Os eventos respiratórios consistiram principalmente em apneias obstrutivas, predominantemente durante o sono NREM. Houve ronco. O evento mais longo durou 23 s. O paciente não apresentou movimentos periódicos significativos das pernas durante o sono. A média de saturação de oxigênio foi de 94% com o paciente acordado e diminuiu para 88% durante os eventos respiratórios. O paciente teve 4 despertares por hora.

DISCUSSÃO

Embora esperássemos uma relação linear entre apneia do sono e altitude, constatamos que a cidade na qual

Tabela 1. Resumo dos resultados.

Variável	Cidade (altitude)		
	Bogotá (2.640 m ANM)	Bucaramanga (959 m ANM)	Santa Marta (15 m ANM)
	Data		
	17/02/2014	14/10/2014	5/08/2014
Peso, kg	94	94	94
Eficiência do sono, %	82	75	81
Latência do sono, min	4	26	11
Latência do sono REM, min	64	53	94
Sono NREM estágio 1, %	24	20	19
Sono NREM estágio 2, %	46	46	40
Sono NREM estágio 3, %	12	11	6
Sono REM, %	18	23	35
Apneias centrais, n	6	0	6
Apneias obstrutivas, n	37	11	26
Apneias mistas, n	0	0	0
Hipopneias, n	69	3	6
IAH, eventos/h	21	2	7
IAH em posição supina, eventos/h	39	2	12
Índice de despertares, eventos/h	3	10	1
SpO ₂ , %	74-86	86-94	88-94
Frequência cardíaca, bpm	66-91	67-74	66-70

ANM: acima do nível do mar; REM: *rapid eye movement*; NREM: *non-rapid eye movement*; e IAH: índice de apneias e hipopneias.

o paciente apresentou o menor IAH situava-se a uma altitude intermediária (Bucaramanga, a 959 m ANM). Em Bogotá, a cidade de maior altitude (a 2.640 m ANM) e onde o paciente residia quando este texto foi redigido, a polissonografia (PSG) revelou apneia do sono moderada (IAH = 21 eventos/h). Isso pode ser explicado pelo processo de aclimação, pelo qual o número de apneias centrais pode diminuir e eventos obstrutivos podem ocorrer. Em Bucaramanga, o paciente apresentou aumento da resistência das vias aéreas superiores, ao passo que em Santa Marta, a cidade de menor altitude (a 15 m ANM), ele apresentou apneia leve do sono (IAH = 7 eventos/h). O maior IAH foi observado na cidade de maior altitude, um achado coerente com a literatura. No entanto, o efeito da descida de altitude no IAH no presente estudo contrasta com o relatado por Patz et al.,⁽⁷⁾ que estudaram 11 pacientes e observaram uma redução do IAH na descida. Os autores constataram que a redução do IAH foi predominantemente uma redução das apneias centrais e hipopneias, que diminuíram 70% e 49%, respectivamente.⁽⁷⁾ Em nosso paciente, a redução do IAH ocorreu em virtude de menos hipopneias e apneias obstrutivas, que diminuíram 85% e 71%, respectivamente. Essa redução das hipopneias na descida de altitude é coerente com os achados de Patz et al.⁽⁷⁾

Nossos resultados podem ser explicados por nossas condições climáticas particulares. Relatou-se que pacientes com distúrbio respiratório do sono apresentam aumento do IAH com o aumento da altitude, e sugeriu-se que alterações hipóxicas provocam esse fenômeno, mais do que reduções da PA.⁽⁶⁾ Em um estudo do sono realizado a 60 m ANM, constatou-se que o IAH foi alterado por alterações da PA relacionada com o tempo.⁽⁶⁾ Os autores daquele estudo concluíram que pequenas alterações da PA em virtude de sistemas meteorológicos podem desempenhar um papel importante na fisiopatologia e no diagnóstico da apneia obstrutiva do sono.⁽⁶⁾

Ao contrário de Patz et al.,⁽⁷⁾ não observamos relação significativa entre eventos de maior duração e altitudes menores. Em nosso paciente, a duração dos eventos foi semelhante nos estudos realizados a maior e menor altitude (25 s vs. 23 s), e foi menor (18 s) no estudo realizado a uma altitude intermediária. Esperávamos que, a uma altitude menor, demoraria mais para atingir a SaO₂-limite para desencadear o despertar, o que resultaria em uma apneia mais longa.⁽⁷⁾

No tocante à hipoxemia, observamos uma tendência linear inversa em relação à altitude; foram observados valores de 82%, 86% e 88% da maior para a menor altitude, semelhantes aos descritos na literatura. Em Bogotá, constatamos que a saturação de oxigênio permaneceu abaixo de 90% 80% do tempo, ao passo que nas outras duas cidades permaneceu abaixo de 90% apenas 0,4% do tempo. Esse achado é muito importante por causa da relação proposta entre o tempo de dessaturação e o surgimento de lesões neoplásicas em longo prazo⁽⁹⁾ e do surgimento de hipertensão pulmonar.⁽¹⁰⁾

Em todas as três cidades, nosso paciente passou mais tempo em estágios superficiais do sono (24% do tempo total de sono em Bogotá, 20% do tempo total de sono em Bucaramanga e 19% do tempo total de sono em Santa Marta), com tendência decrescente em relação à altitude. Não se usou ar condicionado em nenhuma das cidades, e nosso país não tem estações. O paciente viajou para Bucaramanga no mesmo dia em que a PSG foi realizada e para Santa Marta um dia antes da PSG.

Os estudos polissonográficos realizados em Santa Marta e Bogotá revelaram eventos centrais sem respiração periódica. Os tipos de eventos observados em nosso paciente (com predominância de apneias obstrutivas em Santa Marta e de hipopneias em Bogotá) são semelhantes aos descritos anteriormente.⁽¹¹⁾ Em um estudo de transtornos do sono em imigrantes com e sem mal crônico das montanhas, a hipopneia foi o evento mais comum.⁽¹¹⁾

Nosso paciente teve 4 despertares por hora de sono em Santa Marta, 3 em Bogotá e 10 em Bucaramanga. Relatou-se que um IAH aumentado não causa despertares mais frequentes a altitudes elevadas.⁽¹²⁾ Esse achado é semelhante aos do presente estudo. Embora nosso paciente tenha apresentado taxa de despertares normal em duas cidades, isso não exclui a possibilidade de que o funcionamento diurno possa ser afetado. Relatou-se que distúrbios respiratórios não acompanhados de despertares podem afetar a qualidade do sono e prejudicar os processos de reparação relacionados com o sono mais do que se acreditava anteriormente.⁽¹³⁾

Estudos nos quais se examinou a presença de apneia do sono a diferentes altitudes mostraram diminuição da saturação de oxigênio, aumento do IAH e diminuição do sono de ondas lentas a altitudes mais elevadas. Nosso achado de diminuição da saturação de oxigênio é coerente com a literatura.⁽¹⁴⁾

Do ponto de vista fisiológico, o aumento da sensibilidade ao CO₂ abaixo da eupneia leva a níveis de PaCO₂ abaixo do limiar de apneia e faz com que a respiração pare até que a PaCO₂ fique acima do limiar de apneia.⁽¹⁵⁾ Como a capnografia não estava disponível, não foi possível observar isso em nosso paciente.

Embora não se tenham encontrado diferenças estatisticamente significativas entre altitudes altas e baixas no que tange à duração de estágios específicos do sono, qualidade do sono, tempo total de sono e eficiência do sono, constatou-se que o número de despertares dobrou a uma altitude elevada.⁽¹⁶⁾ Não foram relatadas alterações da frequência de respiração periódica, à exceção de eventos centrais isolados e menor média de saturação de oxigênio a uma altitude elevada.⁽¹⁶⁾

É importante mencionar que o estudo polissonográfico que realizamos em Bucaramanga revelou a presença de síndrome de resistência das vias aéreas superiores em nosso paciente. Esse achado é digno de nota por causa do debate contínuo sobre essa doença e sua abordagem diagnóstica, suas implicações para a saúde

e as opções terapêuticas.⁽¹⁷⁻²⁰⁾ São necessários mais estudos comparativos, especialmente na Colômbia e em outros países com características geográficas, pressão barométrica e clima semelhantes, a fim de

compreender melhor as características dos transtornos do sono, melhorar os programas de detecção, corrigir distúrbios e fornecer mais opções de tratamento personalizado.

REFERÊNCIAS

- Swanson LM, Arnedt JT, Rosekind MR, Belency G, Balkin TJ, Drake C. Sleep disorders and work performance: findings from the 2008 National Sleep Foundation Sleep in America poll. *J Sleep Res.* 2011;20(3):487-94. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.2010.00890.x>
- Ruiz A, Sepúlveda MA, Martínez PH, Muñoz MC, Mendoza LO, Centanaro OP, et al. Prevalence of sleep complaints in Colombia at different altitudes. *Sleep Sci.* 2016;9(2):100-5. <https://doi.org/10.1016/j.slsi.2016.05.008>
- Ruiz A, Rondon Sepúlveda MA, Franco OH, Cepeda M, Hidalgo Martínez P, Amado Garzón SB, et al. The associations between sleep disorders and anthropometric measures in adults from three Colombian cities at different altitudes. *Maturitas.* 2016; 94:1-10. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2016.08.013>
- Peppard PE, Young T, Barnett JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol.* 2013;177(9):1006-14. <https://doi.org/10.1093/aje/kws342>
- Otero L, Hidalgo P, González R, Morillo CA. Association of Cardiovascular Disease and Sleep Apnea at Different Altitudes. *High Alt Med Biol.* 2016;17(4):336-341. <https://doi.org/10.1089/ham.2016.0027>
- Doherty MJ, Youn CE, Haltiner AM, Watson NF. Do weather-related ambient atmospheric-pressure changes influence sleep disordered breathing? *J Clin Sleep Med.* 2010;6(2):152-6.
- Patz D, Spoon M, Corbin R, Patz M, Dover L, Swihart B, et al. The effect of altitude descent on obstructive sleep apnea. *Chest.* 2006;130(6):1744-50. <https://doi.org/10.1378/chest.130.6.1744>
- American Academy of Sleep Medicine [homepage on the Internet]. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2013 [cited 2016 Feb 1]. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications, Version 2.0.2. Available from: <http://www.aasmnet.org/scoringmanual/>
- Campos-Rodríguez F, Martínez-García MA, Martínez M, Duran-Cantolla J, Peña Mde L, Masdeu MJ, et al. Association between obstructive sleep apnea and cancer incidence in a large multicenter Spanish cohort. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187(1):99-105. <https://doi.org/10.1164/rccm.201209-1671OC>
- Kent BD, Mitchell PD, McNicholas WT. Hypoxemia in patients with COPD: cause, effects, and disease progression. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2011;6:199-208.
- Guan W, Ga Q, Li R, Bai ZZ, Wuren T, Wang J, Yang YZ, et al. Sleep disturbances in long-term immigrants with chronic mountain sickness: a comparison with healthy immigrants at high altitude. *Respir Physiol Neurobiol.* 2015;206:4-10. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2014.11.007>
- Tseng CH, Lin FC, Chao HS, Tsai HC, Shiao GM, Chang SC. Impact of rapid ascent to high altitude on sleep. *Sleep Breath.* 2015;19(3):819-26. <https://doi.org/10.1007/s11325-014-1093-7>
- Stadelmann K, Latshang TD, Tarokh L, Lo Cascio CM, Tesler N, Stoewhas AC, et al. Sleep respiratory disturbances and arousals at moderate altitude have overlapping electroencephalogram spectral signatures *J Sleep Res.* 2014;23(2):463-8. <https://doi.org/10.1111/jsr.12131>
- Latshang TD, Lo Cascio CM, Stöwhas AC, Grimm M, Stadelmann K, Tesler N, et al. Are nocturnal breathing, sleep, and cognitive performance impaired at moderate altitude (1,630-2,590m)? *Sleep.* 2013;36(12):1969-76. <https://doi.org/10.5665/sleep.3242>
- Javaheri S, Dempsey JA. Central sleep apnea. *Compr Physiol.* 2013;3(1):141-63. <https://doi.org/10.1002/cphy.c110057>
- Zieliński J, Koziej M, Mańkowski M, Sarybaev AS, Tursalieva JS, Sabirov IS, et al. The quality of sleep and periodic breathing in healthy subjects at an altitude of 3,200 m. *High Alt Med Biol.* 2000;1(4):331-6. <https://doi.org/10.1089/15270290050502408>
- Krakow B, Krakow J, Ulibarri VA, McIver ND. Frequency and accuracy of "RERA" and "RDI" terms in the Journal of Clinical Sleep Medicine from 2006 through 2012. *J Clin Sleep Med.* 2014;10(2):121-4. <https://doi.org/10.5664/jcsm.3432>
- Selim B. CON: Upper airway resistance syndrome does not exist as a distinct disease. *J Dental Sleep Med.* 2016;3(1):25-7. <https://doi.org/10.15331/jdsm.5368>
- Asker M, Asker S, Kucuk U, Olgun HO. An overlooked cause of resistant hypertension: upper airway resistance syndrome - preliminary results. *Clinics (Sao Paulo).* 2014;69(11):731-4. [https://doi.org/10.6061/clinics/2014\(11\)04](https://doi.org/10.6061/clinics/2014(11)04)
- Palombini L, Lopes MC, Tufik S, Christian G, Bittencourt LR. Upper airway resistance syndrome: still not recognized and not treated. *Sleep Sci.* 2011;4(2):72-8.



Oxigenação por membrana extracorpórea em paciente acordado como ponte para o transplante pulmonar

Spencer Marcantonio Camargo^{1,a}, Stephan Adamour Soder^{1,b},
Fabiola Adelia Perin^{1,c}, Douglas Zaione Nascimento^{1,d}, Sadi Marcelo Schio^{1,e}

AO EDITOR:

O transplante pulmonar (TxP) é uma terapêutica estabelecida para o tratamento das doenças pulmonares avançadas. Embora o número de transplantes esteja aumentando em todo mundo,⁽¹⁾ durante a espera por um transplante pode haver agravamento da doença de base, especialmente nos pacientes com diagnóstico de doenças intersticiais, que eventualmente evoluem para insuficiência ventilatória com necessidade de suporte ventilatório. O suporte por ventilação mecânica invasiva (VMI) é a forma mais comum de manter esses pacientes vivos até o transplante, mas tem como inconveniente o risco aumentado de infecções e a falência muscular relacionada à sua imobilização e ao uso de drogas para a sedação. Nesse sentido, a utilização de algum suporte que mantenha o paciente fora da VMI aumenta as chances de sucesso do transplante futuro.

O uso de *extracorporeal membrane of oxygenation* (ECMO, oxigenação por membrana extracorpórea) como ponte para TxP é uma realidade em centros transplantadores na América do Norte e Europa, mas ainda é restrito no Brasil. A indicação de ECMO como suporte pulmonar é a deterioração da função respiratória, com hipoxemia ou hipercapnia severa, situação em que o circuito venovenoso é capaz de prover adequadamente as trocas e o equilíbrio ácido-base. Embora a instalação de ECMO ocorra na maioria das vezes em pacientes em VMI, o uso do dispositivo como suporte no paciente fora de ventilação e desperto é uma alternativa interessante e cada vez mais utilizada.⁽²⁾

Descrevemos o caso de um paciente masculino de 41 anos, com diagnóstico de lúpus eritematoso sistêmico e fibrose pulmonar secundária à doença do colágeno. Quando foi encaminhado para avaliação para TxP, o paciente fazia uso de oxigênio contínuo há seis meses. Os exames mostravam VEF₁ de 2,01 l (56% do previsto), CVF de 2,07 l (43% do previsto) e DLCO de 31%. Alguns meses após o ingresso em lista de espera, o paciente procurou a emergência, com piora de dispneia e hipoxemia. Foi manejado inicialmente com o aumento da oferta de oxigênio por máscara com reservatório e antibioticoterapia empírica. Os exames mostraram progressão da doença, estando o paciente restrito ao leito e com hipoxemia acentuada. O paciente foi colocado em ventilação mecânica não invasiva (VMNI) com alto fluxo de oxigênio (FiO₂ = 100%) e, frente à iminente indicação de suporte ventilatório, optou-se pela instalação de ECMO venovenoso, mantendo-se o paciente

acordado. A canulação foi feita nas veias jugular (cânula de retorno) e femoral (cânula de drenagem) à direita, com circuito recoberto de heparina (Maquet, Rastatt, Alemanha), e foi solicitada sua priorização na lista de espera para TxP junto à câmara técnica. A ECMO foi mantida com fluxo em torno de 4 l/min, FiO₂ de 100% e fluxo de gases no circuito de 4-5 l, com o paciente recebendo anticoagulação com heparina e controlado por tempo de coagulação ativada, com alvo entre 180-220 s. O paciente permaneceu acordado, alimentando-se por via oral e realizando fisioterapia, mantendo-se em VMNI intermitente inicialmente e, posteriormente, somente com cateter nasal (Figura 1). No quarto dia de internação houve a oferta de um órgão compatível de um doador de 37 anos, com PaO₂ de 240 mmHg.

Foi realizado um TxP bilateral, mantendo-se a ECMO no período transoperatório, sem reversão da anticoagulação. O paciente foi extubado no primeiro dia após o transplante e permaneceu em ECMO até o terceiro dia pós-operatório. O paciente recebeu alta da UTI no décimo dia pós-operatório e alta hospitalar no vigésimo segundo dia pós-operatório, sem uso de oxigênio e deambulando. A evolução das variáveis gasosas é mostrada na Tabela 1.



Figura 1. Paciente acordado em sistema de oxigenação por membrana extracorpórea.

1. Grupo de Transplante Pulmonar, Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.

a. <http://orcid.org/0000-0003-0626-9063>; b. <http://orcid.org/0000-0003-4771-6308>; c. <http://orcid.org/0000-0003-3481-2675>;

d. <http://orcid.org/0000-0001-7590-8513>; e. <http://orcid.org/0000-0001-7750-9225>

Tabela 1. Variáveis de gasometria arterial e tempo de coagulação ativada durante a evolução do paciente.

Variáveis	Pré-ECMO	Pós-ECMO	POI	TxP + ECMO	TxP (Pós-ECMO)
pH	7,41	7,41	7,48	7,47	7,42
PaCO ₂ , mmHg	60,5	42,9	41	30	44,8
PaO ₂ , mmHg	58,5	87,4	111	123	115
HCO ₃ , mmol/l	37,6	26,9	31	21,7	28,7
BE, mmol/l	10,3	2,5	0,5	-1,0	4,3
SaO ₂ , %	90	93	99	99	99
TCA		185	190	158	

ECMO: *extracorporeal membrane of oxygenation* (oxigenação por membrana extracorpórea); POI: pós-operatório imediato (com ECMO e ventilação mecânica); TxP: transplante pulmonar; HCO₃: bicarbonato; BE: *base excess* (excesso de bases); e TCA: tempo de coagulação ativada.

A conduta frente ao paciente em lista de espera para transplante que evolui com disfunção ventilatória é um desafio. A colocação do paciente em VMI possibilita a sobrevida, mas seus efeitos secundários limitam a chance do transplante e pioram os resultados dos pacientes transplantados nessa situação. A alternativa com o uso de ECMO e manutenção do paciente em ventilação espontânea até o transplante representa uma terapia moderna e eficiente, permitindo que o paciente permaneça em fisioterapia ativa e alimente-se normalmente enquanto aguarda um pulmão compatível.

A ECMO foi utilizada como ponte para o TxP pela primeira vez em 1975; porém, até meados dos anos 2000, os resultados não eram muito consistentes. As mudanças promovidas pela modernização da membrana e do circuito melhoraram muito a eficiência do sistema, promovendo melhor troca gasosa e reduzindo a necessidade de anticoagulação.

Toyoda et al.⁽³⁾ relataram a experiência da Universidade de Pittsburgh com uso de ECMO pré-transplante, comparando o grupo que usou ECMO como ponte para o transplante (24 pacientes) com o grupo que não necessitou utilizar ECMO antes do transplante (691 pacientes). O grupo ECMO teve um índice maior de disfunção primária do enxerto e um tempo de internação maior do que o grupo que não necessitou de ECMO; entretanto, a taxa de sobrevida em 1 e 2 anos foram equiparáveis nos grupos ECMO e não ECMO (74% vs. 83% no primeiro ano e 74% vs. 74% no segundo).

Fuehner et al.⁽⁴⁾ estudaram 60 pacientes transplantados entre 2006 e 2011 que necessitaram de ponte para TxP, sendo 26 e 34 submetidos a tratamento com ECMO e com VMI, respectivamente. A sobrevida em seis meses foi de 80% e 50% nos grupos ECMO e VMI, respectivamente, e os pacientes do grupo ECMO apresentaram menor tempo de hospitalização pós-operatória. Supõe-se que essas diferenças existam pela ocorrência de pneumonia e de lesão diafragmática induzida pela VMI. Essa constatação é sustentada por estudos que mostram que o repouso da musculatura do diafragma induzida pela VMI, mesmo por períodos breves, acarreta disfunção diafragmática por graus variados de atrofia muscular, prejudicando o desmame da VMI.⁽⁵⁾

No caso relatado, a manutenção do paciente em ECMO possibilitou fisioterapia ativa e alimentação oral enquanto aguardava-se o órgão. A ECMO permitiu a extubação precoce (no primeiro dia pós-operatório), com a retirada do circuito no terceiro dia pós-operatório, resultando em um tempo curto de permanência em UTI, com impacto no custo global do transplante. Quando este texto foi redigido, o paciente estava no terceiro ano de transplante, apresentando função pulmonar preservada.

Este foi o primeiro caso utilizando ECMO como ponte para TxP realizado por nossa equipe, e o excelente resultado corrobora resultados encontrados na literatura.

REFERÊNCIAS

- Yusen RD, Edwards LB, Dipchand AI, Goldfarb SB, Kucheryavaya AY, Lewvey BJ, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-third Adult Lung and Heart-Lung Transplant Report 2016; Focus Theme: Primary Diagnostic Indications for Transplant. *J Heart Lung Transplant*. 2016;35(10):1170-84. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2016.09.001>
- Schechter MA, Ganapathi AM, Englum BR, Speicher PJ, Daneshmand MA, Davis RD, et al. Spontaneously Breathing Extracorporeal Membrane Oxygenation Support Provides the Optimal Bridge to Lung Transplantation. *Transplantation*. 2016;100(12):2699-2704. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000001047>
- Toyoda Y, Bhamra JK, Shigemura N, Zaldonis D, Pilewski J, Crespo M, et al. Efficacy of extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013;145(4):1065-70; discussion 1070-1. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2012.12.067>
- Fuehner T, Kuehn C, Hadem J, Wiesner O, Gottlieb J, Tudorache I, et al. Extracorporeal membrane oxygenation in awake patients as bridge to lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185(7):763-8. <https://doi.org/10.1164/rccm.201109-1599OC>
- Jaber S, Jung B, Matecki S, Petrof BJ. Clinical review: ventilator-induced diaphragmatic dysfunction—human studies confirm animal model findings! *Crit Care*. 2011;15(2):206. <https://doi.org/10.1186/cc10023>



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

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

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

Apresentação e submissão dos manuscritos

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Exemplos:

Artigos regulares

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

Resumos

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

Capítulos de livros

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

Teses

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

Artigos publicados na internet

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

Homepages/endereços eletrônicos

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

Outras situações

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

Toda correspondência deve ser enviada para:

Prof. Dr. Rogério Souza

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

E-mail do Jornal Brasileiro de Pneumologia:

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

11^o CONGRESO ALAT

INSCRIÇÕES ABERTAS

Congresso da ALAT
ALAT Congress
ALAT Kongress
Congrès ALAT



www.alat2018.mx
#ALATCDMX2018

CIUDAD DE MÉXICO
27 al 30 de Junio 2018
Centro Banamex

México espera-nos!



www.alatorax.org

O ESTADO DE GOIÁS RECEBERÁ UMA ILUSTRE VISITA:

O principal congresso brasileiro de pneumologia e tisiologia.

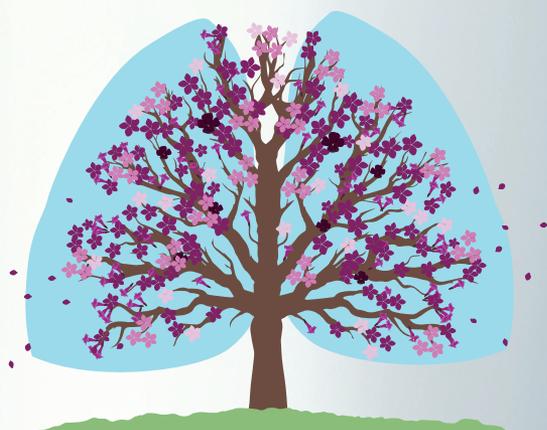
A SBPT convida você a agregar novos conhecimentos através de uma grade científica cuidadosamente elaborada, que vai abranger a maioria das doenças do sistema respiratório junto com um renomado time de congressistas estrangeiros e nacionais. Será uma oportunidade única para você levar mais conhecimento 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.