



Jornal Brasileiro de **Pneumologia**

www.jbp.org.br

Volume 44, Número 5
setembro | outubro
2018

Volume 44, Número 5
setembro | outubro
2018

DESTAQUE

**Microbioma
pulmonar**

Global TB Network

**Perfil de uso do
cigarro eletrônico**



Jornal Brasileiro de Pneumologia

Jornal Brasileiro de Pneumologia Novo Fator de Impacto



www.jornaldepneumologia.com.br





Jornal Brasileiro de **Pneumologia**

Publicação Bimestral J Bras Pneumol. v.44, número 5, p. 341-444 setembro/outubro 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 Clinicas, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires - Argentina

Carmen Silvia 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 Dolhnikoff - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP

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

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

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

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

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

Paul Noble - Duke University, Durham, NC - USA

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

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

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

Renato Sotto Mayor - Hospital Santa Maria, Lisboa - Portugal

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

Rik Gosselink - University Hospitals Leuven - Bélgica

Robert Skomro - University of Saskatoon, Saskatoon - Canadá

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

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

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/jbnpne



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: jbp@jbp.org.br | jbp@sbpt.org.br
 Tiragem: 4000 exemplares | **Tamanho:** 18 × 26,5 cm
Distribuição: Gratuita para sócios da SBPT e bibliotecas
 Impresso em papel livre de ácidos

APOIO:



Ministério da
Educação

Ministério da
Ciência, Tecnologia
e Inovação



Expediente



Jornal Brasileiro de Pneumologia

Publicação Bimestral J Bras Pneumol. v.44, número 5, p. 341-444 setembro/outubro 2018

EDITORIAL

341 - Epidemiologia da asma: é necessário ampliar nossos conceitos

Maria Alenita de Oliveira

343 - Conhecimento do nosso pneumococo

Fernando Luiz Cavalcanti Lundgren

345 - Cigarro eletrônico - repaginação e renovação da indústria do tabagismo

Ubiratan Paula Santos

347 - Global TB Network: trabalhando juntos para eliminar a tuberculose

Denise Rossato Silva, Adrian Rendon, Jan-Willem Alffenaar, Jeremiah Muhwa Chakaya, Giovanni Sotgiu, Susanna Esposito, Giovanni Battista Migliori

350 - A importância de fundamentos robustos em metodologia científica

Rogério Souza

EDUCAÇÃO CONTINUADA: IMAGEM

352 - Massa paravertebral

Edson Marchiori, Bruno Hochegger, Gláucia Zanetti

EDUCAÇÃO CONTINUADA: METODOLOGIA CIENTÍFICA

353 - Atender as premissas dos testes estatísticos: um passo importante e muitas vezes negligenciado na comunicação de resultados válidos

Cecília Maria Patino Juliana Carvalho Ferreira

ARTIGO ORIGINAL

354 - Mortalidade por asma no Brasil, 1980-2012: uma perspectiva regional

Thais de Sá Brito, Ronir Raggio Luiz, José Roberto Lapa e Silva, Hisbello da Silva Campos

361 - Cobertura vacinal pneumocócica teórica: análise de sorotipos isolados de pacientes internados em hospital terciário

Cynthia Rocha Dullius, Luciana Zani, José Miguel Chatkin

367 - Conhecimento e uso do cigarro eletrônico entre estudantes da Universidade Federal de Mato Grosso

Wemerson José Corrêa de Oliveira, Alexandre Figueiredo Zobiole, Claudia Bonadiman de Lima, Rebeca Melo Zurita, Pedro Eduardo Muniz Flores, Luís Guilherme Val Rodrigues, Raissa Carolina de Assis Pinheiro, Victor Francisco Figueiredo Rocha Soares e Silva

370 - Avaliação da capacidade funcional: equações de referência para o teste *Glittre Activities of Daily Living*

Cardine Martins dos Reis, Manuela Karloh, Fernanda Rodrigues Fonseca, Roberta Rodolfo Mazzali Biscaro, Giovana Zarpellon Mazo, Anamaria Fleig Mayer

378 - O azul de metileno atenua a inflamação em pulmões não isquêmicos após transplante pulmonar?

Marcus da Matta Abreu, Francine Maria de Almeida, Kelli Borges dos Santos, Emílio Augusto Campos Pereira de Assis, Rafael Kenji Fonseca Hamada, Fabio Biscegli Jatene, Paulo Manuel Pêgo-Fernandes, Rogerio Pazetti



Jornal Brasileiro de Pneumologia

Publicação Bimestral J Bras Pneumol. v.44, número 5, p. 341-444 setembro/outubro 2018

383 - Perfil dos pacientes com mutação no gene da alfa-1 antitripsina em um centro de referência no Brasil

Manuela Brisot Felisbino, Frederico Leon Arrabal Fernandes, Maria Cecília Nieves Maiorano de Nucci, Regina Maria de Carvalho Pinto, Emilio Pizzichini, Alberto Cukier

390 - Impacto da adesão à oxigenoterapia de longa duração em pacientes com DPOC e hipoxemia decorrente do esforço acompanhados durante um ano

Carolina Bonfanti Mesquita, Caroline Knaut, Laura Miranda de Oliveira Caram, Renata Ferrari, Silmeia Garcia Zanati Bazan, Irma Godoy, Suzana Erico Tanni

398 - Descumprimento da lei que proíbe a venda de cigarros para menores de idade no Brasil: uma verdade inconveniente

André Salem Szklo, Tânia Maria Cavalcante

ARTIGO ESPECIAL

405 - Recomendações para o manejo da pneumonia adquirida na comunidade 2018

Ricardo de Amorim Corrêa, Andre Nathan Costa, Fernando Lundgren, Lessandra Michelim, Mara Rúbia Figueiredo, Marcelo Holanda, Mauro Gomes, Paulo José Zimermann Teixeira, Ricardo Martins, Rodney Silva, Rodrigo Abensur Athanazio, Rosemeri Maurici da Silva, Mônica Corso Pereira

ARTIGO DE REVISÃO

424 - Microbioma pulmonar: desafios de um novo paradigma

André Nathan Costa, Felipe Marques da Costa, Sílvia Vidal Campos, Roberta Karla Salles, Rodrigo Abensur Athanazio

IMAGENS EM PNEUMOLOGIA

433 - Síndrome de Hamman

João Filipe Alves Mesquita Rosinhas, Sara Maria Castelo Branco Soares, Adelina Branca Madeira Pereira

CORRESPONDÊNCIA

434 - Aspectos clínicos do complexo Mycobacterium abscessus

Beuy Joob, Viroj Wiwanitkit

435 - Resposta dos autores

José Tadeu Colares Monteiro

CARTA AO EDITOR

436 - Cessação tabágica antes do início da quimioterapia no câncer de pulmão de células não pequenas metastático: influência sobre o prognóstico

Ana Rita Diegues Linhas, Margarida Carmo Pinho Dias, Ana Maria Paixão Barroso

439 - Omalizumabe como terapia adicional no tratamento da aspergilose broncopulmonar alérgica em asmáticos

Fernanda Sales da Cunha, Solange Oliveira Rodrigues Valle, José Elabras Filho, Sérgio Duarte Dortas Júnior, Alfeu Tavares França

442 - Transplante pulmonar com oxigenação extracorpórea por membrana como suporte intraoperatório

Mariana Schettini-Soares, Pedro Henrique Cunha Leite, Ludhmila Abrahão Hajjar, André Nathan Costa, Paulo Manuel Pêgo-Fernandes, Marcos Naoyuki Samano



Epidemiologia da asma: é necessário ampliar nossos conceitos

Maria Alenita de Oliveira^{1,2,a}

O conhecimento da epidemiologia das doenças é importante já que, através dos dados de morbidade e mortalidade, se permitem construir políticas públicas para a prevenção das doenças e promover investimento em áreas essenciais no intuito de melhorar os indicadores assistenciais.

Nos estudos epidemiológicos para avaliar a morbidade e a mortalidade por asma são analisados dois grandes bancos de dados disponíveis para a população, brilhantemente descritos num editorial publicado no JBP por Stelmach e Cruz.⁽¹⁾ Um desses bancos de dados, do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS), permite a correlação de dados demonstrando a tendência de mortalidade e morbidade nas diversas regiões do país de acordo com o município. Outro banco de dados utilizado é o do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), que permite a análise dos dados na perspectiva geográfica, de acordo com a região, inclusive classificando a população urbana e rural.

Os órgãos estatísticos costumam adotar basicamente dois critérios para a classificação de áreas urbanas e rurais: o critério político-administrativo, adotado até recentemente no Brasil, e o índice demográfico, adotado em outras partes do mundo, como Austrália e União Europeia.⁽²⁾

Na presente edição do JBP, o artigo de Brito et al.⁽³⁾ faz uma análise regional dos dados de mortalidade por asma no período de 1980-2012. Os dados regionais para a definição de áreas urbanas e rurais foram analisados considerando-se o tamanho populacional aliado a densidade demográfica e grau de urbanização, como proposto por Veiga et al.⁽⁴⁾ e adotado pelo IBGE em 2017, contrapondo-se ao método político-administrativo, adotado em artigos anteriores. Em relação à taxa de mortalidade, os autores observaram uma redução dessa durante o período analisado, de forma semelhante a estudos prévios, bem como um predomínio no sexo feminino.⁽⁴⁻⁶⁾

Em relação à análise por região urbana e rural, foi observada no estudo de Brito et al.⁽³⁾ uma tendência de queda da mortalidade por asma nos municípios grandes; porém, houve um aumento da mortalidade

nos municípios pequenos e médios. Em relação à região rural, foi observado um aumento da mortalidade por asma quando comparada à da região urbana, em desacordo com os dados encontrados no estudo de Ponte et al.,⁽⁷⁾ no qual a urbanização foi associada a maior morbidade e mortalidade da asma.

A influência das variações geográficas na morbidade da asma é importante para melhorar o nosso entendimento da doença a fim de desenvolvermos intervenções para reduzir o seu impacto. Fatores, tais como poluição interna e externa, exposição a alérgenos, nível socioeconômico e acesso a serviços de saúde, podem interferir na morbidade e mortalidade.^(8,9)

Um dos exemplos relatados no artigo de Brito et al.⁽³⁾ é o viés significativo quando classificamos um município como participante de região metropolitana, já que isso lhe confere um perfil populacional com maior acesso a serviços de saúde. Na antiga classificação, que não levava em conta a densidade demográfica, alguns municípios com população pequena mas próximos a grandes centros poderiam ser classificados como municípios de área rural.

Ter maior acesso a serviços de saúde é reconhecido como fator de redução da morbidade e mortalidade, e, nos últimos anos no Brasil, o Programa de Saúde da Família propiciou um maior acesso da população a esses, o que pode justificar os dados apresentados no estudo de Brito et al.⁽³⁾, já que temos maior acesso à saúde em regiões com maior densidade demográfica.⁽¹⁰⁾ Por outro lado, o aumento da mortalidade na região rural pode estar associado a fatores como nível socioeconômico, dificuldade de acesso aos medicamentos ou mesmo um maior número de casos de asma diagnosticados e, conseqüentemente, um maior número de mortes por asma identificadas pela ampliação da rede de atendimento.

Uma reflexão cuidadosa deve ser feita sobre a metodologia de estudos epidemiológicos e da necessidade de estudos que analisem os indicadores da asma diferenciando a região urbana da rural, bem como sobre seus mecanismos de influência, para que políticas sejam estimuladas para a redução da mortalidade por asma.

REFERÊNCIAS

1. Stelmach R, Cruz AA. The paradox of asthma: neglect, burden, and big data. *J Bras Pneumol.* 2017;43(3):159-160. <https://doi.org/10.1590/s1806-37562017000300002>
2. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Classificação e caracterização dos espaços rurais e urbanos do Brasil: uma primeira aproximação. Rio de Janeiro: IBGE; 2017. 84p.
3. Brito TS, Luiz RR, Lapa e Silva JR, Campos HS. Asthma mortality in Brazil, 1980-2012: a regional perspective. *J Bras Pneumol.* 2018;44(5):354-60.
4. Veiga JE. Cidades Imaginárias. Campinas (SP) : Autores Associados; 2002.
5. Graudenz GS, Carneiro DP, Vieira RP. Trends in asthma mortality in the 0- to 4-year and 5- to 34-year age groups in Brazil. *J Bras Pneumol.* 2017;43(1):24-31. <https://doi.org/10.1590/s1806-37562015000000253>
6. Cardoso TA, Roncada C, Silva ERD, Pinto LA, Jones MH, Stein RT, et al.

1. Centro Universitário de João Pessoa – UNIPÊ – João Pessoa (PB) Brasil.

2. Universidade Federal da Paraíba – UFPB – João Pessoa (PB) Brasil.

a. <http://orcid.org/0000-0002-1009-6988>

- The impact of asthma in Brazil: a longitudinal analysis of data from a Brazilian national database system. *J Bras Pneumol.* 2017;43(3):163-168. <https://doi.org/10.1590/s1806-37562016000000352>
7. Ponte EV, Cruz AA, Athanzio R, Carvalho-Pinto R, Fernandes FLA, Barreto ML, et al. Urbanization is associated with increased asthma morbidity and mortality in Brazil. *Clin Respir J.* 2018;12(2):410-417. <https://doi.org/10.1111/crj.12530>
 8. Jie Y, Isa ZM, Jie X, Ju ZL, Ismail NH. Urban vs. rural factors that affect adult asthma. *Rev Environ Contam Toxicol.* 2013;226:33-63. https://doi.org/10.1007/978-1-4614-6898-1_2
 9. Wright RJ, Subramanian SV. Advancing a multilevel framework for epidemiologic research on asthma disparities. *Chest.* 2007;132(5 Suppl):757S-769S. <https://doi.org/10.1378/chest.07-1904>
 10. Alfradique ME, Bonolo Pde F, Dourado I, Lima-Costa MF, Macinko J, Mendonça CS, et al. Ambulatory care sensitive hospitalizations: elaboration of Brazilian list as a tool for measuring health system performance (Project ICSAP-Brazil)[Article in Portuguese]. *Cad Saude Publica.* 2009;25(6):1337-49. <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2009000600016>



Conhecimento do nosso pneumococo

Fernando Luiz Cavalcanti Lundgren^{1,2,a}

O JBP publica neste número um estudo de Dullius et al.⁽¹⁾ envolvendo uma população de pacientes adultos com doença pneumocócica invasiva (DPI); estudos semelhantes podem ser encontrados sobre populações pediátricas ou imunodeprimidas, não sendo comuns, entretanto, em populações de adultos.

Entre as bactérias patogênicas o pneumococo é o agente mais conhecido da nossa especialidade.⁽²⁾ O *Streptococcus pneumoniae* causa doenças localizadas, como otite e sinusite, e doenças invasivas, tais como pneumonia, meningite e sepse. Mais de 90 sorotipos são conhecidos e apresentam diferenças em graus de agressividade e de resistência aos antibióticos.⁽³⁾

O conhecimento da DPI em regiões brasileiras entre adultos é ainda pouco estudado; conhecermos a presença de sorotipos pode nos ajudar no tratamento e na prevenção da doença em nossos pacientes.

As recomendações de tratamento da pneumonia sugerem que a pesquisa de agentes envolvidos deve ser realizada nos pacientes graves; não existe ainda a indicação de realização da sorotipagem do pneumococo rotineiramente.^(3,4)

No nosso país, as resistências a antimicrobianos do pneumococo têm se mostrado baixas para as penicilinas, grupo mais utilizado para o tratamento. A taxa de internação tem se reduzido nas faixas de menor idade, bem como a da mortalidade. Os pacientes com idade mais avançada têm apresentado maior frequência de internação e de mortalidade, sendo fatores como a imunossenescência e a presença de comorbidades consideradas as responsáveis por esse fato.^(5,6)

O estudo publicado por Dullius et al.⁽¹⁾ no presente número do JBP nos traz o conhecimento do pneumococo em uma região do Brasil (estado do Rio Grande do Sul) com a sorotipagem de isolados de pacientes com DPI. Uma série de culturas foi coletada por 11 anos com o resultado da sorotipagem do pneumococo, sendo correlacionadas com o quadro clínico registrado em prontuários médicos e as taxas de mortalidade encontradas. O ponto forte do estudo é nos trazer informações sobre as cepas presentes em adultos com DPI, informação geralmente não obtida em estudos de seguimento de pacientes em um hospital geral. Todas as amostras foram coletadas e cultivadas em um único hospital, e as amostras para testes de sensibilidade a antimicrobianos foram encaminhadas, através do programa de vigilância epidemiológica estadual, a uma unidade de referência nacional para sorotipagem do pneumococo.

A importância de conhecermos os tipos mais frequentes e quais sorotipos estão presentes nos pacientes com doença pneumocócica grave pode implicar em sugestões de mudanças para novas terapias e vacinas. Os casos de cultura positiva para pneumococos encontrados foram sorotipados e posteriormente comparados aos dados obtidos e existentes em prontuários clínicos, não específicos para a pesquisa, sendo em seguida tabulados.

O estudo poderia ter trazido um maior poder de informação se os dados sobre mortalidade e resistência bacteriana a penicilinas tivesse sido relacionada ao sorotipo. Os casos de DPI mais frequentes foram os de pneumonia, com presença de comorbidades em 85% dos casos e uma taxa de mortalidade de 33%. Esses valores são comparáveis aos encontrados em outros estudos sobre DPI em pacientes com alto fator de risco e refletem a dificuldade de tratarmos esses pacientes devido à presença de comorbidades, mesmo com a escolha correta do antimicrobiano.⁽⁷⁻⁹⁾ Algumas cepas de pneumococos são mais ligadas à resistência bacteriana e necessitam uma abordagem diferenciada.^(10,11)

O nosso conhecimento a respeito de cepas invasivas dos pneumococos advém da vigilância microbiológica de amostras nobres, como líquor, hemocultura e líquido pleural. Um projeto de vigilância das pneumonias e meningites bacterianas no Instituto Adolfo Lutz, na cidade de São Paulo,⁽¹²⁾ recebe amostras nobres dos laboratórios centrais de vigilância de todo o Brasil, emitindo relatórios do comportamento e da apresentação dos mais frequentes sorotipos, assim como de resistência bacteriana; a série de cepas confirmadas tem apresentado mudanças desde a introdução da vacina contra pneumococos no calendário nacional de vacinação da pediatria. Os dados desse projeto mostram que, no Brasil, temos, para amostras providas de doenças respiratórias, baixa resistência dos pneumococos aos betalactâmicos. Os dados do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde revelam um aumento nas taxas de internação por pneumonia e de mortalidade nos pacientes idosos.⁽²⁾

O uso de vacina antipneumocócica tem sido relacionado à redução do número de DPI. Dois tipos de vacinas antipneumocócicas são utilizados em adultos: a vacina pneumocócica polissacarídica (VPP) e a vacina conjugada pneumocócica (VPC); a VPP não produz modificações da orofaringe e não traz o efeito rebanho como visto nas vacinas conjugadas. A VPC existente para uso em adultos é a VPC13, ou seja, realiza a cobertura para 13 sorotipos de pneumococos mais esperados e de maior agressividade.

1. Coordenador de Residência em Pneumologia, Hospital Otávio de Freitas, Recife (PE) Brasil.

2. Presidente da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, Brasília (DF) Brasil.

a.  <http://orcid.org/0000-0003-2188-4282>

Relatos de cobertura para DPI com o uso da VPP em pessoas sem alteração da imunidade estão presentes em vários estudos⁽¹³⁻¹⁶⁾; no entanto, existe falha desta proteção nos casos de baixa imunidade ou de risco elevado para DPI. Nesses pacientes de risco, a VPC13 tem mostrado boa proteção e reduzido a incidência de DPI, como também o número de pneumonias por cepas vacinais e por cepas não cobertas pela vacina.⁽¹³⁻¹⁶⁾

A SBPT e a Sociedade Brasileira de Imunizações têm recomendado o esquema adotado internacionalmente, associando nos pacientes portadores de doenças pulmonares crônicas o uso da VPC13 seguido pela VPP23, avaliando a idade e outros fatores de risco agregados.⁽¹⁷⁻¹⁹⁾ Conhecer as modificações de sorotipos encontrados na população para realizar modificações das cepas vacinais na cobertura populacional ao pneumococo se torna necessária.⁽²⁰⁾

No estudo de Dullius et al.,⁽¹⁾ 35 sorotipos de pneumococos foram identificados; baseado na cobertura

vacinal preconizada, foi teorizado que seria obtida a proteção de 50,8% dos casos, visto que as cepas não cobertas pelas vacinas existentes corresponderam a 49% dos casos. O estudo de Dullius et al.⁽¹⁾ tem o mérito de nos indicar a importância de vacinarmos nossos pacientes, com potencial redução do número de casos de DPI e, conseqüentemente, da mortalidade.

Estudos em ambientes onde o paciente é tratado necessitam ser realizados para determinar a distribuição dos sorotipos e sua sensibilidade aos antimicrobianos, assim como enfatizar o uso prévio de vacinas antipneumocócicas.

Dullius et al.⁽¹⁾ mostraram que é possível trabalharmos em conjunto com outras instituições, permitindo o melhor tratamento e conhecimento dos nossos pacientes. Esperamos que os autores permaneçam com essa linha de pesquisa e possam nos dar mais respostas.

REFERÊNCIAS

- Dullius CR, Zani L, Chatkin JM. Theoretical pneumococcal vaccine coverage: analysis of serotypes isolated from inpatients at a tertiary care hospital. *J Bras Pneumol*. 2018;44(5):361-6 <https://doi.org/10.1590/s1806-37562017000000056>
- Correia RA, Lundgren FL, Pereira-Silva JL, Frare e Silva RL, Cardoso AP, Lemos AC, et al. Brazilian guidelines for community-acquired pneumonia in immunocompetent adults - 2009. *J Bras Pneumol*. 2009;34(6):574-601.
- Navarro-Torné A, Dias JG, Hruha F, Lopalco PL, Pastore-Celentano L, Amato Gauci AJ, et al. Risk factors for death from invasive pneumococcal disease, Europe, 2010. *Emerg Infect Dis*. 2015;21(3):417-25. <https://doi.org/10.3201/eid2103.140634>
- Lee JS, Giesler DL, Gellad WF, Fine MJ. Antibiotic Therapy for Adults Hospitalized With Community-Acquired Pneumonia: A Systematic Review. *JAMA*. 2016;315(6):593-602. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0115>
- Lim WS, Smith DL, Wise MP, Welham SA. British Thoracic Society community acquired pneumonia guideline and the NICE pneumonia guideline: how they fit together. *BMJ Open Respir Res*. 2015;2(1):e000091. <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2015-000091>
- Eljaaly K, Alshehri S, Aljabri A, Abraham I, Al Mohajer M, Kalil AC, et al. Clinical failure with and without empiric atypical bacteria coverage in hospitalized adults with community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2011;17(1):385. <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2495-5>
- Falcone M, Tiseo G, Russo A, Giordo L, Manzini E, Bertazzoni G, et al. Hospitalization for Pneumonia is Associated With Decreased 1-Year Survival in Patients With Type 2 Diabetes: Results From a Prospective Cohort Study. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(5):e2531. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000002531>
- Cillóniz C, Ewig S, Ferrer M, Polverino E, Gabarrús A, Puig de la Bellacasa J, et al. Community-acquired polymicrobial pneumonia in the intensive care unit: aetiology and prognosis. *Crit Care*. 2011;15(5):R209. <https://doi.org/10.1186/cc10444>
- Arnold FW, Wiemken TL, Peyrani P, Ramirez JA, Brock GN. Mortality differences among hospitalized patients with community-acquired pneumonia in three world regions: Results from the Community-Acquired Pneumonia Organization (CAPO) International Cohort Study. *Respir Med*. 2013;107(7):1101-11. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2013.04.003>
- Thomas JC, Kong Y, Sabharwal V, Pelton SI, Pettigrew MM. Streptococcus pneumoniae serotype 6C: An intra- and interclonal complex comparison. *J Bacteriol*. 2011;193(13):3409-10. <https://doi.org/10.1128/JB.05079-11>
- Pinto TC, Kegele FC, Dias CA, Barros RR, Peralta JM, Merquior VL, et al. Streptococcus pneumoniae Serotypes 9 and 14 Circulating in Brazil over a 23-Year Period Prior to Introduction of the 10-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine: Role of International Clones in the Evolution of Antimicrobial Resistance and Description of a Novel Genotype. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60(11):6664-6672. <https://doi.org/10.1128/AAC.00673-16>
- Secretaria do Estado da Saúde do Estado de São Paulo. Coordenadoria de Controle de Doenças. Instituto Adolfo Lutz. Informação da vigilância das pneumonias e meningites bacterianas: Sireva II. São Paulo: Instituto Adolfo Lutz; 2016. 43p.
- Yildirim I, Shea KM, Pelton SI. Pneumococcal Disease in the Era of Pneumococcal Conjugate Vaccine. *Infect Dis Clin North Am*. 2015;29(4):679-97. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2015.07.009>
- Lamb KE, Flasche S, Diggle M, Inverarity D, Greenhalgh D, Jefferies JM, et al. Trends in serotypes and sequence types among cases of invasive pneumococcal disease in Scotland, 1999-2010. *Vaccine*. 2014;32(34):4356-63. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.05.079>
- Ituriz R, Webber C. Prevention of adult pneumococcal pneumonia with the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine: CAPITA, the community-acquired pneumonia immunization trial in adults. *Hum Vaccin Immunother*. 2015;11(7):1825-7. <https://doi.org/10.1080/21645515.2015.1043502>
- Mangen MJ, Rozenbaum MH, Huijts SM, Van Werkhoven CH, Postma DF, Atwood M, et al. Cost-effectiveness of adult pneumococcal conjugate vaccination in the Netherlands. *Eur Respir J*. 2015;46(5):1407-16. <https://doi.org/10.1183/13993003.00325-2015>
- Lundgren F, Maranhão B, Martins R, Chatkin JM, Rabahi MF, Corrêa RA, et al. Vaccination in the prevention of infectious respiratory diseases in adults. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2014;60(1):4-15. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.60.02.004>
- Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Sociedade Brasileira de Imunizações [homepage on the Internet]. Brasília: SBPT [cited 2018 Aug 1]. Pneumologia. Guia de Imunização SBIm/SBPT 2018/19. [Adobe Acrobat document, 34p.]. Available from: <https://sbpt.org.br/portal/wp-content/uploads/2018/09/guia-pneumologia-sbim-2018-2019.pdf>
- Kim DK, Riley LE, Harriman KH, Hunter P, Bridges CB; Advisory Committee on Immunization Practices. Recommended Immunization Schedule for Adults Aged 19 Years or Older, United States, 2017. *Ann Intern Med*. 2017;166(3):209-219. <https://doi.org/10.7326/M16-2936>
- Moffitt K, Malley R. Rationale and prospects for novel pneumococcal vaccines. *Hum Vaccin Immunother*. 2016;12(2):383-92. <https://doi.org/10.1080/21645515.2015.1087625>



Cigarro eletrônico – repaginação e renovação da indústria do tabagismo

Ubiratan Paula Santos^{1,a}

O tabagismo, como epidemia, teve início no final do século XIX, impulsionado pela invenção da máquina de fabricar cigarros; no século XX, ele foi impulsionado pela indústria da propaganda, o cinema, as grandes guerras e a ampliação da circulação de mercadorias e de pessoas. Detectados seus grandes males de maneira consistente a partir de 1950,⁽¹⁾ desde a última década do século passado, uma global e eficiente política⁽²⁾ para sua redução ganhou impulso e, com ela, a redução do impacto na saúde das pessoas. No Brasil, a implementação de políticas, como a proibição de propaganda, o alerta em maços de cigarro, a ampliação das informações sobre os malefícios de seu consumo, a proibição de fumar em ambientes fechados, o aumento do preço dos produtos do tabaco e o aumento de serviços de apoio à cessação, contribuíram para uma redução significativa nas prevalências de fumantes⁽³⁾ nos sexos masculino e feminino, respectivamente, que caíram de 43,3% e 27,0% em 1989⁽⁴⁾ para 12,6% e 8,2% em 2015.⁽⁵⁾ Entretanto, globalmente e entre nós, o tabagismo ainda é o segundo fator de risco de óbitos, sendo estimados 7,13 milhões em 2016.⁽⁶⁾ Além disso, aproximadamente 1,1 bilhão de pessoas com 15 anos ou mais ainda fumam.⁽⁷⁾

Com o cerco se fechando contra o uso do tabaco, com os esforços mais recentes para a proibição de uso de aditivos flavorizantes e com a imposição do maço de cigarros genérico, a indústria reage apresentando novas estratégias. Busca se apresentar como interessada em proteger a saúde das pessoas, passa a reconhecer os malefícios do tabagismo e a oferecer alternativas, passando a produzir produtos como o cigarro eletrônico (aquecimento perto de 100°C) e o cigarro aquecido (aquecimento perto de 300°C), ambos os dispositivos/cigarros eletrônicos de oferta de nicotina na forma aquecida.

Tema do momento, controvérsia entre pesquisadores e sociedades médicas sobre seu emprego para a redução de danos ou como mais uma opção de tratamento para a cessação de tabagismo,⁽⁸⁻¹¹⁾ a nova estratégia da indústria do tabaco, que investe no cigarro eletrônico e no cigarro aquecido como forma de oferecer nicotina aos fumantes atuais e estimular à iniciação tabágica, vem sendo objeto de estudos em todo o mundo. Dispositivos com desenhos atraentes e uso de aditivos com sabores buscam atrair, sobretudo os jovens, como esforço de manter a dependência à nicotina, estimulando a dualidade no consumo — tabaco queimado e dispositivos eletrônicos — e assim manter seu lucrativo mercado.

Crescentes estudos trazem evidências da elevação do uso de cigarros eletrônicos pelos jovens e que os mesmos

têm maior risco de se tornarem consumidores regulares de produtos do tabaco, com reduzida percepção dos riscos, e tornarem-se dependentes da nicotina.⁽¹²⁾ Essas razões, associadas aos riscos do cigarro eletrônico que, além da nicotina, que causa dependência e não é isenta de riscos cardiovasculares, contém diversos produtos químicos tóxicos⁽¹³⁾ e oferta uma quantidade de partículas inaladas que supera em muito as recomendações limite para a exposição ambiental a material particulado,⁽¹⁴⁾ levaram a sociedades médicas respiratórias internacionais⁽¹²⁾ a recomendar que o dispositivo seja considerado e regulado como um produto do tabaco, tenha sua venda proibida para jovens, tenha seu uso proibido em ambientes internos, ou seja, seja considerado seu impacto ambiental negativo, estimulando mais estudos sobre seus efeitos.

O estudo publicado por Oliveira e al.⁽¹⁵⁾ no presente número do JBP a respeito do conhecimento sobre o cigarro eletrônico e sua experimentação/uso em estudantes universitários revelou que 37% dos mesmos tinham conhecimento sobre o produto, 2,7% o haviam experimentado, e 0,6% fazia uso regular do mesmo. As prevalências estiveram associadas à menor idade, a um maior nível de escolaridade dos pais e à presença de fumantes na família.⁽¹⁵⁾ Apesar de a prevalência de uso regular ser inferior à observada em outros países^(16,17) e em um estudo que avaliou uma amostra de indivíduos acima de 18 anos nas cidades do Rio de Janeiro, São Paulo e Porto Alegre,⁽¹⁸⁾ o estudo de Oliveira e al.⁽¹⁵⁾ chama a atenção pela elevada taxa de conhecimento do produto.

Um estudo recém-publicado realizado no Canadá envolvendo mais de 28 mil indivíduos de ambos os sexos (15-54 anos) reforça a necessidade de atenção sobre o tema.⁽¹⁹⁾ O estudo revelou que 7,7%, 6,0% e 4,9% dos participantes, respectivamente, faziam uso de cigarro convencional, de cigarro eletrônico + cigarro convencional e apenas de cigarro eletrônico e que os usuários que combinavam o uso de cigarros regulares com o eletrônico apresentavam uma exposição à fumaça ambiental do tabaco (FAT) mais alta do que os fumantes de tabaco e que, embora os usuários exclusivos de cigarros eletrônicos estivessem menos expostos à FAT do que os fumantes de tabaco, ainda assim esses apresentavam uma exposição à FAT mais alta do que aqueles que nunca fumaram, evidenciando o perfil de comportamento do usuário do cigarro eletrônico.

No Brasil a implantação de políticas para a redução do tabagismo referidas acima é responsável pela queda acentuada na prevalência de fumantes, sendo um fator que deve desestimular a adoção da liberação do uso de

1. Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil
a.  <http://orcid.org/0000-0003-4919-884X>

mais um produto da indústria do tabaco, seja como estratégia para a redução de danos, seja para a cessação tabágica. Ainda temos medidas a ser implementadas, como a eliminação do uso de flavorizantes nos cigarros, a contenção do contrabando, a eliminação da venda de cigarros avulsos em bancas de jornal e em outros pontos de venda e a ampliação dos serviços de apoio à cessação, enquanto aguardamos informações de pesquisas adicionais sobre o impacto do uso crônico dos novos dispositivos.

Que razão deve ter um médico para prescrever um produto da indústria do tabaco que, mesmo tendo conhecimentos sobre o desastroso impacto para a saúde, sempre tardou em reconhecer esse impacto e a dependência causada pela nicotina e que persiste na recusa a reparar vítimas, como demonstram à exaustão os documentos produzidos pela própria indústria tabaqueira e liberados para conhecimento público nas últimas décadas?⁽²⁰⁾ Pelos conhecimentos atuais, nenhuma.

REFERÊNCIAS

1. DOLL R, HILL AB. Smoking and carcinoma of the lung; preliminary report. *Br Med J*. 1950;2(4682):739-48. <https://doi.org/10.1136/bmj.2.4682.739>
2. World Health Organization. WHO Framework Convention on Tobacco Control Geneva: World Health Organization; 2005.
3. 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>
4. 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>
5. GBD 2015 Tobacco Collaborators. Smoking prevalence and attributable disease burden in 195 countries and territories, 1990-2015: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2017;389(10082):1885-1906. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30819-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30819-X)
6. GBD 2016 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017;390(10100):1345-422. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32366-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32366-8)
7. Drope J, Schluger NW, editors. *The Tobacco Atlas*. 6th edition. Atlanta (GA): American Cancer Society, Vital Strategies; 2018.
8. Dautzenberg B, Adler M, Garelik D, Loubrieu JF, Mathern G, Peiffer G, et al. Practical guidelines on e-cigarettes for practitioners and others health professionals. A French 2016 expert's statement. *Rev Mal Respir*. 2017;34(2):155-164. <https://doi.org/10.1016/j.rmr.2017.01.001>
9. Yeh JS, Bullen C, Glantz SA. CLINICAL DECISIONS. E-Cigarettes and Smoking Cessation. *N Engl J Med*. 2016;374(22):2172-4. <https://doi.org/10.1056/NEJMcld1602420>
10. Aveyard P, Arnott D, Johnson KC. Should we recommend e-cigarettes to help smokers quit? *BMJ*. 2018;361:k1759. <https://doi.org/10.1136/bmj.k1759>
11. Schraufnagel DE, Blasi F, Drummond MB, Lam DC, Latif E, Rosen MJ, et al. Electronic cigarettes. A position statement of the forum of international respiratory societies. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;190(6):611-8. <https://doi.org/10.1164/rccm.201407-1198PP>
12. Ferkol TW, Farber HJ, La Grutta S, Leone FT, Marshall HM, Neptune E, et al. Electronic cigarette use in youths: a position statement of the Forum of International Respiratory Societies. *Eur Respir J*. 2018;51(5). pii: 1800278. <https://doi.org/10.1183/13993003.00278-2018>
13. Benowitz NL, Fraiman JB. Cardiovascular effects of electronic cigarettes. *Nat Rev Cardiol*. 2017;14(8):447-456. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2017.36>
14. Zervas E, Litsiou E, Konstantopoulos K, Pouloupoulos S, Katsaounou P. Physical characterization of the aerosol of an electronic cigarette: impact of refill liquids. *Inhal Toxicol*. 2018; Sep 26:1-6. [Epub ahead of print] <https://doi.org/10.1080/08958378.2018.1500662>
15. Oliveira WJC, Zobiolo AF, Lima CB, Zurita RM, Flores PEM, Rodrigues LGV, et al. Electronic cigarette awareness and use among students at the Federal University of Mato Grosso, Brazil. *J Bras Pneumol*. 2018;44(5):367-9. <https://doi.org/10.1590/S1806-37562017000000229>
16. Gravely S, Fong GT, Cummings KM, Yan M, Quah AC, Borland R, et al. Awareness, trial, and current use of electronic cigarettes in 10 countries: findings from the ITC Project. *Int J Environ Res Public Health*. 2014;11(11):11691-704. <https://doi.org/10.3390/ijerph111111691>
17. Knorst MM, Benedetto IG, Hoffmeister MC, Gazzana MB. The electronic cigarette: the new cigarette of the 21st century? *J Bras Pneumol*. 2014;40(5):564-72. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132014000500013>
18. Cavalcante TM, Szklo AS, Perez CA, Thrasher JF, Szklo M, Ouime J, et al. Electronic cigarette awareness, use, and perception of harmfulness in Brazil: findings from a country that has strict regulatory requirements. *Cad Saude Publica*. 2017;33(Suppl 3):e00074416. <https://doi.org/10.1590/0102-311X00074416>
19. Nguyen HV, Sheikh A. Environmental tobacco smoke exposure among electronic cigarette users. *Addict Behav*. 2018;89:92-97. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2018.09.026>
20. Cummings KM, Brown A, O'Connor R. The cigarette controversy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2007;16(6):1070-6. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-06-0912>



Global TB Network: trabalhando juntos para eliminar a tuberculose

Denise Rossato Silva^{1,a}, Adrian Rendon^{2,b}, Jan-Willem Alffenaar^{3,c},
Jeremiah Muhwa Chakaya^{4,5,d}, Giovanni Sotgiu^{6,e}, Susanna Esposito^{7,f},
Giovanni Battista Migliori^{8,g}

Apesar dos esforços globais da Organização Mundial da Saúde (OMS) e de parceiros para reduzir a incidência da tuberculose (cerca de 2% ao ano) e sua mortalidade (cerca de 3% ao ano), a doença ainda mata em todo o mundo e tem grande importância para a saúde pública, com uma estimativa de 10,4 milhões de casos em 2016.⁽¹⁾

A *End TB Strategy* e suas metas (nenhuma morte, caso ou sequelas relacionada à tuberculose) enfatizam a possibilidade de eliminar a tuberculose como uma prioridade de saúde pública em países com uma baixa incidência da doença.⁽²⁻⁴⁾ O Segundo Pilar da *End TB Strategy* ressalta a importância da colaboração em diferentes níveis. Essa colaboração internacional representa a última das oito principais áreas para a eliminação da tuberculose.⁽⁴⁾

Traduzindo em linguagem mais simples, a colaboração internacional compreende todas as interações envolvendo médicos, pessoal de laboratório, agentes de saúde pública, programas nacionais de tuberculose, outros programas (programas contra HIV/AIDS e programas contra diabetes em alguns países), Ministérios da Saúde (bem como Ministérios da Justiça para julgamentos/prisões, Ministérios do Interior para as questões relacionadas à imigração, Ministérios de Transporte, etc.), setor privado, setor farmacêutico, sociedade civil, representantes de comunidades afetadas e organizações internacionais, entre outros.^(4,5)

Atualmente, há várias *TB Networks*: a *Stop TB Partnership*⁽⁶⁾ tem uma longa tradição no suporte a *advocacy*. Além disso, um dos melhores exemplos é a *TB Network* brasileira, que mostra que esforços consistentes em pesquisa, mesmo em um país grande como o Brasil, podem ajudar a solucionar prioridades nacionais específicas e a incluir programas contra tuberculose e autoridades no plano.⁽⁷⁻¹¹⁾ Contudo, até o momento, nenhuma rede global contra a tuberculose é funcional o suficiente para reunir todos os atores mencionados acima na luta contra a doença.

Em resposta a essa necessidade, a *Global TB Network** (GTN) será lançada na segunda Conferência da *World Association for Infectious Diseases and Immunological Disorders* (WAidid)⁽¹²⁾ que acontecerá na cidade de Milão,

Itália, de 18 a 20 de outubro de 2018, envolvendo um grupo internacional de especialistas e abrangendo uma ampla gama de perspectivas.

A meta da GTN é eliminar a tuberculose através de um esforço global, proativo, construído sobre bases já existentes nas áreas de pesquisa, *advocacy* e treinamento. Seus principais objetivos são fomentar e conduzir pesquisas sobre as principais necessidades terapêuticas e diagnósticas visando à eliminação da tuberculose, alavancando abordagens multidisciplinares, multisetoriais e intervenções básicas (ou seja, treinamento e *advocacy*) no âmbito da *WHO End TB Strategy*. Os planos iniciais propõem focar na infecção latente por tuberculose, diagnóstico rápido de tuberculose multirresistente e altamente resistente a medicamentos e em outras áreas negligenciadas (tuberculose pediátrica, tuberculose extrapulmonar, reabilitação de sequelas da tuberculose, controle da infecção, etc.)

A GTN representa a evolução estruturada de redes globais de tuberculose pré-existentes, incluindo os grupos internacionais de estudo da linezolidina, carbapenem e bedaquilina e o *International Severe Cases and Rehabilitation Study Group*, que publicou mais de 40 artigos nos últimos cinco anos em periódicos importantes, revisados por pares, bem como várias séries sobre tuberculose em diferentes revistas em colaboração com sociedades científicas, como a *European Respiratory Society*, a Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia e a *Asociación Latinoamericana del Tórax*.⁽¹³⁻¹⁸⁾

Esta nova rede global visa colaborar com organizações, associações, instituições e parceiros já existentes comprometidos em lutar contra a tuberculose, complementando e impulsionando (e não duplicando) essas iniciativas.

A GTN é filiada à WAidid,⁽¹²⁾ fundada em julho de 2014 com o objetivo de avançar na pesquisa científica na área de doenças infecciosas e imunologia e disseminar informações sobre as patologias relacionadas. A WAidid é a resposta à falta de uma rede que ligasse associações e sociedades científicas com foco em infecções, vacinas e imunologia. A WAidid, cuja adesão é gratuita, representa a ponte para uma abordagem, multidisciplinar e global,

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

2. Centro de Investigación, Prevención y Tratamiento de Infecciones Respiratorias, Hospital Universitario, Universidad de Monterrey, Monterrey, México.

3. Department of Clinical Pharmacy and Pharmacology, University Medical Center Groningen, University of Groningen, Groningen, the Netherlands.

4. Union Headquarters, International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, Paris, France.

5. Department of Medicine, Therapeutics, Dermatology and Psychiatry, Kenyatta University, Nairobi, Kenya.

6. Sezione di Epidemiologia Clínica e Statistica Medica, Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Sperimentali, University degli Studi di Sassari, Sassari, Italia.

7. Sezione di Pediatria generale e specialistica, Dipartimento di Scienze Chirurgiche e Biomediche, Università degli Studi di Perugia, Perugia, Italia.

8. Istituti Clinici Scientifici Maugeri, Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico – IRCCS – Trastate, Italia.

a. <http://orcid.org/0000-0003-0230-2734>; b. <http://orcid.org/0000-0001-8973-4024>; c. <http://orcid.org/0000-0001-6703-0288>;

d. <http://orcid.org/0000-0002-3229-2429>; e. <http://orcid.org/0000-0002-1600-44740>; f. <http://orcid.org/0000-0003-4103-2837>;

g. <http://orcid.org/0000-0002-2597-574X>

de infecções (incluindo a tuberculose) que afetam todas as faixas etárias.

A GTN é composta por três pilares:

O **Primeiro Pilar** inclui os Comitês Técnicos abrangendo as principais áreas relevantes para o manejo da tuberculose e da micobacteriose não tuberculosa (Prevenção da Tuberculose/Infecção Latente por Tuberculose; Diagnóstico de Tuberculose; Tratamento da Tuberculose; Farmacologia da Tuberculose; Tuberculose Pediátrica; Imigrantes/Populações Vulneráveis; Micobacterioses Não Tuberculosas; Controle da Infecção por Tuberculose; Avaliação, Estratégias e Saúde Global; Apoio Clínico a Pacientes (*Tuberculosis Consilium* ou Projeto Tuberculose); Ensaio Clínico, Tuberculose e Cirurgia; Ciência Básica; e Epidemiologia, Estatística e Metodologia.

O **Segundo Pilar** inclui os representantes de cada associação/organização ativa no controle da tuberculose interessados em participar da GTN.

O **Terceiro Pilar** inclui os setores privado e farmacêutico.

Vários projetos globais já foram iniciados, incluindo um serviço clínico on-line destinado a apoiar o manejo correto de casos de tuberculose difíceis de tratar e de indivíduos com infecção latente por tuberculose, bem como a introdução racional de novos medicamentos; um projeto de monitoramento dos eventos adversos de novos medicamentos antituberculose; um estudo sobre tuberculose e cirurgia; e um estudo sobre sequelas da tuberculose e reabilitação.

Esperamos que esta iniciativa contribua para o alcance dos ambiciosos objetivos da *End TB Strategy*.

***Comitê Diretor provisório da Global TB Network:**

Presidente: Giovanni Battista Migliori

Secretário Geral: Denise Rossato Silva

Outros membros: Jan-Willem Alffenaar, Jeremiah Muhwa Chakaya, Adrian Rendon, Daniela M. Cirillo, James Chalmers, Sergey Borisov, Erlina Buran, Isabel Saraiva, Masae Kawamura (Observador)

Secretariado da Global TB Network

Secretários em Tradate (Itália): Rosella Centis, Lia D'Ambrosio, Dina Visca, Antonio Spanevello

Secretários em Milão (Itália): Elisabetta Di Felice

Presidentes dos Comitês da Global TB Networks

Comitê de Farmacologia da TB: Jan-Willem Alffenaar

Comitê de Epidemiologia, Estatística e Metodologia: Giovanni Sotgiu

Comitê de Prevenção de TB/ILTB: Delia Goletti

Comitê de Diagnóstico de TB: Daniela Maria Cirillo

Comitê de Tratamento de TB: Marcela Muñoz Torrico

Comitê de TB pediátrica: Ben Marais

Comitê de Imigrantes/Populações Vulneráveis: Claudia Dobler

Comitê NTM: James Chalmers

Comitê de Controle de Infecção por TB: Edward Nardell
Avaliação de Impacto, Estratégias e Comitê Global de Saúde: Alberto Garcia Basteiro

Apoio Clínico aos Pacientes (*TB Consilium*): Marina Tadolini

Comitê de Ensaio Clínico: Emanuele Pontali

Comitê de TB e Cirurgia: Alessandro Mariani

Comitê de Ciências Básicas: Tom H. M. Ottenhoff

World Association for Infectious Diseases and Immunological Disorders (WAidid): Presidente:

Susanna Esposito

REFERÊNCIAS

- World Health Organization. Global tuberculosis report 2017. Geneva: World Health Organization; 2017.
- Lönnroth K, Migliori GB, Abubakar I, D'Ambrosio L, de Vries G, Diel R, et al. Towards tuberculosis elimination: an action framework for low-incidence countries. *Eur Respir J*. 2015;45(4):928-52. <https://doi.org/10.1183/09031936.00214014>
- D'Ambrosio L, Dara M, Tadolini M, Centis R, Sotgiu G, van der Werf MJ, et al. Tuberculosis elimination: theory and practice in Europe. *Eur Respir J*. 2014;43(5):1410-20. <https://doi.org/10.1183/09031936.00198813>
- Duarte R, Silva DR, Rendon A, Alves TG, Rabahi MF, Centis R, et al. Eliminating tuberculosis in Latin America: making it the point. *J Bras Pneumol*. 2018;44(2):73-76. <https://doi.org/10.1590/s1806-37562017000000449>
- Silva DR, Mu-oz-Torrico M, Duarte R, Galvão T, Bonini EH, Arbex FF, et al. Risk factors for tuberculosis: diabetes, smoking, alcohol use, and the use of other drugs. *J Bras Pneumol*. 2018;44(2):145-152. <https://doi.org/10.1590/s1806-37562017000000443>
- Stop TB Partnership [homepage on the Internet]. Geneva: Stop TB Partnership; c2018 [updated 2018 Aug 31; cited 2018 Aug 31]. Available from: <http://www.stoptb.org/>
- Kritski A, Dalcolmo MP, Mello FCQ, Carvalho ACC, Silva DR, Oliveira MM, et al. The role of the Brazilian Tuberculosis Research Network in national and international efforts to eliminate tuberculosis. *J Bras Pneumol*. 2018;44(2):77-81. <https://doi.org/10.1590/s1806-37562017000000435>
- Navarro PD, Almeida IN, Kritski AL, Ceccato MD, Maciel MM, Carvalho WD, et al. Prevalence of latent Mycobacterium tuberculosis infection in prisoners. *J Bras Pneumol*. 2016;42(5):348-355. <https://doi.org/10.1590/S1806-37562016000000001>
- Moreira Ada S, Huf G, Vieira MA, Fonseca L, Ricks M, Kritski AL. Performance comparison between the mycobacteria growth indicator tube system and Löwenstein-Jensen medium in the routine detection of Mycobacterium tuberculosis at public health care facilities in Rio de Janeiro, Brazil: preliminary results of a pragmatic clinical trial. *J Bras Pneumol*. 2013;39(3):365-7. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132013000300014>
- Ramalho DMP, Miranda PFC, Andrade MK, Brígido T, Dalcolmo MP, Mesquita E, et al. Outcomes from patients with presumed drug resistant tuberculosis in five reference centers in Brazil. *BMC Infect Dis*. 2017;17(1):571. <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2669-1>
- de Almeida IN, de Assis Figueredo LJ, Soares VM, Vater MC, Alves S, da Silva Carvalho W, et al. Evaluation of the Mean Cost and Activity Based Cost in the Diagnosis of Pulmonary Tuberculosis in the Laboratory Routine of a High-Complexity Hospital in Brazil. *Front Microbiol*. 2017;8:249. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.00249>
- World Association for Infectious Diseases and Immunological Disorders (WAidid) [homepage on the Internet]. Milan: WAidid; c2014 [updated 2018 Aug 31; cited 2018 Aug 31]. Available from: <http://www.waidid.org/>
- Borisov SE, Dheda K, Enwerem M, Romero Leyet R, D'Ambrosio L, Centis R, et al. Effectiveness and safety of bedaquiline-

- containing regimens in the treatment of MDR- and XDR-TB: a multicentre study. *Eur Respir J.* 2017;49(6). pii: 1700387. <https://doi.org/10.1183/13993003.00387-2017>
14. Tiberi S, Sotgiu G, D'Ambrosio L, Centis R, Abdo Arbex M, Alarcon Arrascue E, et al. Comparison of effectiveness and safety of imipenem/clavulanate- versus meropenem/clavulanate-containing regimens in the treatment of MDR- and XDR-TB. *Eur Respir J.* 2016;47(6):1758-66. <https://doi.org/10.1183/13993003.00214-2016>
 15. Tiberi S, Payen MC, Sotgiu G, D'Ambrosio L, Alarcon Guizado V, Alffenaar JW, et al. Effectiveness and safety of meropenem/clavulanate-containing regimens in the treatment of MDR- and XDR-TB. *Eur Respir J.* 2016;47(4):1235-43. <https://doi.org/10.1183/13993003.02146-2015>
 16. Tiberi S, Sotgiu G, D'Ambrosio L, Centis R, Arbex MA, Alarcon Arrascue E, Alffenaar JW, et al. Effectiveness and Safety of Imipenem-Clavulanate Added to an Optimized Background Regimen (OBR) Versus OBR Control Regimens in the Treatment of Multidrug-Resistant and Extensively Drug-Resistant Tuberculosis. *Clin Infect Dis.* 2016;62(9):1188-90. <https://doi.org/10.1093/cid/civ088>
 17. Borisov SE, D'Ambrosio L, Centis R, Tiberi S, Dheda K, Alffenaar JW, et al. Outcomes of patients with drug-resistant-tuberculosis treated with bedaquiline-containing regimens and undergoing adjunctive surgery. *J Infect.* 2018 Aug 7. pii: S0163-4453(18)30246-9. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2018.08.003>
 18. Munoz M, Tiberi S, Gomez R, Carvalho A, Cordeiro dos Santos M, Ferreira D, et al. Desenlaces de casos graves de tuberculosis en América Latina y Europa [Abstract]. In: Vásquez García JC, editor. *Proceedings of the 11th Congreso ALAT (Asociación Latinoamericana del Tórax)*; 2018 Jun 27-30; Ciudad de México, Mexico; 2018.



A importância de fundamentos robustos em metodologia científica

Rogério Souza^{1,2,a}

É evidente o crescimento da literatura científica ao longo das últimas décadas. Embora não uniforme entre os diferentes campos da ciência, pode-se observar o caráter contínuo deste crescimento nos mais distintos bancos de dados existentes. Se tomarmos o Pubmed como base, pode-se observar uma taxa de crescimento anual de mais de 5%, entre 1997 e 2006.⁽¹⁾ Mais recentemente, o crescimento no número de periódicos online, o aumento no número de publicações referentes a resumos apresentados em congressos e o maior acesso a bases de dados podem ter influenciado ainda mais esse crescimento.

Entretanto, tal crescimento não é livre de vieses, muito pelo contrário. Há alguns anos, um artigo publicado na revista *The Economist*, intitulado *Trouble at the lab – unreliable research*,⁽²⁾ já alertava para inúmeros problemas associados ao momento da literatura científica, como baixa reprodutibilidade dos trabalhos publicados, publicação apenas associada a resultados positivos e potencialmente influenciada pela forma de fomento à pesquisa. Soma-se a isso a pressão cada vez maior por publicações dentro do ambiente acadêmico, o que acaba gerando outros efeitos, como publicações de menor qualidade ou ainda o fenômeno de "Salami Science", caracterizado entre outras coisas pela partição de estudos/resultados em múltiplos artigos, não apenas diminuindo a relevância dos mesmos mas também aumentando a redundância em igual monta.⁽³⁾

Um dos mecanismos para minimizar ou ao menos desestimular muitos dos vieses atuais da literatura científica é o estímulo a uma formação mais sólida dos pesquisadores quanto aos fundamentos da pesquisa científica. A educação continuada quanto aos preceitos não apenas de boas práticas em pesquisa clínica mas quanto aos aspectos técnicos a ela relacionados deveria ter início já nos bancos da graduação, mantendo-se ao longo de toda a vida acadêmica do pesquisador.

Por aspectos técnicos, entende-se todo o racional para o desenho de um estudo, desde o desenvolvimento da pergunta principal da pesquisa,⁽⁴⁾ passando pela análise crítica da metodologia utilizada e suas limitações, até a utilização e interpretação dos diversos instrumentos estatísticos de forma adequada. Programas de pós-graduação costumam ter maior atenção com esses aspectos, até por sua função maior de formar docentes e pesquisadores, através da construção dos chamados núcleos de disciplinas formadoras. Ainda assim, tal iniciativa se mostra insuficiente, dada a dimensão do ambiente científico e ao limitado alcance destas disciplinas.

Os periódicos científicos também têm papel relevante, embora menos explorado, neste processo. Não apenas criando mecanismos para identificar e coibir os vieses associados à publicação científica, mas também como disseminador das melhores práticas a serem seguidas. Considerando estas duas vertentes, há uma necessidade premente de melhorar a atuação dos periódicos científicos. Primeiro quanto a sua capacidade de identificação de vieses. De uma forma geral, é bem estabelecido que o processo de revisão por pares, embora com várias qualidades, é insuficiente para esta identificação. A ausência de modelos alternativos que não comprometam significativamente a agilidade do processo de publicação tem perpetuado essa limitação de um dos processos editoriais mais prevalentes atualmente. Quanto à disseminação dos conceitos de metodologia científica, também pode-se ressaltar uma oportunidade enorme ainda não explorada. São poucos os periódicos científicos da área médica clínica que dedicam seções exclusivas para a discussão dos fundamentos da pesquisa científica. Os ganhos potenciais com este tipo de disseminação são muito significativos. Não somente relacionados a uma melhor formação dos pesquisadores, mas também no aumento da capacidade crítica do leitor de uma forma geral, o que pode ao longo do tempo servir como mecanismo de pressão para o aumento na qualidade da ciência disponível.

Para ressaltar especificamente o que tem sido feito no JBP,⁽⁵⁾ há quatro anos iniciou-se a publicação da série de educação continuada em metodologia científica, abordando os mais diversos temas relacionados à estruturação de um projeto de pesquisa^(4,6-8) até a interpretação adequada dos diferentes tipos de estudo⁽⁹⁻¹¹⁾. Estamos agora pesquisando qual o impacto que a publicação desta série de artigos teve para os leitores do jornal, mas de uma forma geral ela já serve como ponto de referência para os pesquisadores da área.

Mas mesmo este tipo de iniciativa representa pouco em relação à dimensão do problema. Educação continuada tem seu papel, obviamente, mas outras iniciativas são necessárias para melhorar o cenário da pesquisa científica ao longo dos próximos anos. Talvez as agências de fomento tenham de assumir uma atuação mais direta neste sentido. Instituição de auditorias, demanda por aspectos formais relacionados a metodologia, análise dos resultados mais contundente são ações passíveis de implementação e que podem acrescentar ao formato de revisão de projetos vigente, sem burocratizar significativamente o processo de submissão e reporte atuais.

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

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

a.  <http://orcid.org/0000-0003-2789-9143>

É certo que as atitudes deverão ser conjuntas, englobando a academia, as agências de fomento, os periódicos científicos e até mesmo os leitores. Só assim,

o crescimento orgânico na literatura científica estará mais vinculado a similar crescimento em qualidade.

REFERÊNCIAS

1. Larsen PO, von Ins M. The rate of growth in scientific publication and the decline in coverage provided by Science Citation Index. *Scientometrics*. 2010;84(3):575-603. <https://doi.org/10.1007/s11192-010-0202-z>
2. The Economist [homepage on the Internet]. London: The Economist; c2018; [updated 2013 Oct 18; cited 2018 Oct 10]. Unreliable research. Trouble at the lab; [about 27 screens]. Available from: <https://www.economist.com/briefing/2013/10/18/trouble-at-the-lab>
3. Sasaki K, Tan S. Publication ethic (1) "salami slicing". *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2018;25(6):321. <https://doi.org/10.1002/jhbp.561>
4. Patino CM, Ferreira JC. Developing research questions that make a difference. *J Bras Pneumol*. 2016;42(6):403.
5. Souza R. 2016 - a second step. *J Bras Pneumol*. 2016;42(1):5-6. <https://doi.org/10.1590/S1806-37562016000100001>
6. Ferreira JC, Patino CM. Types of outcomes in clinical research. *J Bras Pneumol*. 2017;43(1):5. <https://doi.org/10.1590/s1806-37562017000000021>
7. Patino CM, Ferreira JC. What is the importance of calculating sample size? *J Bras Pneumol*. 2016;42(2):162. <https://doi.org/10.1590/S1806-37562016000000114>
8. Ferreira JC, Patino CM. Choosing wisely between randomized controlled trials and observational designs in studies about interventions. *J Bras Pneumol*. 2016;42(3):165. <https://doi.org/10.1590/S1806-37562016000000152>
9. Ferreira JC, Patino CM. What does the p value really mean? *J Bras Pneumol*. 2015;41(5):485. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132015000000215>
10. Ferreira JC, Patino CM. Understanding diagnostic tests. Part 1. *J Bras Pneumol*. 2017;43(5):330. <https://doi.org/10.1590/s1806-37562017000000330>
11. Patino CM, Ferreira JC. Understanding diagnostic tests. Part 2. *J Bras Pneumol*. 2017;43(6):408. <https://doi.org/10.1590/s1806-37562017000000424>



Massa paravertebral

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

Homem de 59 anos de idade apresentava anemia e perda de peso. Tinha história de doença falciforme desde os 10 anos de idade. A TC de tórax revelou massas paravertebrais bilaterais bem delimitadas na metade inferior do tórax, com densidade heterogênea (Figura 1). Também apresentava uma grande calcificação esplênica.

DISCUSSÃO

As características presentes na TC do paciente são típicas de hematopoiese extramedular (HEM), definida como desenvolvimento e crescimento de tecido hematopoiético fora da medula óssea. As principais considerações no diagnóstico diferencial de massas no mediastino posterior, particularmente na região paravertebral, incluem massas neurogênicas, linfoma, abscesso paravertebral, meningocele lateral e HEM. A HEM é vista em uma variedade de distúrbios hematológicos, particularmente na anemia hemolítica grave (talassemia, anemia falciforme e esferocitose). Há uma substituição extensiva da medula óssea normal quando a produção é insuficiente para atender às demandas do organismo. Os sítios mais comuns de ocorrência da HEM são o fígado, o baço e os linfonodos, embora possa ocorrer em qualquer órgão. O envolvimento torácico é menos frequente, geralmente manifestando-se como massas lobuladas bilaterais nas áreas paravertebrais inferiores. A destruição de costelas e vértebras adjacentes não

é observada na HEM. As massas eritropoiéticas são geralmente assintomáticas, embora a presença de HEM dentro do canal vertebral possa estar associada a compressão da medula espinhal e déficit neurológico relacionado ao nível de envolvimento. As manifestações de HEM torácica nos exames de imagem podem ser representadas por massas paraespinhais de tecido mole, uni ou bilaterais, bem delimitadas e geralmente lobuladas⁽¹⁾ mais frequentemente observadas na região paraespinhal torácica distal. A TC também pode ser útil na detecção de áreas de atenuação de gordura dentro dessas lesões, na descrição de alterações ósseas relacionadas a distúrbios hematológicos, como talassemia e anemia falciforme, e na demonstração de infartos esplênicos com calcificações focais ou de um baço calcificado pequeno e denso (autoesplenectomia), o que pode auxiliar no diagnóstico diferencial. O diagnóstico de HEM pode ser estabelecido com certeza razoável com base nos achados radiológicos característicos em um paciente com uma condição hematológica predisponente. Procedimentos diagnósticos invasivos são potencialmente perigosos devido à natureza altamente vascular das massas torácicas e ao potencial hemorrágico dessa condição. O exame microscópico mostra tecido hematopoiético bem formado. Concluindo, a presença de massas paravertebrais bilaterais com calcificações esplênicas associadas é altamente sugestiva de HEM. O principal achado clínico nesses pacientes é anemia.

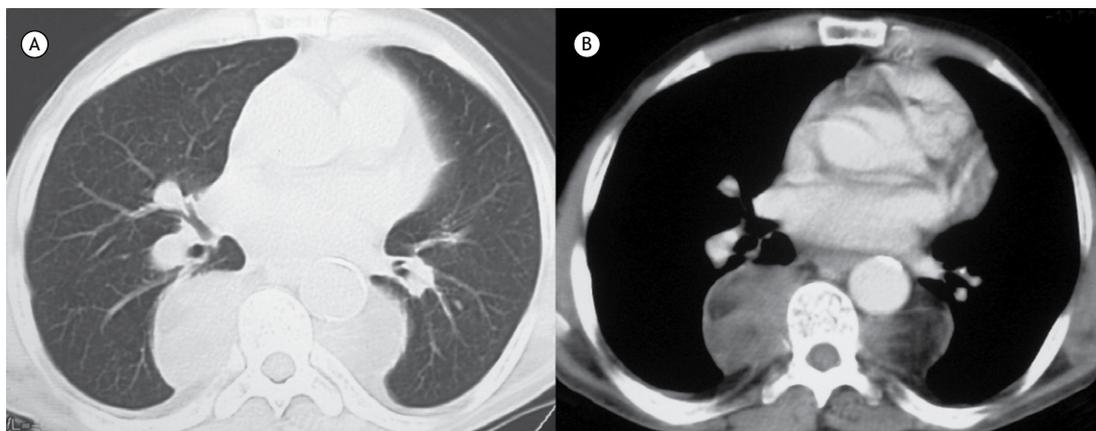


Figura 1. TCs de tórax com janela para pulmão (em A) e para mediastino (em B) mostrando massas bilaterais na região torácica paravertebral inferior. As massas eram heterogêneas, com áreas de baixa densidade, sugerindo um componente gorduroso. O parênquima pulmonar não apresentava anormalidades. Havia também uma grande calcificação esplênica (não mostrada).

REFERÊNCIA

1. Marchiori E, Escussato DL, Irion KL, Zanetti G, Rodrigues RS, Meirelles GS, et al. Extramedullary hematopoiesis: findings on computed tomography scans of the chest in 6 patients. *J Bras Pneumol* 2008;34(10):812-6. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132008001000009>
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>



Atender as premissas dos testes estatísticos: um passo importante e muitas vezes negligenciado na comunicação de resultados válidos

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

CENÁRIO REAL

Foi realizada uma análise secundária de um estudo randomizado controlado para avaliar se o status de atopia estava associado à gravidade e ao controle da asma entre adolescentes urbanos nos EUA. ⁽¹⁾ Para responder essa pergunta, os autores avaliaram as diferenças entre pacientes atópicos e não atópicos, em termos de escores de controle da asma e de gravidade da doença, usando um teste t, e relataram os resultados como média \pm dp. Os resultados mostraram que os pacientes atópicos, quando comparados aos não atópicos, tiveram escores de controle da asma similares ($18,1 \pm 4,2$ vs. $18,2 \pm 3,7$; $p = 0,95$), mas escores de gravidade piores ($5,5 \pm 2,9$ vs. $4,7 \pm 2,8$; $p = 0,04$).

CONTEXTO

Como parte do processo de responder as perguntas de estudo usando métodos quantitativos, os pesquisadores selecionam um método estatístico analítico baseado em várias características do estudo, como a natureza das variáveis coletadas (por exemplo, variáveis contínuas, categóricas e *time-to-event*), bem como no desenho do estudo. Uma vez concluída a análise, espera-se que os investigadores deem um passo adicional no processo analítico certificando-se de que as premissas iniciais do teste estatístico selecionado tenham sido atendidas no banco de dados montado para o estudo.

Todos os testes estatísticos têm premissas de base que precisam ser atendidas para que o teste forneça resultados válidos (*sem erros inaceitáveis*) em relação ao parâmetro que o teste está calculando (por exemplo, média, proporção, razão de chances, etc.). Em nosso exemplo, os autores usaram um teste t para calcular a média e o desvio-padrão dos escores de controle e de

gravidade da asma em pacientes atópicos e não atópicos usando dados coletados da população do estudo como um meio de representar a verdade em pacientes similares da população de origem (adolescentes com asma nos EUA). Esse processo, denominado inferência, só é válido se as premissas do teste estatístico forem atendidas (Tabela 1).

É uma boa prática, como investigadores, saber se as premissas dos testes estatísticos usados para responder suas perguntas foram avaliadas e se foram ou não atendidas. Se as premissas dos testes tiverem sido atendidas, o que deve ser relatado na seção de resultados do estudo, isso garante à comunidade científica que os resultados do estudo atenderam um dos critérios importantes relacionados a sua validade. Contudo, foi sugerido que as premissas de técnicas estatísticas não são frequentemente verificadas⁽²⁾ nem relatadas. As razões para não se avaliarem as premissas incluem: 1. os pesquisadores desconhecem as premissas dos testes estatísticos utilizados no estudo, como as do teste t, da ANOVA ou de uma análise de regressão; 2. os pesquisadores desconhecem os métodos padronizados utilizados para verificar as premissas dos testes estatísticos e avaliar se elas foram violadas ou não; 3. os pesquisadores não sabem como remediar as violações às premissas de um modelo estatístico ou como escolher um novo teste quando as violações não podem ser remediadas; e 4. os pesquisadores confiam na robustez do teste estatístico utilizado e optam por não checar suas premissas.

Como educadores e pesquisadores, todos precisamos contribuir para o objetivo maior de relatar pesquisas de alta qualidade realizadas nas populações que servimos. Testar as premissas dos testes ou os modelos estatísticos usados para responder nossas perguntas de estudo é um bom começo!

Tabela 1. Exemplo de premissas de um teste estatístico.

Teste estatístico	Premissas	Como corroborar
Teste t	Amostragem: Os participantes do estudo são amostrados aleatoriamente da população de origem. Tamanho da amostra: O tamanho da amostra calculado para o estudo é alcançado. Distribuição normal: A escala de medição da variável de desfecho é contínua e sua distribuição é normal (ou pelo menos simétrica). Homogeneidade de variâncias: A variância (desvio-padrão) dos dados coletados sobre a variável contínua entre os dois grupos de comparação é similar.	Verificar o protocolo Verificar o cálculo do tamanho da amostra no protocolo e verificar se o tamanho da amostra foi atingido pelo número de participantes incluídos no estudo. Realizar estatísticas descritivas sobre a variável de desfecho e criar um gráfico mostrando a distribuição, que deve seguir uma curva em forma de sino. Usar métodos estatísticos válidos para testar a homogeneidade.

REFERÊNCIAS

1. Arroyave WD, Rabito FA, Carlson JC, Sever ML, Lefante J. Asthma severity, not asthma control, is worse in atopic compared with nonatopic adolescents with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2016;116(1):18-25. <https://doi.org/10.1016/j.anaai.2015.10.015>
2. Hoekstra R, Kiers HA, Johnson A. Are assumptions of well-known statistical techniques checked, and why (not)? *Front Psychol*. 2012;3:137. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2012.00137>

1. Methods in Epidemiologic, Clinical, and Operations Research—MECOR—program, American Thoracic Society/Asociación Latinoamericana del Tórax, Montevideo, Uruguay.

2. Department of Preventive Medicine, Keck School of Medicine, University of Southern California, Los Angeles, CA, USA.

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

a. <http://orcid.org/0000-0001-5742-2157>; b. <http://orcid.org/0000-0001-6548-1384>



Mortalidade por asma no Brasil, 1980-2012: uma perspectiva regional

Thais de Sá Brito^{1,a}, Ronir Raggio Luiz^{2,b}, José Roberto Lapa e Silva^{3,c}, Hisbello da Silva Campos^{4,5,d}

1. Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
 2. Instituto de Estudos em Saúde Coletiva, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
 3. Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
 4. Instituto Fernandes Figueira/Fundação Oswaldo Cruz – IFF/Fiocruz – Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
- a. <http://orcid.org/0000-0001-7348-5502>
b. <http://orcid.org/0000-0002-7784-9905>
c. <http://orcid.org/0000-0003-3116-0253>
d. <http://orcid.org/0000-0003-1727-502X>

Recebido: 19 agosto 2017.

Aprovado: 18 abril 2018.

Trabalho realizado na Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

RESUMO

Objetivo: Estimar as taxas de mortalidade por asma no Brasil no período de 1980-2012. **Métodos:** A partir dos dados do Sistema de Informações sobre Mortalidade do Ministério da Saúde, as taxas de mortalidade foram estimadas pelo cálculo de médias móveis numa perspectiva municipal que permitisse a avaliação diferenciada entre Brasil urbano, rural e intermediário (rurbano) no período de 2002-2012. As tendências foram avaliadas através de regressão linear simples. **Resultados:** Em média, foram notificadas 2.339 mortes anuais por asma no período estudado. A asma variou entre 53^a e 95^a causa de óbito. Houve decréscimo das taxas de mortalidade no país: 1,92/100.000 habitantes em 1980 e 1,21/100.000 habitantes em 2012. Na perspectiva municipal, as taxas caíram no Brasil urbano e rurbano, mas aumentaram no Brasil rural, exceto na faixa etária de 5-34 anos. As taxas de mortalidade caíram na população com até 24 anos e aumentaram entre os maiores de 74 anos. O coeficiente de mortalidade foi sempre superior no sexo feminino. **Conclusões:** As taxas de mortalidade por asma estão diminuindo no Brasil de modo discreto, sendo mais marcante na década 2002-2012. Apenas a região Nordeste teve tendência oposta. As taxas de mortalidade no Brasil urbano e rurbano tiveram comportamento de queda semelhante ao do cenário nacional, enquanto o Brasil rural teve comportamento oposto. Quando consideradas as faixas etárias, as taxas diminuíram entre os mais jovens e aumentaram entre idosos ≥ 75 anos.

Descritores: Asma/mortalidade; Brasil; População urbana; População rural.

INTRODUÇÃO

Globalmente, a asma compromete de 1-16% da população em diferentes países (cerca de 300 milhões de pessoas)⁽¹⁾ e causa 346.000 óbitos anuais.⁽²⁾ Duas epidemias de mortalidade por asma foram descritas no século XX; a primeira, nos anos 60 no Reino Unido, Austrália e Nova Zelândia; a segunda, na Nova Zelândia, uma década após. A primeira foi atribuída ao efeito cardiotoxico de doses elevadas de isoprenalina. A segunda epidemia foi associada ao uso disseminado de fenoterol e outros broncodilatadores inalatórios potencialmente cardiotoxicos.⁽³⁻⁶⁾

Dimensionar o impacto da mortalidade por asma não apenas sob a perspectiva nacional, mas também regional, é particularmente importante em países com dimensões continentais nos quais há diversidade regional nas condições socioeconômicas, de desenvolvimento e de infraestrutura. Diferentes cenários epidemiológicos emergem ao incluir os diferenciais intraurbanos em estudos de prevalência.

A urbanização tanto pode exercer impactos negativos na saúde das populações, decorrente de aspectos das condições de vida e moradia e de poluição do ar, como melhorar a oferta de serviços de saúde, influenciando positivamente a saúde das populações.⁽⁷⁾ Os resultados obtidos serão melhores se as diferenças regionais forem

consideradas na programação das ações de controle, independentemente do grau regional de urbanização.⁽⁸⁻¹⁰⁾

As taxas de mortalidade por asma e suas tendências são apresentadas tanto nas perspectivas nacional e macrorregional como na municipal. Nessa última, o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) divide o país em duas áreas: urbana e rural. Enquanto a primeira é definida como "interna ao perímetro urbano, criada através de lei municipal, seja para fins tributários ou de planejamento urbano (Plano Diretor, zoneamento, etc.)", a segunda (rural) é definida como "aquela que não foi incluída no perímetro urbano por lei municipal".⁽¹¹⁾ Como essa classificação pode gerar vieses na análise do acesso e do grau de resolutividade da rede de saúde quando focada a população de municípios considerados rurais e fronteiriços a grandes centros urbanos, a análise municipal realizada no presente estudo tomou como base as definições de áreas urbanas e rurais de José Eli da Veiga,⁽¹²⁾ validadas por diversos autores e descritas adiante.

MÉTODOS

O comportamento das taxas de mortalidade por asma no período de 1980 a 2012 foi analisado a partir dos dados oficiais do Sistema de Informações sobre Mortalidade do Departamento de Informática do Sistema Único de

Endereço para correspondência:

Thais de Sá Brito e Hisbello da Silva Campos. Rua do Catete, 311, Sala 714, CEP 22220-001, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Tel.: 55 21 2245-5614. E-mail: ts.brito@yahoo.com.br e hisbello@hotmail.com

Apoio financeiro: Este estudo recebeu apoio financeiro do Programa de Excelência Acadêmica da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior/Ministério da Educação e Cultura (CAPES/PROEX; protocolo 1964/2013).

Saúde (DATASUS), disponíveis para a população. A busca das informações no site seguiu esta sequência: 1) informações de saúde e estatísticas vitais; 2) filtro: mortalidade geral, Brasil por região e unidade da federação e asma como causa de óbito; 3) óbitos por ocorrência; 4) ano do óbito; 5) sexo, idade e municípios de ocorrência. No período de 1980-1995, foi utilizada a Classificação Internacional das Doenças, 9ª versão (CID-9; código 493: asma; no período de 1996-2012, foi utilizada a 10ª versão (CID-10; códigos J45: asma e J46: estado de mal asmático). Os índices foram calculados segundo o gênero, faixa etária, macrorregião e grupos de municípios. O período escolhido foi aquele no qual as informações estavam completas no DATASUS.

A análise das taxas de mortalidade segundo gênero, faixa etária e macrorregião foi efetuada através de regressão linear simples, no período de 1980-2012. A análise das taxas de mortalidade segundo grupos de municípios foi efetuada apenas de 2002-2012 e foi realizada através de médias móveis; em seguida, as médias de tendências foram avaliadas através de regressão linear simples. Optou-se por realizar a análise por grupos de municípios apenas a partir de 2002, já que em 2001 foram criados 54 novos municípios no Brasil, o que atrapalharia a análise, pois muitos municípios novos são criados dentro de outros já existentes. Portanto, a análise foi feita com base em 5.564 municípios.

As taxas de mortalidade por asma foram calculadas da seguinte forma: número absoluto de óbitos \times 100.000/população. Na análise por gênero utilizaram-se as populações masculina e feminina de cada ano. A análise segundo a idade separou as faixas etárias de acordo com a classificação usada pela Organização Pan-Americana da Saúde e pelo DATASUS.⁽¹³⁾ Na análise das taxas de mortalidade por municípios, utilizou-se a população de cada município a cada ano e se fez o mesmo cálculo.

Considerando que os estudos sobre mortalidade por asma costumam analisar a faixa etária de 5-34 anos separadamente como balizador das taxas globais, já que, nesse grupo, há menos vieses de confusão diagnóstica com bronquiolite e DPOC principalmente,^(3,14) todas as taxas calculadas foram comparadas às equivalentes a essa faixa etária.

A classificação usada pelo IBGE define cidade como o distrito sede de um município. Nessa classificação, toda sede de município (cidade) e de distrito (vila) é considerada área urbana. Um decreto do Estado Novo, de 1938, transformou em cidades todas as sedes municipais, fazendo com que a classificação usada pelo IBGE considere urbana qualquer sede municipal,⁽¹¹⁾ independentemente de suas características demográficas. Essa norma pode acarretar vieses relevantes na análise do acesso aos cuidados de saúde de uma população residente em município pequeno e vizinho a um grande centro. Mesmo que aquele município disponha apenas de uma estrutura mínima de saúde, sua população tem acesso à rede

de saúde do grande centro, seu vizinho. Assim, se usada a classificação do IBGE, a população daquele município seria considerada rural mesmo tendo, na prática, acesso aos cuidados de saúde do mesmo modo que a população urbana do grande centro. Por essa razão, diversos autores e instituições têm preferido usar outra classificação de população urbana ou rural, já validada, que leva em consideração outros fatores demográficos. Essa última classificação, proposta por Veiga,⁽¹²⁾ segue uma metodologia mais adequada às condições municipais locais, aliando o tamanho populacional do município (grande, médio ou pequeno) com a densidade demográfica e o grau de urbanização: "municípios integrantes de regiões metropolitanas" (RM) e "municípios fora de regiões metropolitanas" (FRM).⁽¹²⁾ Nessa metodologia, além dos conceitos de urbano — municípios RM, segundo o tamanho (grandes, médios ou pequenos) e municípios FRM grandes — e rural — municípios FRM pequenos — consta um novo conceito: "rurbano" — municípios FRM médios. Com essa classificação, retira-se o viés potencial citado acima, sendo utilizada para a análise municipal das taxas de mortalidade por asma e suas tendências no Brasil no presente estudo.

Para fins de cálculo, para os municípios RM, utilizou-se a soma das populações dos municípios RM no Brasil; da mesma forma, calculou-se a soma das populações dos municípios FRM. O estudo incluiu 5.564 municípios. A classificação usada para categorizá-los segundo seu tamanho foi a seguinte⁽¹²⁾:

- Grande: mais de 100.000 habitantes
- Médio: população entre 50.000 e 100.000 habitantes ou cuja densidade \geq 80 habitantes/km², mesmo que houvesse menos de 50.000 habitantes
- Pequeno: menos de 50.000 habitantes e densidade $<$ 80 habitantes/km²

Como a análise também considerou o grau de urbanização, todos os 5.564 municípios brasileiros foram separados em outros dois grupos: RM e FRM.

A análise estatística utilizou o programa IBM SPSS Statistics, versão 24.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, EUA). Foram realizadas regressões lineares com intervalos de confiança de 95% para os coeficientes angulares. Na análise dos municípios, foram realizadas as médias móveis dos coeficientes lineares objetivando suavizar a série temporal. O estudo foi aprovado pelo Conselho de Ética em Pesquisa do Instituto Fernandes Figueira da Fundação Oswaldo Cruz.

RESULTADOS

A asma variou entre a 53ª e a 95ª causa de morte no país no período estudado. Em média, houve 2.339 óbitos anuais devido à asma no Brasil entre 1980 ($n = 2.286$) e 2012 ($n = 2.354$). Na Figura 1, são apresentados os coeficientes de mortalidade por 100.000 habitantes. Em todo o período, observa-se uma tendência discreta de queda global ($-0,007$), passando de 1,92/100.000 habitantes em 1980

para 1,21/100.000 habitantes em 2012. A tendência não foi uniforme, havendo alternância entre queda (1980-1991; 1999-2005; 2006-2012) e crescimento (1992-1999; 2005-2006), de modo semelhante ao ocorrido no grupo etário de 5-34 anos (-0,002 óbitos/ano), conferindo consistência aos dados.

A Figura 2 mostra que as taxas de óbito foram significativamente superiores no sexo feminino, e essa diferença aumentou com o passar dos anos. As maiores taxas de mortalidade foram encontradas na faixa etária de 75 anos ou mais (20,37/100.000 habitantes, em média). As menores taxas foram observadas na faixa entre 15 e 24 anos (0,20/100.000 habitantes, em média). A análise proporcional dos óbitos segundo as faixas etárias (Figura 3) demonstra que a participação proporcional nas taxas de óbito aumentou ao longo do tempo a partir dos 25 anos, marcadamente na faixa etária de 75 anos ou mais (17,6% dos óbitos em 1980 vs. 40,8% em 2012). Houve redução das participações proporcionais nos óbitos entre os menores de 25 anos, principalmente na faixa de 0-4 anos. A proporção de óbitos por asma foi mais baixa na faixa etária de 5-14 anos, seguida pela de 15-24 anos. Na perspectiva das macrorregiões

(Figura 4), as taxas caíram discretamente nas regiões Norte (-0,004 óbitos/ano), Sudeste (-0,023 óbitos/ano), Sul (-0,017 óbitos/ano) e Centro-Oeste (-0,007 óbitos/ano). A única exceção foi a região Nordeste, onde observou-se um crescimento discreto das taxas de mortalidade (0,025 óbitos/ano). As médias dos coeficientes por 100.000 habitantes em cada região no período de 1980-2012 foram as seguintes: 1,73 (Sul), 1,58 (Sudeste), 1,48 (Nordeste), 1,10 (Centro-Oeste) e 0,79 (Norte).

A evolução temporal das médias móveis das taxas de mortalidade foi analisada de acordo com a classificação adotada para os municípios. Houve queda das taxas tanto nos municípios RM como nos FRM (Figura 5).

O Brasil urbano engloba os municípios RM grandes, médios e pequenos e os municípios FRM grandes. A análise detalhada do Brasil urbano mostrou uma tendência de queda das médias móveis das taxas de mortalidade para os municípios grandes (tanto RM quanto FRM). O mesmo foi observado no Brasil "rurbano". Entretanto, o oposto foi observado nos municípios RM médios e pequenos, onde a mortalidade aumentou. No Brasil rural, representado pelos

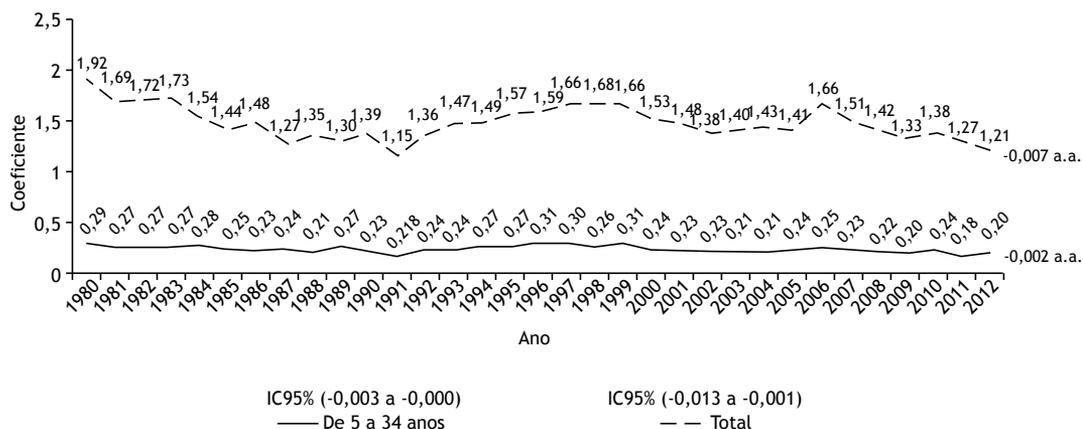


Figura 1. Coeficientes de mortalidade por asma (por 100.000 habitantes) no Brasil; 1980-2012. a.a: ao ano.

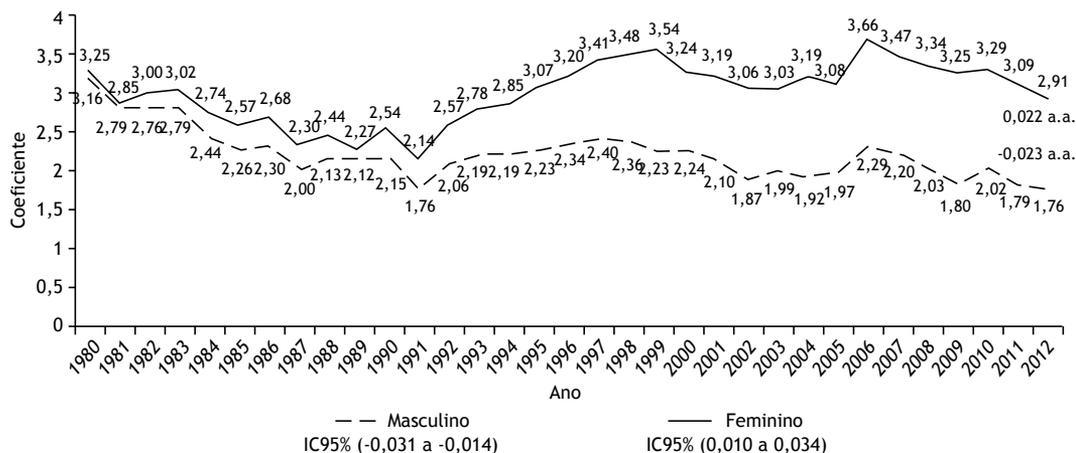


Figura 2. Coeficientes de mortalidade por asma (por 100.000 habitantes) segundo o gênero no Brasil; 1980-2012. a.a: ao ano.

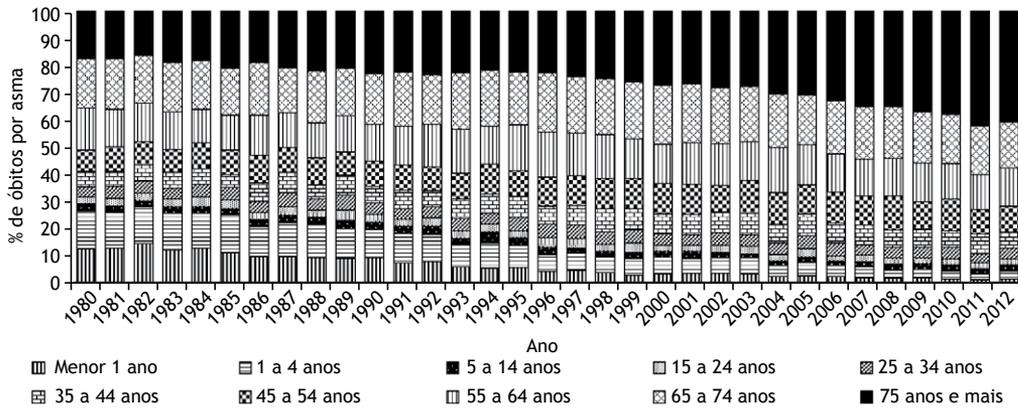


Figura 3. Distribuição proporcional das mortes por asma segundo as faixas etárias no Brasil; 1980-2012.

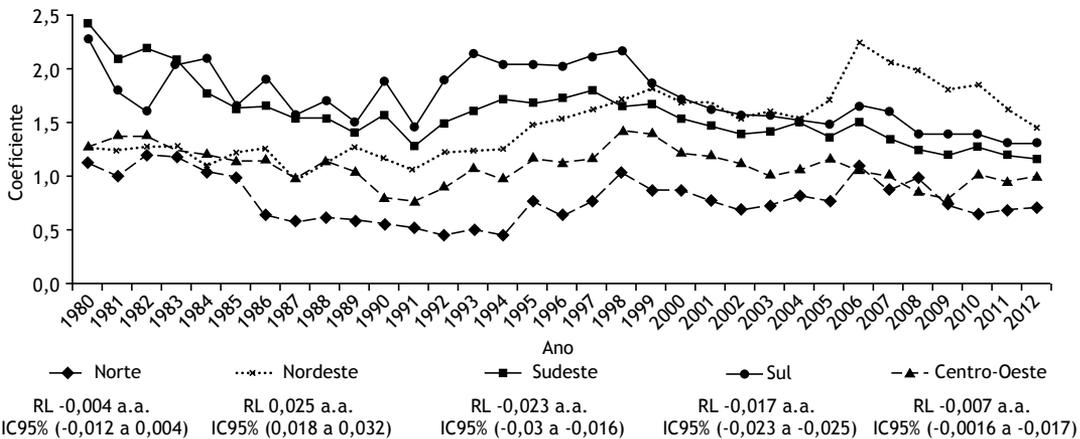


Figura 4. Tendências das taxas de mortalidade por asma segundo as macrorregiões no Brasil; 1980-2012. RL: regressão linear; e a.a.: ao ano.

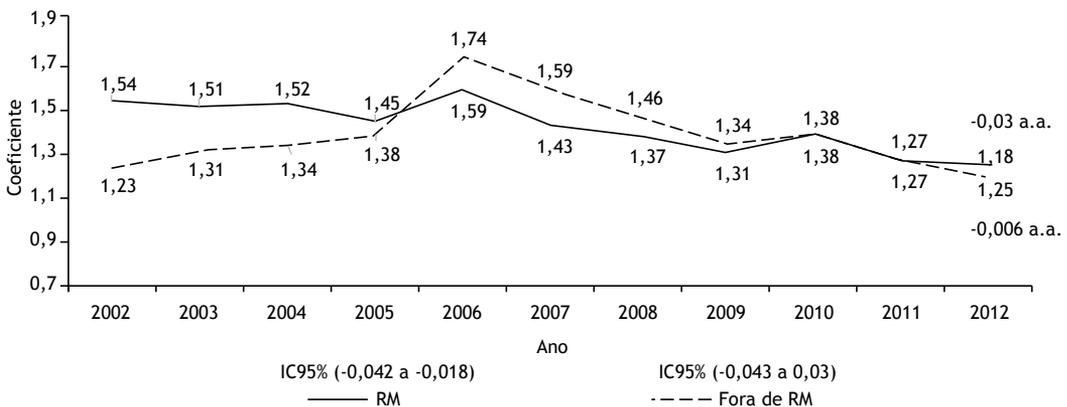


Figura 5. Evolução temporal das taxas de mortalidade por asma nos municípios integrantes e não integrantes de regiões metropolitanas no Brasil; 2002-2012. a.a.: ao ano; e RM: região metropolitana.

municípios FRM pequenos, as médias móveis das taxas de mortalidade mostraram uma tendência de crescimento (0,11 ao ano; Figura 6).

A análise da população de 5-34 anos corrobora os resultados acima, exceto para o Brasil rural, já que nos municípios FRM pequenos houve uma tendência de queda das médias móveis das taxas de mortalidade para essa faixa etária.

DISCUSSÃO

As taxas de mortalidade por asma no Brasil são elevadas, apesar de apresentarem uma tendência de queda durante o período estudado, mais marcantemente nos últimos 3 anos. Entre 1980 e 2012, ocorreram, em média, 2.339 mortes/ano. A queda detectada na última década do estudo (2002 a 2012) foi confirmada pelo observado na população de 5-34 anos.

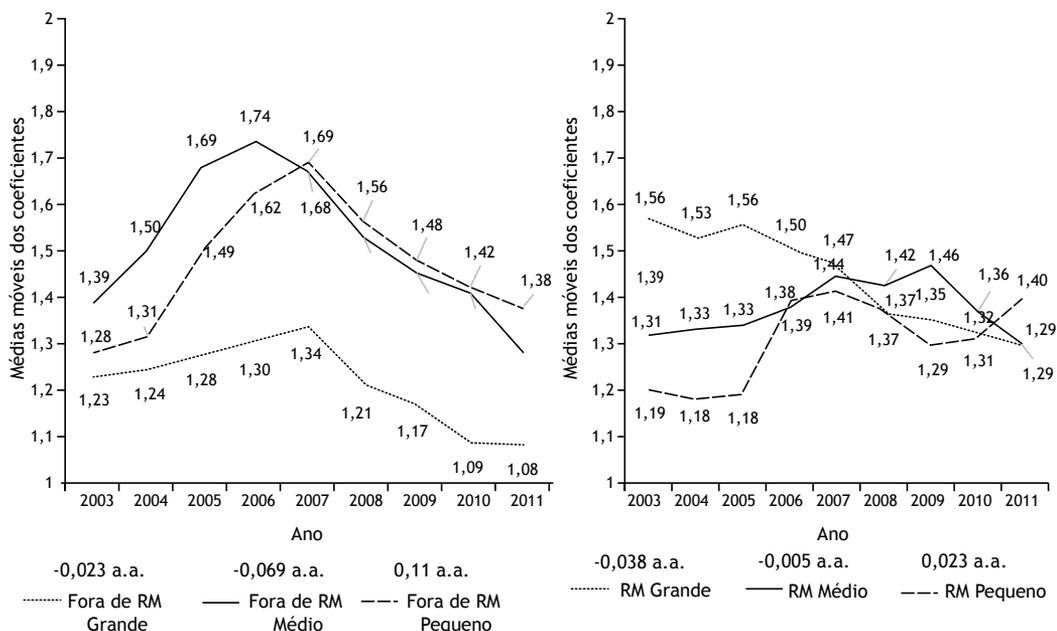


Figura 6. Médias móveis dos coeficientes (por 100.000 habitantes) de mortalidade por asma nos municípios grandes, médios e pequenos, de acordo com integrantes e não integrantes de regiões metropolitanas. População geral, Brasil, 2003-2011. a.a.: ao ano; e RM: região metropolitana.

Quando avaliadas as diferentes macrorregiões, observou-se que, em média, os coeficientes de mortalidade por 100.000 habitantes foram maiores na região Sul (1,73), seguida das regiões Sudeste (1,58), Nordeste (1,48), Centro-Oeste (1,10) e Norte (0,79). Se comparados à média nacional (1,48), o coeficiente da região Nordeste é equivalente, os das regiões Sudeste e Sul são superiores e os das regiões Centro-Oeste e Norte são inferiores. A análise da tendência das taxas de mortalidade nas diferentes macrorregiões revela uma tendência uniforme de queda, com exceção da região Nordeste. Resultados semelhantes foram descritos por Souza-Machado⁽¹⁵⁾ (coeficientes de 1,68 em 1998 e de 1,32 em 2009), que também descreveu um crescimento das taxas de mortalidade apenas no Nordeste. Possivelmente, diferenças regionais no acesso e na qualidade dos cuidados médicos, além de diferenças climáticas, ambientais e socioeconômicas, estão envolvidas na variedade observada entre as taxas de mortalidade nas diferentes regiões.

A situação epidemiológica diferenciada da asma nos ambientes urbanos e rurais motivou a análise dos dados coletados também sob a perspectiva municipal. Por essa razão, optou-se por utilizar uma classificação de municípios que os separava em urbanos e rurais, assim como em grandes, médios e pequenos. Dentre os motivos para esse tipo de análise dos dados, pode-se citar que fatores positivos das RM, como redes de saúde mais desenvolvidas e equipadas, contrapõem-se a fatores negativos, como poluição ambiental, causando impactos nas taxas de mortalidade.⁽⁷⁾ Apesar de permitir vieses, classificar um município como RM confere-lhe um perfil populacional com maior acesso a serviços, como transporte, saúde e educação, quando comparado

a um município FRM. Dentre os vieses possíveis dessa classificação, deve-se lembrar que a população de um município FRM pequeno, porém adjacente a outro município RM grande, tem quase o mesmo grau de acesso a esses serviços da população vizinha.

O ambiente urbano pode ter relação com o aumento da prevalência da asma.⁽¹⁶⁾ Essa hipótese vai ao encontro do observado em um estudo nacional em que se encontrou uma maior prevalência de asma em adolescentes que viviam em áreas urbanas do que em áreas rurais.⁽¹⁷⁾ Entretanto, a literatura especializada revela divergências sobre o papel do ambiente urbano na modulação da prevalência da asma.⁽⁷⁾ Um estudo feito no Brasil observou uma maior prevalência da asma em adolescentes que vivem em áreas urbanas do que naqueles moradores de áreas rurais.⁽¹⁷⁾ Um estudo nos EUA não encontrou diferenças na prevalência da asma em regiões metropolitanas e não metropolitanas (classificadas como rurais) no estado de Montana, sendo contrário ao argumento de que a urbanização aumentaria a prevalência da doença.⁽¹⁸⁾ Ao mesmo tempo, aparentemente, a maior oferta de redes de saúde pode ter influência positiva na saúde dos indivíduos em regiões urbanizadas.⁽⁷⁾ Um estudo no Brasil analisou dados de prevalência da asma em crianças e adolescentes nas diferentes regiões do país (dados coletados da Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios, realizada pelo IBGE nos anos de 1998, 2003 e 2008). Esse estudo também avaliou a prevalência da doença de acordo com o local de residência dos indivíduos: urbano ou rural. O incremento anual da prevalência da asma foi de 0,6% na zona urbana e de 1,8% na zona rural; portanto, o maior incremento na prevalência da doença ocorreu entre os moradores da zona rural. Apesar de esse estudo não avaliar taxas

de mortalidade, ele mostra o impacto da asma em regiões rurais no Brasil.⁽¹⁹⁾

As médias móveis das taxas de mortalidade apresentaram queda nos municípios RM ou FRM grandes (grande parte do Brasil urbano) e queda também no Brasil "rurbano"; porém, houve um aumento das taxas de mortalidade nos municípios RM pequenos e médios (pequena parte do Brasil urbano). Por outro lado, no Brasil rural (municípios FRM pequenos), observou-se um aumento da mortalidade. Esse resultado foi confirmado pelo observado na população de 5-34 anos, exceto na situação particular dos municípios FRM pequenos (Brasil rural). Nessas últimas localidades, ao contrário do observado na população geral (crescimento das taxas), houve redução das taxas de mortalidade na população de 5-34 anos. A perspectiva regional dos dados de mortalidade indica que deve ser dada prioridade às ações de controle da asma em parte do Brasil urbano (nos municípios RM pequenos e médios onde há crescimento da mortalidade) e no Brasil rural (para a população geral, mesmo que as taxas de mortalidade caíam na população de 5-34 anos).

O declínio das taxas de mortalidade por asma também foi observado em outros países no mesmo período (1980-2012), mas numa escala maior. Nossa taxa de queda (0,67%) é inferior à notificada nos EUA (de 33% entre 1994 e 2001),⁽²⁰⁾ onde o número de óbitos em 2009 foi 27% menor que em 1999⁽²¹⁾; no Brasil, a diferença foi de 20%. Na Europa, essas taxas caíram 80% entre 1985 e 2012⁽²¹⁾; no Brasil, caíram 16% no mesmo período. Entre 2000 e 2011, houve queda de 80% nos óbitos por asma na Costa Rica⁽²²⁾ e de 17% no Brasil. Em Cuba, o coeficiente de mortalidade por asma por 100.000 habitantes caiu de 4,5 em 1982 para 2,3 em 2010 (49%),⁽²³⁾ mais expressivo que o observado em nosso país: 1,72 e 1,38 (20%), respectivamente. No Brasil, o Ministério da Saúde passou a oferecer medicamentos gratuitos para pacientes com asma grave a partir de 2002⁽¹⁵⁾ e, desde 2005, também para outras formas da doença,⁽¹⁵⁾ sendo provavelmente um fator relevante para a redução dessas taxas.^(24,25)

A mortalidade foi menor nas faixas etárias mais jovens, particularmente entre 5 e 14 anos. Aparentemente, as faixas etárias mais elevadas estão aumentando a contribuição proporcional dos óbitos, e o inverso vem ocorrendo entre os mais jovens. Seria interessante desenhar um estudo para avaliar se isso se deve a um viés na notificação do óbito entre os mais idosos ou se a letalidade da asma vem aumentando com a idade. As taxas de mortalidade, embora declinantes em ambos os sexos, foram consistentemente maiores entre as mulheres. Taxas mais elevadas no sexo feminino também foram encontradas em outro estudo nacional realizado no estado do Rio Grande do Sul de 1981 a 2003.⁽²⁶⁾ A superioridade das taxas de mortalidade no sexo feminino foram relatadas também em outros estudos em outros países.^(20,22)

O estudo de Graudenz et al.⁽²⁷⁾ apresentou taxas de mortalidade e tendências equivalentes em todas

as faixas etárias, além de enfatizar a tendência expressiva de queda nas taxas nos últimos anos do estudo (conforme é mostrado na Figura 1). O estudo de Campos,⁽³⁾ que indicou uma variação das taxas na faixa etária de 5-34 anos de 0,18/100.000 habitantes para 0,28/100.000 habitantes no período entre 1980 e 1998, assim como o estudo de Lotufo & Bensenor,⁽⁴⁾ que indicou, na população de 5-34 anos, um declínio das taxas de mortalidade por asma entre 1980 e 1991, mas seu aumento entre 1992 e 1996, apresentaram resultados equivalentes. Entretanto, o estudo de Lotufo & Bensenor⁽⁴⁾ apontou uma tendência de queda não significativa entre 1997 e 2010, enquanto o presente estudo encontrou um crescimento discreto (0,96%).

O trabalho de Ponte et al.,⁽²⁸⁾ analisando a faixa etária de 5-24 anos, demonstrou taxas maiores entre indivíduos vivendo em áreas urbanas. Nosso estudo também mostrou um crescimento das taxas de mortalidade em parte do Brasil urbano (municípios RM pequenos e médios), embora, nos municípios grandes do Brasil urbano (tanto RM como FRM), se evidencie queda nas médias móveis das taxas de mortalidade. Esse resultado foi encontrado tanto na população total quanto na da faixa etária de 5-34 anos. As diferenças entre os resultados encontrados no presente estudo e aqueles do estudo de Ponte et al.⁽²⁸⁾ se devem ao fato de esse último ter avaliado a população de 5-24 anos e, separadamente, dois períodos de 3 anos (1999-2001 e 2009-2011), enquanto nosso estudo analisou 10 anos consecutivos (2002-2012). Além disso, houve diferenças nas metodologias utilizadas; o presente estudo utilizou médias móveis e regressão linear simples, enquanto o de Ponte et al.⁽²⁸⁾ utilizou regressão logística binária.

Cabe ressaltar que o Sistema de Informações sobre Mortalidade do Brasil utiliza dados oriundos dos atestados de óbito, o que gera vieses potenciais capazes de subestimar as taxas reais de mortalidade e as conclusões do presente estudo.⁽²⁹⁾

Finalizando, há desigualdade no comportamento das taxas de mortalidade na perspectiva regional, com tendência de queda nos grandes municípios (Brasil urbano) e de aumento nos municípios RM pequenos e médios (também Brasil urbano). No Brasil rural, as taxas aumentaram na população geral e caíram na faixa etária de 5-34 anos. As taxas de mortalidade foram consistentemente mais elevadas no sexo feminino durante todo o período estudado. A mortalidade foi mais baixa no grupo etário de 5-14 anos, e houve uma tendência de queda entre aqueles com até 24 anos. De modo oposto, as taxas aumentaram no grupo com 75 anos ou mais. Essa última observação pode ser decorrente de vieses diagnósticos na notificação da morte, mas a investigação sobre os fatores envolvidos na dinâmica das taxas de mortalidade não fez parte dos objetivos do presente estudo. Ao apontar diferentes impactos regionais e etários, as informações apresentadas aqui podem contribuir para o planejamento de políticas públicas de controle da asma.

REFERÊNCIAS

- Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R; Global Initiative for Asthma (GINA) Program. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy*. 2004;59(5):469-78. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2004.00526.x>
- Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2095-128. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61728-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61728-0)
- Campos HS. Mortalidade por asma no Brasil, 1980-1998. *Pulmão RJ*. 2003;12(4):208-16.
- Lotufo PA, Bensenor IM. Temporal trends of asthma mortality rates in Brazil from 1980 to 2010. *J Asthma*. 2012;49(8):779-84. <https://doi.org/10.3109/02770903.2012.693237>
- Strachan D, Limb E, Pearce N, Marks G. The Burden of Asthma, In: Global asthma report 2014, [Internet]. Auckland: Global Asthma Network; [cited 2016 Sep 24]. Available from: <http://www.globalasthmareport.org/burden/mortality.php>
- Jackson R, Sears MR, Beaglehole R, Rea HH. International trends in asthma mortality: 1970 to 1985. *Chest*. 1988;94(5):914-8. <https://doi.org/10.1378/chest.94.5.914>
- Cyril S, Oldroyd JC, Renzaho A. Urbanisation, urbanicity, and health: a systematic review of the reliability and validity of urbanicity scales. *BMC Public Health*. 2013;13:513. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-13-513>
- Haahtela T, Tuomisto LE, Pietinalho A, Klaukka T, Erhola M, Kaila M, et al. A 10 year asthma programme in Finland: major change for the better. *Thorax*. 2006;61(8):663-70. <https://doi.org/10.1136/thx.2005.055699>
- Kupczyk M, Haahtela T, Cruz AA, Kuna P. Reduction of asthma burden is possible through National Asthma Plans. *Allergy*. 201;65(4):415-9.
- Souza-Machado C, Souza-Machado A, Franco R, Ponte EV, Cruz AA. Impacto do PROAR (programa para o controle da asma e da rinite alérgica na Bahia) sobre a utilização de recursos de saúde, custos e morbi-mortalidade por asma em Salvador. *Gaz Med Bahia* [serial on the Internet]. 2008 [cited 2016 Dec 3];78(Suppl 2):[about 1 p.]. Available from: <http://www.gmbahia.ufba.br/index.php/gmbahia/article/view/750>
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Coordenação de Geografia. Classificação e caracterização dos espaços rurais e urbanos do Brasil : uma primeira aproximação. Rio de Janeiro: IBGE; 2017.
- Veiga JE. Cidades Imaginárias. Campinas (SP) : Autores Associados; 2002.
- Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS); Rede Interagencial de Informação para a Saúde. Indicadores básicos para a saúde no Brasil: conceitos e aplicações. 2nd edition. Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde; 2008.
- Wijesinghe M, Weatherall M, Perrin K, Crane J, Beasley R. International trends in asthma mortality rates in the 5- to 34-year age group: a call for closer surveillance. *Chest*. 2009;135(4):1045-1049. <https://doi.org/10.1378/chest.08-2082>
- de Souza-Machado C, Souza-Machado A, Cruz AA. Asthma mortality inequalities in Brazil: tolerating the unbearable. *ScientificWorldJournal*. 2012;2012:625829. <https://doi.org/10.1100/2012/625829>
- Wong GWK, Chow CM. Childhood asthma epidemiology: insights from comparative studies of rural and urban populations. *Pediatr Pulmonol*. 2008;43(2):107-16. <https://doi.org/10.1002/ppul.20755>
- Solé D, Cassol VE, Silva AR, Teche SP, Rizzato TM, Bandim LC, et al. Prevalence of symptoms of asthma, rhinitis, and atopic eczema among adolescents living in urban and rural areas in different regions of Brazil. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2007;35(6):248-53. <https://doi.org/10.1157/13112991>
- Frazier J, Loveland K, Zimmerman H, Helgeson S, Harwell T. Prevalence of asthma among adults in metropolitan versus nonmetropolitan areas in Montana, 2008. *Prev Chronic Dis*. 2012;9:E09.
- Wehrmeister FC, Menezes AM, Cascaes AM, Martínez-Mesa J, Barros AJ. Time trend of asthma in children and adolescents in Brazil, 1998-2008. *Rev Saude Publica*. 2012;46(2):242-50. <https://doi.org/10.1590/S0034-89102012005000008>
- Getahun D, Demissie K, Rhoads GG. Recent trends in asthma hospitalization and mortality in the United States. *J Asthma*. 2005;42(5):373-8. <https://doi.org/10.1081/JAS-200062995>
- D'Amato G, Vitale C, Molino A, Stanzola A, Sanduzzi A, Vatrella A, et al. Asthma-related deaths. *Multidiscip Respir Med*. 2016;11:37. <https://doi.org/10.1186/s40248-016-0073-0>
- Soto-Martínez M, Avila L, Soto N, Chaves A, Celedón JC, Soto-Quiros ME. Trends in hospitalizations and mortality from asthma in Costa Rica over a 12- to 15-year period. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014;2(1):85-90. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2013.09.010>
- Suárez-Medina R, Venero-Fernández SJ, Britton J, Fogarty AW. Population-based weight loss and gain do not explain trends in asthma mortality in Cuba: A prospective study from 1964 to 2014. *Respir Med*. 2016;118:4-6. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2016.07.003>
- Amaral LM, Palma PV, Leite IC. Evolution of public policies and programs for asthma control in Brazil from the perspective of consensus guidelines. *J Bras Pneumol*. 2012;38(4):518-25. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132012000400015>
- Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Atenção Básica [homepage on the Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; [cited 2017 Jan 2]. Portaria 2184/GM de 1 out 2013. Available from: dab.saude.gov.br/docs/legislacao/portaria2084_26_10_2005.pdf
- Chatkin G, Chatkin JM, Fritscher CC, Cavelet-Blanco D, Bittencourt HR, Sears MR. Asthma mortality in southern Brazil: is there a changing trend? *J Asthma*. 2007;44(2):133-6. <https://doi.org/10.1080/02770900601182483>
- Graudenz GS, Carneiro DP, Vieira RP. Trends in asthma mortality in the 0- to 4-year and 5- to 34-year age groups in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2017;43(1):24-31. <https://doi.org/10.1590/s1806-3756201500000253>
- Ponte EV, Cruz AA, Athanazio R, Carvalho-Pinto R, Fernandes FLA, Barreto ML, et al. Urbanization is associated with increased asthma morbidity and mortality in Brazil. *Clin Respir J*. 2018;12(2):410-417. <https://doi.org/10.1111/crj.12530>
- Santo AH. Asthma-related mortality, Brazil, 2000: a study using multiple causes of death [Article in Portuguese]. *Cad Saude Publica*. 2006;22:41-52. <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2006000100005>



Cobertura vacinal pneumocócica teórica: análise de sorotipos isolados de pacientes internados em hospital terciário

Cynthia Rocha Dullius^{1,a}, Luciana Zani^{2,b}, José Miguel Chatkin^{2,c}

1. Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde, Escola de Medicina, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul – PUCRS – Porto Alegre (RS) Brasil.
 2. Programa de Pós-Graduação em Pneumologia, Hospital São Lucas, Escola de Medicina, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul – PUCRS – Porto Alegre (RS) Brasil.
- a. <http://orcid.org/0000-0003-3704-7913>
b. <http://orcid.org/0000-0003-0916-9171>
c. <http://orcid.org/0000-0002-4343-025X>

Recebido: 25 fevereiro 2017.
Aprovado: 3 setembro 2017.

Trabalho realizado no Hospital São Lucas, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS) Brasil.

RESUMO

Objetivo: Avaliar os sorotipos de *Streptococcus pneumoniae* isolados de uma população internada em um hospital terciário para verificar a cobertura vacinal teórica das vacinas conjugada pneumocócica 13-valente (VCP13) e pneumocócica polissacarídica 23-valente (VPP23). **Métodos:** Estudo transversal envolvendo 118 pacientes internados no Hospital São Lucas, na cidade de Porto Alegre (RS), cujas amostras de cultura de sangue, líquor ou outro líquido estéril apresentaram isolados de pneumococos entre janeiro de 2005 e dezembro de 2016. A cobertura vacinal teórica foi estudada em relação aos sorotipos observados na amostra e sua relação com os contidos nas vacinas pneumocócicas disponíveis no Brasil. **Resultados:** A maioria da população era masculina (n = 66; 55,9%), com mediana de idade de 57 anos (intervalo interquartil: 33-72 anos). O agravo mais frequente foi pneumonia, e o pneumococo foi mais frequentemente isolado em hemocultura. Mais de um quarto da população estudada tinha algum grau de imunossupressão (n = 34; 28,8%). Na amostra geral, 39 pacientes (33,1%) foram a óbito. Não houve associações significativas do número de óbitos com o tipo de comorbidades, internação em UTI ou necessidade de ventilação mecânica. A cobertura vacinal teórica da VPP23 e da combinação VCP13 + VPP23 foi de 31,4% e 50,8%, respectivamente. **Conclusões:** Nesta amostra, se os pacientes tivessem sido previamente vacinados com a combinação VCP13 seguida de VPP23, teoricamente, 50,8% dos casos de doença pneumocócica invasiva que necessitaram de internação hospitalar poderiam ter sido prevenidos potencialmente. Essa doença deve ser prevenida com a vacinação não só de crianças e idosos, mas também de adultos em idade economicamente ativa, para reduzir o custo socioeconômico, a morbidade e a mortalidade ainda associados à doença, especialmente em países subdesenvolvidos.

Descritores: Infecções pneumocócicas; Sorotipagem; Centros de atenção terciária.

INTRODUÇÃO

As infecções respiratórias agudas causam cerca de quatro milhões de óbitos por ano globalmente, sendo a principal causa de morte em países em desenvolvimento.⁽¹⁾ O *Streptococcus pneumoniae* é o agente etiológico mais comum de infecções bacterianas do trato respiratório adquiridas na comunidade.⁽²⁾ A doença pneumocócica invasiva (DPI) representa uma parcela das infecções causadas pelo pneumococo, pela qual há a contaminação de líquidos esterais por esse agente, isto é, quando culturas de sangue, líquor, líquido pleural ou outro local originalmente estéril apresentam-se com *S. pneumoniae*.

A DPI representa um alto custo socioeconômico,⁽³⁾ com aumento da morbidade e da mortalidade (aguda e tardia),⁽⁴⁾ especialmente em populações mais suscetíveis (crianças, idosos, portadores de comorbidades cardiológicas, portadores de comorbidades pulmonares e imunossuprimidos em geral).⁽⁵⁾ A doença pneumocócica segue sendo a maior causa de morte prevenível por vacina no mundo em crianças abaixo de 5 anos de idade, mesmo com a mudança significativa da epidemiologia dessa doença após a implementação de programas de

vacinação rotineira na Austrália⁽⁶⁾ e em países da Europa Ocidental.⁽⁷⁾

Nos EUA, após a comercialização da vacina conjugada pneumocócica 7-valente nos anos 2000, houve uma redução significativa no número de DPI em crianças até 5 anos de idade e em adultos com mais de 50 anos, por efeito de rebanho. Houve também uma substituição de sorotipos na comunidade por outros não previamente incluídos.⁽⁸⁾ Com a introdução da 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13, vacina conjugada pneumocócica 13-valente) naquele mesmo país, o número de hospitalizações por DPI em crianças abaixo de 5 anos reduziu-se ainda mais, tendo tido também algum efeito sobre as hospitalizações por DPI entre alguns grupos etários de adultos.⁽⁹⁾

Considerando esses fatores, iniciou-se o presente estudo para avaliar as características microbiológicas das cepas invasivas de *S. pneumoniae* adquiridas na comunidade em pacientes internados em um hospital terciário com o intuito de verificar a cobertura teórica conferida pelas vacinas pneumocócicas atualmente disponíveis no Brasil — PCV13 e 23-valent polysaccharide pneumococcal

Endereço para correspondência:

Cynthia Rocha Dullius. Avenida Ipiranga, 6690, conjunto 302, Jardim Botânico, CEP 91530-001, Porto Alegre, RS, Brasil.
Tel.: 55 51 3320-5002 ou 55 51 3336-0890. E-mail: cynthia@dullius.us
Apoio financeiro: Nenhum.

vaccine (PPV23, vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente) — além de quantificar a possível prevenção. É importante a realização de estudos que verifiquem os sorotipos encontrados em DPI e a cobertura vacinal teórica oferecida pelas vacinas disponíveis para eventuais novas formulações dessas vacinas, incluindo sorotipos ainda não contemplados, para a verificação do efeito de rebanho e para conhecimento dos sorotipos envolvidos nas DPIs em cada localidade.

A diferença entre as duas vacinas encontra-se no tipo de imunização conferida: a PPV23 baseia sua capacidade de imunização na cápsula de polissacarídeo do pneumococo (resposta imunológica dependente de células B), enquanto a PCV13 causa estimulação de resposta imunológica dependente de células T (memória imunológica a longo prazo).⁽¹⁰⁾

As diferenças químicas e sorológicas das cápsulas são o que agrupam os pneumococos em diferentes sorotipos.^(11,12) Cada sorotipo é distinguido pela estrutura química da cápsula, pela resposta sorológica, isto é, pela habilidade de reagir com anticorpos específicos contra o antígeno capsular, e por outras mutações específicas relacionadas. Entretanto, nem todos os mais de 90 sorotipos de pneumococo identificados causam doença. Alguns sorotipos são mais relacionados à resistência bacteriana, e outros são mais relacionados a óbitos e doença invasiva.⁽¹³⁾ A PCV13 inclui os sorotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F e 23F. A PPV23 inclui todos os da vacina anterior exceto o 6A e acresce mais 11 sorotipos: 2, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15B, 17F, 20, 22F e 33F.

Em face dessas indagações, propôs-se a presente investigação para buscar algumas respostas mais locais na tentativa de verificar semelhanças e diferenças com o que já se conhece a esse respeito em nível regional e nacional.

MÉTODOS

Estudo transversal, descritivo e analítico, realizado com pacientes internados em um hospital terciário na cidade de Porto Alegre (RS), cujos líquidos nobres apresentaram identificação laboratorial de *S. pneumoniae*. O período de coleta foi entre janeiro de 2005 e dezembro de 2016. A análise da sensibilidade microbiana foi realizada através do método de Kirby-Bauer em ágar Mueller-Hinton (bioMérieux, Marcy l'Étoile, França) acrescido de sangue, tendo sido testados eritromicina, levofloxacino, oxacilina, sulfametoxazol/trimetoprima e vancomicina. Foram considerados sensíveis à penicilina todos os casos que apresentaram um halo de inibição igual ou superior a 20 mm para oxacilina (1 µg). Aqueles que tiveram halo inferior ou igual a 19 mm para esse antibiótico foram submetidos a ETEST® (bioMérieux) de penicilina para a determinação da concentração mínima inibitória. Os critérios para a determinação dos antibióticos a serem testados, bem como os de interpretação dos halos de inibição e de sensibilidade ou de resistência à penicilina após a realização de ETEST®, seguiram as

recomendações do Clinical and Laboratory Standards Institute.⁽¹⁴⁾ Através da revisão dos prontuários dos pacientes foram coletados dados clínicos e demográficos.

A cobertura vacinal não estava explicitada nos prontuários, tendo sido teorizada e correlacionada com os sorotipos encontrados na amostra, isto é, procurou-se relacionar cada sorotipo encontrado com a eventual cobertura das vacinas disponíveis no país. As culturas de pneumococos foram encaminhadas ao Instituto Adolfo Lutz, na cidade de São Paulo (SP), via o Laboratório Central do Estado do Rio Grande do Sul, para a realização da sorotipagem. Decidiu-se pela inclusão de pacientes com imunossupressão na amostra estudada, pois o objetivo era verificar se os sorotipos encontrados na amostra estavam contemplados nas vacinas disponíveis. Variáveis categóricas foram descritas por frequências e proporções, as quantitativas simétricas foram descritas por médias e desvios-padrão, e as quantitativas assimétricas foram descritas por medianas e intervalos interquartil (II). A comparação de dados quantitativos foi realizada por análise de homogeneidade de variância (teste de Cochran), enquanto o teste de McNemar foi utilizado para dados nominais. O nível de significância adotado foi de $\alpha = 0,05$. Os dados foram analisados através do programa SPSS Statistics, versão 21.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, EUA). O estudo obteve aprovação da Comissão Científica da Escola de Medicina e do Comitê de Ética em Pesquisa da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, sob o número 56187816.5.0000.5336.

RESULTADOS

Foram consideradas inicialmente 147 cepas de pneumococo, com posterior análise de 118 (perda de 15 cepas mortas, 6 extravios de amostras, 5 amostras contaminadas e 3 aguardando resultado). Os sorotipos mais comuns foram, em ordem decrescente, 19A, 3, 12F, 8, 14 e 11A (Figura 1). A Figura 2 apresenta a proporção dos sorotipos na amostra estudada.

Os pacientes estudados eram em sua maioria do gênero masculino ($n = 66$; 55,9%), com mediana de idade de 57 anos (II: 33-72 anos). O agravo mais frequente foi pneumonia ($n = 90$; 76,3%), seguido de meningite ($n = 12$; 10,2%). A cultura mais comum foi a de sangue ($n = 101$; 85,6%), seguida da de líquido cefalorraquidiano ($n = 15$; 13,7%). A mortalidade global foi de 33,1% ($n = 39$). Pacientes imunossuprimidos (HIV e/ou neoplasias e/ou uso de corticoides e/ou uso de imunossupressores) corresponderam a 28,8% ($n = 34$) da amostra. Na população estudada, 19 pacientes (16,1%) apresentavam comorbidades pneumológicas, e 58 (49,2%) tinham registro de internação hospitalar prévia. Houve necessidade de internação em UTI e de uso de ventilação mecânica (VM) em 41 casos (34,7%) e em 28 (23,7%), respectivamente (Tabela 1).

Ao comparar-se a presença/ausência de comorbidades como fator de risco para mortalidade, assim como necessidade de internação em UTI, de utilização de VM e de traqueostomia, não foram encontradas

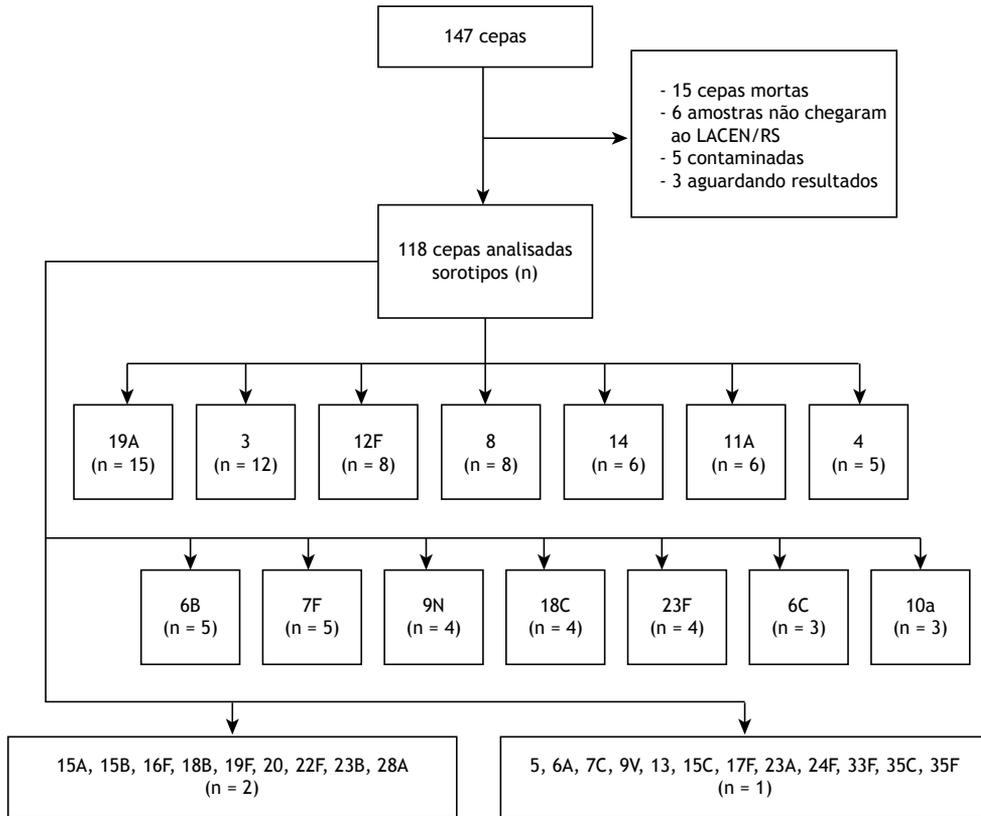


Figura 1. Fluxograma da análise de sorotipos na população estudada. LACEN/RS: Laboratório Central do Estado do Rio Grande do Sul.

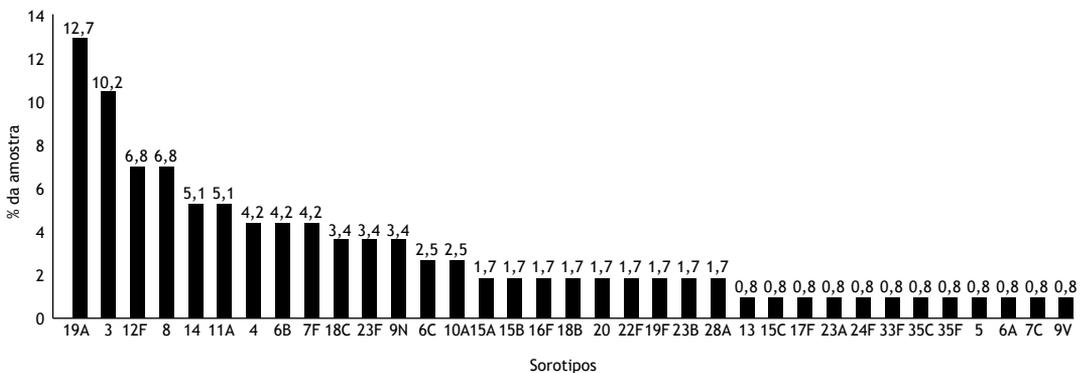


Figura 2. Frequência de sorotipos na amostra estudada.

diferenças estatisticamente significativas (Tabela 2). Não houve correlação significativa entre mortalidade e os diferentes sorotipos.

Em relação à sensibilidade aos antimicrobianos, a proporção de amostras resistentes a sulfametoxazol/trimetoprima, eritromicina, penicilina e levofloxacino foi de, respectivamente, 37,3%, 17,8%, 9,3% e 1,7%. Não houve casos de resistência à vancomicina. Através do teste de McNemar para comparações múltiplas, observou-se que as cepas apresentaram menor sensibilidade a sulfametoxazol/trimetoprima e maior sensibilidade a vancomicina e levofloxacino.

A Tabela 3 apresenta a cobertura teórica das vacinas PCV13 e PPV23, assim como a combinação das duas, em relação à mortalidade. Não foram detectadas diferenças estatisticamente significativas (p = 0,508).

DISCUSSÃO

O presente estudo avaliou dados sobre a sorotipagem de pneumococos relacionados a DPI em pacientes internados em um hospital que recebe uma parte considerável da população com DPI de uma cidade polo no Brasil. Foi possível a análise de sorotipos de pneumococos em 118 casos (80,27%) da amostra total.

Os sorotipos mais frequentes em nossa amostra, em ordem decrescente, foram 19A, 3, 12F, 8, 14 e

11A, sendo o 19A responsável por 12,7% da amostra total. A literatura baseada em cepas brasileiras tende a apontar para o sorotipo 14 como sendo o mais comum.⁽¹⁵⁻¹⁹⁾ Usualmente, os sorotipos relacionados a uma maior taxa de mortalidade são os sorotipos 3, 6A, 6B, 8, 19F, 23F e 6C, enquanto aqueles relacionados a uma menor taxa de mortalidade são os sorotipos 23A, 35B e 35F.⁽²⁰⁾ Na casuística aqui avaliada, não houve diferenças significativas entre o sorotipo e a ocorrência de óbito. No Brasil, a frequência do sorotipo 20B tem aumentado atualmente,⁽²¹⁾ mas houve uma baixa detecção na amostra aqui estudada.

No presente estudo, conforme demonstrado na Tabela 3, a cobertura vacinal teórica da PPV23 e da combinação PCV13 + PPV23 foi de 31,4% e 50,8%, respectivamente. Isso significa que, teoricamente, pacientes duplamente vacinados apresentariam uma redução no número de casos de DPI relacionados aos sorotipos verificados no presente estudo. Andrade et al.⁽¹⁸⁾ e Mott et al.⁽¹⁶⁾ verificaram, respectivamente, uma cobertura vacinal teórica da PCV13 de 94,1% e 64,5%, bem superior aos nossos resultados.

Em 1988, foi registrado o primeiro caso de resistência à penicilina no Brasil.⁽²²⁾ e, em 2006, Camargos et al. publicaram que a vacina conjugada pneumocócica 7-valente cobria 89% dos pneumococos resistentes àquele antibiótico, podendo então a vacina ajudar a reduzir a disseminação dessas cepas e diminuir assim a necessidade de antibióticos.⁽²³⁾ Independentemente da existência de vacinas, o aumento da resistência pneumocócica à penicilina está se tornando preocupante,⁽¹⁶⁾ podendo no futuro haver falência terapêutica ao se iniciar uma terapia antimicrobiana empírica.⁽²⁴⁾ Já em 2006, Zettler et al. relataram uma prevalência de 22,8% de cepas resistentes à penicilina em culturas de líquidos nobres e de escarro.⁽²⁵⁾ Outros autores brasileiros encontraram resistência à penicilina de 13,3% e resistência à sulfametoxazol/trimetoprima, de 37,7%-80,0% das cepas.^(16,18) No presente estudo, essas resistências foram, respectivamente, de 9,3% e 37,3%, e não houve resistência à vancomicina. Os sorotipos 9 e 14 parecem estar associados a uma maior resistência à penicilina,⁽²⁶⁾ resultado não encontrado na amostra aqui estudada.

Como já exposto em outros estudos,^(27,28) o agravo mais frequente de DPI foi a pneumonia adquirida na comunidade (n = 90; 76,3%). O pneumococo é mais frequentemente isolado a partir de hemoculturas,^(18,29) achado similar em nosso estudo (n = 101; 85,6%).

Tabela 1. Caracterização da amostra (N = 118).^a

Variáveis	Resultados
Idade, anos ^b	57 (33-72)
Gênero masculino	66 (55,9)
Agravo principal	
Pneumonia	90 (76,3)
Meningite	12 (10,2)
Mastoidite/abscesso abdominal	3 (2,5)
Desconhecido/outros	14 (11,9)
Mortalidade	39 (33,1)
Material	
Sangue	101 (85,6)
Líquido cefalorraquidiano	15 (13,7)
Líquido abdominal/outros	4 (3,4)
Comorbidades clínicas	
Oncologia	16 (13,6)
Cardiologia	48 (40,7)
Pneumologia	19 (16,1)
Gastroenterologia	14 (11,9)
Neurologia	25 (21,2)
Reumatologia	4 (3,4)
Endocrinologia	26 (22,0)
Nefrologia	13 (11,0)
Imunossupressão ^c	34 (28,8)
Uso de drogas	
Lícitas	
Tabagismo	
Sim	23 (19,5)
Não	54 (45,8)
Ex-tabagista	4 (3,4)
Ignorado	37 (31,4)
Etilismo	
Sim	5 (4,2)
Não	80 (67,8)
Ignorado	33 (28,0)
Ilícitas	2 (1,7)
Internações prévias	58 (49,2)
Interação em UTI	41 (34,7)
Utilização de ventilação mecânica	28 (23,7)
Traqueostomia	2 (1,7)
Tempo de internação, dias ^b	10 (5-19)

^aValores expressos em n (%), exceto onde indicado. Valores expressos em mediana (intervalo interquartil).

^cHIV e/ou neoplasia e/ou uso de corticoides e/ou uso de imunossuppressores.

Tabela 2. Desfechos selecionados conforme a presença de comorbidades.^a

Desfechos	Sem comorbidades (n = 24)	Com comorbidades (n = 94)	p
Mortalidade	4 (16,7)	35 (37,2)	0,095
Necessidade de UTI	8 (33,3)	33 (35,1)	1,000
Necessidade de ventilação mecânica	5 (20,8)	23 (24,5)	0,917
Traqueostomia	1 (4,2)	1 (1,1)	0,367

^aValores expressos em n (%).

Tabela 3. Cobertura vacinal teórica.^a

Coberturas das vacinas	Amostra total ^b (N = 118)	Óbito (n = 39)	Não óbito (n = 77)	p
Apenas VCP13 ^c	1 (0,8)	1 (2,6)	0 (0,0)	0,508
Apenas VPP23 ^d	37 (31,4)	12 (30,8)	25 (32,5)	
VCP13 + VPP23	60 (50,8)	19 (48,7)	41 (53,2)	
Sem cobertura	20 (16,9)	7 (17,9)	11 (14,3)	

VCP13: vacina conjugada pneumocócica 13-valente; e VPP23: vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente.

^aValores expressos em n (%). ^bDois pacientes com desfecho desconhecido (sem cobertura vacinal). ^cSorotipo 6A.

^dSorotipos 3, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15B, 17F, 20, 22F e 33F.

Ao se estudar as comorbidades na presente amostra em relação a mortalidade e necessidade de UTI e/ou VM, não foram detectadas diferenças significativas, sendo a mortalidade geral em nossa amostra de 33,1% (n = 39).

Parte crucial do tratamento da doença pneumocócica, invasiva ou não, é o uso de antimicrobianos, que podem ser decisivos no progresso e no prognóstico da doença.^(30,31) Alguns autores sugerem que a vigilância apenas de casos que necessitaram de hospitalização provavelmente subestima o real custo socioeconômico da DPI.⁽³²⁾ O diferencial para reduzir a alta morbidade, mortalidade^(4,33,34) e custo socioeconômico⁽³⁾ da doença obrigatoriamente cursa através da prevenção.

Ainda não há consenso se seria possível substituir a PPV23 pela PCV13 em adultos, considerando-se que, mesmo sem o maior número de sorotipos, mas por produzir mais anticorpos em longo prazo, a PCV13 seria melhor para a população adulta.^(35,36) Alguns autores discordam dessa posição, enfatizando que os estudos de custo-efetividade de vacinação de adultos com a PCV13 (ao invés da com PPV23) sofreram influência de vieses. Entre esses vieses, são citados o pequeno efeito de rebanho obtido com o uso da PCV13 em crianças e a pequena prevenção contra a pneumonia adquirida na comunidade alcançada com uso de PPV23 em adultos com algum tipo de imunossupressão.^(35,37)

Outro ponto a ser confirmado é o aparente aumento da frequência de DPI por sorotipos não vacinais em alguns locais, inclusive no Brasil.⁽¹⁹⁾ Acredita-se que isso se deva ao aumento do número de crianças vacinadas, com consequente efeito de rebanho, e a progressiva substituição de sorotipos vacinais por outros não vacinais na etiologia dos casos.

O presente estudo teve por objetivo buscar algumas respostas mais locais, isto é, buscou verificar se os sorotipos em nosso meio estariam de acordo com os do restante do Brasil, fazendo uma conexão entre esses achados e a cobertura vacinal teórica das duas vacinas pneumocócicas atualmente disponíveis. Os

presentes resultados reforçam a necessidade de uma política intensiva de vacinação pneumocócica, não só da população infantil, mas da população adulta a partir de 18 anos de idade com comorbidades, assim como da população idosa, com o intuito de reduzir a morbidade e a mortalidade ainda muito altas da DPI, especialmente em países em desenvolvimento.^(2,27,29,38,39)

A importância do presente estudo foi demonstrar que há vários sorotipos de pneumococos que causaram DPI em nossa amostra de pacientes que não estão cobertos pelas atuais formulações das vacinas disponíveis (em 49,7% dos casos). Esse perfil de cobertura teórica mostra nossa realidade, devendo ser comparada a estudos similares em outras localidades.

Nosso estudo teve algumas limitações: como a sorotipagem foi realizada em outra instituição conveniada, e algumas amostras não puderam ser aproveitadas nesse levantamento. Com isso, o número de casos tornou-se menor do que inicialmente previsto. Além disso, as informações de cobertura vacinal não constavam nos prontuários da maioria dos casos incluídos. Por esse motivo, foi necessário avaliar a cobertura vacinal teórica, isto é, buscou-se verificar se os sorotipos encontrados estariam cobertos pelas vacinas disponíveis.

O aumento da resistência antimicrobiana e a grande diversidade dos sorotipos são elementos-chave que devem ser levados em conta ao se tratar de um tema tão importante na prática clínica: a prevenção e o tratamento de doenças pneumocócicas.⁽⁴⁰⁾

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem à Profa. Dra. Maria C. Brandileone o apoio a esse estudo no Instituto Adolfo Lutz. Agradecem também à microbiologista Vany Pagnussatti do Laboratório de Microbiologia do Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul a realização das culturas dos pneumococos.

REFERÊNCIAS

- Ferkol T, Schraufnagel D. The global burden of respiratory disease. *Ann Am Thorac Soc.* 2014;11(3):404-6. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201311-405PS>
- Griffin MR, Zhu Y, Moore MR, Whitney CG, Grijalva CG. U.S. hospitalizations for pneumonia after a decade of pneumococcal vaccination. *N Engl J Med.* 2013;369(2):155-63. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1209165>
- Welte T, Torres A, Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. *Thorax.* 2012;67(1):71-9. <https://doi.org/10.1136/thx.2009.129502>
- Burgos J, Luján M, Larrosa MN, Fontanals D, Bermudo G, Planes AM, et al. Risk factors for respiratory failure in pneumococcal pneumonia: the importance of pneumococcal serotypes [abstract]. *Eur Respir J.* 2014;43(2):545-53. <https://doi.org/10.1183/09031936.00050413>

5. Burgos J, Lujan M, Larrosa MN, Pedro-Botet ML, Fontanals D, Quesada MD, et al. The problem of early mortality in pneumococcal pneumonia: a study of risk factors. *Eur Respir J*. 2015;46(2):561-4. <https://doi.org/10.1183/09031936.00034415>
6. Flego KL, Truman G, Sheppard V, Gilmour RE. Invasive pneumococcal disease in western Sydney, 2002-2010. *N S W Public Health Bull*. 2011;22(11-12):219-21. <https://doi.org/10.1071/NB11012>
7. Tin Tin Htar M, Christopoulou D, Schmitt HJ. Pneumococcal serotype evolution in Western Europe [abstract]. *BMC Infect Dis*. 2015;15:419. <https://doi.org/10.1186/s12879-015-1147-x>
8. Huang SS, Johnson KM, Ray GT, Wroe P, Lieu TA, Moore MR, et al. Healthcare utilization and cost of pneumococcal disease in the United States [abstract]. *Vaccine*. 2011;29(18):3398-412. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.02.088>
9. Simonsen L, Taylor RJ, Schuck-Paim C, Lustig R, Haber M, Klugman KP. Effect of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on admissions to hospital 2 years after its introduction in the USA: a time series analysis. *Lancet Respir Med*. 2014;2(5):387-94. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(14\)70032-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(14)70032-3)
10. Daniels CC, Rogers PD, Shelton CM. A Review of Pneumococcal Vaccines: Current Polysaccharide Vaccine Recommendations and Future Protein Antigens [abstract]. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2016;21(1):27-35. <https://doi.org/10.5863/1551-6776-21.1.27>
11. Dubos R, Avery OT. Decomposition of the capsular polysaccharide of pneumococcus type III by a bacterial enzyme. *J Exp Med*. 1931;54(1):51-71. <https://doi.org/10.1084/jem.54.1.51>
12. Avery OT, Dubos R. The protective action of a specific enzyme against type III Pneumococcus infection in mice [abstract]. *J Exp Med*. 1931;54(1):73-89. <https://doi.org/10.1084/jem.54.1.73>
13. Jacobs MR, Dagan R. Antimicrobial resistance among pediatric respiratory tract infections: clinical challenges. *Semin Pediatr Infect Dis*. 2004;15(1):5-20. <https://doi.org/10.1053/j.spid.2004.01.003>
14. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) [homepage on the Internet]. Brasília: ANVISA [cited 2017 Feb 20]. Padronização dos Testes de Sensibilidade a Antimicrobianos por Disco-difusão: Norma Aprovada – Oitava Edição. 2003. M2-A8;23(1) [Adobe Acrobat document, 58p.]. Available from: http://www.anvisa.gov.br/servicosade/manuais/clsi/clsi_OPASM2-A8.pdf
15. Mantese OC, Paula Ad, Almeida VV, Aguiar PA, Walkers PC, Alvares JR, et al. Prevalence of serotypes and antimicrobial resistance of invasive strains of pneumococcus in children: analysis of 9 years. *J Pediatr (Rio J)*. 2009;85(6):495-502. <https://doi.org/10.2223/JPED.1950>
16. Mott M, Caierao J, Rosa da Cunha G, Rodrigues Perez LR, Matusiak R, Pilger de Oliveira KR, et al. Susceptibility profiles and correlation with pneumococcal serotypes soon after implementation of the 10-valent pneumococcal conjugate vaccine in Brazil. *Int J Infect Dis*. 2014;20:47-51. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2013.11.009>
17. Leite CR, Azevedo J, Galvão VS, Moreno-Carvalho O, Reis JN, Nascimento-Carvalho C. Clinical and bacteriological characteristics of invasive pneumococcal disease after pneumococcal 10-valent conjugate vaccine implementation in Salvador, Brazil. *Braz J Infect Dis*. 2016;20(1):56-60. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2015.10.005>
18. Andrade AL, Oliveira R, Vieira MA, Minamisava R, Pessoa V Jr, Brandileone MC, et al. Population-based surveillance for invasive pneumococcal disease and pneumonia in infants and young children in Goiânia, Brazil. *Vaccine*. 2012;30(10):1901-9. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.12.012>
19. Verani JR, Domingues CM, de Moraes JC; Brazilian Pneumococcal Conjugate Vaccine Effectiveness Study Group. Indirect cohort analysis of 10-valent pneumococcal conjugate vaccine effectiveness against vaccine-type and vaccine-related invasive pneumococcal disease. *Vaccine*. 2015;33(46):6145-8. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.10.007>
20. Weil-Olivier C, Gaillat J. Can the success of pneumococcal conjugate vaccines for the prevention of pneumococcal diseases in children be extrapolated to adults? *Vaccine*. 2014;32(18):2022-6. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.02.008>
21. Caierão J, Sant'Anna FH, Hawkins P, Cunha GR, Mott M, Falci DR, et al. Characteristics of serogroup 20 S.pneumoniae isolates from Brazil. *BMC Infect Dis*. 2016;16(1):418. <https://doi.org/10.1186/s12879-016-1773-y>
22. de Sousa Marques HH, Yamamoto M, Sakane PT, Caiiffa-Filho HH, Figueiredo Mendes CM. Relatively penicillin-resistant pneumococcal meningitis in a Brazilian infant. *Pediatr Infect Dis J*. 1988;7(6):433-4. <https://doi.org/10.1097/00006454-198806000-00017>
23. Camargos P, Fischer GB, Mocelin H, Dias C, Ruvinsky R. Penicillin resistance and serotyping of *Streptococcus pneumoniae* in Latin America. *Paediatr Respir Rev*. 2006;7(3):209-14. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2006.04.004>
24. Jones RN, Jacobs MR, Sader HS. Evolving trends in *Streptococcus pneumoniae* resistance: implications for therapy of community-acquired bacterial pneumonia. *Int J Antimicrob Agent*. 2010;36(3):197-204. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2010.04.013>
25. Zettler EW, Scheibe RM, Dias CA, Santafé P, Santos DS, Moreira Jda S, et al. Determination of penicillin resistance in *Streptococcus pneumoniae* isolates from southern Brazil by PCR. *Int J Infect Dis*. 2006;10(2):110-5. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2005.04.005>
26. Pinto TC, Kegele FC, Dias CA, Barros RR, Peralta JM, Merquior VL, et al. *Streptococcus pneumoniae* Serotypes 9 and 14 Circulating in Brazil over a 23-Year Period Prior to Introduction of the 10-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine: Role of International Clones in the Evolution of Antimicrobial Resistance and Description of a Novel Genotype. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60(11):6664-6672. <https://doi.org/10.1128/AAC.00673-16>
27. Drijkoningen JJC, Rohde GGU. Pneumococcal infection in adults: burden of disease. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20 Suppl 5:45-51. <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12461>
28. Stamboulian D, Vazquez H, Confalonieri V, Bradleone MC, Kfour R, Corso A. Multicenter Retrospective Study on *Streptococcus pneumoniae* Serotypes Isolated from Adult Patients with Invasive Pneumococcal Disease in Latin America [abstract panel on the Internet]. Philadelphia, PA: ID Week 2014; 2014 Oct 11 [cited 2017 Jan 20]. Available from: <https://idsa.confex.com/idsa/2014/webprogram/Paper47038.html>
29. Domingues CM, Verani JR, Montenegro Renoier EI, de Cunto Brandileone MC, Flannery B, de Oliveira LH, et al. Effectiveness of ten-valent pneumococcal conjugate vaccine against invasive pneumococcal disease in Brazil: a matched case-control study. *Lancet Respir Med*. 2014;2(6):464-71. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(14\)70060-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(14)70060-8)
30. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med*. 2008;36(1):296-327. Erratum in: *Crit Care Med*. 2008;36(4):1394-6. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000298158.12101.41>
31. Uppu DS, Ghosh C, Haldar J. Surviving sepsis in the era of antibiotic resistance: are there any alternative approaches to antibiotic therapy? *Microb Pathog*. 2015;80:7-13. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2015.02.001>
32. Andrade AL, Silva SA, Martelli CM, Oliveira RM, Morais Neto OL, Siqueira Júnior JB, et al. Population-based surveillance of pediatric pneumonia: use of spatial analysis in an urban area of Central Brazil. *Cad Saude Publica*. 2004;20(2):411-21. <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2004000200008>
33. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. [Internet]. Vol. 380. *Lancet*. 2012;380(9859):2095-128. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61728-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61728-0)
34. Naucles P, Darenberg J, Morfeldt E, Orqvist A, Henriques Normark B. Contribution of host, bacterial factors and antibiotic treatment to mortality in adult patients with bacteraemic pneumococcal pneumonia. *Thorax*. 2013;68(6):571-9. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2012-203106>
35. Esposito S, Principi N. Pneumococcal vaccines and the prevention of community-acquired pneumonia. *Pulm Pharmacol Ther*. 2015;32:124-9. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2014.02.003>
36. Fedson DS, Guppy MJ. Pneumococcal vaccination of older adults: conjugate or polysaccharide? *Hum Vaccines Immunother*. 2013;9(6):1382-4. <https://doi.org/10.4161/hv.24692>
37. Moberley S, Holden J, Tatham DP, Andrews RM. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(1):CD000422. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000422.pub3>
38. Scotta MC, Veras TN, Klein PC, Tronco V, Polack FP, Mattiello R, et al. Impact of 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) on childhood pneumonia hospitalizations in Brazil two years after introduction. *Vaccine*. 2014;32(35):4495-9. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.06.042>
39. Diaz J, Terrazas S, Bierenbach AL, Toscano CM, Alencar GP, Alvarez A, et al. Effectiveness of the 10-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine (PCV-10) in Children in Chile: A Nested Case-Control Study Using Nationwide Pneumonia Morbidity and Mortality Surveillance Data. *PLoS One*. 2016;11(4):e0153141. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0153141>
40. Tali-Maamar H, Lalam R, Bentchouala C, Touati D, Sababou K, Azrou S, et al. Reprint of: Serotyping and antibiotic susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* strains isolated in Algeria from 2001 to 2010. *Vaccine*. 2012;30 Suppl 6:G25-31. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.11.019>



Conhecimento e uso do cigarro eletrônico entre estudantes da Universidade Federal de Mato Grosso

Wemerson José Corrêa de Oliveira^{1,a}, Alexandre Figueiredo Zobiole^{1,b},
Claudia Bonadiman de Lima^{1,c}, Rebeca Melo Zurita^{1,d}, Pedro Eduardo Muniz Flores^{1,e},
Luís Guilherme Val Rodrigues^{1,f}, Raissa Carolina de Assis Pinheiro^{1,g},
Victor Francisco Figueiredo Rocha Soares e Silva^{1,h}

1. Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Mato Grosso, Cuiabá (MT) Brasil
- a. <http://orcid.org/0000-0003-1945-1592>
b. <http://orcid.org/0000-0002-9527-6055>
c. <http://orcid.org/0000-0002-5935-516X>
d. <http://orcid.org/0000-0002-5709-5202>
e. <http://orcid.org/0000-0003-2779-4675>
f. <http://orcid.org/0000-0002-5503-9223>
g. <http://orcid.org/0000-0003-3010-7610>
h. <http://orcid.org/0000-0001-3031-5847>

Recebido: 30 junho 2017.
Aprovado: 7 dezembro 2017.

Trabalho realizado na Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Mato Grosso, Cuiabá (MT) Brasil.

RESUMO

Objetivo: Analisar a prevalência do conhecimento e experimentação do cigarro eletrônico (CE) entre universitários, bem como as características associadas ao conhecimento desse tipo de dispositivo. **Métodos:** Estudo transversal, utilizando-se questionário específico, onde foram entrevistados 489 estudantes da Universidade Federal de Mato Grosso (Campus Cuiabá) no ano de 2015. Estimou-se a prevalência e foram analisadas as principais características relacionadas ao conhecimento e uso do CE. **Resultados:** A prevalência de conhecimento do CE foi de 37%, e a taxa de experimentação foi de 2,7%. Verificou-se associação entre o conhecimento do CE com o estado civil, estado laboral do estudante, nível de escolaridade dos pais e presença de fumantes na família. **Conclusões:** Foi alta a proporção de universitários que conhecem o CE. Apesar de ser pequena a prevalência dos que o experimentaram, torna-se preocupante um possível aumento do consumo desse tipo de dispositivo. Medidas devem ser direcionadas aos jovens dentro das instituições universitárias a fim de promover a conscientização e prevenção do uso do CE.

Descritores: Cigarros eletrônicos; Adulto jovem; Hábito de fumar.

INTRODUÇÃO

O cigarro eletrônico (CE), também conhecido como sistema eletrônico de liberação de nicotina, é um dispositivo, criado em 2003, que produz aerossol a partir da queima de fluido contendo solvente (glicerina vegetal, propilenoglicol ou uma mistura destes), aromas, além de nicotina.⁽¹⁾ Alguns possuem indicador luminoso na extremidade do aparelho que acende durante seu uso, de forma a imitar os modos tradicionais de utilização do tabaco.⁽²⁾

A ausência de políticas de regulação e controle de qualidade faz com que a segurança desses dispositivos seja de difícil determinação, e o potencial risco para a saúde ainda permanece incerto.⁽³⁾ No Brasil, de acordo com o Artigo 1º da Resolução nº 46/2009 da Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária,⁽⁴⁾ "fica proibida a comercialização, a importação e a propaganda de quaisquer dispositivos eletrônicos para fumar, conhecidos como cigarros eletrônicos, e-cigarettes, e-ciggy, ecigar, entre outros, especialmente os que aleguem substituição de cigarro, cigarrilha, charuto, cachimbo e similares no hábito de fumar ou objetivem alternativa no tratamento do tabagismo".

O uso de CEs tem aumentado exponencialmente desde a sua criação em 2003. Em 2010, 1,8% dos adultos norte-americanos relataram ter usado o dispositivo em algum momento da vida, taxa que aumentou para 13% em 2013. A taxa daqueles que relataram ser consumidores atuais aumentou de 0,3% para 6,8% no mesmo período, sendo que um terço destes relataram nunca ter usado tabaco.⁽¹⁾

Para traçar o perfil dos usuários norte-americanos, um estudo baseado em dados do Centro Nacional de Estatísticas de Saúde dos Estados Unidos, que foi publicado em 2016 pelo *Jornal Americano de Medicina Preventiva*, mostrou que os usuários de CEs tendiam a ser jovens, brancos, solteiros e com nível superior de escolaridade, diferente dos fumantes de cigarro tradicional (negros e de baixa escolaridade).⁽⁵⁾

Há poucos estudos no Brasil que demonstrem o conhecimento e uso do CE. Um estudo sobre conhecimento, experimentação e uso atual de CEs em 10 países como resultado do inquérito acerca do Controle Internacional do Tabaco, que foi publicado no ano de 2014 pela *Revista Internacional de Pesquisa Ambiental e Saúde Pública*, mostrou que no Brasil há um conhecimento de 35% em relação ao CE e 3% da população autorrelatou já ter feito uso. Esses dados se equiparam aos encontrados no Canadá e China, porém são inferiores aos encontrados nos EUA e Austrália, que apresentam conhecimento de 73% e 66%, respectivamente, e autorrelato de experimentação de 15% e 20%, respectivamente.⁽⁶⁾

Pesquisas recentes sugerem que o uso de CEs talvez esteja associado com maior risco para consumo de produtos derivados do tabaco. O prazer das sensações e os efeitos farmacológicos da inalação de nicotina via CE podem aumentar a predisposição ao consumo de outros produtos que também liberem nicotina inalada, incluindo derivados de tabaco.⁽⁷⁾ Se os CEs se revelarem como meio de "transição", levando ao aumento do tabagismo, isso

Endereço para correspondência:

Wemerson José Corrêa de Oliveira. Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Mato Grosso, Rua Nove, Quadra 09, Casa 12, Coophamil, CEP 78028-105, Cuiabá, MT, Brasil.

Tel.: 55 65 98160-0178. E-mail: wemersonjco@hotmail.com

Apoio financeiro: Nenhum.

representará um grave problema de saúde pública na luta contra o uso do tabaco.⁽⁸⁾

Como o conhecimento e a experimentação do CE vêm aumentando progressivamente, principalmente em jovens, e tendo em mente as incertezas quanto à segurança e ao risco à saúde, delineou-se este estudo. O objetivo deste estudo é identificar a prevalência do conhecimento e uso do CE, e analisar as características associadas a esse conhecimento, entre estudantes da Universidade Federal de Mato Grosso (Campus Cuiabá) no ano de 2015. Ademais, tem-se por finalidade subsidiar futuras ações de saúde pública para medidas de prevenção e conscientização acerca do uso desse tipo de dispositivo.

MÉTODOS

Foi realizado um estudo observacional, de delineamento transversal, com alunos de graduação da Universidade Federal de Mato Grosso (Campus Cuiabá), no ano de 2015.

Para o cálculo do tamanho da amostra, foi utilizada a prevalência de tabagismo entre estudantes universitários da área da saúde em Cuiabá no ano de 2009,⁽⁹⁾ correspondendo à porcentagem de 9%, e, para o erro amostral, adotou-se o valor de 0,05. Para cálculo da amostragem aleatória foram utilizados dados provenientes do Edital de Seleção do Sistema de Seleção Unificada do ano de 2012 para a Universidade Federal de Mato Grosso. Os cursos foram agrupados por grandes áreas de conhecimento (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico),⁽¹⁰⁾ e o cálculo da amostra foi baseado proporcionalmente na quantidade de alunos de cada área. Acrescentou-se a esse número uma previsão de perdas ou recusas de 20%. Para levantamento dos dados foi utilizado questionário fechado, de autopreenchimento, sem identificação do estudante, padronizado, pré-codificado, e desenvolvido pelos autores, tendo como base o questionário da Pesquisa Especial de Tabagismo (Relatório Brasil de 2008).⁽¹¹⁾ O inquérito foi previamente testado com estudantes de uma turma da mesma universidade, com o objetivo de avaliar a compreensão deste pelos alunos, a fim de corrigir as possíveis falhas e padronizar o instrumento para coleta dos dados. Foram aplicados 524 questionários, dos quais 35 foram retirados da análise em virtude de inconsistências no preenchimento, como ausência de dados sociodemográficos e dados referentes ao estado tabágico, restando, portanto, 489 questionários válidos.

A análise dos dados foi realizada com o auxílio do programa Epi Info, versão 3.5.2. Na análise bivariada, a razão de prevalência e seu respectivo intervalo de confiança de 95% foram utilizados como medida de associação entre a variável dependente (conhecimento do CE) e as demais variáveis estudadas. Nessa etapa, o teste do qui-quadrado foi utilizado para avaliar as diferenças estatísticas entre as proporções.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Júlio Muller (Parecer

nº 1.443.745), sendo obtida também autorização da Reitoria da Universidade Federal de Mato Grosso (Campus Cuiabá) para coleta dos dados.

RESULTADOS

Participaram da pesquisa 489 estudantes de graduação, sendo 258 (52,7%) do sexo masculino e 231 (47,3%) do sexo feminino, com média de idade de 23,8 anos para ambos os sexos. Dentre eles, 28 (5,7%) eram fumantes, 24 (4,9%) eram ex-fumantes e 437 (89,4%) eram não fumantes.

A prevalência de conhecimento do CE foi de 37%, e houve uma diferença estatisticamente significativa entre os sexos, sendo que 106 (59%) eram do sexo masculino e 75 (41%) eram do sexo feminino ($p < 0,005$). Houve associação linear e inversamente proporcional em relação à idade do estudante, ou seja, quanto mais jovem é o estudante, maior é a chance de conhecer o dispositivo eletrônico. Notou-se que não houve diferença de conhecimento do CE em relação à área de conhecimento de estudo do graduando. Verificou-se associação estaticamente significativa com o estado civil e o estado laboral do estudante, sendo que 163 (92,1%) eram solteiros e 130 (72,6%) não exerciam atividade laboral ($p < 0,005$). Além disso, o conhecimento do CE associou-se a maior nível de escolaridade dos pais, visto que, em 72 casos (40,4%), o pai possuía nível superior e, em 86 (47,8%), a mãe possuía tal graduação. Observou-se também associação positiva com a presença de fumantes na família (55,6%; $p = 0,03$).

A taxa de uso atual do CE entre os estudantes foi de 0,61%. Além disso, verificou-se que a taxa de experimentação entre todos os pesquisados foi de 2,7%, sendo que entre aqueles que afirmaram conhecer o dispositivo, ela foi de 7%.

DISCUSSÃO

O presente estudo é um dos primeiros a respeito do conhecimento do CE entre estudantes universitários no Brasil. Os resultados aqui apresentados podem servir de subsídios para futuras intervenções que objetivem estimular hábitos de vida saudáveis entre os acadêmicos.

A prevalência de conhecimento do CE encontrada entre estudantes universitários neste estudo é superior à descrita por uma pesquisa realizada por Jeon et al.⁽¹²⁾ entre estudantes universitários coreanos em 2016 (21,2%) e à encontrada na população americana no ano de 2010 (32,2%).⁽¹³⁾ Além do mais, também é discretamente maior que a prevalência nacional, de 35%.⁽⁶⁾ Isso pode ter ocorrido em consequência da maior disseminação por parte das companhias produtoras de CEs de propagandas agressivas para estimular seu uso. Os principais argumentos usados pela indústria são os benefícios à saúde em comparação ao cigarro tradicional, a redução do consumo de cigarros, a cessação do tabagismo, a minimização da exposição passiva e a possibilidade de uso dos CEs em locais onde o fumo é proibido.

Outra informação importante a ser destacada neste estudo é o fato de a maioria dos estudantes que conhecem o CE ser de não fumantes. Esse dado é diferente do encontrado por alguns autores,⁽¹³⁾ segundo os quais a maioria dos adultos que ouviram falar do dispositivo era fumante (49,6%). Além disso, observou-se que a maior taxa de conhecimento está entre os mais jovens. Um estudo publicado em 2013⁽¹⁴⁾ também encontrou resultado semelhante entre adultos britânicos: 41% dos indivíduos entre 18-24 anos já tinham ouvido falar do aparelho. Esses dados podem ser explicados pelo maior acesso à informação e exposição desse público às propagandas da indústria.

Foi observado que o sexo masculino está mais relacionado com o conhecimento do CE, fato também observado em um estudo publicado em 2017.⁽⁵⁾ Nosso estudo mostra que aqueles que o conhecem são os que possuem pais com maior nível de escolaridade. Dados semelhantes também foram relatados por um estudo publicado em 2005,⁽¹⁵⁾ em que 40% e 44,6% de pais e mães, respectivamente, tinham grau superior de escolaridade, porém o estudo não se referia a CEs e sim à forma tradicional de tabagismo. Em contraste, um trabalho publicado em 2008⁽¹⁶⁾ mostra uma relação inversa entre escolaridade dos pais e experimentação do tabaco.

Apesar de não ter sido observada significância estatística em relação à área de conhecimento do curso do estudante, observou-se que entre os estudantes de Ciências Humanas, Sociais e Agrárias houve maior taxa de experimentação. Esse fato também foi constatado entre estudantes da Universidade de Brasília no ano de 2006.⁽¹⁷⁾

No presente estudo, observou-se significância estatística entre experimentação do CE e possuir fumantes na família. Isso também foi verificado entre universitários coreanos em 2016.⁽¹²⁾ Observou-se também que não exercer atividade laboral também estava associado ao maior conhecimento do CE.

Constatou-se que, na amostra total, a maior taxa de experimentação está no grupo dos que conhecem o CE (7%), de onde se pode inferir que o fato de conhecer estimula a curiosidade para a experimentação. Esse percentual foi menor que o verificado no estudo publicado em 2013,⁽¹⁸⁾ em que 16% dos que conheciam o recurso já o haviam experimentado.

A taxa de uso regular do CE neste estudo foi de 0,61%, valor aproximado ao encontrado entre estudantes universitários coreanos: 0,8% dos fumantes usavam apenas CEs.⁽¹²⁾ Um trabalho publicado em 2013⁽¹⁴⁾ encontrou uma taxa de 6,9% de uso regular de CEs entre britânicos, porém há de se considerar que o uso e a comercialização do aparelho eletrônico no Reino Unido são permitidos e regulamentados, fato que explica a maior prevalência de usuários regulares.

Assim, considerando o conhecimento e disponibilidade do CE entre universitários e a população em geral, é fundamental a existência de intervenções que objetivem estimular hábitos saudáveis entre os estudantes e inibam a adoção do uso desse tipo de dispositivo, evitando, em última análise, o aumento do consumo de outros produtos que também liberem nicotina inalada, incluindo derivados de tabaco.

REFERÊNCIAS

- Dinakar C, O'Connor GT. The Health Effects of Electronic Cigarettes. *N Engl J Med*. 2016;375(14):1372-1381. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1502466>
- Knorst MM, Benedetto IG, Hoffmeister MC, Gazzana MB. The electronic cigarette: the new cigarette of the 21st century? *J Bras Pneumol*. 2014;40(5):564-72. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132014000500013>
- Goniewicz ML, Knysak J, Gawron M, Kosmider L, Sobczak A, Kurek J, et al. Levels of selected carcinogens and toxicants in vapour from electronic cigarettes. *Tob Control*. 2014;23(2):133-9. <https://doi.org/10.1136/tobaccocontrol-2012-050859>
- Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária [homepage on the Internet]. Brasília: o Ministério; [cited 2017 May 1]. Resolução da Diretoria Colegiada—RDC 46/2009 (Aug 28, 2009). [Adobe Acrobat document, 2p.]. Available from: http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/RDC_46_2009_COMP.pdf/2148a322-03ad-42c3-b5ba-718243bd1919
- Wilson FA, Wang Y. Recent Findings on the Prevalence of E-Cigarette Use Among Adults in the U.S. *Am J Prev Med*. 2017;52(3):385-390. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2016.10.029>
- Gravelly S, Fong GT, Cummings KM, Yan M, Quah AC, Borland S, et al. Awareness, trial, and current use of electronic cigarettes in 10 countries: Findings from the ITC project. *Int J Environ Res Public Health*. 2014;11(11):11691-704. <https://doi.org/10.3390/ijerph111111691>
- Leventhal AM, Strong DR, Kirkpatrick MG, Unger JB, Sussman S, Riggs NR, et al. Association of Electronic Cigarette Use With Initiation of Combustible Tobacco Product Smoking in Early Adolescence. *JAMA*. 2015;314(7):700-7 <https://doi.org/10.1001/jama.2015.8950>
- Fairchild AL, Bayer R, Colgrove. The normalization of smoking? E-cigarettes and the tobacco "endgame". *N Engl J Med*. 2014;370(4):293-5. <https://doi.org/10.1056/NEJMp1313940>
- Botelho C, Silva AM, Melo CD. Smoking among undergraduate health sciences students: prevalence and knowledge. *J Bras Pneumol*. 2011;37(3):360-6. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132011000300013>
- Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) [homepage on the Internet]. Brasília: CNPq; [cited 2016 Dec 1]. Tabela de Áreas de Conhecimento 2008. [Adobe Acrobat document, 22p.]. Available from: <http://www.cnpq.br/documents/10157/186158/TabeladeAreasdoConhecimento.pdf>
- Brasil. Ministério da Saúde. Pesquisa Especial de Tabagismo (PETab). Relatório Brasil. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde, Instituto Nacional de Câncer/Organização Pan-Americana da Saúde; 2011.
- Jeon C, Jung KJ, Kimm H, Lee S, Barrington-Trimis JL, McConnell R, et al. E-cigarettes, conventional cigarettes, and dual use in Korean adolescents and university students: Prevalence and risk factors. *Drug Alcohol Depend*. 2016;168:99-103. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2016.08.636>
- Regan AK, Promoff G, Dube SR, Arrazola R. Electronic nicotine delivery systems: adult use and awareness of the 'e-cigarette' in the USA. *Tob Control*. 2013;22(1):19-23. <https://doi.org/10.1136/tobaccocontrol-2011-050044>
- Dockrell M, Morrison R, Bauld L, McNeill A. E-cigarettes: prevalence and attitudes in Great Britain. *Nicotine Tob Res*. 2013;15(10):1737-44. <https://doi.org/10.1093/ntr/ntt057>
- Nascimento D, Soares EA, Feitosa S, Colares V. Tobacco smoking habit among adolescents in the city of Recife and associated factors [Article in Portuguese] *Rev Odontol Ciência*. 2005;20(4):348-53.
- Silva MP, Silva RM, Botelho C. Factors associated with cigarette experimentation among adolescents. *J Bras Pneumol*. 2008;34(11):927-35. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132008001100007>
- Andrade AP, Bernardo AC, Viegas CA, Ferreira DB, Gomes TC, Sales MR. Prevalence and characteristics of smoking among youth attending the University of Brasília in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2006;32(1):23-8. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132006000100007>
- Adkison SE, O'Connor RJ, Bansal-Travers M, Hyland A, Borland R, Yong HH, et al. Electronic nicotine delivery systems: international tobacco control four-country survey. *Am J Prev Med*. 2013;44(3):207-15. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2012.10.018>



Avaliação da capacidade funcional: equações de referência para o teste *Glittre Activities of Daily Living*

Cardine Martins dos Reis^{1,2,a}, Manuela Karloh^{1,3,b},
Fernanda Rodrigues Fonseca^{1,2,c}, Roberta Rodolfo Mazzali Biscaro^{1,2,d},
Giovana Zarpellon Mazo^{4,5,e}, Anamaria Fleig Mayer^{1,2,3,5,f}

1. Núcleo de Assistência, Ensino e Pesquisa em Reabilitação Pulmonar, Centro de Ciências da Saúde e do Esporte, Universidade do Estado de Santa Catarina, Florianópolis (SC) Brasil.
 2. Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia, Centro de Ciências da Saúde e do Esporte, Universidade do Estado de Santa Catarina, Florianópolis (SC) Brasil.
 3. Departamento de Fisioterapia, Centro de Ciências da Saúde e do Esporte, Universidade do Estado de Santa Catarina, Florianópolis (SC) Brasil.
 4. Departamento de Educação Física, Centro de Ciências da Saúde e do Esporte, Universidade do Estado de Santa Catarina, Florianópolis (SC) Brasil.
 5. Programa de Pós-Graduação em Ciências do Movimento Humano, Centro de Ciências da Saúde e do Esporte, Universidade do Estado de Santa Catarina, Florianópolis (SC) Brasil.
- a. <http://orcid.org/0000-0003-3992-924X>
b. <http://orcid.org/0000-0003-2082-2194>
c. <http://orcid.org/0000-0003-4620-9064>
d. <http://orcid.org/0000-0002-8242-2965>
e. <http://orcid.org/0000-0002-7813-5592>
f. <http://orcid.org/0000-0003-0320-4810>

Recebido: 30 abril 2017.

Aprovado: 7 dezembro 2017.

Trabalho realizado no Núcleo de Assistência, Ensino e Pesquisa em Reabilitação Pulmonar, Centro de Ciências da Saúde e do Esporte, Universidade do Estado de Santa Catarina, Florianópolis (SC) Brasil.

INTRODUÇÃO

Equações de referência para testes que medem a capacidade funcional são essenciais para a interpretação dos resultados e ajudam a quantificar o comprometimento das atividades cotidianas e a resposta terapêutica. O estado funcional é um conceito multidimensional que caracteriza a capacidade que as pessoas têm para suprir suas necessidades de vida.⁽¹⁾ Fatores como envelhecimento,⁽²⁾ obesidade⁽³⁾ e doença crônica,⁽⁴⁾ tais como a DPOC, podem afetar negativamente o estado funcional dos pacientes. Limitações da capacidade de se exercitar e realizar atividades cotidianas são manifestações comuns em pacientes com DPOC e aumentam a morbidade e a mortalidade.⁽⁵⁾ Para avaliar o estado funcional de

pacientes com DPOC, Skumlien et al.⁽⁶⁾ elaboraram o teste *Glittre Activities of Daily Living* (Glittre ADL), que é um conjunto padronizado de atividades semelhantes a atividades cotidianas sabidamente difíceis para pacientes com DPOC. O teste Glittre ADL consiste em múltiplas tarefas que exigem atividade muscular dos membros superiores e inferiores: caminhar, levantar-se de uma cadeira, subir/descer escadas, agachar-se, ajoelhar-se, carregar e erguer objetos.^(6,7)

O teste Glittre ADL é fácil de administrar, válido e confiável para medir o estado funcional⁽⁷⁾ em pacientes com DPOC estável,^(6,8,9) DPOC exacerbada,⁽¹⁰⁾ insuficiência cardíaca⁽¹¹⁾ ou pneumonia adquirida na comunidade/outras doenças respiratórias,⁽¹⁰⁾ bem como em pacientes obesos e pacientes submetidos à cirurgia bariátrica.⁽¹²⁾

RESUMO

Objetivo: Elaborar equações de referência para o teste *Glittre Activities of Daily Living* (Glittre ADL) com base em variáveis antropométricas e demográficas em indivíduos aparentemente saudáveis. O objetivo secundário foi determinar a confiabilidade das equações em uma amostra composta por pacientes com DPOC. **Métodos:** Estudo transversal com 190 indivíduos aparentemente saudáveis [95 homens; mediana de idade: 54,5 anos (variação: 42-65); mediana de VEF₁ = 97% (variação: 91-105,2); mediana de CVF = 96% (variação: 88,5-102)] recrutados na comunidade geral e 74 pacientes com DPOC [55 homens; média de idade: 65 ± 8 anos; índice de massa corporal (IMC) = 25,9 ± 4,7 kg/m²; VEF₁ = 36,1 ± 14,1%; CVF = 62,7 ± 16,1%] recrutados em um centro de reabilitação pulmonar. **Resultados:** A média do tempo necessário para completar o teste Glittre ADL foi de 2,84 ± 0,45 min. Na análise de regressão linear múltipla passo a passo (*stepwise*), a idade e a estatura foram selecionadas como preditores do desempenho no teste Glittre ADL, explicando 32,1% (p < 0,01) da variância total. A equação 1 foi a seguinte: Glittre ADL_{previsto} = 3,049 + (0,015 × idade_{anos}) + (-0,006 × altura_{cm}). A equação 2 incluiu idade e IMC e explicou 32,3% da variância do teste: Glittre ADL_{previsto} = 1,558 + (0,018 × IMC) + (0,016 × idade_{anos}). **Conclusões:** As equações de referência para o tempo necessário para completar o teste Glittre ADL basearam-se na idade, IMC e estatura como variáveis independentes e podem ser úteis para prever o desempenho de indivíduos adultos. Os valores previstos são aparentemente confiáveis quando aplicados em pacientes com DPOC.

Descritores: Atividades cotidianas; Teste de esforço; Valores de referência.

Endereço para correspondência:

Anamaria Fleig Mayer. Rua Paschoal Simone, 358, CEP 88080-350, Florianópolis, SC, Brasil.
Tel.: 55 48 3664-8608. E-mail: anamaria.mayer@udesc.br
Apoio financeiro: Nenhum.

Além disso, o teste Glittre ADL é capaz de diferenciar o estado funcional de indivíduos saudáveis do estado funcional de pacientes com DPOC.⁽⁶⁾ Demonstrou-se também que o tempo necessário para completar o teste Glittre ADL correlaciona-se com o tempo gasto caminhando e sentado em pacientes com DPOC, bem como com outras atividades cotidianas.⁽¹³⁾ A resposta fisiológica ao teste Glittre ADL é semelhante à resposta fisiológica ao teste de caminhada de seis minutos (TC6), porém o consumo de oxigênio é um pouco maior durante o teste Glittre ADL.⁽⁹⁾

Como ainda não foram determinados os fatores que influenciam o desempenho dos pacientes no teste Glittre ADL,⁽⁷⁾ ainda não há equações de referência para prever o estado funcional dos pacientes com base em dados antropométricos e demográficos. Portanto, o objetivo do presente estudo foi investigar a influência das variáveis supracitadas no desempenho dos pacientes no teste Glittre ADL, a fim de elaborar equações de referência para indivíduos saudáveis na faixa etária de 20 a 80 anos. O objetivo secundário foi determinar a confiabilidade das equações em uma amostra composta por pacientes com DPOC.

MÉTODOS

Participantes

Indivíduos aparentemente saudáveis foram selecionados em Florianópolis (SC). Os critérios de inclusão foram os seguintes: faixa etária de 20 a 80 anos e estabilidade clínica (isto é, sem doença grave ou instável nas seis semanas anteriores ao estudo). Os critérios de exclusão foram os seguintes: VEF₁ e CVF pós-broncodilatador < 80% do valor previsto; VEF₁/CVF pós-broncodilatador < 0,7; índice de massa corporal (IMC) < 18,5 kg/m² ou > 40 kg/m²; tabagismo ativo nos seis meses anteriores ao estudo; alto nível de atividade física e incapacidade de compreender ou executar qualquer uma das atividades testadas. Dos 223 indivíduos aparentemente saudáveis selecionados para participar, 33 foram excluídos; permaneceram no estudo, portanto, 190.

A fim de determinar a confiabilidade das equações de referência, foram selecionados 74 pacientes com DPOC do Núcleo de Assistência, Ensino e Pesquisa em Reabilitação Pulmonar da Universidade do Estado de Santa Catarina, em Florianópolis (SC). Foram incluídos no estudo pacientes com idade ≥ 40 anos e DPOC estágio II-IV da *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*,⁽⁵⁾ carga tabágica ≥ 20 anos-maço e estabilidade clínica nas quatro semanas anteriores ao estudo. Os critérios de exclusão foram os seguintes: oxigenoterapia de longa duração, tabagismo atual, outras doenças pulmonares que não a DPOC e comorbidades que afetassem a capacidade dos pacientes de executar qualquer uma das atividades testadas.

Protocolo do estudo

Os participantes responderam a perguntas sobre seu histórico médico, uso de medicamentos e carga

tabágica. O peso (em kg) e a estatura (em cm) foram medidos com uma balança digital (Tanita Corporation, Tóquio, Japão) e um estadiômetro portátil (Sanny; American Medical do Brasil Ltda., São Bernardo do Campo, Brasil), respectivamente, e o IMC foi calculado por meio da fórmula peso/estatura² (kg/m²). A função pulmonar foi avaliada por meio de um espirômetro EasyOne® (ndd Medical Technologies, Andover, MA, EUA), em conformidade com os métodos e critérios recomendados pela *American Thoracic Society* e pela *European Respiratory Society*,⁽¹⁴⁾ sendo calculados os valores previstos.⁽¹⁵⁾

Os participantes realizaram o teste Glittre ADL duas vezes, com um intervalo de 30 min entre os testes. O mais curto deles foi selecionado para análise dos dados. Nos indivíduos na faixa etária de 20 a 59 anos e naqueles na faixa etária de 60 a 80 anos, o nível de atividade física foi medido por meio da versão curta do Questionário Internacional de Atividade Física⁽¹⁶⁾ e da versão adaptada para uso em brasileiros idosos,⁽¹⁷⁾ respectivamente.

Os pacientes com DPOC foram submetidos a medidas antropométricas e testes de função pulmonar, bem como ao teste Glittre ADL e ao TC6. O TC6 foi realizado em local fechado em um corredor de 20 m, reto e plano, em conformidade com as diretrizes da *American Thoracic Society*.^(18,19) A distância percorrida no TC6 (DTC6) em porcentagem do previsto foi calculada com base em uma equação elaborada por Britto et al.⁽²⁰⁾

Todos os participantes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade do Estado de Santa Catarina (Protocolo n. 225/2011).

Teste Glittre ADL

O teste Glittre ADL foi realizado conforme descrito por Skumlien et al.⁽⁶⁾ e compreende as seguintes tarefas: caminhar ao longo de uma superfície plana; subir e descer escadas; retirar objetos de uma prateleira e colocá-los em outra (além de colocá-los no chão e de volta nas prateleiras); levantar-se de uma cadeira e sentar-se nela novamente. As participantes do sexo feminino carregaram uma mochila com peso de 2,5 kg, ao passo que os participantes do sexo masculino carregaram uma mochila com peso de 5,0 kg.⁽⁶⁾ Foram medidas a frequência cardíaca, oximetria de pulso, dispneia (escala modificada de Borg)⁽²¹⁾ e pressão arterial.

Análise estatística

A análise estatística foi realizada por meio do programa IBM SPSS Statistics, versão 20.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, EUA) e do programa GraphPad Prism, versão 5.0 (GraphPad Inc., San Diego, CA, EUA). A amostra necessária para elaborar uma equação de referência para indivíduos saudáveis na faixa etária de 20 a 80 anos foi calculada por meio da seguinte fórmula:

$$N > 50 + 8m$$

na qual m é o número de variáveis independentes.⁽²²⁾

Para cinco variáveis independentes baseadas nos pressupostos teóricos (sexo, idade, estatura, peso e IMC),^(20,23-28) calculou-se que a amostra deveria ser composta por no mínimo 90 indivíduos. Como faziam parte da amostra indivíduos na faixa etária de 20 a 80 anos, ela foi dividida em seis faixas etárias (20-29 anos; 30-39 anos; 40-49 anos; 50-59 anos; 60-69 anos e 70-80 anos), cada qual composta por pelo menos 14 indivíduos. Calculou-se que seria necessária uma amostra composta por 190 indivíduos para manter o equilíbrio entre os sexos.

Os dados foram expressos em forma de média \pm desvio-padrão ou mediana (IC95%). A normalidade dos dados foi verificada por meio do teste de Kolmogorov-Smirnov. As comparações foram realizadas por meio do teste de Wilcoxon, teste de Mann-Whitney ou teste t para amostras independentes.

A relação entre o tempo necessário para completar o teste Glittre ADL e as variáveis independentes foi testada por meio de análise de regressão linear simples. A análise de regressão linear múltipla passo a passo (*stepwise*) foi usada para avaliar as variáveis independentes que explicassem a variância do teste Glittre ADL. A normalidade dos resíduos foi verificada graficamente (histograma e gráfico Q-Q), e a multicolinearidade foi avaliada pelo exame da tolerância ($1 - r^2$) e do fator de inflação da variância ($1/1 - r^2$).⁽²⁹⁾ A confiabilidade foi avaliada por meio do coeficiente de correlação de Spearman, análise de regressão linear e coeficiente de correlação intraclasse (CCI). Além disso, foi usado o teste t para amostras pareadas ou o teste de Wilcoxon para comparar o tempo necessário para completar o teste Glittre ADL ao valor previsto.^(20,30) A frequência cardíaca máxima prevista para a idade foi calculada por meio da seguinte fórmula: $208 - 0,7 * \text{idade}_{\text{anos}}$.⁽³¹⁾ Disposições gráficas de Bland-Altman^(29,31) foram usadas para avaliar a concordância entre o tempo necessário para completar o teste Glittre ADL e o valor previsto.^(30,32) O nível de significância adotado foi de $p = 0,05$ para todas as análises.

RESULTADOS

Dos 223 indivíduos aparentemente saudáveis que foram selecionados para participar, 190 apresentaram função pulmonar normal e completaram o estudo (Tabela 1). Destes, 95 eram do sexo masculino. Foram excluídos 33 indivíduos, pelos seguintes motivos: distúrbio ventilatório restritivo ou obstrutivo, em 17; incapacidade de compreender ou executar qualquer uma das atividades testadas, em 14; tabagismo ativo nos seis meses anteriores ao estudo, em 1; alto nível de atividade física, segundo o próprio paciente, em 1. Dos 190 participantes aparentemente saudáveis, 152 (80%) foram considerados fisicamente ativos. Além disso, 51,5% eram não fumantes e 30,5% eram ex-fumantes. As comorbidades relatadas pelos próprios participantes foram hipertensão sistêmica (em 25%), doenças metabólicas (em 14,9%), doenças da tireoide

(em 8,2%), doença cardíaca estável (em 2,6%) e osteoporose (em 1,3%).

Cento e cinquenta e um participantes (79,5%) apresentaram melhor desempenho no segundo teste Glittre ADL do que no primeiro. Houve redução de 0,16 na média do tempo necessário para completar o segundo teste em comparação com o primeiro (0,21 min; $p < 0,01$), com efeito de aprendizagem de 5,3%. O melhor teste foi completado em $2,84 \pm 0,45$ min (2 min e 50 s). O teste mais curto durou 1,92 min (1 min e 55 s), e o mais longo durou 4,17 min (4 min e 10 s). A mediana do tempo necessário para completar o primeiro teste foi de 2,95 min (variação: 2,95-3,09), isto é, 2 min e 57 s, e a mediana do tempo necessário para completar o segundo teste foi de 2,82 min (variação: 2,80-2,92), isto é, 2 min e 49 s ($p < 0,01$). À exceção da pressão arterial sistólica, não houve diferenças entre o primeiro e o segundo teste quanto às variáveis fisiológicas (Tabela 2). Observou-se um CCI de 0,95 (IC95%: 0,93-0,96; $p < 0,01$) entre o tempo necessário para completar o primeiro teste e o tempo necessário para completar o segundo teste. Não houve diferença significativa entre homens e mulheres quanto ao desempenho no teste Glittre ADL ($p = 0,35$).

A análise de regressão linear simples mostrou que o desempenho no teste Glittre ADL apresentou relação significativa com a idade ($R^2 = 0,30$; $p < 0,01$), estatura ($R^2 = 0,09$; $p < 0,01$) e IMC ($R^2 = 0,05$; $p = 0,01$), mas não com o peso ou o sexo. Na análise de regressão linear múltipla passo a passo, a idade e a estatura foram selecionadas como preditores do desempenho no teste Glittre ADL, explicando 32,1% ($p < 0,01$) da variância total. Além disso, o IMC e a idade explicaram 32,3% ($p < 0,01$) da variância total quando foram considerados apenas os participantes com $\text{IMC} < 35 \text{ kg/m}^2$.

A equação de referência para o teste Glittre ADL foi a seguinte ($R^2 = 0,321$):

$$\text{Teste Glittre ADL}_{\text{previsto}} = 3,049 + (0,015 \times \text{idade}_{\text{anos}}) + (-0,006 \times \text{estatura}_{\text{cm}})$$

Uma segunda equação foi elaborada a partir da exclusão dos participantes com $\text{IMC} \geq 35 \text{ kg/m}^2$ ($R^2 = 0,323$):

$$\text{Teste Glittre ADL}_{\text{previsto}} = 1,558 + (0,018 \times \text{IMC}) + (0,016 \times \text{idade}_{\text{anos}})$$

Não houve multicolinearidade (Tabela 3). As disposições gráficas de Bland-Altman mostraram boa concordância entre o tempo necessário para completar o teste Glittre ADL e o valor previsto no grupo de indivíduos saudáveis (Figuras 1A e C), mas não no grupo de pacientes com DPOC (Figuras 1B e D).

A confiabilidade das equações de referência para o teste Glittre ADL foi testada em 74 pacientes com DPOC (Tabela 1). Observou-se um CCI de 0,97 (IC95%: 0,95-0,98; $p < 0,01$) entre o tempo necessário para completar o primeiro teste e o tempo necessário para completar o segundo teste. Observou-se forte correlação entre a média do tempo necessário para

Tabela 1. Características da amostra estudada.^a

Variável	Indivíduos saudáveis (n = 190)	Homens saudáveis (n = 95)	Mulheres saudáveis (n = 95)	Pacientes com DPOC (n = 74)
Idade, anos ^b	54,5 (42-65)	54 (43-64)	56 (41-65)	66 (59-73)
Faixa etária ^c				
20-29	16 (8,4)	7 (7,4)	9 (9,5)	-
30-39	18 (9,5)	8 (8,4)	10 (10,5)	-
40-49	42 (22,1)	25 (26,3)	17 (17,9)	4 (5,4)
50-59	45 (23,7)	24 (25,3)	21 (22,1)	15 (20,3)
60-69	38 (20)	17 (17,9)	21 (22,1)	33 (44,6)
70-80	31 (16,3)	14 (14,7)	17 (17,9)	22 (29,7)
Peso, kg	72,8 (12,8)	78,6 (12,0)	67,1 (10,9)*	72,3 (15,1)
Estatuta, cm ^b	166 (159-174)	174 (169-178)	159 (154-163)*	167 (159-173)
IMC, kg/m ^{2b}	25,6 (23,4-28,9)	25,4 (24-27,9)	26,0 (22,7-29,9)	25,3 (22,1-29,6)
IMC ^c				
Peso normal	85 (44,7)	44 (46,3)	41 (43,2)	35 (47,3)
Sobrepeso	72 (37,9)	40 (42,1)	32 (33,7)	23 (31,1)
Obesidade	33 (17,4)	11 (11,6)	22 (23,2)	16 (21,6)
VEF ₁ /CVF ^b	0,83 (0,79-0,87)	0,85 (0,79-0,87)	0,82 (0,79-0,87)	0,43 (0,38-0,52)
VEF ₁ , % do previsto ^b	97 (91-105,2)	97 (91-106)	97 (90-105,2)	35,5 (24,7-45,0)
CVF, % do previsto ^b	96 (88,5-102)	94 (86-101)	96 (90-102,5)	61 (51-73,2)
Teste Glittre ADL, min ^b	2,80 (2,52-3,10)	2,75 (2,43-3,13)	2,85 (2,60-3,08)	4,11 (3,46-5,24)

IMC: índice de massa corpórea; e ADL: *activities of daily living*. ^aDados expressos em forma de média \pm dp, exceto onde indicado. ^bDados expressos em forma de mediana (intervalo interquartil). ^cDados expressos em forma de frequência (frequência relativa). * $p < 0,05$ vs. homens.

Tabela 2. Diferenças entre os dois testes Glittre ADL realizados por indivíduos saudáveis quanto a parâmetros fisiológicos.^a

Variável	Teste Glittre ADL 1	Teste Glittre ADL 2	p
Teste Glittre ADL, min	2,95 (2,66-3,33)	2,82 (2,52-3,12)	< 0,01
FC inicial, bpm	77,0 (70,0-86,0)	77,0 (71,0-86,0)	0,91
Δ FC, bpm	39,0 (30,0-46,0)	38,5 (29,0-50,0)	0,64
FC _{máx} prevista para a idade	69,7 (61,8-78,3)	68,9 (62,2-79,2)	0,99
PAS inicial, mmHg	120,0 (110,0-130,0)	120,0 (110,0-130,0)	0,02
PAS final, mmHg	140,0 (130,0-160,0)	140,0 (130,0-152,5)	0,13
Δ PAS, mmHg	20,0 (10,0-30,0)	20,0 (20,0-30,0)	0,55
PAD inicial, mmHg	80,0 (70,0-80,0)	80,0 (70,0-80,0)	0,45
PAD final, mmHg	80,0 (70,0-90,0)	80,0 (70,0-90,0)	0,55
Δ PAD, mmHg	0 (0-10,0)	0 (0-10,0)	0,84
Borg, pontuação inicial	0 (0-0)	0 (0-0)	0,55
Borg, pontuação final	0,5 (0-1,0)	0,0 (0-1,0)	0,81
Δ Pontuação na Borg	0,5 (0,0-1,0)	0,0 (0-1,0)	0,88

ADL: *activities of daily living*; Δ : variação (valor final – valor inicial); PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; e Borg: escala de dispneia de Borg. ^aDados expressos em forma de mediana (intervalo interquartil).

completar o teste Glittre ADL ($4,70 \pm 1,9$ min; $147,4 \pm 57,6\%$ do valor previsto) e a média da DTC6 ($435,1 \pm 101,1$ m; $78,4 \pm 17,4\%$ do valor previsto; $r = -0,81$; $p < 0,01$). Além disso, observou-se forte correlação entre os valores da equação 1 em porcentagem do previsto ($r = -0,74$; $p < 0,01$) e os da equação 2 em porcentagem do previsto ($r = -0,86$; $p < 0,01$; Figura 2), com relação significativa entre os dois (equação 1: $R^2 = 0,51$; equação 2: $R^2 = 0,65$; $p < 0,01$). Foram observadas diferenças significativas entre o desempenho real no teste Glittre ADL e os valores previstos pelas duas equações ($p < 0,05$).

DISCUSSÃO

Pelo que sabemos, este é o primeiro estudo a estabelecer equações de referência para o teste Glittre ADL com base no desempenho de indivíduos saudáveis no teste. A média do tempo necessário para completar o teste Glittre ADL foi de 2,84 min (2 min e 50 s). Entre as variáveis independentes, a idade e a estatura foram preditores independentes significativos, explicando 32,1% da variância do teste Glittre ADL quando foram levados em conta indivíduos com IMC de 18,5-40 kg/m² (equação 1). No entanto, quando

Tabela 3. Modelo para prever o tempo necessário para completar o teste Glittre ADL.

Variável	Coefficiente não padronizado (B)	IC95% de B	p	Correlação semiparcial	Tolerância	Fator de inflação da variância
Equação 1						
Constante	3,049	2,095-4,004	< 0,01			
Idade, anos	0,015	0,011-0,019	< 0,01	0,503	0,902	1,109
Estatura, cm	-0,006	-0,011 a -0,001	0,02	-0,163	0,902	1,109
Equação 2						
Constante	1,558	1,142-1,974	< 0,01			
IMC	0,018	0,002-0,033	< 0,01	0,165	0,963	1,038
Idade, anos	0,016	0,012-0,019	< 0,01	0,530	0,963	1,038

ADL: *activities of daily living*; e IMC: índice de massa corporal. Equação 1: Teste Glittre $ADL_{\text{previsto}} = 3,049 + (0,015 \times \text{idade}_{\text{anos}}) + (-0,006 \times \text{estatura}_{\text{cm}})$; erro-padrão da estimativa = 0,371. Equação 2: Teste Glittre $ADL_{\text{previsto}} = 1,558 + (0,018 \times \text{IMC}) + (0,016 \times \text{idade}_{\text{anos}})$; erro-padrão da estimativa = 0,373.

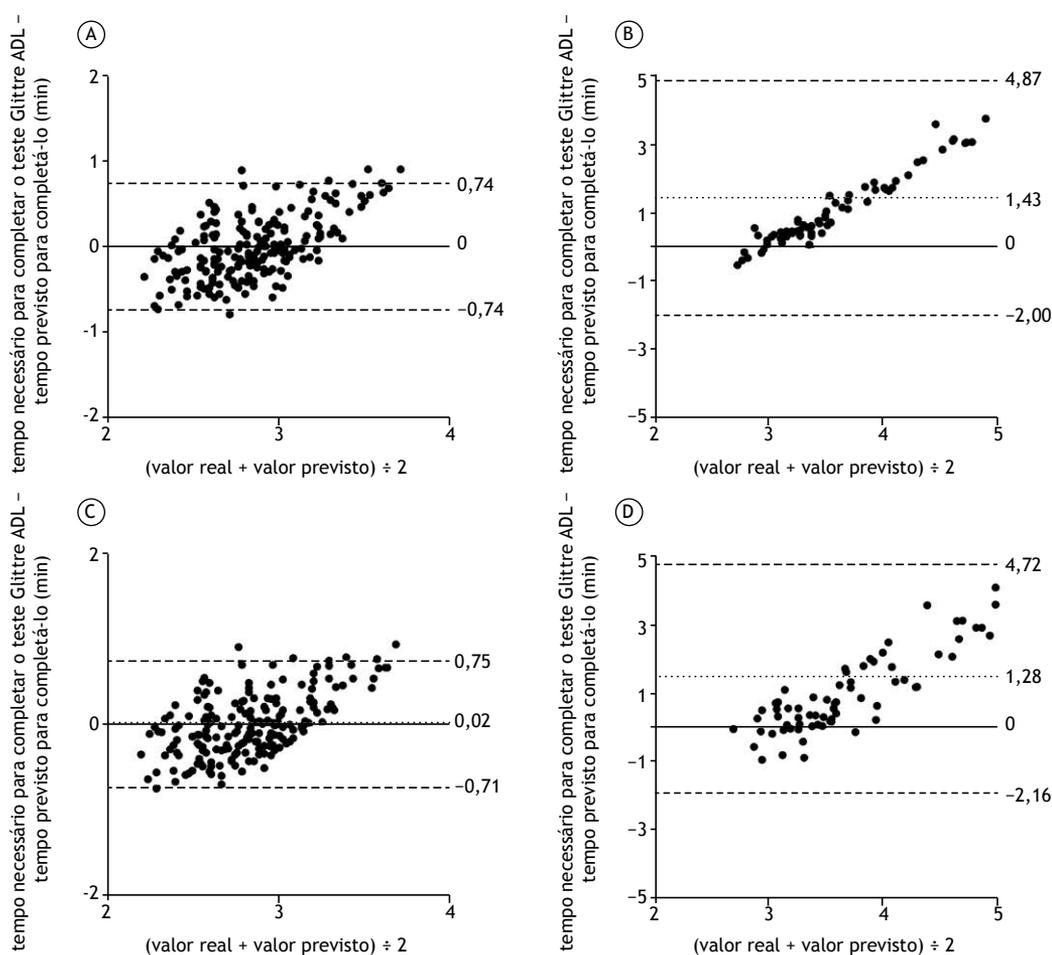


Figura 1. Disposições gráficas de Bland-Altman referentes à diferença entre o tempo necessário para completar o teste Glittre ADL e o tempo previsto para completá-lo (em min), e a média dos valores reais e previstos em indivíduos saudáveis (A e C) e pacientes com DPOC (B e D). A linha pontilhada central representa a média da diferença entre os valores reais e os previstos, ao passo que a linha tracejada superior e a linha tracejada inferior representam o limite superior e o limite inferior de concordância, respectivamente. ADL: *activities of daily living*. Equação 1: Teste Glittre $ADL_{\text{previsto}} = 3,049 + (0,015 \times \text{idade}_{\text{anos}}) + (-0,006 \times \text{estatura}_{\text{cm}})$. Equação 2: Teste Glittre $ADL_{\text{previsto}} = 1,558 + (0,018 \times \text{IMC}) + (0,016 \times \text{idade}_{\text{anos}})$. Os painéis A e B referem-se à equação 1, ao passo que os painéis C e D referem-se à equação 2.

indivíduos com $IMC \geq 35 \text{ kg/m}^2$ foram excluídos (equação 2), a idade e o IMC foram responsáveis por 32,3% da variância do teste.

Dos 190 participantes saudáveis, 79,5% tiveram melhor desempenho no segundo teste Glittre ADL. O efeito de aprendizagem foi de 5,3%, e o teste mais

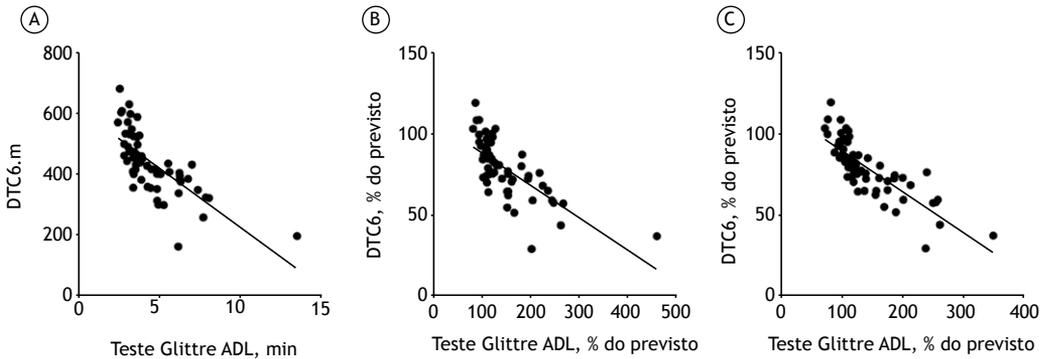


Figura 2. Em A, correlação entre o tempo necessário para completar o teste Glittre ADL, em min, e a distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos (DTC6), em m ($r = -0,81$; $p < 0,01$). Em B, correlação entre o valor do teste Glittre ADL em porcentagem do previsto (previsto pela equação 1) e a DTC6 em porcentagem do previsto⁽²⁰⁾ ($r = -0,74$; $p < 0,01$). Em C, correlação entre o valor do teste Glittre ADL em porcentagem do previsto (previsto pela equação 2) e a DTC6 em porcentagem do previsto⁽²⁰⁾ ($r = -0,86$; $p < 0,01$). ADL: *activities of daily living*. Equação 1: $\text{Teste Glittre ADL}_{\text{previsto}} = 3,049 + (0,015 \times \text{idade}_{\text{anos}}) + (-0,006 \times \text{estatura}_{\text{cm}})$. Equação 2: $\text{Teste Glittre ADL}_{\text{previsto}} = 1,558 + (0,018 \times \text{IMC}) + (0,016 \times \text{idade}_{\text{anos}})$.

curto durou 1,92 min (1 min e 55 s). No estudo de Skumlien et al,⁽⁶⁾ o teste mais curto entre indivíduos saudáveis durou 2 min. No entanto, as características demográficas e antropométricas desses indivíduos não foram mencionadas. Em um estudo anterior, nosso grupo de pesquisa mostrou que indivíduos saudáveis na faixa etária de 20 a 39 anos completaram o teste Glittre ADL em $2,62 \pm 0,34$ min (2 min e 37 s), sendo que o teste mais curto durou 2,03 min (2 min e 2 s), com efeito de aprendizagem de 6,3%.⁽³³⁾ Portanto, é possível que indivíduos que completem o teste em aproximadamente 2 min tenham capacidade funcional preservada.

Variáveis antropométricas e demográficas são geralmente úteis para determinar o desempenho individual em testes funcionais.^(20,23-25) Portanto, aventamos a hipótese de que variáveis como idade, estatura, IMC, peso e sexo seriam preditores do tempo necessário para completar o teste Glittre ADL.

A idade foi a única variável independente que permaneceu nas duas equações. O envelhecimento afeta a massa, força, resistência, equilíbrio e coordenação muscular, que são componentes da capacidade funcional, e resulta em declínio físico progressivo, mesmo em indivíduos saudáveis fisicamente ativos.⁽³⁴⁾ No presente estudo, a idade relacionou-se com um tempo maior para completar o teste Glittre ADL. É possível que isso tenha ocorrido em virtude de tarefas como sentar-se em uma cadeira e em seguida levantar-se, caminhar, agachar-se/ajoelhar-se e subir/descer escadas. A capacidade de se levantar de uma cadeira se deteriora com a idade; o envelhecimento é uma das principais fontes de incapacidade e comprometimento da autonomia e relaciona-se sobremaneira com a perda da força do quadríceps.⁽³⁵⁾ A idade também é um importante preditor da velocidade de caminhada e foi incluída como variável em equações para diversos testes de estado funcional, tais como o TC6 e o teste de

caminhada incremental (*incremental shuttle walk test*).^(23,26,27,36,37) Além de caminhar, pede-se aos indivíduos que realizam o teste Glittre ADL que se agachem e ajoelhem-se, atividades que um quarto dos adultos mais velhos tem dificuldade em realizar ou são incapazes de realizar; isso provavelmente ocorre em virtude de fraqueza do joelho e dos músculos que atuam na flexão plantar do tornozelo, bem como em virtude do comprometimento do equilíbrio.⁽³⁸⁾ A capacidade de subir e descer escadas também está comprometida em indivíduos idosos, em virtude da redução da força muscular, redução do equilíbrio, dor, medo de cair e comprometimento das sensações.⁽³⁸⁾

Na segunda das duas equações elaboradas no presente estudo, o IMC foi o preditor com o maior coeficiente. Estudos prévios mostraram a influência do IMC no desempenho dos pacientes em testes funcionais como o TC6^(20,27) e o teste de caminhada incremental.⁽²³⁾ No presente estudo, quanto maior o IMC, pior o desempenho no teste Glittre ADL. A obesidade aumenta a carga de trabalho de uma determinada atividade,⁽²⁵⁾ e a composição corporal relaciona-se significativamente com a velocidade e a resistência durante a caminhada,⁽³⁹⁾ bem como com o desempenho na caminhada e a capacidade de realizar o teste de se sentar e levantar (*sit-to-stand*) sem auxílio.⁽³⁵⁾

Embora se possa argumentar que a inclusão de pacientes com $\text{IMC} \geq 35 \text{ kg/m}^2$ tenha introduzido um viés no presente estudo porque valores de referência devem ser derivados de indivíduos normais, tomou-se a decisão de incluir tais pacientes no modelo para a equação 1 e excluí-los do modelo para a equação 2. Na vida real, os profissionais de saúde habitualmente encontram pacientes com doença respiratória crônica com obesidade grau II ou III e devem ser capazes de calcular os valores previstos para testes de capacidade funcional nesses pacientes. Na literatura, há controvérsia a respeito dessa questão: pacientes desse tipo foram excluídos de alguns estudos,^(24,25,40) mas não de

outros.^(20,23,26-28) Como as duas equações apresentaram coeficientes de determinação e propriedades estatísticas semelhantes, o IMC determinará qual das duas deve ser usada.

Havíamos aventado a hipótese de que o peso seria preditor de um tempo maior para completar o teste Glittre ADL e a estatura seria preditora de um tempo menor para completar o teste. O excesso de peso influencia a marcha e aumenta a carga de trabalho nos deslocamentos horizontais e verticais, que, no teste Glittre ADL, ocorrem durante as tarefas de caminhar, sentar-se/levantar-se, subir/descer escadas e agachar-se/ajoelhar-se.⁽⁴¹⁾ No entanto, o peso não foi mantido em nenhuma das equações.

Apesar de seu baixo coeficiente, a estatura foi considerada um preditor independente do desempenho no teste Glittre ADL, embora apenas para a equação 1. É possível que isso se deva ao fato de que quanto mais alta a pessoa, mais longas suas pernas e, conseqüentemente, maior seu passo, o que faz com que seu andar seja mais eficiente⁽²⁵⁾ e contribua para diminuir o tempo necessário para completar o teste Glittre ADL.

Verificou-se que o sexo não influencia o tempo necessário para completar o teste Glittre ADL, um achado que é consistente com os de outros estudos nos quais se examinou o estado funcional dos pacientes.^(23,24,27,28,33) A ausência de relação entre o sexo e o tempo necessário para completar o teste Glittre ADL pode ser parcialmente explicada pela ausência de diferença estatística entre homens e mulheres no que tange a seu desempenho no teste. Além disso, a mochila mais pesada carregada pelos homens pode ter influenciado seu desempenho e compensado as possíveis diferenças de aptidão física entre os sexos. Embora no estudo de Skumlien et al.⁽⁶⁾ as mulheres tenham carregado uma mochila que pesava 2,5 kg e os homens tenham carregado uma mochila que pesava 5,0 kg, ainda não está claro o impacto desse peso adicional no desempenho dos homens no teste Glittre ADL.

Embora a confiabilidade de uma equação de referência seja geralmente confirmada em indivíduos saudáveis, nossas equações foram testadas em pacientes com DPOC, pois o teste Glittre ADL foi validado para uso nesses pacientes e é neles que é principalmente usado. Além disso, ainda não foi estabelecido o significado do tempo necessário para completar o teste Glittre ADL. Portanto, a DTC6 e seu valor previsto foram selecionados para testar a confiabilidade das equações, porque o TC6 e o teste Glittre ADL foram criados para avaliar a capacidade funcional e porque este apresentou forte correlação com aquele em pacientes com DPOC.^(6,9) No presente estudo, o valor previsto do teste Glittre ADL apresentou forte correlação com a DTC6 em porcentagem do previsto, que foi calculada com base em uma equação elaborada por Britto et al.⁽²⁰⁾ As equações de referência para o teste Glittre ADL mostraram-se confiáveis porque evidenciaram

o comprometimento funcional dos pacientes com DPOC, nos quais a média do tempo necessário para completar o teste foi aproximadamente 45,2% maior que o tempo máximo esperado para completá-lo. Pode-se argumentar que há baixa concordância entre os valores reais e os previstos para pacientes com DPOC, especialmente aqueles com maior comprometimento funcional. No entanto, espera-se que as equações propostas subestimem os valores previstos, já que pacientes com DPOC demoram mais para completar o teste Glittre ADL do que indivíduos saudáveis^(6,8,33) e, portanto, apresentarão valores > 100% do valor previsto. Assim, quanto pior for o comprometimento funcional, mais o desempenho real no teste Glittre ADL diferirá do valor previsto derivado de indivíduos aparentemente saudáveis. Isso reforça o fato de que o teste Glittre ADL é melhor para diferenciar pacientes com limitações funcionais graves⁽⁶⁾ daqueles com capacidade funcional preservada, já que estes levam quase o mesmo tempo para completar o teste que indivíduos saudáveis (isto é, aproximadamente 3 min). Como esperado, baixa concordância, correlações moderadas e diferenças significativas foram encontradas entre o desempenho real no teste Glittre ADL e o valor previsto nos pacientes com DPOC investigados no presente estudo.

O presente estudo tem algumas limitações que devem ser apontadas. Embora tenhamos calculado o tamanho da amostra necessária para o estudo e tentado manter um equilíbrio entre os sexos e o número de indivíduos em cada faixa etária, nossa amostra foi uma amostra de conveniência. Como apenas cerca de 32% da variância do tempo necessário para completar o teste Glittre ADL foi explicada pelas equações, é preciso determinar se outros fatores, tais como equilíbrio, força muscular periférica, comportamento, cognição e fatores fisiológicos, têm alguma influência no tempo necessário para completar o teste. No entanto, deve-se ressaltar que estudos cujo objetivo foi elaborar equações de referência para o TC6 apresentaram uma variância semelhante à observada no presente estudo, com variáveis independentes semelhantes às incluídas no presente estudo.^(24,25,28,40) A fim de dar prioridade à prática clínica, investigamos a confiabilidade de nossas equações de referência em um grupo de pacientes com DPOC, nos quais o comprometimento da capacidade funcional evidenciou-se ao se estabelecer uma relação entre seu desempenho no teste Glittre ADL e seu desempenho no TC6 e ao se comparar seu desempenho no teste Glittre ADL com o de indivíduos saudáveis. Portanto, estudos futuros devem investigar a confiabilidade das equações em indivíduos saudáveis.

Em suma, as duas equações elaboradas no presente estudo explicam aproximadamente 32% da variância do tempo necessário para completar o teste Glittre ADL. O IMC irá determinar qual das duas equações deve ser usada. Os valores previstos parecem ser confiáveis quando aplicados em pacientes com DPOC.

REFERÊNCIAS

- Leidy N. Functional status and the forward progress of merry-go-rounds: toward a coherent analytical framework. *Nurs Res*. 1994;43(4):196-202. <https://doi.org/10.1097/00006199-199407000-00002>
- World Health Organization. *World report on disability*: Geneva: World Health Organization; 2011.
- Jensen GL, Hsiao PY. Obesity in older adults: relationship to functional limitation. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2010;13(1):46-51. <https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e32833309cf>
- Fiedler MM, Peres KG. Functional status and associated factors among the elderly in a southern Brazilian city: a population-based study [Article in Portuguese]. *Cad Saude Publica*. 2008;24(2):409-15. <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2008000200020>
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) [homepage on the Internet]. Bethesda: GOLD; [cited 2017 Jan 20]. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD 2016. Available from: <http://www.goldcopd.org/>
- Skumlien S, Hagelund T, Bjørtuft O, Ryg MS. A field test of functional status as performance of activities of daily living in COPD patients. *Respir Med*. 2006;100(2):316-23. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2005.04.022>
- Bui KL, Nyberg A, Maltais F, Saey D. Functional Tests in Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Part 2: Measurement Properties. *Ann Am Thorac Soc*. 2017;14(5):785-794. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201609-734AS>
- Corrêa KS, Karloh M, Martins LQ, Santos Kd, Mayer AF. Can the Glittre ADL test differentiate the functional capacity of COPD patients from that of healthy subjects? *Rev Bras Fisioter*. 2011;15(6):467-73. <https://doi.org/10.1590/S1413-35552011005000034>
- Karloh M, Karsten M, Pissiaia FV, de Araujo CL, Mayer AF. Physiological responses to the Glittre-ADL test in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Rehabil Med*. 2014;46(1):88-94. <https://doi.org/10.2340/16501977-1217>
- José A, Dal Corso S. Reproducibility of the six-minute walk test and Glittre ADL-test in patients hospitalized for acute and exacerbated chronic lung disease. *Braz J Phys Ther*. 2015;19(3):235-42. <https://doi.org/10.1590/bjpt-rbf.2014.0092>
- Valadares YD, Corrêa KS, Silva BO, Araujo CL, Karloh M, Mayer AF. Applicability of activities of daily living tests in individuals with heart failure. *Rev Bras Med Esporte*. 2011;17(5):310-4. <https://doi.org/10.1590/S1517-86922011000500003>
- Monteiro F, Ponce DA, Silva H, Carrilho AF, Pitta F. Validity and Reproducibility of the Glittre ADL-Test in Obese and Post-Bariatric Surgery Patients. *Obes Surg*. 2017;27(1):110-114. <https://doi.org/10.1007/s11695-016-2244-7>
- Karloh M, Araujo CL, Gulart AA, Reis CM, Steidle LJ, Mayer AF. The Glittre-ADL test reflects functional performance measured by physical activities of daily living in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Braz J Phys Ther*. 2016;20(3):223-30. <https://doi.org/10.1590/bjpt-rbf.2014.0155>
- 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>
- Pereira CA, Sato T, Rodrigues SC. New reference values for forced spirometry in white adults in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2007;33(4):397-406. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132007000400008>
- Matsudo S, Araújo T, Marsudo V, Andrade D, Andrade E, Braggion G. Questionário internacional de atividade física (IPAQ): estudo de validade e reprodutibilidade no Brasil. *Rev Bras Ativ Fis Saude*. 2001;6(2):5-18.
- Mazo GZ, Benedetti TR. Adaptação do questionário internacional de atividade física para idosos. *Rev Bras Cineantropom Desemp Hum*. 2010;12(6):480-4. <https://doi.org/10.5007/1980-0037.2010v12n6p480>
- ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(1):111-7. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.166.1.at1102>
- Holland AE, Spruit MA, Troosters T, Puhon MA, Pepin V, Saey D, et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society technical standard: field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur Respir J*. 2014;44(6):1428-46. <https://doi.org/10.1183/09031936.00150314>
- Britto RR, Probst VS, de Andrade AF, Samora GA, Hernandez NA, Marinho PE, et al. Reference equations for the six-minute walk distance based on a Brazilian multicenter study. *Braz J Phys Ther*. 2013;17(6):556-63. <https://doi.org/10.1590/S1413-35552012005000122>
- Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc*. 1982;14(5):377-81. <https://doi.org/10.1249/00005768-198205000-00012>
- Tabachnick BG, Fidell LS. *Multiple Regression. Using Multivariate Statistics*. 5th ed. Boston: Pearson Education Inc; 2007.
- Probst VS, Hernandez NA, Teixeira DC, Felcar JM, Mesquita RB, Goncalves CG, et al. Reference values for the incremental shuttle walking test. *Respir Med*. 2012;106(2):243-8. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2011.07.023>
- Troosters T, Gosselink R, Decramer M. Six minute walking distance in healthy elderly subjects. *Eur Respir J*. 1999;14(2):270-4. <https://doi.org/10.1034/j.1399-3003.1999.14b06.x>
- Enright PL, Sherrill DL. Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158(5 Pt 1):1384-7. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.158.5.9710086>
- Iwama AM, Andrade GN, Shima P, Tanni SE, Godoy I, Dourado VZ. The six-minute walk test and body weight-walk distance product in healthy Brazilian subjects. *Braz J Med Biol Res*. 2009;42(11):1080-5. <https://doi.org/10.1590/S0100-879X2009005000032>
- Soares MR, Pereira CA. Six-minute walk test: reference values for healthy adults in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2011;37(5):576-83. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132011000500003>
- Camarri B, Eastwood PR, Cecins NM, Thompson PJ, Jenkins S. Six minute walk distance in healthy subjects aged 55-75 years. *Respir Med*. 2006;100(4):658-65. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2005.08.003>
- Field A. *Discovering Statistics. Using IBM SPSS Statistics*. Thousand Oaks (CA): SAGE Publications; 2013.
- Bruton A, Conway JH, Holgate ST. Reliability: what is it, and how is it measured? *Physiotherapy*. 2000;86(2):94-9. [https://doi.org/10.1016/S0031-9406\(05\)61211-4](https://doi.org/10.1016/S0031-9406(05)61211-4)
- Tanaka H, Monahan KD, Seals DR. Age-predicted maximal heart rate revisited. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37(1):153-6. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(00\)10154-8](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(00)10154-8)
- Bland JM, Altman DG. Measuring agreement in method comparison studies. *Stat Methods Med Res*. 1999;8(2):135-60. <https://doi.org/10.1177/096228029900800204>
- Reis CM, Silva TC, Karloh M, Araujo CL, Gulart AA, Mayer AF. Performance of healthy adult subjects in Glittre ADL-test. *Fisioter Pesqui*. 2015;22(1):41-7.
- Hughes PD, Polkey MI, Harrus ML, Coats AJ, Moxham J, Green M. Diaphragm strength in chronic heart failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160(2):529-34. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.160.2.9810081>
- Bohannon RW. Body mass index and mobility of older home care patients. *Physiother Theory Pract*. 2011;27(6):460-2. <https://doi.org/10.3109/09593985.2010.523058>
- Pearce ME, Cunningham DA, Donner AP, Rechnitzer PA, Fullerton GM, Howard JH. Energy cost of treadmill and floor walking at self-selected paces. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 1983;52(1):115-9. <https://doi.org/10.1007/BF00429037>
- Hernandez ME, Goldberg A, Alexander NB. Decreased muscle strength relates to self-reported stooping, crouching, or kneeling difficulty in older adults. *Phys Ther*. 2010;90(1):67-74. <https://doi.org/10.2522/ptj.20090035>
- Tiedemann AC, Sherrington C, Lord SR. Physical and psychological factors associated with stair negotiation performance in older people. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2007;62(11):1259-65. <https://doi.org/10.1093/geron/62.11.1259>
- Ortega-Alonso A, Sipilä S, Kujala UM, Kaprio J, Rantanen T. Body fat and mobility are explained by common genetic and environmental influences in older women. *Obesity (Silver Spring)*. 2008;16(7):1616-21. <https://doi.org/10.1038/oby.2008.235>
- Enright PL. The six-minute walk test. *Respir Care*. 2003;48(8):783-5.
- Chetta A, Pisi G, Aiello M, Tzani P, Olivieri D. The walking capacity assessment in the respiratory patient. *Respiration*. 2009;77(4):361-7. <https://doi.org/10.1159/000212781>



O azul de metileno atenua a inflamação em pulmões não isquêmicos após transplante pulmonar?

Marcus da Matta Abreu^{1,a}, Francine Maria de Almeida^{1,b},
Kelli Borges dos Santos^{2,c}, Emílio Augusto Campos Pereira de Assis^{3,d},
Rafael Kenji Fonseca Hamada^{4,e}, Fabio Biscegli Jatene^{1,f},
Paulo Manuel Pêgo-Fernandes^{1,g}, Rogerio Pazetti^{1,h}

1. Departamento de Cardiopneumologia, Disciplina de Cirurgia Torácica, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
 2. Núcleo de Pesquisa em Transplante, Faculdade de Enfermagem, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora (MG) Brasil.
 3. Departamento de Patologia, Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora, Juiz de Fora (MG) Brasil.
 4. Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora (MG) Brasil.
- a. <http://orcid.org/0000-0002-4910-6266>
b. <http://orcid.org/0000-0001-9755-5034>
c. <http://orcid.org/0000-0001-8423-9147>
d. <http://orcid.org/0000-0002-1326-9872>
e. <http://orcid.org/0000-0002-7540-3141>
f. <http://orcid.org/0000-0001-6175-5595>
g. <http://orcid.org/0000-0001-7243-5343>
h. <http://orcid.org/0000-0001-9823-7783>

Recebido: 28 maio 2017.

Aprovado: 7 dezembro 2017.

Trabalho realizado no Departamento de Cardiopneumologia, Disciplina de Cirurgia Torácica, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

INTRODUÇÃO

A etiologia da lesão de isquemia-reperusão (LIR) envolve primordialmente o aumento da formação de espécies reativas de oxigênio (ERO).^(1,2) A diminuição da oferta de oxigênio reduz a síntese e ressíntese de ATP, criando um gradiente iônico na membrana celular em razão da diminuição do transporte de cálcio ativo extracelular. O acúmulo de cálcio citoplasmático leva à ativação de uma protease que converte a xantina desidrogenase em xantina oxidase.⁽³⁾ Simultaneamente a esses eventos, há um acúmulo de AMP, que se decompõe em substâncias como adenosina, inosina e hipoxantina. Durante o processo de reperusão, na presença de oxigênio, a xantina oxidase converte a hipoxantina em ERO, como radicais superóxido, peróxido e hidroxila.^(3,4) A liberação de ERO causa inflamação e apoptose celular como resposta de fase tardia da LIR.⁽⁵⁾

RESUMO

Objetivo: Avaliar se o azul de metileno (AM) pode minimizar os efeitos da lesão de isquemia-reperusão sobre o pulmão não isquêmico em um modelo de transplante pulmonar em roedores. **Métodos:** Quarenta ratas Sprague-Dawley foram divididas em 20 doadoras e 20 receptoras. As 20 ratas receptoras foram divididas em dois grupos (n = 10) de acordo com o tratamento (solução salina a 0,9% vs. AM a 1%). Todos os animais foram submetidos a transplante pulmonar unilateral. As receptoras receberam 2 ml de solução salina ou de AM por via intraperitoneal antes do transplante. Após 2 h de reperusão, os animais foram sacrificados, e foram realizadas análises histopatológicas e imuno-histoquímicas no pulmão não isquêmico. **Resultados:** Houve diminuição significativa da inflamação — a contagem de neutrófilos e a expressão de *intercellular adhesion molecule-1* (ICAM-1, molécula de adesão intercelular-1) foram maiores no grupo salina em comparação com o grupo AM — e da apoptose — a expressão de caspase-3 foi maior no grupo salina, e a expressão de Bcl-2 foi maior no grupo AM. **Conclusões:** O AM é uma droga eficaz para a proteção de pulmões não isquêmicos contra inflamação e apoptose após transplante pulmonar unilateral em ratos.

Descritores: Traumatismo por reperusão; Azul de metileno; Transplante de pulmão; Apoptose; Inflamação.

O azul de metileno (AM) evita a produção de ERO por atuar como um receptor alternativo de elétrons da xantina oxidase, competindo com o oxigênio molecular pela transferência de elétrons. Os elétrons são transferidos para o AM a partir do centro ferro-sulfúrico da xantina oxidase, evitando assim a conversão do oxigênio molecular em radicais superóxido.⁽⁴⁾

Anteriormente demonstramos que o AM foi capaz de reduzir os efeitos da LIR ao estudarmos pulmões transplantados de ratos.⁽⁶⁾ Alguns dos radicais livres, proteases e outros mediadores produzidos pela isquemia e reperusão após transplante pulmonar unilateral são eliminados e liberados na corrente sanguínea, e os mediadores atingem o pulmão contralateral. Existem poucos estudos sobre o efeito da LIR após transplante pulmonar único sobre o pulmão não isquêmico.⁽⁷⁾

Endereço para correspondência:

Marcus da Matta Abreu. Rua Deputado Lahyr Tostes, 365, CEP 36037-754, Juiz de Fora, MG, Brasil.
Tel./Fax: 55 32 99810-9462. E-mail: marcusdiretoria@hotmail.com

Apoio financeiro: Este estudo recebeu apoio financeiro da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP; Processo n. 2011/50715-0).

O objetivo do presente estudo foi avaliar os efeitos do AM como inibidor da LIR sobre pulmões direitos não isquêmicos após transplante pulmonar esquerdo em ratos.

MÉTODOS

Quarenta ratas Sprague-Dawley (300-350 g) foram utilizadas no presente estudo (20 doadoras/20 receptoras). As ratas receptoras foram divididas em dois grupos (n = 10) de acordo com o tratamento com solução salina (SAL) ou com AM, ou seja, grupo SAL e grupo AM. O estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa de nossa instituição (CAPPesq Processo n. 3387/09/138) e realizado segundo o Guia de Tratamento e Uso de Animais de Laboratório.⁽⁸⁾

PROCEDIMENTO CIRÚRGICO

Doadoras

Os animais foram anestesiados com isoflurano a 5% (Isothane; Baxter, Jayuya, PR, EUA), intubados por via orotraqueal e ventilados mecanicamente (modelo 683; Harvard Apparatus, Holliston, MA, EUA) com volume de 10 ml/kg e frequência respiratória de 80 ciclos/min. A anestesia geral foi mantida com isoflurano a 2% (modelo Isovapor 1224; Takaoka, São Paulo, Brasil). Após laparotomia mediana, foram injetadas 500 U de heparina na veia cava inferior. Após um minuto, foi realizada esternotomia mediana, e a artéria pulmonar foi canulada para perfusão anterógrada com 20 ml de solução *low-potassium dextran* (LPD, dextrana com baixa concentração de potássio; Perfadex®; Vitrolife, Kungsbacka, Suécia) a 4°C com pressão constante (20 cmH₂O). Antes da perfusão, a veia cava inferior foi seccionada para diminuir o retorno venoso, e o apêndice atrial esquerdo foi amputado para drenar a solução LPD. Os animais foram sacrificados por exsanguinação segundo a *American Veterinary Medicine Association*.⁽⁹⁾

Após a perfusão, a traqueia dos animais foi amarrada ao final do fluxo inspiratório, e o bloco cardiopulmonar foi extraído e colocado em uma placa de Petri com LPD fria para o *back table* (preparo do enxerto). O hilo esquerdo foi dissecado, e *cuffs* foram aplicados à artéria, veia e brônquio, conforme descrito anteriormente.⁽¹⁰⁾ Os enxertos foram mantidos insuflados durante a isquemia (3 h) e foram armazenados em LPD fria até o seu implante.

Receptoras

Os animais receptores foram anestesiados, intubados e ventilados conforme descrito acima. Imediatamente antes do implante do enxerto, os animais foram injetados por via intraperitoneal com 2 ml de SAL a 0.9% ou de AM a 1%. Então, foram colocados em decúbito lateral direito e submetidos a toracotomia esquerda no 4º espaço intercostal. Posteriormente, o implante do enxerto foi realizado com auxílio de microscópio estereoscópico (modelo SZ61; Olympus, Tóquio, Japão) com aumento de 8×.⁽¹⁰⁾ Resumidamente, o hilo

esquerdo foi dissecado e ocluído o mais proximalmente possível. Então, o implante do enxerto foi realizado introduzindo-se os *cuffs* do enxerto em um pequeno orifício feito na parede ventral da artéria, veia e brônquio, respectivamente. Após a fixação dos *cuffs* com fio de sutura de seda de polipropileno 7-0, a pinça do brônquio foi aberto lentamente, e o fluxo de ar foi restabelecido. Na sequência, a pinça da veia foi removida para o estabelecimento da circulação retrógrada, e, por fim, a pinça da artéria foi aberta delicadamente, visando à perfusão suave do enxerto. O fechamento da incisão das receptoras foi realizado em camadas separadas, com fios de sutura de náilon monofilamentar 2-0. Após o término da cirurgia, os animais receberam analgesia (dipirona, 400 mg/kg) via gavagem e foram colocados sob ventilação espontânea em gaiolas individuais com livre acesso a água e comida.

Duas horas após a reperfusão do enxerto, os animais foram novamente anestesiados, intubados e colocados em ventilação mecânica, de acordo com os parâmetros mencionados anteriormente. Os animais foram submetidos a laparotomia exploratória e sacrificados por incisão da aorta abdominal anterior, com posterior extração do bloco cardiopulmonar. Em seguida, os blocos foram armazenados em solução de formaldeído a 4% por 24 h e posteriormente mantidos em solução de álcool etílico a 70% até a preparação das lâminas para análise histopatológica e imuno-histoquímica.

Análise histológica

Ambos os pulmões foram fixados por instilação traqueal de solução de formaldeído a 4% (20 cmH₂O) e armazenados por 24 h na mesma solução para análise histológica. Amostras de pulmão incluídas em parafina foram cortadas em seções de 5 µm e coradas com H&E. Utilizou-se histomorfometria pela técnica da contagem de pontos para quantificar células inflamatórias no parênquima pulmonar com grade de Weibel de 100 pontos e 50 linhas. Foram examinados dez campos microscópicos aleatórios e não coincidentes (aumento, 400×), totalizando 1.000 pontos por lâmina e cobrindo uma área de 62.500 µm² por campo.⁽¹¹⁾ A mesma metodologia foi utilizada para avaliar a expressão de *intercellular adhesion molecule-1* (ICAM-1, molécula de adesão intercelular-1), *caspase-3* e *Bcl-2*, que foram avaliadas por meio da análise de lâminas preparadas com um método imuno-histoquímico descrito por Almeida et al.⁽¹²⁾

Análise estatística

Realizou-se análise descritiva para os dados quantitativos com distribuição normal, e os resultados foram expressos em média ± dp. A normalidade da distribuição dos dados e a homogeneidade das variâncias foram avaliadas, respectivamente, com o teste de Shapiro-Wilk e com o teste de Levene. O teste t foi utilizado para variáveis quantitativas dependentes. Considerou-se um erro tipo I de 0,05 (α) para todas as análises inferenciais.

RESULTADOS

Em relação às células inflamatórias no parênquima pulmonar, a contagem média de neutrófilos foi maior no grupo SAL em comparação com o grupo AM ($5,2 \pm 2,5\%$ vs. $2,3 \pm 0,8\%$; $p = 0,04$; Figura 1), da mesma forma que a expressão de ICAM-1 ($4,7 \pm 0,8\%$ vs. $2,7 \pm 0,7\%$; $p \leq 0,001$; Figura 2) e de caspase-3 ($4,4 \pm 1,2\%$ vs. $3,0 \pm 1,3\%$; $p \leq 0,001$; Figura 3). No entanto, a expressão de Bcl-2 no parênquima pulmonar foi maior no grupo AM em comparação com o grupo SAL ($4,9 \pm 1,9\%$ vs. $2,5 \pm 0,8\%$; $p \leq 0,001$; Figura 4).

Os dados sobre as comparações entre os pulmões não isquêmicos (pulmões direitos) e os enxertos (pulmões esquerdos) dos animais dos grupos SAL e AM são apresentados, respectivamente, nas Tabelas 1 e 2.

DISCUSSÃO

A LIR pulmonar ocorre em diversos casos, como na circulação extracorpórea, transplantes pulmonares e pós-enucleação de embolia pulmonar. Recentemente, muita atenção tem sido dada à disfunção pulmonar resultante da LIR pulmonar.⁽¹³⁾

A LIR pulmonar única pode levar a lesão semelhante, mas menos grave, no pulmão contralateral. Como a lesão no pulmão não isquêmico se desenvolve apenas após a reperfusão do pulmão isquêmico, a lesão provavelmente é mediada humoralmente.⁽¹⁴⁾ Em nosso estudo, foi possível confirmar essa observação, pois os pulmões nativos apresentaram menor expressão de marcadores inflamatórios e apoptóticos tanto entre os animais submetidos à instilação de AM quanto entre os animais do grupo controle.

A lesão pulmonar contralateral induzida por isquemia pulmonar unilateral e reperfusão é um fenômeno distinto e complicado, o qual ainda não é totalmente compreendido.⁽¹⁵⁾ Alguns autores estudaram a lesão de pulmões não isquêmicos após isquemia e reperfusão do pulmão esquerdo. Zhu et al.⁽¹⁶⁾ utilizaram a apocinina, um inibidor da NADPH oxidase, em ratos submetidos a 60 min de isquemia por oclusão do hilo pulmonar esquerdo seguidos por 30 min de reperfusão. Os autores observaram que as ERO produzidas pela isquemia afetaram o pulmão não isquêmico. Georgieva et al.⁽¹⁷⁾ concluíram que um órgão lesionado afeta um órgão remoto pela liberação de mediadores humorais em um

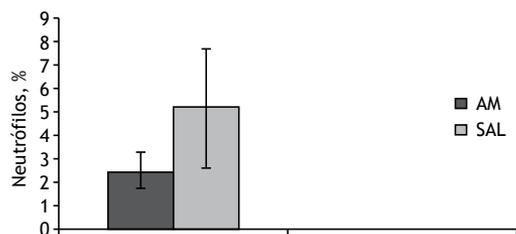


Figura 1. Infiltração de neutrófilos (%) no grupo solução salina (SAL) e no grupo azul de metileno (AM) após 3 h de isquemia fria, transplante e 2 h de reperfusão em pulmões não isquêmicos após transplante pulmonar unilateral esquerdo. $p \leq 0,001$.

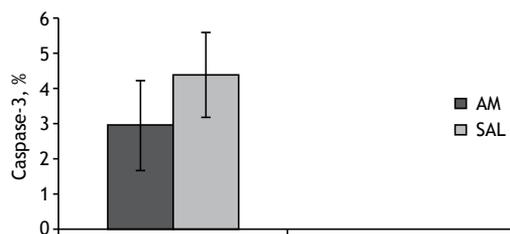


Figura 3. Atividade da caspase-3 (%) no grupo solução salina (SAL) e no grupo azul de metileno (AM) após 3 h de isquemia fria, transplante e 2 h de reperfusão em pulmões não isquêmicos após transplante pulmonar unilateral esquerdo. $p \leq 0,001$.

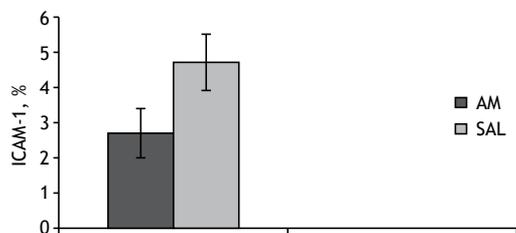


Figura 2. Atividade da *intercellular adhesion molecule-1* (ICAM-1, molécula de adesão intercelular-1) no grupo solução salina (SAL) e no grupo azul de metileno (AM) após 3 h de isquemia fria, transplante e 2 h de reperfusão em pulmões não isquêmicos após transplante pulmonar unilateral esquerdo. $p \leq 0,001$.

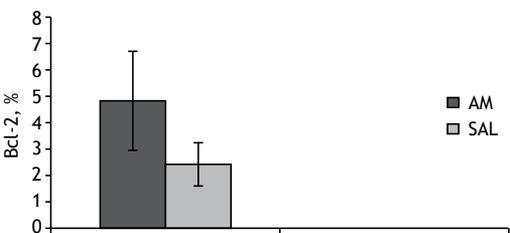


Figura 4. Atividade da Bcl-2 (%) no grupo solução salina (SAL) e no grupo azul de metileno (AM) após 3 h de isquemia fria, transplante e 2 h de reperfusão em pulmões não isquêmicos após transplante pulmonar unilateral esquerdo. $p \leq 0,001$.

Tabela 1. Comparação do grau de inflamação e apoptose entre pulmões não isquêmicos e enxertos no grupo controle.

Variáveis	Enxerto (pulmão esquerdo)	Pulmão não isquêmico (pulmão direito)	p
Neutrófilos, %	7,9 ± 2,0	5,2 ± 2,5	≤ 0,001
ICAM-1, %	8,1 ± 2,1	4,7 ± 0,8	≤ 0,001
Caspase-3, %	6,3 ± 2,9	4,4 ± 1,2	≤ 0,001
Bcl-2, %	1,2 ± 0,9	2,5 ± 0,8	≤ 0,001

ICAM-1: *intercellular adhesion molecule-1* (molécula de adesão intercelular-1).

Tabela 2. Comparação do grau de inflamação e apoptose entre pulmões não isquêmicos e enxertos no grupo azul de metileno.

Variáveis	Enxerto (pulmão esquerdo)	Pulmão não isquêmico (pulmão direito)	p
Neutrófilos, %	4,4 ± 1,4	2,3 ± 0,8	≤ 0,001
ICAM-1, %	5,1 ± 1,1	2,7 ± 0,7	≤ 0,001
Caspase-3, %	5,7 ± 1,8	3,0 ± 1,3	≤ 0,001
Bcl-2, %	2,2 ± 1,1	4,9 ± 1,9	≤ 0,001

ICAM-1: *intercellular adhesion molecule-1* (molécula de adesão intercelular-1).

modelo de isquemia e reperfusão semelhante ao do estudo de Zhu et al.⁽¹⁶⁾ Até onde sabemos, o presente estudo é o primeiro a avaliar esses efeitos sobre pulmões não isquêmicos após isquemia e reperfusão pulmonar induzida por transplante unilateral.

Em um estudo anterior,⁽⁶⁾ nosso grupo avaliou os efeitos do AM sobre os pulmões de ratos submetidos a transplante pulmonar unilateral. Da mesma forma que no presente estudo, o AM foi capaz de inibir a infiltração de neutrófilos de acordo com a avaliação histopatológica. Os achados de ambos os estudos mostram que o AM, por meio da inibição da produção de ERO, é capaz de reduzir a inflamação induzida pela LIR.

A apoptose é regulada por uma cascata de proteínas denominadas caspases, que são ativadas em eventos de isquemia e reperfusão. A isquemia e reperfusão pulmonar têm um efeito direto sobre as células pulmonares, e o aumento da atividade da caspase-3 refletiu um maior número de células apoptóticas.⁽¹⁸⁾

As vias de sinalização que levam à apoptose são mantidas por reguladores positivos e negativos. As proteínas que promovem a sobrevivência são as proteínas apoptóticas Bcl-2 e Bcl-xL.⁽¹⁹⁾ A liberação de ERO causa apoptose celular como resposta de fase tardia da LIR. O estresse oxidativo desencadeia a ativação da caspase-3, levando à apoptose celular. Além disso, o equilíbrio das proteínas anti e pró-apoptóticas responde dramaticamente às ERO.⁽⁵⁾ A diminuição da expressão de Bcl-2 e o aumento da expressão de caspase-3 no presente estudo são semelhantes aos encontrados por Abogresha et al.,⁽⁵⁾ que utilizaram a vitamina C como agente antioxidante, protegendo contra os efeitos da lesão pancreática após isquemia renal. Os achados do presente estudo mostram a indução de apoptose

como resultado da LIR após transplante pulmonar e a capacidade do AM para inibir sua ocorrência.

As moléculas de adesão das células endoteliais parecem desempenhar um papel importante na LIR por causarem a adesão dos leucócitos às células endoteliais. A ICAM-1 é uma das moléculas de adesão que demonstraram ser reguladas positivamente em resposta às citocinas. Essa regulação positiva leva à adesão de leucócitos-células endoteliais e à infiltração de neutrófilos no tecido afetado. Meyer et al.⁽²⁰⁾ realizaram 45 min de isquemia hepática seguidos por 5 h de reperfusão e mostraram uma significativa regulação positiva da ICAM-1 em órgãos distantes, como o coração, rim, intestino e pâncreas. No presente estudo, foi possível identificar maior expressão de ICAM-1 nos pulmões dos ratos do grupo SAL em comparação com os do grupo AM, bem como maior contagem de neutrófilos, o que representa um processo inflamatório menos intenso nos animais tratados com AM.

Como limitação do nosso estudo, podemos destacar que utilizamos a mesma dose de AM em todos os casos. O AM tem efeito dose-dependente, e um estudo com diferentes doses poderia ter produzido resultados diferentes dos encontrados no presente estudo. Além disso, a monitoração dos parâmetros hemodinâmicos, dos marcadores de perfusão tecidual e dos parâmetros ventilatórios pode ser útil para uma melhor compreensão da ação do AM.

Até onde sabemos, o presente estudo demonstra pela primeira vez que o AM é uma droga eficaz para a proteção de pulmões não isquêmicos contra inflamação e apoptose após transplante pulmonar unilateral em ratos.

REFERÊNCIAS

- Jatene FB, Pego-Fernandes PM. Challenges in lung transplantation. *J Bras Pneumol.* 2008;34(5):249-50. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132008000500001>
- Arcasoy SM, Fisher A, Hashem RR, Scavuzzo M, Ware LB; ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction. Report of the ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction part V: predictors and outcomes. *J Heart Lung Transplant.* 2005;24(10):1483-8. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2004.11.314>
- den Hengst WA, Gielis JF, Lin JY, Van Schil PE, de Windt LJ, Moens AL. Lung ischemia-reperfusion injury: a molecular and clinical view on a complex pathophysiological process. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2010;299(5):H1283-99. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00251.2010>
- Greca FH, Gonçalves NM, Souza Filho ZA, Noronha Ld, Silva RF, Rubin MR. The protective effect of methylene blue in lungs, small bowel and kidney after intestinal ischemia and reperfusion. *Acta Cir Bras.* 2008;23(2):149-56. <https://doi.org/10.1590/S0102-86502008000200007>
- Abogresha NM, Greish SM, Abdelaziz EZ, Khalil WF. Remote effect of kidney ischemia-reperfusion injury on pancreas: role of oxidative stress and mitochondrial apoptosis. *Arch Med Sci.* 2016;12(2):252-62. <https://doi.org/10.5114/aoms.2015.48130>
- Abreu Mda M, Pazetti R, Almeida FM, Correia AT, Parra ER, Silva LP, et al. Methylene blue attenuates ischemia-reperfusion injury in lung transplantation. *J Surg Res.* 2014;192(2):635-41. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2014.07.043>
- Watanabe A, Kawaharada N, Kusajima K, Komatsu S, Takahashi H. Contralateral lung injury associated with single-lung ischemia-reperfusion injury. *Ann Thorac Surg.* 1996;62(6):1644-9. [https://doi.org/10.1016/S0003-4975\(96\)00810-7](https://doi.org/10.1016/S0003-4975(96)00810-7)
- National Research Council; Division on Earth and Life Studies; Institute for Laboratory Animal Research; Commission on Life Sciences. *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals* [monograph on the Internet]. Washington, DC: The National Academies Press; 1996 [cited 2010 Jan 22]. Available from: <https://>

- www.nap.edu/catalog/5140/guide-for-the-care-and-use-of-laboratory-animals
9. Beaver BV, Reed W, Leary S, McKiernan B, Bain F, Schultz R, et al. Report of the AVMA panel on euthanasia. *J Am Vet Med Assoc.* 2001;218:669-696. <https://doi.org/10.2460/javma.2001.218.669>
 10. Mizuta T, Kawaguchi A, Nakahara K, Kawashima Y. Simplified rat lung transplantation using a cuff technique. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1989;97(4):578-81.
 11. Prado CM, Leick-Maldonado EA, Yano L, Leme AS, Capelozzi VL, Martins MA, et al. Effects of nitric oxide synthases in chronic allergic airway inflammation and remodeling. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2006;35(4):457-65. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2005-0391OC>
 12. Almeida FM, Oliveira-Junior MC, Souza RA, Petroni RC, Soto SF, Soriano FG, et al. Creatine supplementation attenuates pulmonary and systemic effects of lung ischemia and reperfusion injury. *J Heart Lung Transplant.* 2016;35(2):242-50. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2015.06.012>
 13. Zhao Q, Wu J, Hua Q, Lin Z, Ye L, Zhang W, et al. Resolvin D1 mitigates energy metabolism disorder after ischemia-reperfusion of the rat lung. *J Transl Med.* 2016;14:81. <https://doi.org/10.1186/s12967-016-0835-7>
 14. Palazzo R, Hamvas A, Shuman T, Kaiser L, Cooper J, Schuster DP. Injury in nonischemic lung after unilateral pulmonary ischemia with reperfusion. *J Appl Physiol* (1985). 1992;72(2):612-20. <https://doi.org/10.1152/jappl.1992.72.2.612>
 15. Yeh DY, Tung SP, Fu YH, Yang YC, Wang JJ. Intravenous superoxide dismutase administration reduces contralateral lung injury induced by unilateral lung ischemia and reperfusion in rats through suppression of activity and protein expression of matrix metalloproteases. *Transp Proc.* 2015;47(4):1083-6. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2014.10.060>
 16. Zhu C, Bilali A, Georgieva GS, Kurata S, Mitaka C, Imai T. Salvage of nonischemic control lung from injury by unilateral ischemic lung with apocynin, a nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH) oxidase inhibitor, in isolated perfused rat lung. *Transl Res.* 2008;152(6):273-82. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2008.10.008>
 17. Georgieva GS, Kurata S, Ikeda S, Eishi Y, Mitaka C, Imai T. Nonischemic lung injury by mediators from unilateral ischemic reperfusion: ameliorating effect of tumor necrosis factor-alpha-converting enzyme inhibitor. *Shock.* 2007;27(1):84-90. <https://doi.org/10.1097/01.shk.0000235131.89986.45>
 18. Forgiarini LA, Grün G, Kretzman NA, Kretzmann NA, de Mu-oz GA, de Almeida A, Forgiarini LF, et al. When is injury potentially reversible in a lung ischemia-reperfusion model? *J Surg Res.* 2013;179(1):168-74. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2012.08.026>
 19. Ferrari RS, Andrade CF. Oxidative Stress and Lung Ischemia-Reperfusion Injury. *Oxid Med Cell Longev.* 2015;2015:590987.
 20. Meyer K, Brown MF, Zibari G, Panes J, McMillan RW, McDonald JC, et al. ICAM-1 upregulation in distant tissues after hepatic ischemia/reperfusion: a clue to the mechanism of multiple organ failure. *J Pediatr Surg.* 199;33(2):350-3.



Perfil dos pacientes com mutação no gene da alfa-1 antitripsina em um centro de referência no Brasil

Manuela Brito Felisbino^{1,a}, Frederico Leon Arrabal Fernandes^{2,b},
Maria Cecília Nieves Maiorano de Nucci^{2,c}, Regina Maria de Carvalho Pinto^{2,d},
Emilio Pizzichini^{1,e}, Alberto Cukier^{2,f}

1. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis (SC) Brasil.
 2. Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
- a. <http://orcid.org/0000-0001-7431-9290>
b. <http://orcid.org/0000-0002-3057-5716>
c. <http://orcid.org/0000-0003-1892-4618>
d. <http://orcid.org/0000-0002-6344-2127>
e. <http://orcid.org/0000-0001-7046-9996>
f. <http://orcid.org/0000-0002-7217-9498>

Recebido: 21 novembro 2017.

Aprovado: 26 março 2018.

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

RESUMO

Objetivo: Caracterização clínica, funcional, radiológica e genotípica dos pacientes portadores de mutações do gene da alfa-1 antitripsina (A1AT) em um centro de referência em doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) no Brasil. **Métodos:** Estudo transversal de pacientes com mutação no gene da A1AT compatível com deficiência. Foram avaliadas características genotípicas, demográficas, clínicas, tomográficas, de função pulmonar, e dosagem de A1AT. **Resultados:** De 43 pacientes suspeitos para deficiência de alfa-1 antitripsina (DA1AT), a doença foi confirmada por genotipagem em 27. A mediana da dosagem de A1AT foi de 45 mg/dL, e 4 pacientes (15%) apresentavam dosagens normais. A idade mediana foi de 54 anos, 63% dos participantes eram do sexo masculino e a idade do início dos sintomas prevalente foi aos 40 anos. A mediana do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) foi de 1,37 L (43% do previsto). Enfisema tomográfico foi encontrado em 77,8% dos indivíduos, sendo panlobular em 76% e de predomínio em lobos inferiores em 48%. A frequência de bronquiectasias foi de 52%, e a de espessamento brônquico, de 81,5%. O genótipo mais encontrado foi Pi*ZZ (40,7%). Os demais genótipos foram: Pi*SZ (18,5%), Pi*M1Z (14,8%), Pi*M1S (7,4%), Pi*M2Z (3,7%), Pi*M1I (3,7%), Pi*ZMnichinan (3,7%), Pi*M3Plowell (3,7%) e Pi*SF (3,7%). Não encontramos diferença significativa para idade, carga tabágica, VEF1 e presença de bronquiectasias entre os grupos com dosagem de A1AT normal *versus* alterada, nem entre 1 alelo *versus* 2 alelos com mutação para DA1AT. **Conclusões:** Nossos pacientes apresentaram alta frequência de enfisema, bronquiectasias e espessamento brônquico, com início precoce dos sintomas respiratórios. O genótipo mais frequente foi Pi*ZZ, embora genótipos heterozigotos e níveis normais de A1AT também tenham se manifestado com doença pulmonar significativa.

Descritores: Alfa 1-antitripsina; Enfisema; Alelos.

INTRODUÇÃO

A deficiência de alfa-1 antitripsina (DA1AT) é uma doença genética rara e está relacionada ao desenvolvimento de enfisema precoce e doença hepática. Estudos epidemiológicos estimam que a DA1AT afeta 1 a cada 2.000 a 5.000 indivíduos nascidos vivos.⁽¹⁾ O único estudo brasileiro a reportar a prevalência de DA1AT estima que 2,8% dos portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) tenham essa deficiência.⁽²⁾ Já o estudo Platino mostrou que, na cidade de São Paulo, 15,8% dos indivíduos com 40 anos ou mais eram portadores de DPOC,⁽³⁾ o que aponta para um provável grande número de pacientes com DA1AT não diagnosticados.

A alfa-1 antitripsina (A1AT) é uma glicoproteína altamente pleomórfica, com mais de 100 alelos identificados, e que tem como principal função a inibição de várias proteases.^(4,5) Suas variantes são herdadas por codominância e são classificadas de acordo com o sistema de inibidor de protease (PI).^(6,7) Os fenótipos que conferem maior risco de desenvolvimento de enfisema

pulmonar são os associados à baixa produção de A1AT, sendo o mais comum a mutação Z. Entretanto, outras mutações, como S, I, Mmalton, Mnichinan, Plowell e Null, podem levar a dosagens baixas de A1AT.⁽⁶⁾ Também pode ocorrer a produção de uma proteína disfuncional, como nas mutações Pittsburgh e F. Já os alelos mutados mais comuns que cursam com níveis séricos normais de A1AT são as variantes de M, ainda sem significado clínico definido.^(4,6,7)

A A1AT é produzida principalmente no fígado, e, através da corrente sanguínea, chega aos pulmões, onde realiza sua função antielastolítica.⁽⁴⁾ Sua deficiência leva ao enfisema pulmonar devido ao desequilíbrio na relação protease-antiprotease, insuficiente para proteger os pulmões da ação elastolítica da elastase neutrofílica,⁽⁸⁾ entre outras agressões, como tabagismo e exposições ambientais, levando a um dano pulmonar acelerado.

Seu diagnóstico é feito por meio dos padrões clínicos da doença e das alterações laboratoriais correspondentes. A evidência de níveis séricos reduzidos de A1AT deve ser

Endereço para correspondência:

Manuela Brito Felisbino. Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Hospital Universitário. *Campus* Universitário, Trindade, CEP 88040-970, Florianópolis, SC, Brasil. E-mail: mbriso@gmail.com
Apoio financeiro: Nenhum.

seguida pela realização de estudo de genotipagem, para identificação de suas variantes.^(4,5,9) Entretanto, a A1AT é uma proteína de fase aguda, e seus níveis podem estar aumentados em situações de inflamação, não se excluindo o diagnóstico de DA1AT apenas com uma dosagem normal.⁽⁴⁾

Até o momento, não temos a descrição clínica, radiológica e funcional dos pacientes com DA1AT no Brasil. Apesar de a dosagem da A1AT ser recomendada de rotina em pacientes com DPOC pela Organização Mundial de Saúde (OMS), o exame raramente é feito devido ao desconhecimento, à indisponibilidade do teste e ao alto custo para o sistema de saúde. O conhecimento sobre essas características em uma população brasileira de portadores pode permitir a elaboração de critérios para rastreamento sistematizado em indivíduos com alta probabilidade pré-teste para rastreio positivo,⁽¹⁰⁾ poupando custos com o rastreio generalizado de todos os pacientes portadores de DPOC.

O objetivo primário deste estudo foi a caracterização clínica, funcional, radiológica e genotípica da DA1AT em um centro quaternário de referência em doenças respiratórias no Brasil, para elaborar um protocolo de rastreamento sistemático da doença em portadores de DPOC. Também foram comparados os grupos com dosagem de A1AT normal *versus* alterada, e os grupos com genótipos associados a mutações em dois alelos *versus* um alelo para DA1AT.

MÉTODOS

Desenho do estudo

Estudo transversal com pacientes com mutação no gene da A1AT acompanhados no Ambulatório de DPOC da Divisão de Pneumologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), com diagnóstico confirmado até 28 de fevereiro de 2015. Foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa dessa instituição sob o Parecer nº 1.291.260.

Pacientes

Foram estabelecidos critérios clínicos e laboratoriais para realização da genotipagem das mutações no gene da A1AT em pacientes acompanhados no Ambulatório de DPOC. São eles: dosagem sérica baixa de A1AT; enfisema de início precoce (menos de 45 anos); enfisema em pacientes não tabagistas; enfisema desproporcional à carga tabágica; enfisema em pacientes com casos de DA1AT na família; e bronquiectasias sem causa definida.

Foram incluídos no estudo todos os pacientes maiores de 18 anos com mutação do gene da A1AT compatível com DA1AT identificada por genotipagem. Foram excluídos os pacientes sem o diagnóstico de DA1AT confirmada por genotipagem, os que apresentaram mutações no gene da A1AT não compatíveis com a deficiência e aqueles que nunca realizaram espirometria com prova broncodilatadora e tomografia computadorizada de tórax (TCT).

Dados clínicos e demográficos

Os dados coletados foram obtidos durante a consulta médica ou por meio de consulta ao prontuário dos pacientes com DA1AT. São eles: idade, sexo, índice de massa corpórea (IMC), SpO₂, idade de início dos sintomas respiratórios, história de etilismo e tabagismo, carga tabágica, comorbidades (descritas no prontuário dos pacientes), dispneia (graduada pelo Medical Research Council modificada — mMRC), número de exacerbações no último ano referido pelo paciente (segundo as recomendações do GOLD),⁽¹¹⁾ tratamento atual e avaliação para transplante pulmonar.

Tomografia computadorizada de tórax e testes de função pulmonar

Para este estudo, foram consideradas: a última tomografia de tórax, a espirometria com prova broncodilatadora e a pletismografia realizada pelo paciente. Para diagnóstico de DPOC, foram empregados os critérios recomendados pelo GOLD.⁽¹¹⁾

Os valores de referência utilizados para espirometria foram os estabelecidos por Pereira et al.,⁽¹²⁾ onde foram coletados os valores absolutos e em percentual do previsto pós-broncodilatador (BD) da capacidade vital forçada (CVF) e do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1), bem como a relação VEF1/CVF. Para a resposta broncodilatadora, foram utilizados os critérios descritos, em 2002, pelas Diretrizes para Teste de Função Pulmonar da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (VEF1 pós-BD \geq 200 mL do pré-BD e \geq 7% do previsto e/ou CVF pós-BD \geq 350 mL do pré-BD).⁽¹³⁾ Da pletismografia registrou-se os valores pré-BD da capacidade pulmonar total (CPT), do volume residual (VR) e da difusão pulmonar (DLCO), com preditos estabelecidos por Neder et al.⁽¹⁴⁾

Avaliação de doença hepática

Foram considerados com acometimento hepático presente os pacientes que apresentaram, em algum momento do seguimento no ambulatório, alteração nos exames de avaliação de função hepática, investigado por dosagem de aspartato aminotransferase, alanina aminotransferase, fosfatase alcalina, gama GT e bilirrubinas.

Dosagem de alfa-1 antitripsina e genotipagem

A dosagem de A1AT foi realizada pela análise do plasma sanguíneo após centrifugação, por método imunoturbidimétrico. Foram considerados níveis normais de A1AT valores \geq 83 mg/dL, conforme as diretrizes da American Thoracic Society/European Respiratory Society (ATS/ERS).⁽⁴⁾ Caso o paciente tivesse coletado mais de um exame, foi considerado o resultado de menor valor. A genotipagem foi realizada por reação em cadeia da polimerase (PCR) por meio da análise de amostra de sangue periférico coletada em papel-filtro. Extraiu-se o DNA do sangue seco e a amostra foi submetida ao sequenciamento dos éxons 2, 3, 4 e 5 do gene SERPINA1 para identificação dos

polimorfismos. O sequenciamento direto dos produtos da PCR foi realizado a partir do kit BigDye™ Terminator V.3.0 (Applied Biosystems, Warrington, Inglaterra), e as amostras foram aplicadas no sequenciador de DNA 310 Genetic Analyzer (Applied Biosystems, Tóquio, Japão).

Análise estatística

Os dados coletados foram analisados no programa estatístico Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), versão 21.0, e relatados como números absolutos, proporções, médias e medianas, desvio padrão e intervalos interquartis. A análise das variáveis numéricas de distribuição não normal foi comparada entre dois grupos pelo teste de Mann-Whitney; para as variáveis categóricas, foi utilizado o teste exato de Fisher. Variáveis numéricas de distribuição não normal foram correlacionadas por intermédio do teste Rho de Spearman. Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

RESULTADOS

Utilizando os critérios clínicos estabelecidos, foram selecionados 43 pacientes com suspeita para DA1AT de uma população de 531 pacientes em acompanhamento no ambulatório de DPOC matriculados no ano de 2014. Do total selecionado, 1 paciente não realizou exame de genotipagem e 15 participantes apresentaram genotipagem compatível com a normalidade do gene da A1AT, sendo, por isso, excluídos do estudo. Assim, foi incluído no estudo um total de 27 pacientes com DA1AT, o que gerou percentual de acerto de 62,8% do diagnóstico de DA1AT, pela suspeita clínica e laboratorial, e prevalência de 5,1% em nossa população do ambulatório especializado em DPOC (Figura 1).

Conforme mostra a Tabela 1, a mediana da dosagem de A1AT nos participantes do estudo foi de 45 mg/dL e 4 indivíduos (15%) apresentaram níveis normais (≥ 83 mg/dL). A idade mediana dos participantes foi de 54 anos, sendo 63% do sexo masculino e com mediana de IMC de 23,7. A idade mediana do início dos sintomas respiratórios foi aos 40 anos. Dez indivíduos (37%) eram não tabagistas, 52%, ex-tabagistas, e 11%,

tabagistas ativos. Cinco indivíduos não apresentaram comorbidades; e as comorbidades mais prevalentes foram doença do refluxo gastroesofágico (22%), hipertensão arterial sistêmica e dislipidemia (ambos 19%) e rinite (22%). As doenças respiratórias mais frequentes foram bronquiectasias (52%), asma (19%) e tuberculose (15%).

A avaliação da função pulmonar mostrou padrão obstrutivo na maioria dos pacientes, com mediana reduzida dos valores previstos do VEF1 (43%), da relação VEF1/CVF (0,47) e da difusão pulmonar (59,5% do previsto), e importante aprisionamento aéreo visto no aumento do volume residual (169% do previsto) (Tabela 2). Em 70% dos indivíduos, o VEF1 era menor que 60% do previsto. A resposta broncodilatadora esteve presente em 12 pacientes (44,4% dos indivíduos), sendo a maioria de CVF.

Quanto aos achados tomográficos, enfisema foi encontrado em 21 indivíduos (77,8%), sendo panlobular em 16 e tendo predomínio em lobos inferiores em 10 (respectivamente: 76,2 e 47,6% dos indivíduos com enfisema). Dos seis participantes sem enfisema, dois indivíduos apresentavam o genótipo Pi*ZZ, dois indivíduos tinham Pi*SZ e em dois indivíduos foi encontrado Pi*M1Z, sendo que todos apresentavam espessamento brônquico e quatro exibiam bronquiectasias. Bronquiectasias foram encontradas em 52% dos participantes, espessamento brônquico em 81,5% e perfusão em mosaico em 44% (Tabela 3).

A análise genotípica mostrou que o genótipo mais comumente encontrado foi o Pi*ZZ (40,7% dos pacientes) (Tabela 4). Esse genótipo apresenta dosagem mediana de A1AT de 20,0 mg/dL, sendo que todos os participantes apresentaram dosagem alterada (< 83 mg/dL), e de modo geral apresentam uma doença pulmonar mais grave, com mediana de VEF1 de 37% do previsto, e apenas 36% eram tabagistas.

Os genótipos com o alelo Z em heterozigose foram os mais frequentes, após o Pi*ZZ, sendo o Pi*SZ (18,5% dos pacientes) e o Pi*M1Z (14,8% dos pacientes) os mais comuns. Destacam-se a presença de histórico de tabagismo nos genótipos não Pi*ZZ, chegando a

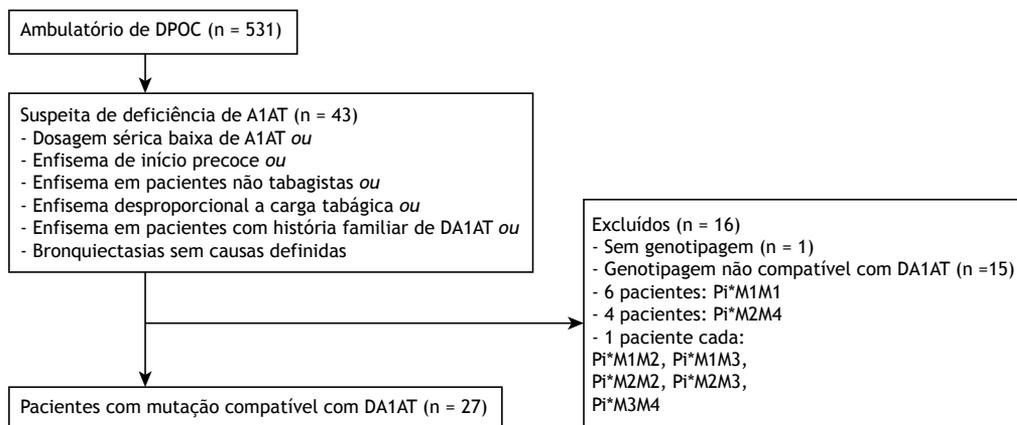


Figura 1. Fluxograma dos pacientes incluídos no estudo.

Tabela 1. Dosagem de alfa-1 antitripsina e características demográficas dos pacientes com mutação do gene da alfa-1 antitripsina.

Variáveis	População de pacientes com mutação confirmada do gene da A1AT (n = 27)
Nível sérico A1AT - mg/dL	
Mediana (intervalo interquartil)	45 (20-81)
Nível sérico de A1AT - n (%)	
Reduzido (< 83 mg/dL)	23 (85)
Normal (≥ 83 mg/dL)	4 (15)
Idade (em anos)	
Mediana (intervalo interquartil)	54 (42-59)
Idade de início dos sintomas respiratórios (em anos)	
Mediana (intervalo interquartil)	40 (25-48)
IMC - kg/m ²	
Mediana (intervalo interquartil)	23,7 (20,6-27,8)
Sexo - n (%)	
Masculino/feminino	17 (63)/10 (37)
Etilismo - n (%)	
Não etilista	25 (92)
Ex-etilista	1 (4)
Etilista ativo	1 (4)
Tabagismo - n (%)	
Não tabagista	10 (37)
Ex-tabagista	14 (52)
Tabagista ativo	3 (11)
Carga tabágica - maços/ano	
Mediana (intervalo interquartil)	28,5 (24-37)
Bronquiectasias - n (%)	
Sim/não	14 (52)/13 (48)
Asma - n (%)	
Sim/não	5 (19)/22 (81)
Rinite alérgica - n (%)	
Sim/não	6 (22)/21 (78)
Tuberculose pulmonar - n (%)	
Sim/não	4 (15)/23 (85)
Hipertensão arterial sistêmica - n (%)	
Sim/não	5 (19)/22 (81)
<i>Diabetes mellitus</i> - n (%)	
Sim/não	1 (4)/26 (96)
Dislipidemia - n (%)	
Sim/não	5 (19)/22 (81)
Doença do refluxo gastroesofágico - n (%)	
Sim/não	6 (22)/21 (78)
Depressão - n (%)	
Sim/não	4 (15)/23 (85)
Osteoporose - n (%)	
Sim/não	1 (4)/26 (96)
História pessoal de câncer - n (%)	
Sim/não	3 (11)/24 (89)

A1AT: alfa-1 antitripsina; IMC: índice de massa corpórea.

100% na maioria deles, e a frequência elevada de bronquiectasias. Nota-se que os 4 indivíduos com dosagem normal de A1AT não possuem o alelo Z (Tabela 4).

No estudo, oito participantes apresentaram acometimento hepático (29,6%), e todos tinham o alelo Z em homozigose ou heterozigose. No genótipo Pi*ZZ, 45% dos indivíduos tinham alteração de função hepática, e em 50% dos indivíduos Pi*M1Z essa alteração também foi encontrada (Tabela 4).

Bronquiectasias foram encontradas em 52% dos participantes, em 4 (36%) no genótipo Pi*ZZ, mas essas alterações foram mais frequentes nos genótipos Pi*SZ (60%) e Pi*M1Z (75%), bem como em todos os indivíduos dos genótipos Pi*ZMnichinan, Pi*M1S e Pi*SF (Tabela 4). Dos indivíduos com bronquiectasias, quatro não apresentaram enfisema na tomografia, sendo que somente um indivíduo apresentava história de tuberculose pulmonar prévia. A presença de bronquiectasias não está associada à dosagem de

Tabela 2. Medidas de função pulmonar nos pacientes com mutação do gene da alfa-1 antitripsina.

Variáveis funcionais	Mediana (n = 27)	Intervalo interquartil
VEF1 - L	1,37	1,00-2,05
VEF1 - % previsto	43	32-67
CVF - L	3,03	2,52-3,45
CVF - % previsto	71	62-96
VEF1/CVF	0,47	0,39-0,75
CPT - L	6,15	5,3-7,7
CPT - % previsto	118	91-129
VR - L	3,00	2,2-4,8
VR - % previsto	169	128-231
DLCO - % previsto	59,5	31,8-81,5

VEF1: volume expiratório forçado no primeiro segundo; CVF: capacidade vital forçada; CPT: capacidade pulmonar total; VR: volume residual; DLCO: difusão pulmonar.

Tabela 3. Características tomográficas nos pacientes com mutação do gene da alfa-1 antitripsina.

Características tomográficas	Frequência (%) (n = 27)
Enfisema	21 (77,8%)
Panlobular	16 (59,2%)
Predomínio em lobos superiores	4 (14,8%)
Predomínio em lobos inferiores	10 (37%)
Sem predomínio	7 (25,9%)
Espessamento brônquico	22 (81,5%)
Bronquiectasias	14 (52%)
Perfusão em mosaico	12 (44%)
Bolhas	7 (26%)
Cistos	1 (4%)

Tabela 4. Mutações no gene da alfa-1 antitripsina encontradas, com sua frequência, características clínicas, laboratoriais e de função pulmonar (n = 27).

Genótipo	Frequência n (% do número total de indivíduos do estudo)	Mediana da dosagem de A1AT em mg/dL	Número de indivíduos com nível sérico A1AT > 83 mg/dL n (% do mesmo genótipo)	Mediana de VEF1 em L (% do predito)	Tabagismo atual ou progressivo n (% do mesmo genótipo)	Número de pacientes com BQT n (% do mesmo genótipo)	Número de pacientes com doença hepática n (% do mesmo genótipo)
Pi*ZZ	11 (40,7%)	20,0	0	1,36 (37%)	4 (36%)	4 (36%)	5 (45%)
Pi*SZ	5 (18,5%)	58	0	1,37 (43%)	4 (80%)	3 (60%)	0
Pi*M1Z	4 (14,8%)	79,5	0	1,88 (73%)	2 (50%)	3 (75%)	2 (50%)
Pi*M2Z	1 (3,7%)	76	0	3,02 (103%)	1 (100%)	0	0
Pi*ZMnichinan	1 (3,7%)	27	0	1,28 (43%)	1 (100%)	1 (100%)	1 (100%)
Pi*M1S	2 (7,4%)	106	2 (100%)	1,01 (31,5%)	2 (100%)	2 (100%)	0
Pi*M1I	1 (3,7%)	111	1 (100%)	0,67 (19%)	1 (100%)	0	0
Pi*M3Plowell	1 (3,7%)	88	1 (100%)	1,37 (48%)	1 (100%)	0	0
Pi*SF	1 (3,7%)	81	0	2,05 (58%)	1 (100%)	1 (100%)	0

A1AT: alfa-1 antitripsina; VEF1: volume expiratório forçado no primeiro segundo; BQT: bronquiectasias.

A1AT ($p = 0,52$), à idade ($p = 0,79$) nem à história de tabagismo ($p = 1,00$), mas está associada ao sexo masculino ($p = 0,046$).

Os quatro indivíduos com dosagem normal de A1AT apresentaram mediana de dosagem de 101,5 mg/dL e tinham os seguintes genótipos: Pi*M1S, Pi*M1I e Pi*M3Plowell. Todos os pacientes tiveram diagnóstico de DPOC, com enfisema tomográfico e histórico de

tabagismo presente, mediana de carga tabágica de 28 maços/ano, e dois pacientes apresentaram concomitantemente bronquiectasias. A mediana de VEF1 desses pacientes foi de 1,01 L (31,5% predito).

A Tabela 5 exibe as características do grupo com dosagem de A1AT normal e alterada, e mostra não haver diferença com significância estatística entre a idade, a carga tabágica, o VEF1 e a presença de

bronquiectasias. A análise dos grupos com um alelo para mutação para DA1AT *versus* 2 alelos mutados mostra também não haver diferença estatisticamente significativa para a idade, o VEF1, a carga tabágica e a presença de bronquiectasias, entretanto mostrou-se significativa a diferença entre a dosagem de A1AT, sendo mais alta nos alelos com somente uma mutação. Esse resultado destaca que, mesmo com dosagens normais ou mais próximas da normalidade, como as verificadas na presença de um só alelo para DA1AT, a doença pulmonar pode se apresentar de forma grave em idade precoce, apesar de semelhante carga tabágica.

A avaliação clínica mostrou que 44,4% dos indivíduos apresentaram dispneia com mMRC maior ou igual a 2, 59,3% haviam manifestado mais de uma exacerbação no último ano e 18,5% apresentaram SpO₂ menor que 92% em ar ambiente e são usuários de oxigenoterapia domiciliar. Não houve associação estatisticamente significativa entre o mMRC e a dosagem de A1AT normal *versus* alterada, o que reforça os achados de que o grupo de pacientes com dosagem normal exibe gravidade de doença semelhante à do grupo com dosagem alterada.

Estão recebendo reposição de A1AT dois indivíduos de genótipo Pi*ZZ. A avaliação para transplante pulmonar foi realizada em 7 pacientes (26%), sendo contraindicado em 4, em seguimento em um, em avaliação em um, e recebeu alta da avaliação do transplante um indivíduo.

DISCUSSÃO

O presente estudo apresentou a análise genotípica e as avaliações clínica, radiológica e funcional de 27 indivíduos com mutação no gene da A1AT em um centro de referência no Brasil. A relevância deste estudo encontra-se na análise genotípica de mutações não frequentemente avaliadas em outros estudos, bem como genotipagem de indivíduos com nível sérico normal, mas alta suspeita clínica para DA1AT.

O diagnóstico de DA1AT foi confirmado em 64,3% dos casos em que houve suspeita. Encontramos prevalência de 5,1% de DA1AT em nosso ambulatório de DPOC. Em recente estudo, Russo et al. encontraram que 2,8% dos pacientes portadores de DPOC no Brasil têm DA1AT,⁽²⁾

um dado alarmante diante da baixa frequência desse diagnóstico na prática clínica e da pequena quantidade de artigos publicados sobre DA1AT na população brasileira.^(2,15) Nosso país tem vasta diversidade racial, miscigenação e imigração europeia de países onde a frequência de alelos envolvidos com a DA1AT é alta.

Observamos uma maioria do sexo masculino, com história de tabagismo presente e com idade precoce de início dos sintomas aos 40 anos, dados semelhantes a outros estudos,^(4,16) com 40,7% dos participantes portadores do genótipo Pi*ZZ. Os indivíduos desse genótipo apresentavam dosagens baixas de A1AT, valores reduzidos de VEF1, conotando doença pulmonar avançada, e menor percentual de história de tabagismo, quando comparado aos demais genótipos. Bronquiectasias foram encontradas em 36% dos indivíduos com esse genótipo, e 2 indivíduos não apresentavam enfisema tomográfico. Outros genótipos encontrados em nossa população, em ordem de frequência, foram: Pi*SZ, Pi*M1Z e Pi*M1S. E os demais genótipos com um indivíduo cada: Pi*M2Z, Pi*M1I, Pi*ZMnichinan, Pi*M3Plowell e Pi*SF. Muitos desses genótipos são citados na literatura como não causadores de doença clinicamente significativa,^(4,17,18) principalmente quando presente somente um alelo com mutação no gene da A1AT, mas em nosso estudo verificamos que eles apresentaram-se com VEF1 reduzido e alta prevalência de DPOC e bronquiectasias. É provável que o fato de a maioria desses indivíduos ter histórico de tabagismo tenha contribuído para o aparecimento da doença pulmonar, porém a gravidade da doença, caracterizada pelos baixos valores de VEF1, pode não ser justificada somente pelo tabagismo.^(19,20)

Quatro indivíduos apresentavam dosagem de A1AT normal e eram heterozigotos para mutações do gene da A1AT. Apesar da dosagem normal, tinham VEF1 e frequência de bronquiectasias semelhantes à do grupo com dosagem de A1AT alterada. Também não houve diferença entre a carga tabágica desses grupos, o que nos sugere que pacientes tabagistas com dosagem de A1AT normal, mas com genótipo compatível para mutação de A1AT, estão sob risco de perda de função pulmonar mais acelerada. Esses dados demonstram, pela primeira vez na população nacional, a extrema importância de insistir na genotipagem da A1AT na

Tabela 5. Características entre os grupos com dosagem de alfa-1 antitripsina normal e alterada, e genótipos com 2 alelos para deficiência de alfa-1 antitripsina e 1 alelo para deficiência de alfa-1 antitripsina.

Variável	Dosagem A1AT normal (n = 4)	Dosagem A1AT alterada (n = 23)	Valor de p	Genótipos com 2 alelos para DA1AT (n = 18)	Genótipos com 1 alelo para DA1AT (n = 9)	Valor de p
Dosagem de A1AT mg/dL (mediana)	101,5	30,0	< 0,001*	22	81,5	< 0,001*
Idade	44	54	0,41*	54	47	0,24*
VEF1 % predito (mediana)	31,5	43	0,11*	43	53	0,68*
Carga tabágica maços/ano (mediana)	28	28,5	0,59*	28,5	29,5	0,80*
Bronquiectasias n (%)	2 (50%)	12 (52%)	1,00 [§]	8 (47%)	6 (60%)	0,70 [§]

A1AT: alfa-1 antitripsina; DA1AT: deficiência de alfa-1 antitripsina; *teste de Mann-Whitney; VEF1: volume expiratório forçado no primeiro segundo; [§]teste exato de Fisher.

alta suspeita clínica, mesmo quando houver dosagens normais de A1AT.

A presença de bronquiectasias em 52% de nossa amostra foi maior que a relatada em outros estudos,^(21,22) sendo 26% em estudo com maior número de participantes.⁽²²⁾ A alta frequência de bronquiectasias em nosso estudo não é justificada pela alta incidência de tuberculose em nosso meio, pois somente um indivíduo com bronquiectasias apresentava histórico de tuberculose. Outro dado relevante é a alta prevalência de espessamento brônquico e perfusão em mosaico, que chama a atenção para o acometimento de via aérea nesses pacientes.^(23,24) E a própria presença de indivíduos com bronquiectasias na ausência de lesões enfisematosas em quatro pacientes merece destaque, uma vez que se especula que as bronquiectasias ocorram por um efeito de distorção do parênquima pelo enfisema, o que não se justifica nesses pacientes sem enfisema.⁽²⁵⁾

Nossas principais limitações encontram-se no fato de este estudo ser transversal de análise de prontuários, unicêntrico e com pequeno tamanho

amostral, entretanto nossa amostra reflete a raridade da doença e, que por ser uma população pequena e com seguimento ambulatorial regular, o percentual de *missing data* foi mínimo.

A principal implicação de nosso estudo está na caracterização da DA1AT no Brasil, para que, conhecendo as características da nossa população, consigamos sistematizar em futuros estudos um rastreamento em indivíduos com alta probabilidade de DA1AT. Assim, será possível reduzir custos de um rastreamento generalizado a todos os pacientes portadores de DPOC,⁽⁴⁾ em um país com tão severas limitações econômicas.

A caracterização da DA1AT em nosso estudo mostrou que o genótipo mais frequente encontrado foi o Pi*ZZ. Mutação no gene da A1AT em somente um alelo e dosagem sérica normal de A1AT também se apresentaram com doença pulmonar significativa. Foi encontrada uma alta frequência de enfisema, bronquiectasias e espessamento brônquico, baixos valores medianos de VEF1 e A1AT, com início precoce dos sintomas respiratórios.

REFERÊNCIAS

- Stoller JK, Aboussouan LS. Alpha1-antitrypsin deficiency. *Lancet*. 2005;365(9478):2225-36. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)66781-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(05)66781-5)
- Russo R, Zillmer LR, Nascimento AO, Manzano B, Ivanaga IT, Fritscher L, et al. Prevalence of alpha-1 antitrypsin deficiency and allele frequency in patients with COPD in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2016;42(5):311-6. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37562015000000180>
- Menezes AM, Perez-Padilla R, Jardim JR, Muiño A, Lopez MV, Valdivia G, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet*. 2005;366(9500):1875-81. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67632-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67632-5)
- American Thoracic Society, European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: standards for the diagnosis and management of individuals with alpha-1 antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168(7):818-900. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.168.7.818>
- Camelier AA, Winter DH, Jardim JR, Barboza CEG, Cukier A, Miravittles M. Alpha-1 antitrypsin deficiency: diagnosis and treatment. *J Bras Pneumol*. 2008;34(7):514-27. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132008000700012>
- Crystal RG, Brantly ML, Hubbard RC, Curiel DT, States DJ, Holmes MD. The Alpha1-antitrypsin gene and Its Mutations. *Chest*. 1989;95(1):196-208. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.95.1.196>
- DeMeo DL, Silverman EK. Alpha1-antitrypsin deficiency. 2: genetic aspects of alpha(1)-antitrypsin deficiency: phenotypes and genetic modifiers of emphysema risk. *Thorax*. 2004;59(3):259-64. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2003.006502>
- Gadek JE, Pacht ER. The protease-antiprotease balance within the human lung: implications for the pathogenesis of emphysema. *Lung*. 1990;168(Supl. 1):552-64. <http://dx.doi.org/10.1007/BF02718178>
- Vidal R, Blanco I, Casas F, Jardí R, Miravittles M, Committee on the National Registry of Individuals with Alpha-1 Antitrypsin Deficiency. Guidelines for the diagnosis and management of alpha-1 antitrypsin deficiency (Article in Spanish). *Arch Bronconeumol*. 2006;42(12):645-59. <http://dx.doi.org/10.1157/13095974>
- Godoy I. Diagnosing alpha-1 antitrypsin deficiency: does it prevent or improve the course of COPD? *J Bras Pneumol*. 2016;42(5):307-8. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37562016000400002>
- Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease 2017 Report. GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(5):557-82. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201701-0218PP>
- 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>
- Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes para teste de função pulmonar. *J Pneumol*. 2002;28(Supl. 3):S1-238.
- Neder JA, Andreoni S, Castelo-Filho A, Nery LE. Reference values for lung function tests. I. Static Volumes. *Braz J Med Biol Res*. 1999;32(6):703-17. <http://dx.doi.org/10.1590/s0100-879x1999000600006>
- Serra HG, Bertuzzo CS, Pereira MC, Rossi CL, Pinto Júnior W, Paschoal IA. Determination of alpha 1-antitrypsin levels and of the presence of S and Z alleles in a population of patients with chronic respiratory symptoms. *J Bras Pneumol*. 2008;34(12):1019-25. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132008001200006>
- McElvaney NG, Stoller JK, Buist AS, Prakash UB, Brantly ML, Schluchter MD, et al. Baseline Characteristics of enrollees in the national heart, lung and blood institute registry of alpha-1-antitrypsin deficiency. *Chest*. 1997;111(2):394-403. <https://doi.org/10.1378/chest.111.2.394>
- Silva GE, Sherrill DL, Guerra S, Barbee RA. A longitudinal study of alpha-1-antitrypsin phenotypes and decline in FEV1 in a community population. *Chest*. 2003;123(5):1435-40. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.123.5.1435>
- Hersh C, Dahl M, Ly N, Berkey C, Nordestgaard B, Silverman E. Chronic obstructive pulmonary disease in alpha-1-antitrypsin PI MZ heterozygotes: a meta-analysis. *Thorax*. 2004;59(10):843-9. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2004.022541>
- Molloy K, Hersh CP, Morris VB, Carroll TP, O'Connor CA, Lasky-Su JA, et al. Clarification of the risk of chronic obstructive pulmonary disease in alpha-1-antitrypsin deficiency P1MZ heterozygotes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189(4):419-27. <https://doi.org/10.1164/rccm.201311-1984OC>
- Dahl M, Tybjaerg-Hansen A, Lange P, Vestbo J, Nordestgaard NG. Change in lung function and morbidity from chronic obstructive pulmonary disease in alpha-1-antitrypsin MZ heterozygotes: a longitudinal study of the general population. *Ann Intern Med*. 2002;136(4):270-9. <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-136-4-200202190-00006>
- King MA, Stone JA, Diaz PT, Mueller CF, Becker WJ, Gadek JE. Alpha 1-antitrypsin deficiency: evaluation of bronchiectasis with CT. *Radiology*. 1996;199(1):137-41. <http://dx.doi.org/10.1148/radiology.199.1.8633137>
- Dowson LJ, Guest PJ, Stockley RA. The relationship of chronic sputum expectoration to physiologic, radiologic, and health status characteristics in alpha-1-antitrypsin (PiZ). *Chest*. 2002;122(4):1247-55. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.122.4.1247>
- Yamashiro T, Matsuoka S, Estépar RS, Diaz A, Newell JD, Sandhaus RA, et al. Quantitative airway assessment on computed tomography in patients with alpha-1-antitrypsin deficiency. *COPD*. 2009;6(6):468-77. <http://dx.doi.org/10.3109/15412550903341521>
- Strange C. Airway disease in alpha-1 antitrypsin deficiency. *COPD*. 2013;10(Suppl. 1):68-73. <http://dx.doi.org/10.3109/15412555.2013.764404>
- Shaker SB, Stavngaard T, Stolk J, Stoel B, Dirksen A. Alpha1-antitrypsin deficiency. 7: Computed tomographic imaging in alpha-1-antitrypsin deficiency. *Thorax*. 2004;59(11):986-91. <http://dx.doi.org/10.1136/thorax.2003.006569>



Impacto da adesão à oxigenoterapia de longa duração em pacientes com DPOC e hipoxemia decorrente do esforço acompanhados durante um ano

Carolina Bonfanti Mesquita^{1,a}, Caroline Knaut^{1,b}, Laura Miranda de Oliveira Caram^{1,c}, Renata Ferrari^{1,d}, Silmeia Garcia Zanati Bazan^{2,e}, Irma Godoy^{1,f}, Suzana Erico Tanni^{3,g}

1. Disciplina de Pneumologia, Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista – UNESP – Botucatu (SP) Brasil.
 2. Disciplina de Cardiologia, Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista – UNESP – Botucatu (SP) Brasil.
 3. Disciplina de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista – UNESP – Botucatu (SP) Brasil.
- a. <http://orcid.org/0000-0002-0156-7004>
b. <http://orcid.org/0000-0002-9005-818X>
c. <http://orcid.org/0000-0002-5863-2006>
d. <http://orcid.org/0000-0002-6740-5278>
e. <http://orcid.org/0000-0002-0607-8189>
f. <http://orcid.org/0000-0002-6588-5626>
g. <http://orcid.org/0000-0002-2587-2759>

Recebido: 30 janeiro 2017.
Aprovado: 14 janeiro 2018.

Trabalho realizado na Disciplina de Pneumologia, Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista – UNESP – Botucatu (SP) Brasil.

RESUMO

Objetivo: Determinar o impacto da adesão à oxigenoterapia de longa duração (OLD) na qualidade de vida, dispneia e capacidade de exercício em pacientes com DPOC e hipoxemia decorrente do esforço acompanhados durante um ano. **Métodos:** Foram incluídos no estudo pacientes que apresentaram hipoxemia grave durante um teste de caminhada de seis minutos (TC6) realizado enquanto respiravam ar ambiente, mas não em repouso. No início e após um ano de acompanhamento, todos os pacientes foram avaliados quanto a comorbidades, composição corporal, SpO₂ e dispneia, bem como quanto a ansiedade e depressão, além de terem sido submetidos a espirometria, gasometria arterial e TC6 com oxigênio suplementar. O *Saint George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ) foi usado para avaliar a qualidade de vida, e o índice *Body mass index, airflow Obstruction, Dyspnea, and Exercise capacity* (BODE; índice de massa corporal, obstrução do fluxo aéreo, dispneia e capacidade de exercício) foi calculado. A frequência de exacerbações e a taxa de mortalidade foram registradas. Usar OLD durante < 12 h por dia ou não usar OLD durante o exercício caracterizaram não adesão ao tratamento. **Resultados:** Foram incluídos no estudo 60 pacientes com DPOC e hipoxemia decorrente do esforço. Destes, 10 morreram e 11 apresentaram hipoxemia grave durante o acompanhamento; portanto, foram incluídos na análise final 39 pacientes. Destes, apenas 18 (46,1%) aderiram à OLD, apresentando melhor pontuação no SGRQ, maior SpO₂ e menor PaCO₂ do que os pacientes que não aderiram à OLD. Em todos os pacientes, a SaO₂, a distância percorrida no TC6 e o índice BODE pioraram após um ano. Não houve diferenças entre as proporções de adesão à OLD aos 3 e 12 meses de acompanhamento. **Conclusões:** A qualidade de vida parece ser menor em pacientes com DPOC e hipoxemia decorrente do esforço que não aderem à OLD do que naqueles que o fazem. Além disso, a OLD parece ter efeito benéfico nos sintomas da DPOC (avaliados pela pontuação obtida no SGRQ).

(Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos – ReBEC; número de identificação RBR-9b4v63 [<http://www.ensaiosclinicos.gov.br/>])

Descritores: Insuficiência respiratória; Doença pulmonar obstrutiva crônica; Cooperação do paciente; Hipóxia; Oxigenoterapia.

INTRODUÇÃO

Pacientes com DPOC constituem o maior grupo homogêneo de pacientes com hipoxemia arterial^(1,2); correspondem a 67,8-81,6% de todos os pacientes submetidos a oxigenoterapia de longa duração (OLD).⁽³⁾ O uso de OLD melhora a qualidade de vida e os sintomas respiratórios, além de reduzir o risco de mortalidade.^(4,5) Em alguns pacientes, entretanto, a hipoxemia ocorre apenas durante as atividades cotidianas.⁽⁶⁾ Os mecanismos envolvidos na hipoxemia decorrente do esforço relacionam-se com o desequilíbrio entre a ventilação e a perfusão, a diminuição da capacidade de difusão e o aumento do shunt pulmonar.⁽⁶⁾ Por conseguinte, a

tolerância ao exercício e a qualidade de vida diminuem nesses pacientes.⁽⁶⁾

Ainda não se estabeleceu a eficácia da OLD em pacientes com hipoxemia decorrente do esforço. Embora um estudo tenha mostrado que o uso de OLD na reabilitação pulmonar melhora a qualidade de vida de pacientes com hipoxemia induzida pelo exercício,⁽⁷⁾ outros estudos mostraram que o uso de OLD não tem efeito benéfico em pacientes com DPOC e hipoxemia decorrente do esforço submetidos a treinamento físico.^(6,8,9) Além disso, em pacientes com hipoxemia moderada em repouso ou induzida pelo exercício, a OLD não tem efeito benéfico no tempo decorrido até a morte ou a primeira

Endereço para correspondência:

Carolina Bonfanti Mesquita, Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP, Distrito de Rubião Junior, s/n, CEP 18618-970, Botucatu, SP, Brasil.

Tel.: 55 14 3880-1171. Fax: 55 14 3882-2238. E-mail: carollmesquita@hotmail.com

Apoio financeiro: Carolina Bonfanti Mesquita é bolsista da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

hospitalização.⁽¹⁰⁾ Não há consenso sobre o uso de OLD nesses pacientes.^(6,11)

Poucos estudos examinaram o impacto da adesão à OLD nos desfechos clínicos nesses pacientes.⁽¹⁰⁾ Portanto, o objetivo do presente estudo foi determinar o impacto da adesão à OLD na qualidade de vida, dispnéia e capacidade de exercício em pacientes com DPOC e hipoxemia decorrente do esforço acompanhados durante um ano.

MÉTODOS

Pacientes

Foram avaliados 159 pacientes com DPOC encaminhados ao Ambulatório de Oxigenoterapia da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista, na cidade de Botucatu (SP), no período de novembro de 2011 a junho de 2012. Os critérios de inclusão foram os seguintes: diagnóstico de DPOC de acordo com os critérios da *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*⁽¹²⁾ e hipoxemia decorrente do esforço.

No início do estudo (e enquanto respiravam ar ambiente), os pacientes com hipoxemia arterial grave durante o exercício, mas não em repouso, foram considerados portadores de hipoxemia decorrente do esforço. Para confirmar a presença de $\text{PaO}_2 > 59$ mmHg^(2,13) em repouso e ar ambiente, realizamos uma gasometria arterial. Todos os pacientes realizaram o teste de caminhada de seis minutos (TC6) respirando ar ambiente; a hipoxemia decorrente do esforço foi confirmada pela presença de $\text{SpO}_2 < 87\%$ durante o teste. A todos os pacientes com hipoxemia decorrente do esforço foi prescrita a suplementação de oxigênio com fluxo de 0,5 l/min durante pelo menos 12 h por dia durante um ano; a suplementação de oxigênio deveria ser usada durante atividades cotidianas (inclusive caminhadas) e durante o sono.⁽¹¹⁾ Os critérios de exclusão foram os seguintes: hipoxemia grave em repouso ($\text{PaO}_2 \leq 55$ mmHg), outras doenças respiratórias, policitemia, *cor pulmonale*, câncer e tabagismo ativo. Pacientes clinicamente instáveis (mudanças na medicação, exacerbações da doença ou internações hospitalares nas 6 semanas anteriores) e aqueles que apresentaram hipoxemia arterial grave em repouso ($\text{PaO}_2 < 55$ mmHg) durante o período de acompanhamento também foram excluídos. Os pacientes foram avaliados no início do estudo e a cada 4 meses, a fim de determinar a frequência de exacerbações e a adesão à OLD. As exacerbações foram confirmadas por mudanças na terapia de manutenção ou pela necessidade de prescrever corticosteroides orais, antibióticos ou ambos. Os dados referentes à causa da morte foram extraídos do prontuário médico dos pacientes. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Faculdade de Medicina de Botucatu (Protocolo n. 4020-2011), e todos os pacientes participantes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido.

Espirometria, gasometria arterial e oximetria de pulso

A espirometria pré e pós-broncodilatador foi realizada com um espirômetro Koko (Ferraris Respiratory, Louisville, CO, EUA), em conformidade com os critérios da *American Thoracic Society*.⁽¹⁴⁾ A gravidade da doença foi determinada com base nos critérios estabelecidos pela Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia e pela *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*.^(2,15) Os valores de VEF_1 e CVF foram expressos em porcentagem do valor previsto. A punção da artéria radial foi usada para colher amostras de sangue para a gasometria arterial; a PaO_2 , a PaCO_2 e a SaO_2 foram medidas por meio de um analisador de gases sanguíneos (Stat Profile 5 Plus; Nova Biomedical, Waltham, MA, EUA), e a SpO_2 foi medida por meio de um oxímetro de pulso Onyx 9500™ (Nonin Medical, Inc., Plymouth, MN, EUA). Os parâmetros supracitados foram avaliados com os pacientes em repouso e respirando ar ambiente.

Composição corporal

O peso corporal e a estatura foram medidos com os participantes descalços e com roupas leves. O índice de massa corporal (IMC) foi calculado por meio da fórmula peso/estatura² (kg/m²). A composição corporal foi avaliada por meio de impedância bioelétrica (BIA 101A; RJL Systems, Inc., Clinton Township, MI, EUA). A resistência foi medida no lado direito do corpo, em decúbito dorsal. A massa magra (MM, em kg) foi calculada por meio de uma equação de regressão específica elaborada por Kyle et al.⁽¹⁶⁾ O índice de MM ($\text{IMM} = \text{MM}/\text{estatura}^2$) também foi calculado. A depleção de MM foi caracterizada por um $\text{IMM} < 15$ kg/m² para mulheres e < 16 kg/m² para homens.⁽¹⁷⁾

Capacidade de exercício

O TC6 foi realizado em conformidade com as diretrizes da *American Thoracic Society*.⁽¹⁸⁾ Os pacientes foram instruídos a caminhar, tentando percorrer a maior distância possível em 6 min. A caminhada foi cronometrada por um assistente de pesquisa, e os participantes receberam incentivo verbal padronizado. Após um período de descanso de pelo menos 30 min, cada participante realizou um segundo TC6, da mesma maneira que o primeiro. A SpO_2 dos pacientes foi monitorada durante todo o teste. Antes e depois do teste, foram registradas a SpO_2 , frequência cardíaca, frequência respiratória e pressão arterial. A distância percorrida no TC6 (DTC6) foi expressa em metros.

Adesão

A adesão ao tratamento foi avaliada por meio de perguntas sobre o fluxo de oxigênio e o número de horas de uso de OLD por dia. Para confirmar as informações obtidas, nós as comparamos com os dados de prescrição no prontuário médico dos pacientes. Usar OLD durante < 12 h por dia ou não usar OLD durante o exercício caracterizaram não adesão ao tratamento. Para melhorar o uso de OLD, os pacientes receberam, em cada consulta médica, informações sobre a adesão

ao tratamento. Além disso, enfermeiras realizaram visitas domiciliares a fim de reforçar a importância da adesão à OLD e avaliá-la.

Qualidade de vida, Baseline Dyspnea Index, Hospital Anxiety and Depression Scale, índice de comorbidade de Charlson e índice Body mass index, airflow Obstruction, Dyspnea, and Exercise capacity

A versão brasileira do *Saint George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ)⁽¹⁹⁾ foi usada para avaliar a qualidade de vida. A dispneia foi avaliada por meio da versão brasileira da escala modificada do *Medical Research Council* e do *Baseline Dyspnea Index* (BDI, Índice de Dispneia Basal).^(20,21) A *Hospital Anxiety and Depression Scale* foi usada para avaliar a ansiedade e depressão.⁽²²⁾ As comorbidades foram quantificadas pelo índice de comorbidade de Charlson.⁽²³⁾ O índice *Body mass index, airflow Obstruction, Dyspnea, and Exercise capacity* (BODE, IMC, obstrução do fluxo aéreo, dispneia e capacidade de exercício) foi calculado por meio do modelo de Celli et al.⁽²⁴⁾ Todos os questionários foram administrados no início do estudo e após um ano de acompanhamento.

Análise estatística

Para um poder de 80% e erro tipo I de 0,05, calculamos que seria necessária uma amostra composta por 34 indivíduos para detectar uma diferença média na qualidade de vida ($4,0 \pm 4,5\%$) ou dispneia ($1,0 \pm 2,0$) no fim do período de acompanhamento. Os dados foram expressos em forma de média \pm desvio-padrão ou mediana (intervalo interquartil). Usamos

o teste t de Student ou o teste de Mann-Whitney para comparar dois grupos independentes de acordo com sua distribuição. Usamos o teste t pareado ou o teste de Wilcoxon para comparar medidas repetidas. O teste do qui-quadrado foi usado para comparar proporções. A análise de regressão linear múltipla foi usada para avaliar os fatores relacionados com a DTC6 e a dispneia após um ano. Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos. Todas as análises estatísticas foram realizadas por meio do programa Stata, versão 10.0 (StataCorp LP, College Station, TX, EUA).

RESULTADOS

O fluxograma de inclusão e exclusão de pacientes é apresentado na Figura 1. Foram incluídos no estudo 60 pacientes com DPOC e hipoxemia decorrente do esforço. Destes, 10 morreram durante o estudo. As causas de morte foram complicações pulmonares da DPOC, em 6 pacientes, e doença cardiovascular, em 4. Além disso, 11 pacientes apresentaram hipoxemia grave durante o período de acompanhamento e foram excluídos da análise; portanto, foram incluídos na análise final 39 pacientes. O índice BODE e o IMC foram menores nos pacientes que morreram do que naqueles que sobreviveram [$2,0$ ($1,0-3,0$) vs. $1,0$ ($0,0-2,0$), $p = 0,005$ e $17,8$ ($16,4-27,6$) vs. $23,7$ ($19,5-30,0$), $p = 0,028$, respectivamente], assim como o foi a adesão à OLD.

As características dos 39 pacientes no início do estudo e após um ano de acompanhamento são apresentadas na Tabela 1. Todos os 39 usavam

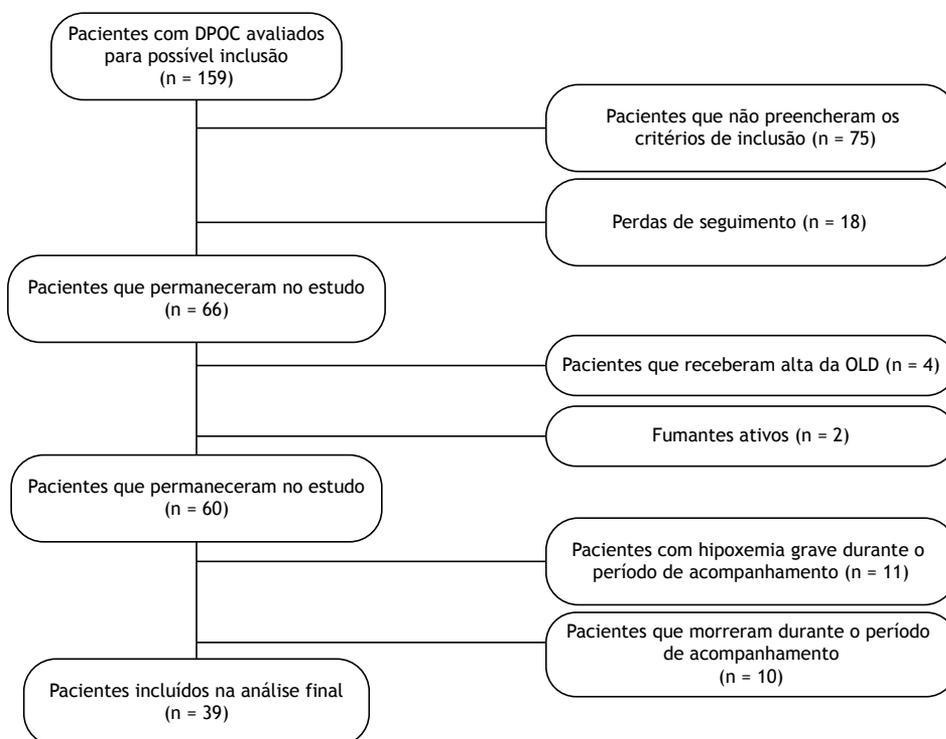


Figura 1. Fluxograma de inclusão e exclusão de pacientes. OLD: oxigenoterapia de longa duração.

Tabela 1. Características gerais basais e após um ano de acompanhamento de pacientes com DPOC e hipoxemia induzida pelo exercício (N = 39).^a

Característica	Basal	Um ano depois	p
Homens, %	41,1		
Idade, anos ^b	69,0 (62,0-77)		
IMC, kg/m ^{2b}	23,7 (19,5-30,0)	26,5 (21,7-30,8)	0,674
MM, kg ^b	45,6 (41,1-51,6)	44,3 (38,5-51,8)	0,544
IMM, kg ^b	18,0 (16,8-20,0)	18,0 (16,3-19,8)	0,642
Índice de comorbidade de Charlson	3,2 ± 1,1	3,2 ± 1,1	1,000
Índice BODE ^b	1,0 (0,0-2,0)	1,5 (0,0-2,0)	0,031
SpO ₂ , %	92,1 ± 2,5	92,3 ± 2,6	0,885
PaO ₂ , mmHg	67,0 ± 5,4	63,6 ± 7,9	0,128
PaCO ₂ , mmHg	38,1 ± 6,0	38,6 ± 8,5	0,633
CVF, l	2,23 ± 0,78	2,11 ± 0,73	0,177
VEF ₁ , l	1,13 ± 0,49	1,07 ± 0,40	0,056
VEF ₁ /CVF, l ^b	0,50 (0,41-0,58)	0,53 (0,41-0,58)	0,754
Pontuação no domínio "sintomas" do SGRQ, %	53,0 ± 19,8	34,5 ± 20,4	< 0,001
Pontuação no domínio "atividade" do SGRQ, %	63,6 ± 20,5	65,2 ± 19,4	0,695
Pontuação no domínio "impactos" do SGRQ, %	34,6 ± 18,7	33,5 ± 17,7	0,707
Pontuação total no SGRQ, %	46,7 ± 16,5	43,3 ± 16,5	0,232
Ansiedade, HADS	4,3 ± 4,4	2,8 ± 2,1	0,065
Depressão, HADS	3,3 ± 3,7	4,3 ± 3,8	0,170
Escala modificada do MRC ^b	2,0 (1,0-2,5)	2,0 (1,0-2,5)	0,612
BDI	5,5 ± 2,7	5,2 ± 2,7	0,601
DTC6, m ^b	336,0 (264,0-390,0)	306,0 (210,0-355,0)	< 0,001

IMC: índice de massa corporal; MM: massa magra; IMM: índice de massa magra; BODE: *Body mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity* (IMC, obstrução do fluxo aéreo, dispnéia e capacidade de exercício); SGRQ: *Saint George's Respiratory Questionnaire*; HADS: *Hospital Anxiety and Depression Scale* (Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão); MRC: *Medical Research Council*; BDI: *Baseline Dyspnea Index* (Índice de Dispneia Basal); e DTC6: distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos. ^aValores expressos em forma de média ± dp, exceto onde indicado. ^bValores expressos em forma de mediana (intervalo interquartil). p < 0,05 (teste t de Student ou teste de Mann-Whitney).

agonistas beta-adrenérgicos de longa duração, usados com anticolinérgicos de longa duração em 15 e com corticosteroides inalatórios em 15. Em todos os pacientes, a DTC6 e o índice BODE pioraram após um ano, ao passo que a pontuação no domínio "sintomas" do SGRQ melhorou significativamente. A proporção de pacientes com IMM menor no início do estudo foi de 12,8%. A adesão à OLD foi baixa durante o estudo (46,1%). Os pacientes que não aderiram ao tratamento relataram que usaram suplementação de oxigênio durante 8,0 ± 1,2 h por dia. Em comparação com os pacientes que aderiram ao tratamento, os que não aderiram apresentaram SpO₂ em repouso significativamente menor (91,1 ± 2,5 vs. 93,3 ± 2,3; p = 0,011), PaCO₂ maior [39,5 (35,8-47,3) vs. 35,7 (34,2-39,4); p = 0,044] e pontuação pior nos domínios "sintomas" (41,5 ± 19,6 vs. 27,6 ± 18,7; p = 0,039), "atividade" [72,9 (66,2-79,7) vs. 60,4 (45,9-70,3); p = 0,014] e "impactos" (39,5 ± 15,1 vs. 27,8 ± 18,3; p = 0,047), além de pontuação total significativamente pior no SGRQ (49,9 ± 11,9 vs. 36,4 ± 17,7; p = 0,012) após um ano (Tabela 2).

A pontuação no domínio "sintomas" do SGRQ melhorou significativamente após um ano de acompanhamento tanto nos pacientes que não aderiram à OLD (47,3 ± 18,7 vs. 41,5 ± 19,6; p = 0,005) como naqueles que o fizeram (36,8 ± 16,8 vs. 27,6 ± 18,7; p = 0,001).

No tocante à pontuação total e nos demais domínios do SGRQ, não houve diferenças significativas (Figura 2).

Dos 39 pacientes que compuseram a amostra, 16 (41%) receberam diagnóstico de exacerbação da DPOC, e 26% necessitaram de hospitalização, a qual não esteve relacionada com a adesão à OLD (p = 1,00). O modelo de regressão linear múltipla revelou associação negativa entre o BDI e a pontuação no domínio "sintomas" do SGRQ após um ano (p = 0,04; Tabela 3).

DISCUSSÃO

O objetivo do presente estudo foi determinar o impacto da adesão à OLD na qualidade de vida, dispnéia e capacidade de exercício em pacientes com DPOC e hipoxemia decorrente do esforço acompanhados durante um ano. O principal achado de nosso estudo é que a qualidade de vida é pior em pacientes que não aderem à OLD do que naqueles que o fazem. A adesão à OLD contribui para melhorar a qualidade de vida por meio da melhora dos sintomas. Em comparação com os pacientes com DPOC que não aderiram à OLD no presente estudo, aqueles que o fizeram apresentaram melhor qualidade de vida após um ano de acompanhamento. No entanto, os sintomas respiratórios melhoraram nos pacientes que não

Tabela 2. Comparação de pacientes com DPOC e hipoxemia decorrente do esforço que aderiram e não aderiram à oxigenoterapia de longa duração.^a

Variável	Pacientes que aderiram à OLD (n = 18)	Pacientes que não aderiram à OLD (n = 21)	p
Homens, %	33,4	28,3	
Idade, anos	69,1 ± 10,0	71,5 ± 8,7	0,433
IMC, kg/m ²	23,2 ± 8,4	25,5 ± 6,0	0,684
MM, kg	45,8 ± 9,3	45,0 ± 8,7	0,787
IMM, kg	17,5 ± 2,1	18,1 ± 2,6	0,459
Escala de Borg ^b	0,0 (0,0-1,7)	0,0 (0,0-0,0)	0,420
Índice BODE	1,1 ± 0,9	1,4 ± 1,1	0,081
SpO ₂ , %	93,3 ± 2,3	91,1 ± 2,5	0,011
PaO ₂ , mmHg	64,4 ± 6,9	62,7 ± 9,1	0,536
PaCO ₂ , mmHg ^b	35,7 (34,2-39,4)	39,5 (35,8-47,3)	0,044
SaO ₂ , % ^b	93,3 (90,6-94,3)	91,2 (90,6-94,1)	0,509
CVF, l ^b	1,8 (1,4-2,6)	2,1 (1,5-2,4)	0,609
VEF ₁ , l ^b	0,9 (0,7-1,0)	1,0 (0,8-1,3)	0,083
VEF ₁ /CVF, l	0,4 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,072
Pontuação no domínio “sintomas” do SGRQ, %	27,6 ± 18,7	41,5 ± 19,6	0,039
Pontuação no domínio “atividade” do SGRQ, % ^b	60,4 (45,9-70,3)	72,9 (66,2-79,7)	0,014
Pontuação no domínio “impactos” do SGRQ, %	39,5 ± 15,1	27,8 ± 18,3	0,047
Pontuação total no SGRQ, %	36,4 ± 17,7	49,9 ± 11,9	0,012
Ansiedade, HADS	3,1 ± 2,6	2,4 ± 1,7	0,373
Depressão, HADS ^b	3,5 (1,0-5,0)	3,0 (0,0-7,0)	0,981
Escala modificada do MRC	1,9 ± 0,7	1,6 ± 1,2	0,384
BDI ^b	5,0 (4,0-5,0)	6,0 (3,0-8,0)	0,392
DTC6, m	309,6 ± 90,3	266,5 ± 97,1	0,190

IMC: índice de massa corporal; MM: massa magra; IMM: índice de massa magra; BODE: *Body mass index, airflow Obstruction, Dyspnea, and Exercise capacity* (IMC, obstrução do fluxo aéreo, dispnéia e capacidade de exercício); SGRQ: *Saint George’s Respiratory Questionnaire*; HADS: *Hospital Anxiety and Depression Scale* (Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão); MRC: *Medical Research Council*; BDI: *Baseline Dyspnea Index* (Índice de Dispneia Basal); e DTC6: distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos. ^aValores expressos em forma de média ± dp, exceto onde indicado. ^bValores expressos em forma de mediana (intervalo interquartil). p < 0,05 (teste t de Student ou teste de Mann-Whitney).

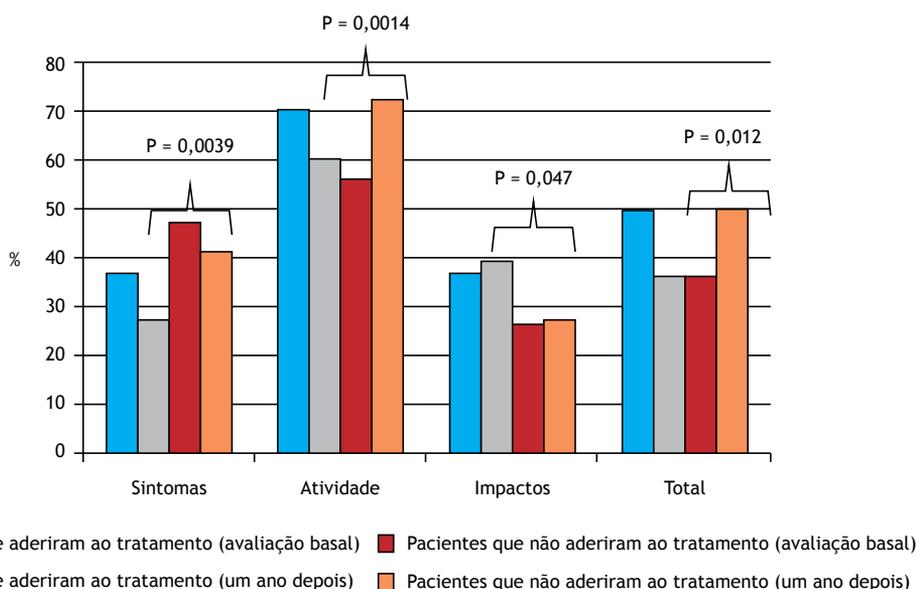


Figura 2. Pontuação obtida nos domínios do *Saint George’s Respiratory Questionnaire* (SGRQ) — inicialmente e após um ano — por pacientes que aderiram e não aderiram à oxigenoterapia de longa duração. p < 0,05 (teste t pareado ou teste de Wilcoxon).

Tabela 3. Análise de regressão linear múltipla de fatores relacionados com o domínio "sintomas" do *Saint George's Respiratory Questionnaire* após um ano de acompanhamento.

Variável dependente	Variável	Coefficiente	(IC95%)	p
Sintomas após um ano ($R^2 = 0,23$)	SpO ₂ basal, mmHg	0,01	-2,62 a 2,65	0,99
	BDI	-2,85	-5,59 a 0,107	0,04
	Adesão após um ano, sim	-0,86	-18,40 a 16,77	0,91

BDI: *Baseline Dyspnea Index* (Índice de Dispneia Basal).

aderiram ao tratamento, embora não tenham usado a OLD pelo tempo recomendado. A média de tempo de uso de OLD em nosso estudo foi bastante semelhante à observada em um ensaio conduzido pelo *Long-Term Oxygen Treatment Trial Research Group* (isto é, 10,4 h/dia). O ensaio incluiu 148 pacientes que receberam OLD durante o exercício e o sono.⁽¹⁰⁾

Em um estudo no qual foram analisados 191 pacientes com hipoxemia grave, apenas 52,4% aderiram à OLD conforme havia sido prescrita,⁽²⁵⁾ um achado consistente com os do presente estudo. Os autores do estudo supracitado relataram 51 eventos adversos atribuídos ao uso de suplementação de oxigênio; 23 pacientes disseram que tropeçaram no aparelho.⁽²⁵⁾ Eventos adversos podem contribuir para que a adesão ao tratamento seja baixa.⁽¹⁰⁾ Em um estudo qualitativo com 27 pacientes com DPOC submetidos a OLD,⁽²⁶⁾ a maioria (59,2%) disse que não aderiu à OLD, que foi considerada difícil de usar durante a atividade física e apresentou relação com estigma social e medo de efeitos colaterais.

Estudos anteriores^(4,5,27,28) mostraram os efeitos benéficos da OLD na mortalidade, qualidade de vida e sintomas respiratórios em pacientes com DPOC e hipoxemia grave. O uso de OLD também pode ser benéfico para pacientes com hipoxemia decorrente do esforço, melhorando os sintomas, dispneia, capacidade funcional e progressão da doença. A análise dos dados do *National Emphysema Treatment Trial*, um estudo longitudinal realizado nos Estados Unidos, mostrou que, embora não apresentassem hipoxemia grave, 33,8% dos 1.215 pacientes com enfisema usavam OLD.⁽⁶⁾ Em comparação com os pacientes que não usavam OLD, os que usavam OLD apresentaram pior dispneia, menor qualidade de vida e menor capacidade funcional; além disso, a dessaturação durante o exercício foi mais comum nos pacientes que usavam OLD.⁽⁶⁾

Segundo as diretrizes internacionais, não se deve usar OLD em pacientes com hipoxemia decorrente do esforço.^(6-8,11,19,29,30) Em um estudo publicado recentemente,⁽¹⁰⁾ pacientes com hipoxemia moderada em repouso ou induzida pelo exercício foram acompanhados durante seis anos e não foram encontradas diferenças entre aqueles que usavam OLD e aqueles que não usavam OLD no tocante à qualidade de vida, função pulmonar e DTC6. Além disso, o índice BODE foi menor nos pacientes que usavam OLD do que naqueles que não usavam OLD ($p = 0,007$).⁽¹⁰⁾ No entanto, os pacientes incluídos no estudo constituíram uma amostra heterogênea, o que pode ter afetado os resultados.

No presente estudo, a qualidade de vida (avaliada pela pontuação obtida no domínio "sintomas" do SGRQ) melhorou após um ano ($53,0 \pm 19,8$ vs. $34,5 \pm 20,4$; $p < 0,001$). Eaton et al.⁽⁷⁾ dividiram 41 pacientes com DPOC e hipoxemia decorrente do esforço em dois grupos, com base no uso de OLD durante o exercício físico realizado três vezes por semana durante 4 meses. Os pacientes que usavam OLD apresentaram melhora significativa da qualidade de vida.⁽⁷⁾ Garrod et al.⁽⁸⁾ relataram que pacientes que participaram de um programa de treinamento físico de 8 semanas e receberam oxigênio suplementar apresentaram melhora significativa da DTC6 (169 ± 112 m vs. 269 ± 124 m; $p = 0,001$) e da pontuação obtida no *Chronic Respiratory Disease Questionnaire* ($24,0$ vs. $17,4$; $p < 0,001$) em comparação com aqueles que participaram do programa, mas não receberam oxigênio suplementar.⁽⁸⁾ O achado de média maior da DTC6 é consistente com os de Morakami et al.,⁽³¹⁾ que compararam pacientes com DPOC no Brasil e na Áustria e notaram que a média de tempo de caminhada e a intensidade de movimento foram maiores naqueles do que nestes.

Wadell et al.⁽⁹⁾ constataram que o uso de OLD não melhorou a qualidade de vida nem a dispneia em pacientes com DPOC e hipoxemia induzida pelo exercício. Os autores avaliaram 20 pacientes com DPOC e hipoxemia induzida pelo exercício. Os participantes foram aleatoriamente divididos em dois grupos: o dos que respiraram ar ambiente durante o treinamento físico e o dos que receberam oxigênio suplementar durante 30 min três vezes por semana durante 8 semanas.⁽⁹⁾ Diferentemente de nosso estudo, no qual o uso de OLD melhorou a dispneia, o estudo de Wadell et al. não incluiu nenhum outro período de uso de OLD durante o dia.⁽⁹⁾

Embora nossos resultados não tenham mostrado alterações significativas na pontuação referente à dispneia, a análise de regressão linear múltipla mostrou que quanto maior o BDI, pior a pontuação no domínio "sintomas" do SGRQ após um ano de acompanhamento. Esse resultado é consistente com os obtidos por Ferrari et al.,⁽³²⁾ que acompanharam 90 pacientes com DPOC durante três anos e constataram que a percepção de dispneia apresentou relação positiva com prejuízo da qualidade de vida no fim do período de acompanhamento.

A redução da capacidade funcional é um marcador de gravidade e mortalidade em pacientes com DPOC e hipoxemia induzida pelo exercício.⁽³³⁾ No presente estudo, a DTC6 diminuiu significativamente após um ano de acompanhamento. Takigawa et al.⁽³⁴⁾ relataram que pacientes com DPOC com diminuição $\geq 6\%$ da

SpO₂ durante o TC6 apresentaram maior risco de morte. Casanova et al.⁽³⁵⁾ relataram que pacientes com DPOC com diminuição $\geq 4\%$ da SpO₂ ou SpO₂ < 90% durante o TC6 apresentaram risco relativo de morte de 2,63 quando comparados àqueles sem essas alterações.

As exacerbações podem potencializar a inflamação crônica e, conseqüentemente, afetar negativamente os sintomas, a qualidade de vida e a capacidade de exercício, além de acelerar a deterioração funcional dos pacientes com DPOC.⁽³⁵⁻³⁷⁾ No tocante à frequência de exacerbações em nossos pacientes com DPOC, quase 50% apresentaram pelo menos uma exacerbação durante o período de acompanhamento. Destes, 26 necessitaram de hospitalização, embora não por causa da adesão à OLD. Em outro estudo realizado em nossa instituição,⁽³²⁾ 90 pacientes com DPOC foram acompanhados durante três anos. Destes, 75% apresentaram pelo menos uma exacerbação, considerada grave em 26,6%.⁽³²⁾ Em um estudo recente, não foram observadas diferenças significativas entre pacientes com DPOC e hipoxemia moderada que usavam OLD e pacientes com DPOC e hipoxemia moderada que não usavam OLD quanto à exacerbação da doença e à hospitalização.⁽¹⁰⁾ Em um estudo conduzido por Marino et al.,⁽³⁸⁾ 47 pacientes com DPOC foram acompanhados durante 6 meses, e 27,6% apresentaram pelo menos uma exacerbação durante o estudo. No presente estudo, a taxa de mortalidade foi de 15%. Em um estudo com 78 pacientes com DPOC que receberam OLD durante um ano, a taxa de mortalidade foi de 15,4%.⁽³⁹⁾

A depleção nutricional é um fator de risco de piora clínica em pacientes com DPOC submetidos a OLD.⁽³⁷⁾ No presente estudo, não houve mudanças significativas na prevalência de depleção nutricional durante o período de acompanhamento. No entanto, o IMC foi menor nos pacientes que apresentaram piora da hipoxemia ou morreram do que naqueles com

hipoxemia transitória. Em um estudo no qual foram avaliados 128 pacientes com DPOC que usavam OLD e foram acompanhados durante três anos, o número de óbitos foi maior entre aqueles com IMC < 25 kg/m² e maior número de comorbidades.⁽³⁹⁾

Nosso estudo tem algumas limitações. Em primeiro lugar, como a adesão à OLD foi relatada pelos próprios pacientes, é impossível determinar a verdadeira adesão. No entanto, em um estudo recente conduzido pelo *Long-Term Oxygen Treatment Trial Research Group*,⁽¹⁰⁾ a adesão à OLD também foi relatada pelos próprios pacientes, e informações sobre a adesão foram fornecidas em cada consulta médica a fim de melhorar o uso da OLD, como no presente estudo. Infelizmente, não há atualmente nenhum outro método para determinar com precisão a adesão dos pacientes à OLD. Em segundo lugar, não houve um grupo controle verdadeiro (isto é, um grupo de pacientes que não receberam oxigênio suplementar). Se tivesse havido um grupo controle, poderíamos ter observado alterações significativas em vários parâmetros de progressão da doença e qualidade de vida. No entanto, embora as alterações observadas nos pacientes que não aderiram à OLD não tenham sido tão pronunciadas quanto poderiam ter sido em um grupo controle verdadeiro, a qualidade de vida melhorou nos pacientes que aderiram à OLD. Portanto, nossos achados são relevantes.

Em suma, a qualidade de vida parece ser menor em pacientes com DPOC e hipoxemia induzida pelo exercício que não aderem à OLD do que naqueles que o fazem. Além disso, a OLD parece ter efeito benéfico nos sintomas da DPOC (avaliados pela pontuação obtida no SGRQ) em pacientes com DPOC e hipoxemia induzida pelo exercício. Mais estudos sobre o uso da OLD durante o exercício são necessários para que se compreenda melhor a resposta clínica dos pacientes à OLD.

REFERÊNCIAS

- Costa CH, Rufino R, Lapa E Silva JR. Células inflamatórias e seus mediadores na patogênese da DPOC. Rev Assoc Med Bras (1992). 2009;55(3):347-54. <https://doi.org/10.1590/S0104-42302009000300031>
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD Executive Summary, updated 2015. Bethesda: GOLD; 2015.
- Coleta KD, Lima DF, Tanni SE, Silveira LV, Godoy I, Godoy I. Gender and health status response to long-term oxygen therapy in COPD patients [Article in Spanish]. Arch Bronconeumol. 2011;47(8):382-8. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2011.03.009>
- Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. Ann Intern Med. 1980;93(3):391-8. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-93-3-391>
- Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. Report of the Medical Research Council Working Party. Lancet. 1981;1(8222):681-6.
- Drummond MB, Blackford AL, Benditt JO, Make BJ, Sciruba FC, McCormack MC, et al. Continuous oxygen use in nonhypoxemic emphysema patients identifies a high-risk subset of patients: retrospective analysis of the National Emphysema Treatment Trial. Chest. 2008;134(3):497-506. <https://doi.org/10.1378/chest.08-0117>
- Eaton T, Garret JE, Young P, Fergusson W, Kolbe J, Rudkin S, Whyte K. Ambulatory oxygen improves quality of life of COPD patients: a randomised controlled study. Eur Respir J. 2002;20(2):306-12. <https://doi.org/10.1183/09031936.02.00301002>
- Garrod R, Mikelsons C, Paul EA, Wedzicha JA. Randomized controlled trial of domiciliary noninvasive positive pressure ventilation and physical training in severe chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2000;162(4 Pt 1):1335-41. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.162.4.9912029>
- Wadell K, Henriksson-Larsén K, Lundgren R. Physical training with and without oxygen in patients with chronic obstructive pulmonary disease and exercise-induced hypoxaemia. J Rehabil Med. 2001;33(5):200-5. <https://doi.org/10.1080/165019701750419581>
- Long-Term Oxygen Treatment Trial Research Group, Albert RK, Au DH, Blackford AL, Casaburi R, Cooper JA Jr, et al. A Randomized Trial of Long-Term Oxygen for COPD with Moderate Desaturation. N Engl J Med. 2016;375(17):1617-1627. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1604344>
- Mitrouska I, Tzanakis N, Siafakas NM. Oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir Mon. 2006;38:302-12. <https://doi.org/10.1183/1025448x.00038018>
- Fabbri LM, Luppi F, Beghé B, Rabe KF. Update in chronic obstructive pulmonary disease 2005. Am J Respir Crit Care Med.

- 2006;173(10):1056-65. <https://doi.org/10.1164/rccm.2603005>
13. Hardinge M, Suntharalingam J, Wilkinson T; British Thoracic Society. Guideline update: The British Thoracic Society Guidelines on home oxygen use in adults. *Thorax*. 2015;70(6):589-91. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2015-206918>
 14. Standardization of spirometry—1987 update. Statement of the American Thoracic Society. *Am Rev Respir Dis*. 1987;136(5):1285-98. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.136.5.1285>
 15. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. II Consenso Brasileiro sobre Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica. *J Pneumol*. 2004;30(Suppl 5):S1-S42.
 16. Kyle UG, Pichard C, Rochat T, Slosman DO, Fitting JW, Thiebaud D. New bioelectrical impedance formula for patients with respiratory insufficiency: comparison to dual-energy X-ray absorptiometry. *Eur Respir J*. 1998;12(4):960-6. <https://doi.org/10.1183/09031936.98.12.040960>
 17. Schols AM, Broekhuizen R, Weling-Scheepers CA, Wouters EF. Body composition and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr*. 2005;82(1):53-9. <https://doi.org/10.1093/ajcn/82.1.53>
 18. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS Statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(1):111-7. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.166.1.at1102>
 19. Souza TC, Jardim JR, Jones P. Validação do questionário do hospital Saint George na doença respiratória (SGRQ) em pacientes portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica no Brasil. *J Pneumol*. 2000;26(3):119-28. <https://doi.org/10.1590/S0102-35862000000300004>
 20. Kovelis D, Segretti NO, Probst VS, Lareau SC, Brunetto AF, Pitta F. Validation of the Modified Pulmonary Functional Status and Dyspnea Questionnaire and the Medical Research Council scale for use in Brazilian patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Bras Pneumol*. 2008;34(12):1008-18. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132008001200005>
 21. Mahler DA, Weinberg DH, Wells CK, Feinstein AR. The measurement of dyspnea. Contents, interobserver agreement, and physiologic correlates of two new clinical indexes. *Chest*. 1984;85(6):751-8. <https://doi.org/10.1378/chest.85.6.751>
 22. 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>
 23. Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol*. 1994;47(11):1245-51. [https://doi.org/10.1016/0895-4356\(94\)90129-5](https://doi.org/10.1016/0895-4356(94)90129-5)
 24. Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2004;350(10):1005-12. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa021322>
 25. O'Neill B, Bradley JM, Heaney L, O'Neill C, MacMahon J. Short burst oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease: a patient survey and cost analysis. *Int J Clin Pract*. 2005;59(7):751-3. <https://doi.org/10.1111/j.1368-5031.2005.00574.x>
 26. Verduri A, Ballerin L, Simoni M, Cellini M, Vagnoni E, Roversi P, et al. Poor adherence to guidelines for long-term oxygen therapy (LTOT) in two Italian university hospitals. *Intern Emerg Med*. 2014;9(3):319-24. <https://doi.org/10.1007/s11739-012-0898-2>
 27. Earnest MA. Explaining adherence to supplemental oxygen therapy. *J Gen Intern Med*. 2002;17(10):749-55. <https://doi.org/10.1046/j.1525-1497.2002.20218.x>
 28. Chaney JC, Jones K, Grathwohl K, Olivier KN. Implementation of an oxygen therapy clinic to manage users of long-term oxygen therapy. *Chest*. 2002;122(5):1661-7. <https://doi.org/10.1378/chest.122.5.1661>
 29. Cano NJ, Pichard C, Roth H, Court-Fortuné I, Cynober L, Gérard-Boncompain M, et al. C-reactive protein and body mass index predict outcome in end-stage respiratory failure. *Chest*. 2004;126(2):540-6. <https://doi.org/10.1378/chest.126.2.540>
 30. Rooyackers JM, Dekhuijzen PN, Van Herwaarden CL, Folgering HT. Training with supplemental oxygen in patients with COPD and hypoxaemia at peak exercise. *Eur Respir J*. 1997;10(6):1278-84. <https://doi.org/10.1183/09031936.97.10061278>
 31. Morakami FK, Morita AA, Bisca GW, Felcar JM, Ribeiro M, Furlanetto KC, et al. Can the six-minute walk distance predict the occurrence of acute exacerbations of COPD in patients in Brazil? *J Bras Pneumol*. 2017;43(4):280-284. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-3756201600000197>
 32. Ferrari R, Tanni SE, Lucheta PA, Faganello MM, do Amaral RA, Godoy I. Gender differences in predictors of health status in patients with COPD. *J Bras Pneumol*. 2010;36(1):37-43. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132010000100008>
 33. Emtner M, Porszasz J, Burns M, Somfay A, Casaburi R. Benefits of supplemental oxygen in exercise training in nonhypoxemic chronic pulmonary disease patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168(9):1034-42. <https://doi.org/10.1164/rccm.200212-1525OC>
 34. Takigawa N, Tada A, Soda R, Date H, Yamashita M, Endo S, et al. Distance and oxygen desaturation in 6-min walk test predict prognosis in COPD patients. *Respir Med*. 2007;101(3):561-7. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2006.06.017>
 35. Casanova C, Cote C, Marin JM, Pinto-Plata V, de Torres JP, Aguirre-Jaime A, et al. Distance and oxygen desaturation during the 6-min walk test as predictors of long-term mortality in patients with COPD. *Chest*. 2008;134(4):746-52. <https://doi.org/10.1378/chest.08-0520>
 36. Rubin AS, Souza FJ, Hetzel JL, Moreira Jda S. Immediate bronchodilator response to formoterol in poorly reversible chronic obstructive pulmonary disease. *J Bras Pneumol*. 2008;34(6):373-9. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132008000600007>
 37. Figueiredo AB, Silva Filho SR, Lôbo RR, Moriguti JC. Exacerbação da doença pulmonar obstrutiva crônica. *Medicina (Ribeirão Preto)*. 2010;43(3):223-30. <https://doi.org/10.11606/issn.2176-7262.v43i3p223-230>
 38. Marino DM, Marrara KT, Arcuri JF, Candolo C, Jamami M, Di Lorenzo VA. Determination of exacerbation predictors in patients with COPD in physical therapy - a longitudinal study. *Braz J Phys Ther*. 2014;18(2):127-36. <https://doi.org/10.1590/S1413-35552012005000146>
 39. Coleta KD, Silveira LV, Lima DF, Rampinelli EA, Godoy I, Godoy I. Predictors of first-year survival in patients with advanced COPD treated using long-term oxygen therapy. *Respir Med*. 2008;102(4):512-8. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2007.12.003>



Descumprimento da lei que proíbe a venda de cigarros para menores de idade no Brasil: uma verdade inconveniente

André Salem Szklo^{1,a}, Tânia Maria Cavalcante^{2,b}

1. Divisão de Pesquisa Populacional, Instituto Nacional de Câncer José de Alencar Gomes da Silva – INCA – Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
 2. Comissão Nacional para Implementação da Convenção-Quadro de Controle do Tabaco no Brasil, Instituto Nacional de Câncer José de Alencar Gomes da Silva – INCA – Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
- a. <http://orcid.org/0000-0003-1903-6188>
b. <http://orcid.org/0000-0003-0866-4672>

Recebido: 25 outubro 2017.
Aprovado: 28 janeiro 2018.

Trabalho realizado no Instituto Nacional de Câncer José de Alencar Gomes da Silva – INCA – Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

RESUMO

Objetivo: Fornecer um cenário atualizado do cumprimento da lei que proíbe a venda de cigarros para menores de 18 anos de idade. **Métodos:** Foram utilizados dados de acesso à compra de cigarros obtidos por meio de uma pesquisa de âmbito nacional, realizada em 2015, entre jovens escolares de 13 a 17 anos. Foram estimadas as proporções simples de tentativa de comprar cigarros; sucesso dessa tentativa; compra regular de cigarros; e compra regular de cigarros em lojas ou botequins. Todas as estimativas foram estratificadas por sexo, faixa etária e macrorregiões brasileiras. Para avaliar as diferenças absolutas, brutas e ajustadas, das proporções das categorias consideradas em relação às variáveis analisadas, foi utilizado um modelo linear generalizado com distribuição binomial e função de ligação identidade. **Resultados:** Aproximadamente 7 em cada 10 fumantes adolescentes tentaram comprar cigarros pelo menos em uma ocasião nos 30 dias anteriores à pesquisa. Desses, aproximadamente 9 em cada 10 obtiveram sucesso, sendo que jovens entre 16-17 anos (vs. 13-15 anos) foram menos impedidos de comprar cigarros (diferença absoluta ajustada = 8,1%; $p \leq 0,05$). Aproximadamente 45% de todos os fumantes brasileiros entre 13 e 17 anos de idade referiram ter comprado regularmente os seus próprios cigarros sem serem impedidos, e, desses, 80% relataram tê-los comprado em lojas/botequins (vs. vendedores ambulantes). **Conclusões:** Nossos achados trazem um importante alerta de saúde pública e podem contribuir para apoiar ações educativas e de fiscalização no sentido de reforçar o cumprimento das leis antitabaco já existentes no Brasil, que vêm sendo desrespeitadas.

Descritores: Fumar/epidemiologia; Fumar/legislação & jurisprudência; Comportamento do adolescente; Saúde pública.

INTRODUÇÃO

O Brasil obteve enormes avanços no combate à epidemia do tabaco nos últimos anos em função da implementação de uma série de ações legislativas e educativas baseadas na Convenção-Quadro para o Controle do Tabaco da Organização Mundial da Saúde.⁽¹⁻⁴⁾

A redução da proporção de fumantes no país reflete não somente o aumento da cessação de fumar, mas também uma provável redução da iniciação do tabagismo entre os adolescentes e jovens adultos.⁽⁴⁾ De fato, dados nacionais de pesquisas domiciliares recentes indicaram que a proporção de fumantes com idade de 18 a 24 anos caiu de 13,6% a 10,6% de 2008 a 2013, assim como a proporção de uso de cigarros entre adolescentes de 14 a 17 anos também caiu; de 6,2% para 3,4% de 2006 a 2012.^(4,5)

Considerando-se que a idade média de iniciação ao consumo regular de cigarros no Brasil está por volta de 16 anos,⁽⁶⁾ é de fundamental importância avaliar periodicamente o cumprimento da lei que proíbe a venda de cigarros para menores de 18 anos de idade.^(7,8) Observou-se, por exemplo, que, mesmo com a redução da proporção de adolescentes fumantes ocorrida no Brasil entre 2006 e 2012,⁽⁵⁾ pesquisas realizadas

entre escolares de 13 a 15 anos de idade em diversas cidades brasileiras entre 2002 e 2009 apontaram que o cumprimento da lei de proibição da venda de cigarros para crianças e adolescentes estava muito longe de ser o ideal.⁽⁹⁾ De fato, entre os adolescentes fumantes que tinham tentado comprar cigarros nos 30 dias anteriores às pesquisas, a proporção daqueles que afirmaram não terem sido impedidos de comprá-los variou de 51,0% a 91,6%, sugerindo que o Brasil poderia ter obtido proporções de adolescentes fumantes ainda menores do que as verificadas. Em 2012 e 2015, dados nacionais comparativos da proporção de consumo de cigarros entre escolares de 13 a 15 anos sinalizaram, ainda, para uma provável reversão da queda da iniciação ao tabagismo entre os jovens (5,1% vs. 5,6%).^(10,11)

O presente estudo teve como objetivo, portanto, fornecer um cenário atualizado do cumprimento/descumprimento da lei que proíbe a venda de cigarros para menores de 18 anos de idade. Para tanto, foram utilizados os dados de acesso à compra de cigarros obtidos por meio de uma pesquisa de âmbito nacional, realizada em 2015, entre jovens escolares de 13 a 17 anos.⁽¹¹⁾ Tal levantamento pode contribuir não somente para o entendimento da evolução da epidemia do tabagismo no Brasil, mas

Endereço para correspondência:

André Salem Szklo. Rua Marquês de Pombal, 125, 7º andar, Centro, CEP 20230-240, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
Tel.: 55 21 3207-5671 ou 55 21 98408-1852. E-mail: aszklo@inca.gov.br ou andreszk@hotmail.com
Apoio financeiro: Nenhum.

também pode fornecer elementos para agir, se for o caso, na implementação efetiva dessa lei.

MÉTODOS

Utilizaram-se os dados da Pesquisa Nacional de Saúde do Escolar (PeNSE), realizada em 2015, para avaliar o cumprimento da lei que proíbe a venda de cigarros para menores de idade no Brasil.⁽¹¹⁾

A PeNSE é uma pesquisa entre escolares iniciada em 2009 e que ocorre a cada 3 anos no Brasil. Importantes inovações foram introduzidas na edição da PeNSE realizada em 2015. Uma das mais significativas foi a disponibilização de dados oriundos de um novo plano amostral que contemplou escolares frequentando as etapas do 6º ao 9º ano do ensino fundamental e da 1ª ao 3ª ano do ensino médio em escolas públicas e privadas de todo o território nacional. Detalhes do procedimento amostral de conglomerados podem ser obtidos em outra publicação.⁽¹¹⁾ Os indicadores apresentados no presente estudo abrangem o grupo etário de 13 a 17 anos, perfazendo 10.926 questionários.

Ainda que os temas investigados sobre o consumo de cigarros em 2015 sejam os mesmos das edições anteriores da pesquisa, naquele ano foram também incluídas duas novas perguntas referentes ao acesso dos adolescentes ao cigarro: "Nos últimos 30 dias, alguém se recusou a lhe vender cigarros (em alguma ocasião) em função de sua idade?" — as opções de resposta eram as seguintes: "não tentei comprar cigarros nos últimos 30 dias" OU "sim, alguém se recusou a me vender cigarros em função da minha idade" OU "não, a minha idade não me impediu de comprar cigarros"; e "Nos últimos 30 dias, em geral, como você conseguiu os seus próprios cigarros?" — as opções de resposta eram as seguintes: "comprei em loja ou botequim" OU "comprei com um vendedor ambulante" OU "dei dinheiro para alguém comprar" OU "pedi a alguém" OU "peguei escondido" OU "uma pessoa mais velha me deu" OU "consegui de outro modo".

Análise de dados

A análise das variáveis de acesso aos cigarros foi restrita aos adolescentes que afirmaram ter fumado cigarros nos últimos 30 dias ($n = 688$). Os adolescentes fumantes foram separados em duas faixas etárias (de 13 a 15 anos vs. de 16 a 17 anos) com o objetivo de se avaliar o impacto do aspecto físico do indivíduo, relacionado ao seu crescimento e amadurecimento hormonal, na tentativa de comprar cigarros e, subsequentemente, no sucesso (ou não) dessa tentativa.

Foram estimadas proporções simples das seguintes variáveis: "tentativa de comprar"; "sucesso dessa tentativa"; "compra regular"; e "compra regular em lojas ou botequins". Todas as estimativas foram estratificadas por sexo, faixa etária e macrorregiões brasileiras. Para tanto, criou-se uma variável dicotômica denominada "tentativa de comprar", classificada da seguinte forma: (1) junção dos indivíduos que foram

impedidos de comprar cigarros em alguma ocasião nos 30 dias anteriores ao preenchimento do questionário e daqueles que não foram impedidos de fazê-lo; e (0) indivíduos que não tentaram comprar cigarros durante aquele período.

Criou-se também outra variável dicotômica denominada "sucesso dessa tentativa" que foi classificada, tal como descrita a seguir: (1) indivíduos que não foram impedidos de comprar cigarros durante aquele período; e (0) indivíduos que foram impedidos de comprar cigarros durante aquele período.

Criou-se, ainda, para os adolescentes fumantes que afirmaram ter conseguido comprar cigarros em alguma ocasião nos 30 dias anteriores à pesquisa, a variável dicotômica denominada "compra regular", tal como descrita a seguir: (1) indivíduos que afirmaram ter comprado cigarros, em geral, em lojas, botequins ou com um vendedor ambulante durante aquele período; e (0) indivíduos que relataram ter conseguido cigarros por meio de outras opções que não envolviam o ato de compra durante aquele período.

Finalmente, para os adolescentes fumantes que não foram impedidos de comprar cigarros nos 30 dias anteriores à pesquisa, criou-se a variável dicotômica "compra regular em lojas ou botequins", da seguinte forma: (1) indivíduos que compraram cigarros em lojas ou botequins durante aquele período; e (0) indivíduos que compraram cigarros regularmente com um vendedor ambulante durante aquele período.

Para avaliar as diferenças absolutas, brutas e ajustadas, em relação às proporções das categorias consideradas pelas variáveis sexo, faixa etária e macrorregiões do Brasil, foi utilizado um modelo linear generalizado com distribuição binomial e função de ligação identidade.⁽¹²⁾ Nesse modelo, usou-se como variável dependente "tentativa de comprar" (OU "sucesso dessa tentativa" OU "compra regular" OU "compra em lojas ou botequins") e como variáveis independentes sexo, faixa etária e macrorregiões do Brasil. Para o cálculo dos intervalos de confiança das diferenças absolutas ajustadas obtidas pelo modelo de regressão, considerou-se um erro tipo I de 5%. A interação aditiva entre as variáveis independentes foi também avaliada por meio da inclusão dos respectivos termos de interação. A escolha do uso do modelo aditivo, inclusive para a avaliação de interação, se deveu à importância dos resultados do ponto de vista da prevenção do acesso dos adolescentes aos cigarros.⁽¹³⁾

O processamento das variáveis e a análise de dados foram realizados utilizando-se o programa STATA 12.0 (StataCorp LP, College Station, TX, EUA).⁽¹⁴⁾ Na análise, utilizou-se o comando `svy` do aplicativo para se lidar adequadamente com a estrutura amostral de conglomeração e permitir a incorporação das frações de expansão nas análises.

A PeNSE 2015⁽¹¹⁾ foi aprovada pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa do Conselho Nacional de Saúde (CONEP nº. 1.006.467 de 30/3/2015).

RESULTADOS

Entre os cerca de 810 mil adolescentes fumantes que relataram ter fumado cigarros nos últimos 30 dias anteriores à pesquisa, houve maiores proporções de indivíduos com idade de 13 a 15 anos (vs. 16-17 anos), do sexo masculino e de escolares na região Sudeste (Tabela 1). Em 2015, a proporção de fumantes entre adolescentes escolares de 13 a 17 anos no Brasil foi estimada em 6,6% (13-15 anos, em 5,4%; e 16-17 anos, em 8,4%).

Tabela 1. Distribuição dos indivíduos que relataram ter fumado cigarros nos 30 dias anteriores à pesquisa segundo faixa etária, sexo e macrorregiões do Brasil.

Características	Resultados		
	n ^a	n ^b	% ^c
Total	688	807.676	-
Faixa etária, anos			
13-15	379	414.032	51,3
16-17	309	393.644	48,7
Sexo			
Masculino	373	432.003	54,4
Feminino	315	375.673	45,6
Região			
Norte	104	73.376	8,9
Nordeste	105	169.823	22,3
Sudeste	151	354.090	43,2
Sul	168	135.461	16,6
Centro-Oeste	160	74.926	8,9

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística.⁽¹¹⁾

^aApenas 4 indivíduos não responderam se tinham fumado nos 30 dias anteriores à pesquisa e foram excluídos da análise. ^bNúmero de fumantes levando-se em consideração o peso amostral. ^cProporção de fumantes levando-se em consideração o peso amostral.

Aproximadamente 7 em cada 10 fumantes entre 13 e 17 anos tentaram comprar cigarros pelo menos uma vez nos 30 dias anteriores à pesquisa; essa proporção foi significativamente menor entre as meninas (diferença absoluta ajustada = -9,5%; $p \leq 0,05$; Tabela 2).

Dos fumantes que tentaram comprar cigarros em alguma ocasião nos 30 dias precedentes, aproximadamente 9 em cada 10 adolescentes obtiveram sucesso (Tabela 3). Observou-se, ainda, que os adolescentes de 16-17 anos foram impedidos de comprar cigarros menos frequentemente do que aqueles mais jovens (diferença absoluta ajustada = 8,1%; $p \leq 0,05$). Além disso, os adolescentes fumantes que frequentavam escolas na região Nordeste, quando comparados aos fumantes escolares nas regiões Sudeste, Sul ou Centro-Oeste, relataram uma maior proporção de sucesso de compra.

Dos fumantes que afirmaram ter conseguido comprar cigarros pelo menos em uma ocasião nos 30 dias anteriores à pesquisa, aproximadamente 7 em cada 10 adolescentes responderam que o fizeram com regularidade, isto é, que conseguiram, em geral, seus próprios cigarros por meio de compra direta em lojas, botequins ou com vendedores ambulantes. Observou-se uma proporção consideravelmente maior desse comportamento entre os fumantes de 16 a 17 anos, quando comparados aos fumantes de 13 a 15 anos (diferença absoluta ajustada = 24,5%; $p \leq 0,05$). Além disso, aparentemente, os fumantes escolares da região Nordeste foram aqueles que apresentaram as menores proporções de "compra regular" de cigarros (Tabela 4).

Entre os adolescentes cuja modalidade de aquisição de cigarros mais frequente nos 30 dias anteriores à pesquisa

Tabela 2. Diferenças absolutas (DA), brutas e ajustadas, das proporções de fumantes que tentaram comprar cigarros em alguma ocasião nos 30 dias anteriores à pesquisa, segundo faixa etária, sexo e macrorregiões do Brasil.

Características	% (IC95%)	Fumantes ^a	
		DA bruta	DA ajustada*
Total	72,3 (67,5-76,6)	-	-
Faixa etária, anos			
13-15	71,0 (64,3-76,8)	Ref	Ref
16-17	73,6 (66,4-79,7)	2,6	2,2
Sexo			
Masculino	76,5 (72,1-79,8)	Ref	Ref
Feminino	67,4 (62,0-72,0)	-9,1**	-9,5**
Região			
Norte	77,3 (66,5-85,5)	2,9	2,3
Nordeste	74,4 (63,9-82,7)	Ref	Ref
Sudeste	68,8 (59,7-76,6)	-5,6	-6,8
Sul	75,3 (67,9-81,7)	0,8	1,0
Centro-Oeste	73,3 (65,1-80,2)	-1,1	-1,6

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística.⁽¹¹⁾ ^aApenas 3 indivíduos não responderam se tinham tentado comprar cigarros em alguma ocasião nos 30 dias anteriores à pesquisa e foram excluídos da análise. Os adolescentes fumantes que afirmaram ter conseguido cigarros, em geral, comprando-os em lojas, botequins ou com um vendedor ambulante naqueles últimos 30 dias e que também afirmaram que não tentaram comprar cigarros (em nenhuma ocasião) nos 30 dias anteriores foram reclassificados junto com aqueles que tentaram comprar cigarros em alguma ocasião nos 30 dias anteriores ($n = 20$). *Modelo linear generalizado com distribuição binomial e função de ligação identidade ajustado, conforme o caso, pelas variáveis descritas na tabela (idade, sexo e macrorregião). Nenhum termo de interação foi estatisticamente significativo. ** $p \leq 0,05$.

Tabela 3. Diferenças absolutas (DA), brutas e ajustadas, das proporções de fumantes que não foram impedidos de comprar cigarros em alguma ocasião nos 30 dias anteriores à pesquisa, segundo faixa etária, sexo e macrorregiões do Brasil, dentre os fumantes que tentaram comprar cigarros em alguma ocasião nos 30 dias anteriores à pesquisa.

Características	% (IC95%)	Fumantes ^a	
		DA bruta	DA ajustada*
Total	86,1 (81,5-89,7)	-	-
Faixa etária, anos			
13-15	82,3 (79,4-85,6)	Ref	Ref
16-17	89,9 (85,9-93,9)	7,6**	8,1**
Sexo			
Masculino	85,7 (78,8-90,6)	Ref	Ref
Feminino	86,6 (80,1-91,2)	0,9	1,2
Região			
Norte	85,6 (74,5-92,4)	-8,3	-8,0
Nordeste	93,9 (88,5-95,0)	Ref	Ref
Sudeste	83,9 (75,8-88,0)	-10,0**	-10,3**
Sul	82,8 (74,3-88,3)	-11,1**	-11,8**
Centro-Oeste	84,4 (77,5-88,5)	-9,5**	-9,6**

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística.⁽¹¹⁾ ^aApenas 3 indivíduos não responderam se tinham tentado comprar cigarros em alguma ocasião nos 30 dias anteriores à pesquisa e foram excluídos da análise. Os adolescentes fumantes que afirmaram ter comprado cigarros, em geral em lojas, botequins, ou com um vendedor ambulante nos 30 dias anteriores e que também afirmaram que foram impedidos de comprar (em alguma ocasião) cigarros nos 30 dias anteriores foram reclassificados junto com aqueles que não foram impedidos de comprar cigarros em função da idade nos 30 dias anteriores (n = 73). *Modelo linear generalizado com distribuição binomial e função de ligação identidade ajustado, conforme o caso, pelas variáveis descritas na tabela (idade, sexo e macrorregião). Nenhum termo de interação foi estatisticamente significativo. **p ≤ 0,05.

Tabela 4. Diferenças absolutas (DA), brutas e ajustadas, das proporções de fumantes que adquiriram cigarros, em geral, em lojas, botequins ou com vendedores ambulantes nos 30 dias anteriores à pesquisa,^a segundo faixa etária, sexo e macrorregiões do Brasil, dentre os fumantes que não foram impedidos de comprar cigarros em alguma ocasião nos 30 dias anteriores à pesquisa.

Características	% (IC95%)	Fumantes ^b	
		DA bruta	DA ajustada*
Total	69,5 (63,1-75,2)	-	-
Faixa etária, anos			
13-15	56,7 (47,4-65,7)	Ref	Ref
16-17	81,2 (73,1-87,2)	24,5**	24,4**
Sexo			
Masculino	74,7 (68,8-79,0)	Ref	Ref
Feminino	62,9 (55,8-68,7)	-11,8**	-10,1
Região			
Norte	79,6 (68,8-85,1)	20,3**	24,6**
Nordeste	59,3 (48,0-68,5)	Ref	Ref
Sudeste	71,6 (59,7-81,1)	12,3	11,7
Sul	72,5 (62,1-80,3)	13,2	13,8
Centro-Oeste	70,0 (58,2-79,6)	10,7	12,0

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística.⁽¹¹⁾ ^aVersus outras opções de aquisição listadas a seguir: "dei dinheiro para alguém comprar" OU "pedi a alguém" OU "peguei escondido" OU "pessoa mais velha me deu" OU "consegui de outro modo". ^bApenas 3 indivíduos não responderam se tinham tentado comprar cigarros em alguma ocasião nos 30 dias anteriores à pesquisa e foram excluídos da análise. *Modelo linear generalizado com distribuição binomial e função de ligação identidade ajustado, conforme o caso, pelas variáveis descritas na tabela (idade, sexo e macrorregião). Nenhum termo de interação foi estatisticamente significativo. **p ≤ 0,05.

foi a compra direta, cerca de 8 em cada 10 afirmaram ter adquirido os cigarros em lojas ou botequins (vs. com um vendedor ambulante). Os fumantes com idade entre 16 e 17 anos, em comparação com aqueles com idade entre 13 e 15 anos, e os adolescentes fumantes que frequentavam as escolas das regiões Sudeste, Sul ou Centro-Oeste do Brasil (em comparação com aqueles frequentando escolas na região Nordeste)

relataram comprar cigarros regularmente com mais frequência em lojas ou botequins do que com um vendedor ambulante (Tabela 5).

DISCUSSÃO

Os resultados apresentados refletem uma avaliação dramática da efetividade da implantação da lei que

Tabela 5. Diferenças absolutas (DA), brutas e ajustadas, das proporções de fumantes que adquiriram cigarros, em geral, em lojas ou botequins nos 30 dias anteriores à pesquisa,^a segundo faixa etária, sexo e macrorregiões do Brasil, dentre os fumantes que não foram impedidos de comprar cigarros em alguma ocasião nos 30 dias anteriores e que adquiriram cigarros regularmente nos 30 dias anteriores.

Características	% (IC95%)	Fumantes ^b	
		DA bruta	DA ajustada *
Total	81,1 (74,2-86,5)	-	-
Faixa etária, anos			
13-15	73,7 (64,2-79,6)	Ref	Ref
16-17	85,9 (79,7-89,8)	12,2**	11,3**
Sexo			
Masculino	83,7 (75,1-89,7)	Ref	Ref
Feminino	77,3 (65,0-86,2)	-6,4	-5,4
Região			
Norte	75,2 (50,5-90,0)	10,0	12,3
Nordeste	65,2 (52,0-75,4)	Ref	Ref
Sudeste	85,1 (75,5-95,0)	19,9**	19,4**
Sul	90,6 (80,2-95,8)	25,4**	25,7**
Centro-Oeste	87,2 (75,8-94,9)	22,0**	22,6**

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística.⁽¹¹⁾ ^aVersus os fumantes que adquiriram, em geral, cigarros com vendedores ambulantes. ^bApenas 3 indivíduos não responderam se tinham tentado comprar cigarros em alguma ocasião nos 30 dias anteriores à pesquisa e foram excluídos da análise. *Modelo linear generalizado com distribuição binomial e função de ligação identidade ajustado, conforme o caso, pelas variáveis descritas na tabela (idade, sexo e macrorregião). Nenhum termo de interação foi estatisticamente significativo. **p ≤ 0,05.

proíbe a venda de produtos de tabaco para menores de 18 anos no Brasil. Aproximadamente 7 em cada 10 adolescentes fumantes se sentiram motivados a tentar, pelo menos em uma única ocasião, desrespeitar essa lei. Pior ainda, a grande maioria daqueles que optaram por se aventurar nesse comportamento ilegal foi recompensada ao não encontrar maiores resistências por parte dos varejistas e/ou dos vendedores ambulantes para adquirir cigarros; para piorar a situação ainda mais, uma parte expressiva desses mesmos adolescentes relatou realizar essa compra de cigarros de forma regular. Como era de se esperar, quanto mais próximo da vida adulta estava o adolescente (16-17 anos), maior era a probabilidade de esse não ser impedido de comprar cigarros em função da sua idade e, conseqüentemente, de fazê-lo também com mais regularidade e em estabelecimentos legalizados, tais como lojas ou botequins. Quando aplicamos as proporções específicas de cada uma desses fatores listados anteriormente, chegamos ao resultado de que aproximadamente 45% de todos os adolescentes fumantes brasileiros entre 13 e 17 anos relataram ter comprado regularmente os seus próprios cigarros sem serem impedidos de fazê-lo.

Dados comparativos recentes de um estudo realizado entre 2013 e 2014 com escolares brasileiros de 12 a 17 anos⁽¹⁵⁾ e da PeNSE realizada em 2015⁽¹¹⁾ sugerem uma tendência de aumento na proporção de adolescentes fumantes (5,7% e 6,6%, respectivamente). Vale a pena assinalar que a proporção de adolescentes fumantes expressa o somatório das efetividades de uma série de políticas de controle do tabagismo em vigor no país voltadas para reduzir a iniciação ao fumo. Por exemplo, é provável que a nova estrutura de taxaço sobre os produtos de tabaco implementada em 2012

tenha contribuído enormemente para desmotivar o adolescente a começar a fumar.^(16,17) Além disso, a regulação da lei que proibiu fumar em recintos coletivos fechados a partir do final de 2014⁽¹⁸⁾ pode ter colaborado para reduzir ainda mais a aceitação social do comportamento de fumar em bares e casas noturnas, locais esses onde muitos jovens se iniciam no tabagismo. No entanto, percebe-se que o baixo cumprimento da lei que proíbe o acesso do jovem aos produtos de tabaco pode estar minando os efeitos das medidas da política nacional de controle do tabaco na prevenção da iniciação de adolescentes ao tabagismo.

Apesar de as embalagens de cigarros conterem um alerta sobre a legislação que proíbe a venda de cigarros a menores, os dados da PeNSE⁽¹¹⁾ apontam para uma boa dose de irresponsabilidade por parte dos varejistas e uma baixa fiscalização do cumprimento da lei pelos órgãos responsáveis. Essa situação é agravada pela capilaridade dos pontos de vendas,⁽¹⁹⁾ pelas estratégias de propaganda das indústrias de tabaco para posicionar as embalagens de cigarros nos pontos de venda sempre ao lado de doces e pela suspensão da resolução da Agência Nacional de Vigilância Sanitária que, em 2012, proibiu o uso de aditivos que dão sabores adocicados aos cigarros.⁽²⁰⁾ Soma-se a isso o crescimento exponencial de produtos de tabaco contrabandeados, vendidos a um preço muito baixo em lojas, botequins e, principalmente, junto aos vendedores ambulantes.⁽²¹⁾

É interessante notar que as perguntas incluídas na PeNSE⁽¹¹⁾ relacionadas ao acesso dos jovens ao cigarro podem contemplar também outra prática de violação das leis vigentes, que seria a proibição da venda de cigarros avulsos. De fato, a lei 7212/2010 estabelece que a comercialização de cigarros no país, bem como a

sua exposição à venda, deva ser feita exclusivamente em maços de 20 unidades.⁽²²⁾ A compra de um cigarro avulso, mesmo que por um preço unitário maior, mas ainda assim por um preço menor do que seria comprar um maço inteiro, e sem estar acompanhado das advertências sanitárias,⁽²³⁾ favorece a iniciação ao tabagismo e o uso regular de cigarros. Pesquisas entre escolares do 9º ano do ensino fundamental (de 13 a 15 anos) realizadas em diversas cidades brasileiras entre 2002 e 2009 apontaram que, de fato, a compra de cigarros avulsos seria uma prática indiscriminada no Brasil, atingindo patamares superiores a 90% em algumas cidades.⁽⁹⁾

Como o efeito do uso de tabaco é cumulativo, nossos achados trazem um importante alerta de saúde pública, sendo o tabagismo um fator de risco de grande impacto na carga de doenças crônicas não transmissíveis.⁽²⁴⁾ De fato, um estudo recente apontou que, em 2015, aproximadamente 156 mil pessoas morreram por doenças diretamente associadas ao tabagismo no Brasil.⁽²⁵⁾ Outro estudo de âmbito nacional encontrou, para o ano de 2013, aproximadamente 280 mil “mortes por todas as causas” atribuídas direta ou indiretamente ao tabagismo⁽²⁶⁾; além disso, aquele estudo também mostrou que o risco cumulativo de mortalidade por DPOC ou câncer de pulmão em fumantes no Brasil, quando comparado a esse risco em não fumantes, é mais de 20 vezes maior tanto para homens quanto para mulheres.⁽²⁶⁾

Como limitações do presente estudo, devemos considerar que a PeNSE⁽¹¹⁾, sendo um estudo transversal, não permite estabelecer nenhuma relação de temporalidade ou de causalidade sobre os achados. No entanto, mesmo que a experimentação de cigarros não tenha sido estimulada pela violação da lei de proibição de venda de cigarros para menores de idade, os dados sugerem que o descumprimento dessa lei é importante para a manutenção desse comportamento nocivo à saúde em quase metade dos adolescentes fumantes brasileiros. Além disso, o estudo está sujeito ao viés de informação dos entrevistados pelo fato de que todas as informações foram autorreferidas. No entanto, considerando que houve o autopercebimento e a garantia do anonimato,⁽¹¹⁾ pelo menos a influência de pais e/ou do entrevistador sobre as respostas pode ter sido minimizada.

As duas perguntas principais analisadas no nosso estudo se relacionavam apenas à venda de cigarros para menores de idade. Sabe-se, contudo, que existem

outros produtos de tabaco muito consumidos entre os adolescentes, tal como o narguilé,⁽²⁷⁾ os quais deveriam estar sujeitos às mesmas restrições do cigarro.^(7,8) Pelos dados da PeNSE,⁽¹¹⁾ as proporções de jovens entre 13 a 17 anos que se declararam fumantes com o uso concomitante ou exclusivo de outros produtos do tabaco foram de, respectivamente, 3% e 4%. Sobre esses jovens, infelizmente, não temos informações nem sobre tentativas de compra desses outros produtos de tabaco, nem sobre o sucesso e formas de sua aquisição.

No que diz respeito à generalização dos achados para todos os adolescentes brasileiros, cabe destacar que a PeNSE⁽¹¹⁾ foi realizada com indivíduos que frequentavam a escola e deve-se considerar que o ensino fundamental é bastante difundido no país, reduzindo assim eventuais perdas.⁽²⁸⁾ Não se pode excluir, contudo, o fato de que os adolescentes fumantes têm provavelmente um nível de absenteísmo escolar mais alto do que os não fumantes.⁽²⁹⁾

Os nossos achados podem contribuir para apoiar o cumprimento das leis já existentes no Brasil, voltadas para a redução da iniciação do tabagismo e, conseqüentemente, no futuro, podem contribuir também para a redução da morbidade e da mortalidade associadas ao uso do cigarro. O cenário encontrado no presente estudo aponta para a necessidade de estimular os poderes federais, estaduais e municipais a tomar ações educativas e de fiscalização, inclusive por meio de ações conjuntas com os órgãos do comércio varejista e com os sindicatos que representam o setor jornalístico e outros estabelecimentos comerciais. Nesse sentido, seria importante também motivar órgãos como o Ministério Público a promover um termo de ajustes de conduta junto às companhias de tabaco que abastecem a ampla rede de varejistas em todo o território nacional⁽¹⁹⁾ para que essas assumam parte da responsabilidade de fazer cumprir a lei que proíbe a venda desses produtos a menores.^(7,8) Paralelamente a isso, seria também importante mobilizar parlamentares a proporem e aprovarem uma lei federal que restrinja os locais de venda de produtos de tabaco às tabacarias.

As informações apresentadas no presente estudo podem ajudar também a alavancar a implementação de outras ações de combate ao tabagismo, tais como a proibição de cigarros com aditivos⁽²⁰⁾ e a aprovação do protocolo de combate ao mercado de cigarros ilegais,⁽³⁰⁾ ações essas que impediriam que esses cigarros estivessem acessíveis aos adolescentes nos estabelecimentos comerciais e no comércio ambulante.

REFERÊNCIAS

- World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization [cited 2017 Oct 16]. WHO Framework Convention on Tobacco Control 2003. Available from: http://www.who.int/fctc/text_download/en/index.html
- Szklo AS, de Almeida LM, Figueiredo VC, Autran M, Malta D, Caixeta R, et al. A snapshot of the striking decrease in cigarette smoking prevalence in Brazil between 1989 and 2008. *Prev Med.* 2012;54(2):162-7. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2011.12.005>
- GBD 2015 Tobacco Collaborators. Smoking prevalence and attributable disease burden in 195 countries and territories, 1990-2015: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet.* 2017;389(10082):1885-1906. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30819-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30819-X)
- Szklo AS, de Souza MC, Szklo M, de Almeida LM. Smokers in Brazil: who are they? *Tob Control.* 2016;25(5):564-70. <https://doi.org/10.1136/tobaccocontrol-2015-052324>
- Laranjeira R, Madruga CS, Pinsky I, Caetano R, Mitsuhiro SS. Segundo Levantamento Nacional de Álcool e Drogas: Relatório 2012. São Paulo: Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia para Políticas Públicas de Álcool e Outras Drogas, UNIFESP; 2014.

6. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) [homepage on the Internet]. Rio de Janeiro: IBGE; [cited 2017 Oct 16]. Pesquisa Nacional de Saúde 2013–Percepção do estado de saúde, estilos de vida e doenças crônicas Brasil, Grandes Regiões e Unidades da Federação. Available from: <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/pns/2013/default.shtm>
7. Ministério Público do Paraná [homepage on the Internet]. Curitiba: o Ministério [cited 2017 Oct 16]. Estatuto da Criança e do Adolescente. Lei nº 8.069, de 13 de julho de 1990, e legislação correlata. 9th ed. Brasília : Câmara dos Deputados; 2012. [Adobe Acrobat document, 207 p.]. Available from: http://www.crianca.mppr.mp.br/arquivos/File/publi/camara/estatuto_crianca_adolescente_9ed.pdf
8. Brasil. Câmara dos Deputados [homepage on the Internet]. Brasília: a Câmara [cited 2017 Oct 16]. Lei Nº 10.702, de 14 de julho de 2003 - Publicação Original [about 3 screens]. Available from: <http://www2.camara.leg.br/legin/fed/lei/2003/lei-10702-14-julho-2003-487461-publicacaooriginal-1-pl.html>
9. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). A situação do tabagismo no Brasil: dados dos inquéritos do Sistema Internacional de Vigilância, da Organização Mundial da Saúde, realizados no Brasil, entre 2002 e 2009. Rio de Janeiro: INCA; 2011.
10. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Pesquisa Nacional de Saúde do Escolar. 2012. Rio de Janeiro: IBGE, 2013.
11. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Pesquisa Nacional de Saúde do Escolar. 2015. Rio de Janeiro: IBGE; 2016.
12. Wacholder S. Binomial regression in GLIM: estimating risk ratio and risk differences. *Am J Epidemiol*. 1986;123(1):174-84. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a114212>
13. Szklo M, Nieto FJ. *Epidemiology: beyond the basics*. 3rd ed. Burlington, MA: Jones & Bartlett Learning; 2014.
14. StataCorp. *Stata Statistical Software*. Release 12.0. College Station, Texas: StataCorp; 2011.
15. Figueiredo VC, Szklo AS, Costa LC, Kuschnir MC, da Silva TL, Bloch KV, et al. ERICA: smoking prevalence in Brazilian adolescents. *Rev Saude Publica*. 2016;50 Suppl 1:12s. <https://doi.org/10.1590/s01518-8787.2016050006741>
16. Brasil. Ministério da Fazenda [homepage on the Internet]. Brasília: o Ministério [cited 2017 Oct 16]. Tributação IPI Cigarros–MP 540/2011–Decreto 7.555/2011. [Adobe Acrobat document, 8p.]. Available from: http://www.fazenda.gov.br/noticias/2011/agosto/Tributacao_IPI_Cigarros_MP_e_DECRETO_Imprensa.pdf
17. 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>
18. Brasil. Presidência da República. Ministério da Casa Civil. Brasília: a Presidência [cited 2017 Oct 16]. 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
19. Souza Cruz [homepage on the Internet]. Rio de Janeiro: Souza Cruz [cited 2017 Oct 16]. Vendedores da Souza Cruz atendem diretamente cerca de 300 mil varejos em todo o país [about 2 screens]. Available from: http://www.souzacruz.com.br/group/sites/SOU_AG6LVH.nsf/vwPagesWebLive/DOAGCK8J?opendocument
20. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) [homepage on the Internet]. Brasília: o Ministério [cited 2017 Oct 16]. Resolução da Diretoria Colegiada – RDC Nº 14, de 15 de março de 2012. Publicação Original [Adobe Acrobat document, 6p.]. Available from: http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/a054848041f466a297cdd739cf5dede3/RDC_14_2012_COMP.pdf?MOD=AJPERES&CACHEID=a054848041f466a297cdd739cf5dede3
21. Iglesias RM, Szklo AS, Souza MC, de Almeida LM. Estimating the size of illicit tobacco consumption in Brazil: findings from the global adult tobacco survey. *Tob Control*. 2017;26(1):53-59. <https://doi.org/10.1136/tobaccocontrol-2015-052465>
22. Brasil. Presidência da República. Ministério da Casa Civil. Brasília: a Presidência [cited 2017 Oct 16]. Decreto Nº 7.212, de 15 de junho de 2010. Publicação Original. Available from: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2007-2010/2010/decreto/d7212.htm
23. Brasil. Presidência da República. Ministério da Casa Civil. Brasília: a Presidência [cited 2017 Oct 16]. Lei Nº 9.294, de 15 de julho de 1996. Publicação Original. Available from: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/L9294.htm
24. Bauer UE, Briss PA, Goodman RA, Bowman BA. Prevention of chronic disease in the 21st century: elimination of the leading preventable causes of premature death and disability in the USA. *Lancet*. 2014;384(9937):45-52. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60648-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60648-6)
25. Pinto M, Bardach A, Palacios A, Biz AN, Alcaraz A, Rodríguez B, et al. Carga de doença atribuível ao uso do tabaco no Brasil e potencial impacto do aumento de preços por meio de impostos [monograph on the Internet]. Buenos Aires: Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria; 2017 [cited 2018 Jan 16]. Available from: www.iecs.org.ar/tabaco
26. Szklo AS, Iglesias RM, de Souza MC, Szklo M, Cavalcante TM, de Almeida LM. Understanding the relationship between sales of legal cigarettes and deaths: A case-study in Brazil. *Prev Med*. 2017;94:55-59. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2016.11.008>
27. Szklo AS, Sampaio MM, Fernandes EM, Almeida LM. Smoking of non-cigarette tobacco products by students in three Brazilian cities: should we be worried? [Article in Portuguese]. *Cad Saude Publica*. 2011;27(11):2271-5. <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2011001100020>
28. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) [homepage on the Internet]. Rio de Janeiro: IBGE [cited 2017 Oct 16]. Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios: Síntese de Indicadores 2013, 2nd edition. Available from: http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/trabalhoerendimento/pnad2013/default_sintese.shtm
29. Levy DE, Winickoff JP, Rigotti NA. School absenteeism among children living with smokers. *Pediatrics*. 2011;128(4):650-6. <https://doi.org/10.1542/peds.2011-1067>
30. WHO Framework Convention on Tobacco Control [homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization; c2017 [cited 2017 Jan 2]. Protocol to Eliminate Illicit Trade in Tobacco Products. Available from: <http://www.who.int/fctc/protocol/en/>



Recomendações para o manejo da pneumonia adquirida na comunidade 2018

Ricardo de Amorim Corrêa^{1,a}, Andre Nathan Costa^{2,b}, Fernando Lundgren^{3,c}, Lessandra Michelim^{4,d}, Mara Rúbia Figueiredo^{5,e}, Marcelo Holanda^{6,f}, Mauro Gomes^{7,g}, Paulo José Zimermann Teixeira^{8,h}, Ricardo Martins^{9,i}, Rodney Silva^{10,j}, Rodrigo Abensur Athanazio^{2,k}, Rosemeri Maurici da Silva^{11,l}, Mônica Corso Pereira^{12,m}

1. Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG – Belo Horizonte (MG) Brasil.
 2. Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo – USP – São Paulo (SP) Brasil.
 3. Hospital Otávio de Freitas, Recife (PE) Brasil.
 4. Faculdade de Medicina, Universidade de Caxias do Sul, Caxias do Sul (RS) Brasil.
 5. Hospital de Messejana Dr Carlos Alberto Studart Gomes, Fortaleza (CE) Brasil.
 6. Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará – UFC – Fortaleza (CE) Brasil.
 7. Faculdade de Ciências Médicas, Santa Casa de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
 8. Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre (RJ) Brasil.
 9. Faculdade de Medicina, Universidade de Brasília – UnB – Brasília (DF) Brasil.
 10. Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Paraná – UFPR – Curitiba (PR) Brasil.
 11. Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC – Florianópolis (SC) Brasil.
 12. Faculdade de Medicina, Universidade Estadual de Campinas – Unicamp – Campinas (SP) Brasil.
- a. <http://orcid.org/0000-0003-1779-0443>
b. <http://orcid.org/0000-0002-8025-6940>
c. <http://orcid.org/0000-0003-2188-4282>
d. <http://orcid.org/0000-0003-2169-792X>
e. <http://orcid.org/0000-0001-8711-8957>
f. <http://orcid.org/0000-0002-6002-0084>
g. <http://orcid.org/0000-0002-5165-4501>
h. <http://orcid.org/0000-0002-4906-6970>
i. <http://orcid.org/0000-0002-4701-8414>
j. <http://orcid.org/0000-0003-1606-8811>
k. <http://orcid.org/0000-0002-9399-5275>
l. <http://orcid.org/0000-0001-9627-2112>
m. <http://orcid.org/0000-0002-7669-4841>

Recebido: 21 abril 2018.

Aprovado: 11 setembro 2018.

Trabalho realizado na Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG – Belo Horizonte (MG) Brasil.

RESUMO

A pneumonia adquirida na comunidade (PAC) constitui a principal causa de morte no mundo. Apesar da vasta microbiota respiratória, o *Streptococcus pneumoniae* permanece como a bactéria de maior prevalência dentre os agentes etiológicos. Apesar da redução significativa das taxas de mortalidade por infecções do trato respiratório inferior nas últimas décadas, a PAC ocupa o terceiro lugar como causa de mortalidade em nosso meio. Desde a última publicação das Diretrizes Brasileiras sobre PAC da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT; 2009), houve importantes avanços na aplicação dos exames de imagem, na investigação etiológica, na estratificação de risco à admissão e de escores prognósticos evolutivos, no uso de biomarcadores e nas recomendações de antibioticoterapia (e sua duração) e da prevenção por vacinas. Para revisar esses tópicos, a Comissão de Infecções Respiratórias da SBPT reuniu 13 membros com reconhecida experiência em PAC no Brasil que identificaram aspectos relevantes à prática clínica que demandam atualizações frente às novas evidências epidemiológicas e científicas publicadas. Foram determinados doze tópicos envolvendo aspectos diagnósticos, prognósticos, terapêuticos e preventivos. Os tópicos foram divididos entre os autores, que realizaram uma revisão de forma não sistemática da literatura, porém priorizando as principais publicações nas áreas específicas, incluindo artigos originais, artigos de revisão e revisões sistemáticas. Todos os autores tiveram a oportunidade de revisar e opinar sobre todas as questões, criando um documento único final que foi aprovado por consenso.

Descritores: Pneumonia/diagnóstico; Pneumonia/prevenção & controle; Pneumonia/terapia; Pneumonia/tratamento farmacológico.

INTRODUÇÃO

A pneumonia adquirida na comunidade (PAC) constitui a principal causa de morte no mundo, com significativo impacto nas taxas de morbidade.⁽¹⁾ Apesar da vasta microbiota respiratória, da ampla disseminação de agentes potencialmente patogênicos, do fenômeno da globalização e da ocorrência de epidemias virais, o *Streptococcus pneumoniae* permanece como a bactéria de maior prevalência de PAC dentre os agentes etiológicos.⁽²⁾

No Brasil, como em outros países, houve uma redução significativa das taxas de mortalidade por infecções do trato respiratório, apesar de inferior nas últimas décadas. Dentre as pneumonias, a PAC persiste como a de maior impacto e é a terceira causa de mortalidade no nosso meio. Embora o número absoluto de mortes no Brasil tenha crescido devido ao aumento da população e ao seu envelhecimento, quando a taxa de mortalidade por PAC é padronizada por idade, observa-se uma queda de 25,5% no período compreendido entre 1990 e 2015.⁽³⁾ A melhora da situação socioeconômica, o maior acesso a cuidados de saúde, a disponibilidade nacional de antibióticos e as políticas de vacinação explicam em parte a redução das taxas de mortalidade em nosso meio.⁽⁴⁾

Desde a última publicação das diretrizes brasileiras para PAC da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT),⁽⁵⁾ alguns tópicos têm sido revistos, tais como avanços na aplicação dos exames de imagem; avanços e impacto da investigação etiológica, particularmente da etiologia viral e de germes atípicos em

Endereço para correspondência:

Ricardo de Amorim Corrêa. Rua Abadessa Gertrudes Prado, 77/802, Vila Paris, CEP 30380-790, Belo Horizonte, MG, Brasil.

Tel.: 55 31 3409-9255. E-mail: racorrea9@gmail.com

Apoio financeiro: Nenhum.

subgrupos de pacientes; estratificação de risco à admissão; escores prognósticos evolutivos; papel dos biomarcadores no manejo terapêutico; recomendações da antibioticoterapia e sua duração; e recomendações quanto à vacinação anti-influenza e antipneumocócica.

MÉTODOS

Os autores definiram em consenso tópicos específicos a serem abordados de acordo com publicações relevantes na literatura a respeito da PAC com relação a exames de imagem, investigação etiológica, estratificação de risco à admissão e de escores prognósticos evolutivos, uso de biomarcadores, recomendações da antibioticoterapia e de sua duração e prevenção por vacinas. Para revisar esses tópicos, a Comissão de Infecções Respiratórias da SBPT reuniu 13 membros com reconhecida experiência em PAC no Brasil que definiram 12 questões envolvendo os tópicos previamente definidos. As questões foram distribuídas entre os autores, os quais realizaram uma revisão de forma não sistemática da literatura, porém priorizando as principais publicações nas áreas específicas, incluindo artigos originais, artigos de revisão e revisões sistemáticas. Todos os participantes tiveram a oportunidade de revisar e opinar sobre todas as questões, obtendo-se um documento que foi aprovado por todos ao final do processo.

RECOMENDAÇÕES PARA A REALIZAÇÃO DE MÉTODOS DE IMAGEM NA PAC

Radiografia de tórax

A radiografia de tórax, em associação com a anamnese e o exame físico, faz parte da tríade propedêutica clássica para PAC, sendo recomendada sua realização de rotina, quando disponível, nas incidências posteroanterior e perfil. Além da contribuição ao diagnóstico, a radiografia de tórax permite ainda avaliar a extensão das lesões, detectar complicações e auxiliar no diagnóstico diferencial.⁽⁶⁾

Não obstante a existência de inúmeras diretrizes, não há consenso nas recomendações a respeito do manejo da PAC na atenção primária, especialmente no que tange à realização de exames complementares, muitas vezes não disponíveis de imediato. Nesta instância, quando o clínico está seguro do diagnóstico, a realização da radiografia de tórax não é necessária para dar início ao tratamento, e os antimicrobianos podem ser prescritos adequadamente. Entretanto, menos de 40% dos médicos são capazes de diagnosticar pneumonias com base somente no exame físico. Dentro desse contexto, a radiografia deveria ser obrigatória para pacientes com suspeita de PAC.⁽⁷⁾ A radiografia de tórax está recomendada também quando há dúvida quanto ao diagnóstico ou necessidade de diagnóstico diferencial com câncer de pulmão, assim como quando, durante o seguimento do tratamento, a resposta clínica for insatisfatória. A realização da radiografia de tórax está recomendada para todos os pacientes admitidos ao hospital.^(8,9)

Ultrassonografia do tórax

A ultrassonografia de tórax (UST) apresenta maior sensibilidade e maior acurácia do que a radiografia de tórax na identificação de alterações parenquimatosas. Os principais achados ultrassonográficos na PAC são consolidações, padrão intersticial focal, lesões subpleurais e anormalidades na linha pleural. A especificidade para consolidações é de 100%, enquanto a radiografia de tórax alcança somente 94% de sensibilidade nesse tipo de alteração.⁽¹⁰⁾

A ultrassonografia à beira do leito realizada por clínicos no serviço de emergência médica apresenta uma sensibilidade de 95% contra 60% da radiografia de tórax e um valor preditivo negativo de 67% contra 25% da radiografia para PAC. A especificidade é semelhante para os dois métodos diagnósticos.^(11,12)

Nas mãos de especialistas em ultrassonografia a sensibilidade do método alcança 94% e a especificidade 96%. Entretanto, o rendimento do método realizado por clínicos nos serviços de emergência médica necessita ainda de melhor avaliação e evidências mais robustas. Deve-se ressaltar a sua utilidade em gestantes e em indivíduos restritos ao leito, onde a qualidade da radiografia é inferior à desejada. Adicionalmente, a UST apresenta alto rendimento na detecção de complicações como o derrame pleural, além de permitir a visualização de loculações na cavidade. A orientação para punção de derrame pleural (loculado ou não) constitui uma das indicações do uso da UST.⁽¹³⁻¹⁶⁾ Dessa forma, a necessidade de treinamento específico no método assim como a sua indisponibilidade na atenção primária e em muitas unidades de saúde do Brasil restringem seu uso, atualmente, a centros de maior complexidade.

TC de tórax

A TC de tórax é o método mais sensível na identificação de acometimento infeccioso do parênquima pulmonar, em que pese a seu alto custo e alta exposição à radiação.⁽¹⁷⁾

Trata-se de exame útil principalmente nos casos em que a acurácia da radiografia de tórax e da UST é baixa, como em pacientes obesos, imunossuprimidos e indivíduos com alterações radiológicas prévias. Além disso, a TC de tórax está indicada na suspeita de infecções fúngicas e para auxiliar na exclusão de outros diagnósticos em casos selecionados. A utilização de TC, empregada em pacientes com suspeita de PAC na unidade de emergência em um estudo, proporcionou 16% de diagnósticos ou achados alternativos, como tromboembolismo pulmonar e neoplasias, e, em 8% deles, houve diagnóstico de tuberculose pulmonar.⁽¹⁸⁾ Outros autores demonstraram mais recentemente que o emprego da TC aumenta a taxa de diagnósticos em pacientes com PAC e radiografia de tórax normal, mas também pode não confirmar a doença em pacientes com radiografia com opacidades, o que permitiria a descontinuação de antibióticos em um proporção significativa de casos.^(19,20)

Em função da alta exposição radiológica pela TC, alguns autores têm sugerido o uso da UST como teste auxiliar intermediário antes do uso da TC no diagnóstico em casos difíceis de diagnosticar.⁽²¹⁾

Ressalta-se ainda a importância da TC de tórax para a avaliação de complicações da PAC, como abscesso de pulmão e derrame pleural loculado, e a investigação de motivos da falta de resposta clínica ao tratamento.^(22,23)

INVESTIGAÇÃO ETIOLÓGICA DA PAC AMBULATORIAL E EM INTERNADOS: QUAIS AS RECOMENDAÇÕES?

Embora possa haver resposta inadequada a alguns tratamentos empíricos, a realização de testes etiológicos não é necessária nos casos de pacientes com PAC não grave com tratamento ambulatorial. Assim, permanecem as recomendações para a realização de exames que busquem a etiologia somente para pacientes com PAC grave ou não respondedora à terapia empírica inicial, bem como nos internados em UTI.

Na seleção dos testes a serem realizados, deve-se levar em conta a idade do paciente, a presença de comorbidades, a gravidade da doença e o tratamento anti-infeccioso prévio.⁽²⁴⁾

O desenvolvimento de novos métodos para a identificação microbiológica em geral, e da PAC em particular, ampliou a chance de escolher adequadamente o espectro do antibiótico a ser utilizado no tratamento da pneumonia. Destacam-se tanto métodos radiológicos, como a UST, assim como microbiológicos, a saber Multiplex PCR⁽²⁵⁾ e *matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry*, uma metodologia promissora para a identificação rápida de patógenos,⁽²⁶⁾ dentre outros.

Em relação aos exames microbiológicos, o exame direto e a cultura de amostras de escarro (ou de aspirado nasotraqueal para os que não conseguem expectorar) devem obedecer os critérios de qualidade da amostra, isto é, menos de 10 células epiteliais e mais de 25 leucócitos por campo examinado. Além disso, devem-se respeitar as normas técnicas de coleta, transporte e análise de amostras biológicas para esses testes microbiológicos.⁽²⁷⁾

Num estudo observacional em 670 pacientes com PAC hospitalizados, obtiveram-se 478 amostras de escarro de boa qualidade de um total de 591 amostras. A especificidade foi bem superior à sensibilidade (*S. pneumoniae*: 91,5% vs. 62,5%), muito semelhante às de outros agentes bacterianos identificados. Destaca-se que o tratamento dos casos nos quais o patógeno foi identificado foi semelhante ao tratamento iniciado empiricamente.⁽²⁸⁾

Os testes de base molecular têm se mostrado mais eficientes na detecção dos agentes atípicos. O teste molecular *film array respiratory panel* é um teste multiplex, rápido (1 hora), que detecta 20 patógenos respiratórios (17 vírus e três bactérias: *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* e *Bordetella*

pertussis). Outro teste (*NxTag Respiratory Pathogen Panel*) é capaz de identificar 18 vírus, *M. pneumoniae* e *C. pneumoniae*.⁽²⁹⁾ As recomendações para o emprego de testes moleculares na atualidade incluem: (1) teste rápido para influenza com alta acurácia; (2) teste molecular rápido para *M. tuberculosis* (factível em algumas horas); (3) teste rápido para vírus respiratórios que podem causar PAC ou infecção respiratória baixa; e (4) teste rápido para detectar patógenos atípicos (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *Legionella* sp. e *B. pertussis*).⁽³⁰⁾

Enfim, pacientes com PAC grave devem ser investigados etiológicamente com os exames básicos disponíveis: exame direto e cultura de escarro, bem como hemocultura, testes para detecção de antígenos urinários para *S. pneumoniae* e *Legionella* sp., testes sorológicos e eventual cultura para germes atípicos. Em casos selecionados e em um contexto clínico apropriado, culturas especiais e testes de galactomanana e 1-3-beta-glucana para fungos, assim como os mais recentes testes antigênicos ou de biologia molecular para vírus e germes atípicos, podem ser realizados, mas com pouca indicação no manejo habitual da PAC.

Em pacientes em ventilação mecânica, pacientes não respondedores à terapêutica empírica inicial ou aqueles com suspeita de agentes etiológicos menos comuns, assim como em casos que necessitem diagnóstico diferencial com doença pulmonar não infecciosa, como, por exemplo, tumores, vasculites ou doença intersticial pulmonar, pode ser necessária a coleta de amostras de forma invasiva via broncoscopia, aspiração endotraqueal, lavado broncoalveolar ou toracocentese, em casos com derrame pleural do mesmo lado da lesão.⁽⁵⁾

PAPEL DOS VÍRUS E RECOMENDAÇÕES PARA SUA INVESTIGAÇÃO NA PAC

O advento do uso dos testes moleculares na prática clínica tem sinalizado para um papel de maior relevância dos vírus como possíveis agentes etiológicos da PAC. Estudos que incluem em seu escopo de trabalho a PCR como ferramenta de diagnóstico têm detectado vírus em aproximadamente um terço dos casos de PAC em adultos,^(20,21) sendo o vírus influenza o mais comumente isolado. Além do influenza, outros agentes virais são considerados possíveis agentes etiológicos de PAC, como rinovírus, vírus sincicial respiratório, vírus parainfluenza, adenovírus e metapneumovírus.⁽³¹⁾ Musher et al. avaliaram 259 pacientes hospitalizados com PAC para a identificação dos agentes etiológicos. Quarenta e quatro vírus foram identificados em 42 pacientes, sendo rinovírus, em 26; coronavírus, em 7; parainfluenza, em 4; vírus sincicial respiratório, em 3; metapneumovírus, em 1; e influenza, em 1. Os vírus eram os únicos patógenos em 30 dos pacientes. Os autores encontraram forte evidência da ação dos vírus como agentes causais de pneumonia em 28 dos 42 pacientes.⁽³²⁾

Entretanto, há ainda incertezas sobre o real papel dos vírus na PAC pela dificuldade de se determinar se

esses agem como copatógenos ou colonizadores. Um exemplo desta afirmação está no estudo de Jartti et al, que evidenciou a presença de vírus em cerca de 30% em swabs de nasofaringe de adultos saudáveis. Entretanto, o isolamento de influenza, vírus sincicial respiratório e metapneumovírus é rara em adultos assintomáticos.⁽³³⁾

Outra possível ação dos vírus na PAC seria a promoção de prejuízos nos mecanismos de defesa das vias aéreas respiratórias superiores, facilitando o estabelecimento de um outro microrganismo nas vias aéreas inferiores; este parece ser o papel dos rinovírus e do coronavírus.^(34,35) A coparticipação dos vírus e bactérias parece se associar com um quadro clínico de PAC mais grave. Johansson et al. demonstraram que essa coinfeção se estabelecia em 20% dos casos, sendo responsável por pneumonias mais graves e com necessidade de internações mais prolongadas do que as PAC causadas por um agente bacteriano isolado.⁽³⁴⁾

As evidências desses estudos reforçam a indicação da solicitação de testes complementares, em especial os testes moleculares, como a PCR, para o diagnóstico de vírus notadamente nos casos de PAC grave.⁽³⁶⁾

SITUAÇÃO ATUAL DOS ESCORES DE AVALIAÇÃO DA GRAVIDADE DA PAC À ADMISSÃO E DOS ESCORES PARA A IDENTIFICAÇÃO PRECOZE DO RISCO DE NECESSIDADE DO USO DE SUPORTE VENTILATÓRIO E/OU VASOPRESSOR PARA EVITAR O DESENVOLVIMENTO DE SEPSE GRAVE OU DE FALÊNCIA TERAPÊUTICA. QUAIS AS RECOMENDAÇÕES?

Os pacientes com diagnóstico de PAC devem ser sempre avaliados quanto à gravidade da doença, cuidado que tem impacto direto na redução da mortalidade.⁽³⁷⁻⁴⁰⁾ Os escores de prognóstico disponíveis dimensionam a gravidade e ajudam a prever o prognóstico da PAC, guiando a decisão quanto ao local de tratamento — ambulatorial, hospitalar ou UTI — quanto à necessidade de investigação etiológica, quanto à escolha do antibiótico e sua via de administração.^(5,37)

Os instrumentos validados incluem *Pneumonia Severity Index* (PSI); *mental Confusion, Urea, Respiratory rate, Blood pressure, and age ≥ 65 years* (CURB-65); CRB-65 (sem determinação de ureia); as diretrizes da *American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America* (ATS/IDSA) de 2007; *Systolic blood pressure, Multilobar involvement, Albumin, Respiratory rate, Tachycardia, Confusion, Oxygenation, and pH* (SMART-COP); e *Severe Community-Acquired Pneumonia* (SCAP) — os três últimos relacionados a pneumonia grave e internação em UTI.⁽⁴¹⁻⁴⁶⁾

É importante frisar que a gravidade da doença definida pelos escores é o fator preponderante para a decisão sobre internação hospitalar; porém, outros fatores devem ser levados em consideração, como a viabilidade do uso de medicação por via oral, comorbidades associadas, fatores psicossociais e características

socioeconômicas que indiquem vulnerabilidade do indivíduo.^(5,22,44) Idealmente, a SpO₂ deve ser sempre avaliada: valores de SpO₂ inferiores a 92% devem indicar internação.^(22,47)

PSI

O PSI é composto por 20 itens que incluem características demográficas, comorbidades, alterações laboratoriais, alterações radiológicas e achados do exame físico.⁽⁴¹⁾ Ele classifica os pacientes em cinco categorias, estimando a mortalidade em 30 dias e sugerindo o local de tratamento (Quadros 1 e 2). O PSI, entretanto, pode subestimar a gravidade da doença em pacientes jovens e sem doenças associadas por ponderar muito a idade e a presença de comorbidades na sua pontuação.^(22,39)

Outro ponto negativo é o uso de muitas variáveis, tornando o cálculo complexo; entretanto, esse trabalho pode ser abreviado por meio do uso de calculadoras disponíveis on-line, citando-se, como exemplos, *PSI/Pneumonia Patient Outcomes Research Team* (PORT) *Score: PSI for CAP* e *PSI Calculator*.¹

CURB-65 e CRB-65

O CURB-65 baseia-se em variáveis das quais deriva seu nome (em inglês): *Confusão mental* (escore ≤ 8, segundo o *abbreviated mental test score*)⁽⁴⁸⁾; *Ureia* > 50 mg/dl; frequência *Respiratória* > 30 ciclos/min; (*Blood pressure*): pressão arterial sistólica < 90 mmHg ou pressão arterial diastólica < 60 mmHg; e *Idade* ≥ 65 anos (Figura 1).⁽⁴²⁾ A forma simplificada (CRB-65), sem a dosagem de ureia, é útil em ambientes nos quais exames laboratoriais não estão disponíveis, como na atenção primária (Figura 2).⁽⁴³⁾

A maior limitação desses escores é a falta de inclusão de comorbidades que podem acrescentar maior risco de complicações na PAC, como alcoolismo, insuficiência cardíaca ou hepática e neoplasias, fazendo com que seu valor preditivo negativo de mortalidade seja um pouco inferior ao do PSI.^(5,40) Entretanto, eles se qualificam pela simplicidade, aplicabilidade imediata e facilidade de uso, em ambientes hospitalares ou não.

Diretrizes da ATS/IDSA 2007

Os critérios de gravidade adotados pelo documento conjunto da ATS/IDSA⁽⁴⁴⁾ e sua versão simplificada⁽⁴⁹⁾ estão classificados como maiores e menores (Quadro 3). Na presença de um dos critérios maiores (choque séptico ou indicação de ventilação mecânica), há a indicação de admissão à UTI. Já a presença de três ou mais critérios menores também indica cuidados intensivos. Esses critérios, entretanto, não se prestam para a avaliação de pacientes ambulatoriais, motivo pelo qual o próprio documento recomenda o uso do PSI ou do CURB-65 para guiar a decisão nesses pacientes.

¹ (<https://www.mdcalc.com/psi-port-score-pneumonia-severity-index-cap>)

[https://www.thecalculator.co/health/Pneumonia-Severity-Index-\(PSI\)-Calculator-977.html](https://www.thecalculator.co/health/Pneumonia-Severity-Index-(PSI)-Calculator-977.html)

Quadro 1. Escore de pontos utilizado no *Pneumonia Severity Index* (índice de gravidade da pneumonia).

Fatores demográficos	Escore	Achados laboratoriais e radiológicos	Escore
Idade, anos		pH < 7,35	+30
Homens	n	Ureia > 65 mg/l	+20
Mulheres	n - 10	Sódio < 130 mEq/l	+20
Procedência de asilos	+10	Glicose > 250 mg/l	+10
		Hematócrito < 30%	+10
		PO ₂ < 60 mmHg	+10
		Derrame pleural	+10
Comorbidades		Exame físico	
Neoplasia	+30	Alteração do estado mental	+20
Doença hepática	+20	FR > 30 ciclos/min	+20
ICC	+10	PAS < 90 mmHg	+20
Doença cerebrovascular	+10	Temperatura < 35° ou > 40° C	+15
Doença renal	+10	FC ≥ 125 bpm	+10

Adaptado de Corrêa et al.⁽⁵⁾; ICC: insuficiência cardíaca congestiva; e PAS: pressão arterial sistólica.

Quadro 2. Estratificação de risco segundo o *Pneumonia Severity Index* (índice de gravidade da pneumonia).

Classe	Pontos	Mortalidade, %	Local sugerido de tratamento
I	-	0,1	Ambulatório
II	≤ 70	0,6	Ambulatório
III	71-90	2,8	Ambulatório ou internação breve
IV	91-130	8,2	Internação
V	> 130	29,2	Internação

Adaptado de Corrêa et al.⁽⁵⁾

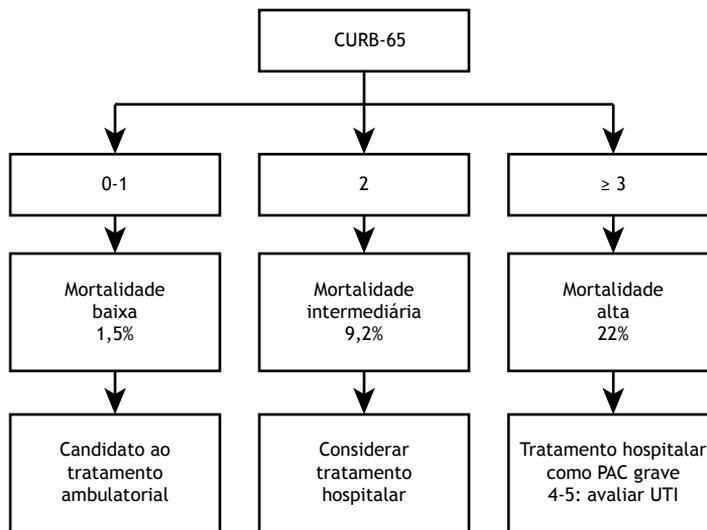


Figura 1. Escore CURB-65 e sugestões do local de tratamento de pacientes com pneumonia adquirida na comunidade. Adaptado de Corrêa et al.⁽⁵⁾ CURB-65: Confusão mental; Ureia > 50 mg/dl; frequência Respiratória > 30 ciclos/min; **B**lood pressure (pressão arterial sistólica) < 90 mmHg ou diastólica < 60 mmHg; e idade ≥ 65 anos; PAC: pneumonia adquirida na comunidade.

SCAP e SMART COP

Outras ferramentas para a predição da ocorrência de PAC grave foram desenvolvidas para avaliar desfechos diversos dos riscos genéricos de morte ou de admissão à UTI. Esses desfechos incluem, além da necessidade de admissão à UTI, o desenvolvimento de sepse grave, necessidade de ventilação mecânica e risco de falência

terapêutica, no caso do SCAP, e desfechos associados de forma mais específica à necessidade do uso de suporte ventilatório mecânico invasivo ou não invasivo ou do emprego de drogas vasopressoras para suporte circulatório, no caso do SMART-COP.^(45,46)

Esses desfechos têm sido considerados marcadores mais objetivos da gravidade da PAC, tendo em vista a

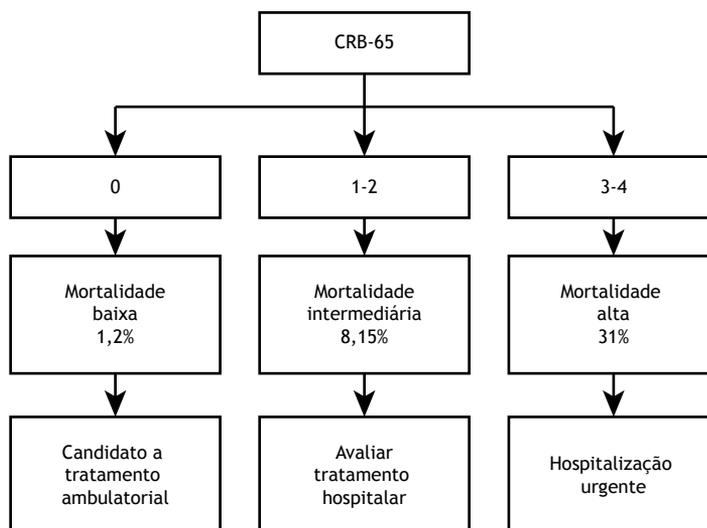


Figura 2. Escore CRB-65 e sugestões do local de tratamento de pacientes com PAC. Adaptado de Corrêa et al.⁽⁵⁾ CRB-65: C: Confusão mental; frequência Respiratória > 30 ciclos/min; **B**lood pressure (pressão arterial sistólica) < 90 mmHg ou diastólica < 60 mmHg; e idade ≥ 65 anos.

Quadro 3. Estratificação de risco segundo consenso da *American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America* simplificado.

Critérios maiores	
Choque séptico	Necessidade de ventilação mecânica
Critérios menores	
FR > 30 ciclos/min	Confusão mental
PaO ₂ /FiO ₂ < 250	Ureia ≥ 50 mg/dl
Infiltrados multilobares	PAS < 90 mmHg

PAS: pressão arterial sistólica.

heterogeneidade de indicações e protocolos de admissão à UTI entre instituições e sistemas de saúde diversos.

SCAP

Os critérios maiores são pH < 7,30 (13 pontos) e pressão arterial sistólica < 90 mmHg (11 pontos). Os critérios menores são FR > 30 ciclos/min (9 pontos); PaO₂/FiO₂ < 250 (6 pontos); ureia > 30 mg/dl (5 pontos); alteração do nível de consciência (5 pontos); idade ≥ 80 anos (5 pontos); e presença de infiltrado radiológico multilobar ou bilateral (5 pontos).⁽⁴⁶⁾

Uma pontuação ≥ 10 pontos prediz um maior risco de uso de ventilação mecânica e necessidade de uso de droga vasoativa.

SMART-COP

Pressão arterial sistólica < 90 mmHg (2 pontos); envolvimento multilobar (1 ponto); albumina < 3,5 g/dl (1 ponto); FR ≥ 25 ciclos/min (1 ponto); FC > 125 bpm (1 ponto); confusão mental (1 ponto); SpO₂ < 93% ou PaO₂ < 70 mmHg (2 pontos); e pH < 7,30 (2 pontos).⁽⁴⁵⁾ Uma pontuação superior a 3 identificou 92% dos pacientes que necessitaram de uso de ventilação mecânica invasiva ou de drogas vasoativas na evolução da PAC.

Dessa forma, recomenda-se que o paciente com PAC seja avaliado objetivamente na sala de emergência quanto a gravidade inicial e identificação precoce do risco de evolução para desfechos graves, como necessidade de admissão à UTI, desenvolvimento de sepse grave, necessidade de suporte ventilatório invasivo ou não invasivo, de suporte inotrópico ou do risco de falência terapêutica (SCAP, SMART-COP ou ATS/ISDA simplificado, embora necessitem ainda maior validação externa). Na ausência de PAC grave, ou seja, sem indicações socioeconômicas de internação, doenças associadas descompensadas, hipoxemia, impossibilidade de ingestão oral de medicamentos e presença de pelo menos 2 pontos no escore CURB-65 (ou de pelo menos 1 no escore CRB-65 ou de mais que 70 pontos no PSI), o médico assistente deve considerar o tratamento ambulatorial para pacientes com PAC.

RECOMENDAÇÕES PARA O USO DE BIOMARCADORES NO MANEJO DA PAC

Define-se biomarcador como qualquer molécula mensurável que sirva para auxiliar no diagnóstico ou na estimativa de prognóstico dos pacientes portadores de alguma condição clínica. Como a PAC é uma condição com intensa atividade inflamatória, vários estudos avaliaram diversos biomarcadores nos últimos anos (proteína C reativa, procalcitonina, proadrenomedulina, lactato, peptídeo atrial natriurético, D-dímeros, cortisol, dentre outros), sendo os mais estudados a proteína C reativa e a procalcitonina. A procalcitonina é produzida em grande quantidade pelas células parenquimatosas em resposta a toxinas bacterianas e citocinas pró-inflamatórias, mas é pouco produzida na presença de infecções virais. Os níveis de procalcitonina se elevam dentro de 2 h após o estímulo bacteriano, mais rapidamente do que a elevação da proteína C

reativa, sendo ainda mais específica para infecções bacterianas, uma vez que a proteína C reativa se eleva em qualquer processo inflamatório.^(50,51)

A proteína C reativa é secretada pelas células hepáticas em resposta à elevação das interleucinas 6, 1 β e TNF- α . Outras fontes da proteína C reativa reconhecidas são os linfócitos, monócitos, neurônios e placas ateroscleróticas. O pico da proteína C reativa ocorre ao redor de 48 h após o estímulo agressor, e a meia vida plasmática é ao redor de 19 h tanto na saúde como na doença. Müller et al.⁽⁵²⁾ demonstraram uma melhora significativa na acurácia diagnóstica quando acrescentaram a dosagem de procalcitonina e proteína C reativa aos sinais e sintomas clínicos nos pacientes com suspeita de PAC atendidos na assistência primária e na emergência. Esses biomarcadores apresentaram melhor desempenho do que a elevação do número de leucócitos e temperatura, auxiliando também a diferenciar pacientes com e sem bacteremia. A área sob a curva dos sinais clínicos e sintomas isolados foi 0,79 (IC95%: 0,75-0,83) e, adicionando procalcitonina e proteína C reativa ultrassensível, ela foi 0,92 (IC95%: 0,89-0,94; $p < 0,001$). Um estudo recente avaliou o valor de quatro biomarcadores e três escalas de gravidade para prever a mortalidade em 28 dias de pacientes com PAC atendidos na emergência.⁽⁵³⁾ Os resultados mostraram que a procalcitonina foi o melhor biomarcador isolado para prever a mortalidade. Os modelos que combinaram a procalcitonina e/ou proteína C reativa com o PSI demonstraram melhor resultado do que o PSI isolado.⁽⁵³⁾ Recentemente, um estudo demonstrou que se a procalcitonina não cai 50% do seu nível no terceiro dia de tratamento e permanece acima de 75 mg/l, há maior risco de morte em 30 dias.⁽⁵⁴⁾ Um estudo com 191 pacientes com PAC internados em UTI mostrou que aqueles 66 pacientes com rápido declínio da procalcitonina tiveram mortalidade de 4,8%; 81 com declínio lento tiveram 17,3% de mortalidade; e 44 sem redução

na procalcitonina tiveram mortalidade de 36,4%.⁽⁵⁵⁾ Dessa forma, baseado nesses estudos, pode-se utilizar a procalcitonina como auxílio ao diagnóstico da PAC, assim como a procalcitonina e/ou proteína C reativa podem ser utilizadas na avaliação da resposta ao tratamento. É importante salientar que o uso dos biomarcadores deve ser complementar à avaliação clínica e não ser tomado como um critério isolado para estabelecer ou modificar a conduta terapêutica (Quadro 4 e Figura 3).

Uma meta-análise recém atualizada com 50 ensaios clínicos, incluindo dados de 12 países, demonstrou que o uso da procalcitonina como guia para o início e a duração do tratamento antibiótico resultou em menor risco de mortalidade, menor consumo de antibióticos e menor risco de efeitos colaterais relacionados aos antibióticos.⁽⁵⁶⁾ Esses resultados foram semelhantes para qualquer tipo de infecção do trato respiratório inferior. É importante salientar que, quando o antibiótico foi suspenso baseado na queda da dosagem da procalcitonina, a falha de tratamento foi semelhante à do grupo que não utilizou a procalcitonina para guiar a suspensão do antibiótico.^(56,57)

ANTIBIOTICOTERAPIA NA PAC: RECOMENDAÇÕES PARA USO DE MONOTERAPIA E TERAPIA COMBINADA

Tratamento de pacientes ambulatoriais

O tratamento antibiótico inicial é definido de forma empírica devido à impossibilidade de se obterem resultados microbiológicos logo após o diagnóstico da PAC, o que permitiria escolher antibióticos dirigidos a agentes específicos. A escolha do antibiótico deve levar em consideração: 1) patógeno mais provável no local de aquisição da doença; 2) fatores de risco individuais; 3) presença de doenças associadas; e

Quadro 4. Vantagens e desvantagens do uso de biomarcadores em doenças infecciosas.

Vantagens
Fornecer informações que são específicas para infecções que necessitam antibióticos
Níveis elevados nas infecções bacterianas e baixo nas infecções virais
Níveis se elevam rapidamente nas infecções bacterianas
Resposta não depende do organismo
Níveis podem estar alterados no início da doença, antes das anormalidades clínicas e radiológicas
Podem auxiliar na definição do prognóstico
Aumentam o rendimento dos escores de gravidade
Auxiliam a monitoração da resposta terapêutica
Podem ser mais específicos do que as manifestações clínicas
Podem auxiliar para reduzir o uso de antibióticos sem consequências adversas.
Desvantagens
Resultados podem ser conflitantes com a avaliação clínica cuidadosa
Uso prévio de antibióticos pode reduzir níveis rapidamente e dar achados falso-negativos
Pode não diferenciar patógenos atípicos de pneumonia viral
Nem sempre reconhece infecção bacteriana complicando influenza
Não distingue pneumonia aspirativa química de aspiração bacteriana secundária

Adaptado de Müller et al.⁽⁵²⁾

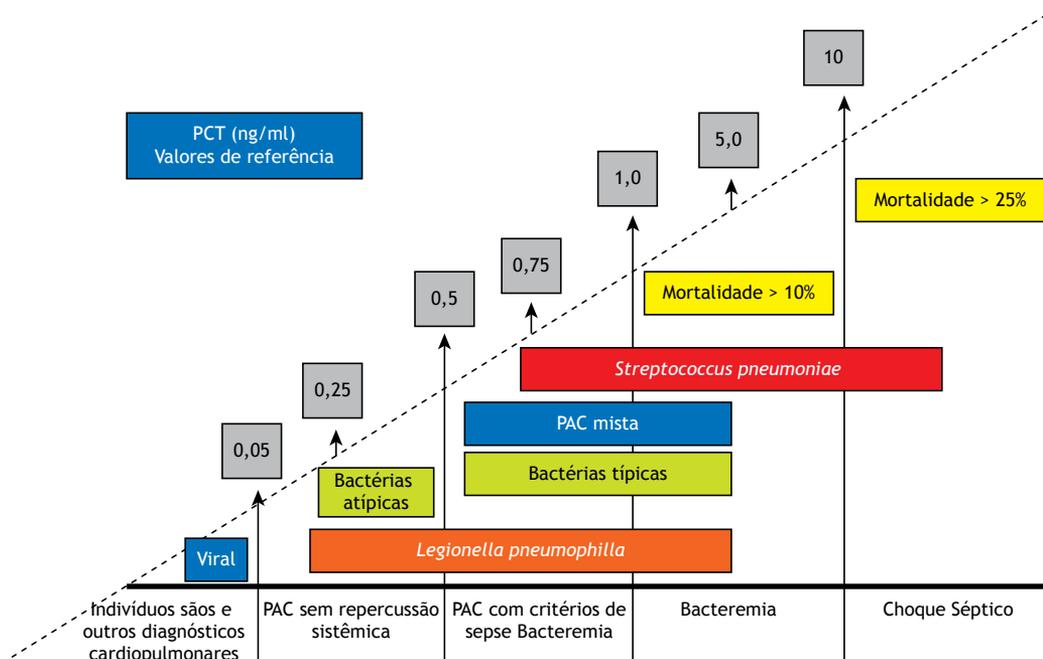


Figura 3. Valores séricos de procalcitonina (PCT) em relação à pneumonia adquirida na comunidade (PAC). Adaptado de Julián-Jiménez et al.⁽⁵⁷⁾

4) fatores epidemiológicos, como viagens recentes, alergias e relação custo-eficácia.

A cobertura antibiótica para patógenos atípicos nos casos de PAC de menor gravidade ainda é controversa, e vários estudos não mostraram vantagens com essa conduta. Um estudo cruzado comparando o uso de betalactâmicos vs. betalactâmicos mais macrolídeos vs. novas fluoroquinolonas ativas contra germes respiratórios (levofloxacino, moxifloxacino ou gemifloxacino) demonstrou a falta de inferioridade na mortalidade em 90 dias com os betalactâmicos isoladamente em comparação aos outros regimes antibióticos em PAC não grave.⁽⁵⁸⁾

As recomendações norte-americanas, europeias, britânicas e latino-americanas diferem quanto ao tratamento dos casos ambulatoriais. As orientações britânicas, europeias e da Associação Latinoamericana do Tórax colocam menos importância nos patógenos atípicos para os casos menos graves e não recomendam a sua cobertura inicialmente. Recomendações britânicas e europeias promovem a amoxicilina como tratamento de primeira escolha, reservando os macrolídeos como droga alternativa.⁽⁵⁹⁻⁶²⁾

As orientações norte-americanas de 2007 defendem o tratamento de patógenos atípicos e pneumococos e sugerem macrolídeos ou doxiciclina quando não há suspeita de resistência aos antibióticos.⁽⁴⁴⁾ Um estudo retrospectivo de coorte realizado entre 2011 e 2015 com pacientes que receberam monoterapia em PAC ambulatorial mostrou que 22,1% dos pacientes necessitaram tratamento adicional.⁽⁶³⁾ Isso ocorreu em pacientes mais velhos, mulheres e pacientes com comorbidades. Betalactâmicos foram mais associados à falência terapêutica (25,7%), seguidos por macrolídeos

(22,9%), tetraciclina (22,5%) e novas fluoroquinolonas (20,8%).⁽⁶³⁾ Em nosso meio, os dados mais recentes apontam que a resistência à penicilina do pneumococo não deve ser uma preocupação para os casos menos graves de PAC.⁽⁶⁴⁾

A proposta do grupo executivo da presente recomendação é o uso de monoterapia com β-lactâmico ou macrolídeos para os pacientes ambulatoriais, sem comorbidades, nenhum uso recente de antibióticos, sem fatores de risco para resistência e sem contraindicação ou história de alergia a essas drogas (Quadro 5).

Para esses casos sugere-se evitar o uso das fluoroquinolonas devido ao recente alerta da agência norte-americana *Food and Drug Administration* sobre o potencial risco de efeitos colaterais graves.⁽⁶⁵⁾ Essas drogas devem ser reservadas para pacientes com fatores de risco, doença mais grave ou quando não houver outra opção de tratamento, situações essas em que os benefícios superariam os potenciais riscos. Quanto aos macrolídeos, a azitromicina é mais efetiva *in vitro* contra a maioria das cepas de *Haemophilus influenzae* do que a claritromicina e, por isso, deveria ser preferida nos pacientes com DPOC.^(44,66)

Os riscos de infecção por agentes patogênicos resistentes e de falência terapêutica são maiores quando há história de uso de um antibiótico nos três meses anteriores, quando os pacientes vêm de regiões onde a taxa local de resistência aos macrolídeos é superior a 25% — o que ocorre, por exemplo, nos EUA e em alguns outros países — e presença de doenças associadas (DPOC, doença hepática ou renal, câncer, diabetes, insuficiência cardíaca congestiva, alcoolismo ou imunossupressão). Para esses casos específicos,

Quadro 5. Tratamento antibiótico empírico para pneumonia adquirida na comunidade.

Tratamento de pacientes ambulatoriais	Duração, dias
Sem comorbidades, sem uso recente de antibióticos, sem fator de risco para resistência, sem contraindicação ou história de alergia a essas drogas	
Amoxicilina ou amoxicilina + ácido clavulânico ou macrolídeos: azitromicina ou claritromicina	7 3-5 7
Com fatores de risco, doença mais grave, uso recente de antibióticos	
β-lactâmico + macrolídeo	5-7
Em caso de alergia a β-lactâmicos/macrolídeos	
Moxifloxacino ou levofloxacino ou gemifloxacino	5-7
Tratamento de pacientes internados em enfermaria	
Cefalosporinas de terceira geração (ceftriaxona ou cefotaxima) ou ampicilina/sulbactam + um macrolídeo (azitromicina ou claritromicina) ou	7-10
Cefalosporinas de terceira geração (ceftriaxona ou cefotaxima) ou amoxicilina + ácido clavulânico ou	7-10
Levofloxacino ou moxifloxacino ou gemifloxacino em monoterapia	5-7
Tratamento de pacientes internados em UTI	
Cefalosporinas de terceira geração (ceftriaxona ou cefotaxima) ou ampicilina/sulbactam + um macrolídeo (azitromicina ou claritromicina) ou	7-14
Cefalosporinas de terceira geração (ceftriaxona ou cefotaxima) + quinolona respiratória	
Terapia alvo-específica	
Pneumococo resistente à penicilina	
Não grave: β-lactâmico em alta dose (amoxicilina 3 g/dia ou amoxicilina + ácido clavulânico 4 g/dia; alternativas: ceftriaxona, cefotaxima, cefepima ou ceftazolidona) + macrolídeo ou fluoroquinolona respiratória	5-7
Grave: ceftriaxona, cefotaxima, cefepima ou ceftazolidona	7-10
<i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina: adquirida na comunidade	
Clindamicina ou linezolida ou vancomicina	7-21
<i>S. aureus</i> resistente a meticilina	
Linezolida ou vancomicina	7-21
Enterobactérias produtoras de betalactamase de espectro estendido	
Ertapenem	7-14
<i>Pseudomonas</i> spp.	
Fluoroquinolonas antipseudomonas, piperacilina/tazobactam, meropenem, polimixina B (monoterapia ou terapia combinada)	10-14
Pacientes com suspeita de pneumonia aspirativa	
Pneumonia aspirativa: quinolonas ou cefalosporina de 3ª geração	7-10
Aspiração de conteúdo gástrico, pneumonia necrosante, abscesso pulmonar ou doença periodontal grave:	
β-lactâmico + inibidor de betalactamase, piperacilina-tazobactam, clindamicina ou moxifloxacina	7-21

recomenda-se para o tratamento ambulatorial da PAC associar macrolídeos a um β-lactâmico ou realizar monoterapia com uma fluoroquinolona respiratória por pelo menos 5 dias.

Tratamento de pacientes internados em enfermarias

A monoterapia com o uso de uma fluoroquinolona respiratória isolada (levofloxacino, moxifloxacino ou gemifloxacino) ou a associação de um β-lactâmico a um macrolídeo têm sido recomendadas por diretrizes para o tratamento de pacientes com PAC internados em enfermarias devido a boa cobertura e bons resultados nas infecções causadas por *S. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *H. influenzae* ou *Legionella* sp.^(29,51,54) As fluoroquinolonas respiratórias apresentam ampla cobertura microbiológica,

comodidade posológica e facilidade na mudança de terapia parenteral para oral. Entretanto, seu uso excessivo pode induzir o aparecimento subsequente de organismos multirresistentes entre os pacientes tratados, fato também observado com β-lactâmicos.⁽⁶⁷⁾ Vale ressaltar que o ciprofloxacino, embora seja uma fluoroquinolona de segunda geração, não está recomendado para o tratamento da PAC por germes comunitários por carecer de ação contra o pneumococo e outros organismos Gram positivos. Nesses casos, a monoterapia com macrolídeos não está indicada em nosso meio devido à alta prevalência de resistência do *S. pneumoniae* a esta classe de antibióticos. Segundo dados de um levantamento de 2014, na faixa etária de 5 a 49 anos, foi encontrada resistência pneumocócica à eritromicina em 16,9% dos casos e cepas sensíveis em 83,1%, de um total de 425 amostras. Entre pacientes

com mais de 50 anos, a resistência encontrada foi de 13,6% de um total de 418 amostras. No total de 986 amostras, abrangendo todas as faixas etárias (de menos de 12 meses a mais de 60 anos), a resistência à eritromicina encontrada em relação a *S. pneumoniae* foi de 17,2%.⁽⁶⁴⁾

Debate-se na literatura atual sobre a real necessidade de se cobrir especificamente os germes atípicos. Estudos que investigaram essa indicação demonstram que, no caso de *Legionella* sp., sua incidência em PAC não grave foi baixa, de maneira que a monoterapia com um β-lactâmico não foi inferior à combinação de β-lactâmico com macrolídeo ou monoterapia com fluoroquinolona.^(68,69) O resultado da investigação ocorreu apenas no ajuste de dose quando *Legionella* sp. foi encontrada.^(68,69) Estudos comparativos de terapias com um β-lactâmico associado a um macrolídeo com fluoroquinolona como monoterapia não mostraram diferenças na mortalidade em 90 dias, tempo de hospitalização e prescrição do antibiótico por via oral.^(67,69,70)

A recomendação atual é o emprego de β-lactâmico associado a um macrolídeo ou fluoroquinolona respiratória isolada. Um β-lactâmico isolado pode ser usado se houver exclusão confirmada de *Legionella* sp. (Quadro 5).

Tratamento de pacientes internados em UTI

Na PAC grave, estudos avaliando a terapia combinada têm demonstrado resultados favoráveis em relação a diversos desfechos clínicos. Um grande estudo observacional com pacientes com PAC grave (N = 956) comparou monoterapia e terapia combinada (dois antibióticos) na mortalidade precoce (60 dias). Na análise multivariada, a mortalidade de 60 dias não foi significativamente diferente entre a terapia dupla e a monoterapia (razão de risco [RR]: 1,14; IC95%: 0,86-1,50; p = 0,37).⁽⁷¹⁾ Por outro lado, a terapia combinada aumentou as chances de a terapia antibiótica inicial ser adequada, definida como um ou mais antibióticos ativos in vitro contra os microrganismos identificados ou, na ausência deste dado, tratamento iniciado no momento da admissão à UTI e sem necessidade de ajuste após 48 h. A terapia inicial adequada por sua vez se associou de forma independente com melhor sobrevida na coorte geral (RR: 0,63; IC95%: 0,42-0,94; p = 0,02).⁽⁷¹⁾ Um estudo observacional⁽⁷²⁾ analisou o impacto sobre a mortalidade da terapia combinada com pelo menos dois antimicrobianos com diferentes mecanismos de ação, comparando-o ao da monoterapia e de outras combinações de antimicrobianos em pacientes com sepse grave ou choque séptico admitidos em UTI. Dentre 1.022 pacientes com infecção adquirida na comunidade, 362 tinham PAC. A taxa de mortalidade foi significativamente menor em pacientes tratados com terapia combinada utilizando diferentes classes de antibióticos do que nos que receberam monoterapia ou outras combinações de antimicrobianos (34% vs. 40%; p = 0,042).⁽⁷²⁾ Em um estudo caso-controle, a mudança de prescrição e administração de antibioticoterapia em

favor da terapia combinada (macrolídeo associado a β-lactâmico) e, ao mesmo tempo, sua administração mais precoce, associou-se a uma redução de 15% na mortalidade por pneumonia pneumocócica em pacientes admitidos em UTI.⁽⁷³⁾ Um resultado similar foi observado quando se fez estudo com metodologia semelhante em pacientes de UTI com PAC causada por agentes etiológicos variados, excluindo-se o pneumococo.⁽⁷⁴⁾

Um estudo observacional prospectivo⁽⁷⁵⁾ que incluiu 218 pacientes com PAC e intubados (75,7% em choque séptico ou com sepse grave) identificou, após uma análise estatística ajustada por gravidade, que o uso de macrolídeos se associou a uma menor mortalidade na UTI (RR: 0,48; IC95%: 0,23-0,97; p = 0,04) quando comparado ao uso de fluoroquinolonas. Na análise isolada dos pacientes com sepse grave e choque séptico (n = 92), obtiveram-se resultados similares (RR: 0,44; IC95%: 0,20-0,95; p = 0,03).⁽⁷⁵⁾ Em uma revisão sistemática com meta-análise envolvendo quase 10 mil pacientes com PAC grave, o uso de macrolídeos associou-se a uma redução relativa de 18% e uma redução absoluta de 3% na mortalidade em comparação com terapias sem macrolídeos no esquema de tratamento.⁽⁷⁶⁾ A terapia com dois antibióticos envolvendo a associação entre β-lactâmicos e macrolídeos foi superior à associação β-lactâmico com quinolonas em uma revisão sistemática e meta-análise, mas estudos randomizados devem ser realizados para a confirmação desses resultados devido ao alto risco de vieses metodológicos entre os estudos analisados.⁽⁷⁷⁾

Diante disto, a terapia combinada deve ser recomendada para pacientes com PAC grave com indicação de admissão em UTI por reduzir a mortalidade. A administração dos antibióticos deve ser a mais precoce possível e deve incluir preferencialmente um macrolídeo e um β-lactâmico, ambos por via endovenosa.

Excetuando-se cenários clínicos que indiquem alta probabilidade de germes específicos como agentes causadores (ver Antibioticoterapia na PAC: recomendações para uso de monoterapia e terapia combinada), as sugestões para a antibioticoterapia inicial na PAC grave são descritas no Quadros 5 e 6.

RECOMENDAÇÕES PARA TERAPIA ALVO-ESPECÍFICA DE GERMES EM PACIENTES DE RISCO DE BACTÉRIAS BASTONETES GRAM NEGATIVAS, STAPHYLOCOCCUS AUREUS E OUTROS GERMES POTENCIALMENTE RESISTENTES NA COMUNIDADE

O reconhecimento de fatores de risco para os principais agentes etiológicos da PAC auxilia na definição da melhor terapêutica a ser utilizada, principalmente na época de disseminação de bactérias resistentes na comunidade. Atualmente podemos definir os agentes etiológicos bacterianos como patógenos padrão — *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. aureus*, *M. pneumoniae*, *Streptococcus* sp. Grupo A, *Legionella* sp., *Chlamydomydia* sp. e *Moraxella catarrhalis*,^(78,79) — assim como patógenos multirresistentes — *community-acquired*

methicillin-resistant S. aureus (CA-MRSA, *S. aureus* adquirida na comunidade e resistente a metilina) e pneumococo resistente à penicilina.^(80,81)

As pneumonias por patógenos padrão têm como fatores de risco a idade, a exposição ocupacional e a presença de comorbidades, como ocorre na doença invasiva pneumocócica pulmonar, comum em pacientes com doenças respiratórias crônicas, diabetes, cardiopatias e imunodepressão.⁽⁸²⁾ As pneumonias por patógenos multirresistentes dependem principalmente da epidemiologia local. O CA-MRSA ainda tem como apresentação típica pneumonia necrosante de rápida evolução, podendo estar associado à lesão cutânea ou à prática de esportes coletivos em pacientes hígidos.⁽⁸¹⁾

Recentemente, um novo grupo de bactérias multirresistentes tem sido associado a PAC em pacientes com contato prévio com um serviço de assistência à saúde, como serviços de assistência domiciliar, de diálise, serviços ambulatoriais de cuidado de feridas crônicas e casas de repouso. Nesses pacientes, MRSA, enterobactérias produtoras de betalactamase de espectro expandido e *Pseudomonas* sp. multirresistentes têm sido agentes frequentes de pneumonia, mesmo depois de longos períodos sem internação hospitalar, apenas pelo fato de os pacientes permanecerem colonizados.⁽⁸³⁾ São fatores de risco para infecções por essas bactérias: internação hospitalar em até 90 dias antes do episódio de pneumonia, uso prévio de antibióticos há 90 dias, imunossupressão, uso de bloqueador gástrico, alimentação enteral, hemodiálise e colonização intestinal prévia por bactéria multirresistente ou MRSA nasal.⁽⁸⁴⁾

Diferentemente da terapia de primeira linha para PAC, que se baseia em fatores regionais, como a incidência local de patógenos padrão e fatores de gravidade do paciente,^(69,85) na terapia alvo-específica, os fatores de risco e a prevalência local de microrganismos resistentes são avaliados como direcionadores da terapêutica. No Brasil, há poucas publicações sobre a epidemiologia de bactérias multirresistentes em trato respiratório. Dados de um informe regional revelaram uma média de sensibilidade à penicilina de 93% para isolados respiratórios, tendo sido observado um aumento de circulação do sorotipo 19A em adultos, o qual apresentou sensibilidade à penicilina de apenas 50%.⁽⁶⁴⁾ No mesmo relatório, está descrita uma média de sensibilidade de 95% à ceftriaxona, de 83% à eritromicina, de 66% ao sulfametoxazol/trimetoprim e de 99% ao cloranfenicol.⁽⁶⁴⁾

Para CA-MRSA, os dados nacionais são raros, sendo que os fatores de risco devem ser considerados, como ocorre para os patógenos multirresistentes associados a serviços em saúde. Os medicamentos de escolha para o tratamento são aqueles que inibem a produção de toxina: clindamicina, linezolida ou vancomicina, que podem ser utilizados em monoterapia, associados entre si (linezolida e clindamicina ou vancomicina e clindamicina) ou à rifampicina no caso de cepas resistentes ou de dificuldade de penetração em tecido necrótico.^(86,87)

O tratamento de pneumococo resistente à penicilina é realizado com cefalosporinas, podendo ser utilizadas ceftriaxona, cefotaxima e cefepima.⁽⁶³⁾ Recentemente, um estudo com uma nova cefalosporina, a ceftarolina, demonstrou sua superioridade ao uso de ceftriaxona para o tratamento de pneumonia por pneumococo.⁽⁸⁸⁾ Em quadros de infecção não grave, em que a monoterapia oral é uma escolha, o uso de cefuroxima e ampicilina/sulbactam têm sido opções seguras em locais com baixa resistência a β -lactâmicos, bem como fluoroquinolonas, já que a resistência é rara em pneumococos.⁽⁸⁹⁾ Nos casos de CA-MRSA, o objetivo é suprimir a produção de toxina, e o tratamento de escolha é clindamicina, sulfametoxazol/trimetoprim ou linezolida. Deve ser considerado o potencial de indução de resistência pela clindamicina em infecções de alto inóculo via efluxo ou por alterações ribossômicas.⁽⁹⁰⁾ Um ensaio de difusão em disco de antibióticos (D-test) identificou resistência indutível à clindamicina em isolados de *S. aureus* resistentes à eritromicina e susceptíveis à clindamicina.⁽⁹¹⁾ Para MRSA, a linezolida tem-se mostrado superior ao tratamento com vancomicina em infecções graves, principalmente em pacientes em UTI. Enterobactérias produtoras de betalactamase de espectro expandido podem ser tratadas em regime ambulatorial com ertapenem, devido a sua posologia de dose única diária, via intramuscular ou endovenosa, possibilitando sua aplicação em regime de hospital-dia. Espécies de *Pseudomonas* sp. resistentes têm sido tratadas com fluoroquinolonas, piperacilina/tazobactam, meropenem ou polimixina B, em monoterapia ou terapia combinada (Quadro 6).^(92,93)

DURAÇÃO DA ANTIBIOTICOTERAPIA PARA PACIENTES AMBULATORIAIS E INTERNADOS COM PAC

A duração ideal da antibioticoterapia no tratamento da PAC não está ainda definitivamente estabelecida. A antibioticoterapia de curta duração parece ser a mais apropriada, uma vez que proporcione menor exposição do paciente à ação de antibióticos, reduza a ocorrência de efeitos adversos, diminua o desenvolvimento de resistência por parte dos microrganismos, melhore a adesão dos pacientes e possa minimizar o tempo de internação e os custos financeiros.⁽⁹⁴⁾ Adicionalmente, tratamentos muito longos favorecem o desenvolvimento de resistência bacteriana e a ocorrência de efeitos adversos potencialmente graves, como infecções por *Clostridium difficile*.⁽⁹⁵⁾ No entanto, o tratamento curto deve ser tão eficaz quanto os tratamentos mais longos no que diz respeito às taxas de mortalidade, complicações e recorrência da doença.

As recomendações sobre o tempo ideal de antibioticoterapia têm se modificado ao longo do tempo, havendo discrepâncias entre diretrizes a esse respeito (Tabela 1).

Quadro 6. Posologia e vias de administração de antibióticos utilizáveis no tratamento da pneumonia adquirida na comunidade.

Fármaco	Via	Dose	Intervalo, h
Amoxicilina/ácido clavulânico	Oral	875/125 mg	8
Amoxicilina/ácido clavulânico	Oral	2.000/135 mg	12
Amoxicilina/ácido clavulânico	Intravenosa	1.000-2.000/200 mg	8-12
Ampicilina/sulbactam	Intravenosa	1,5/3,0 g	6-8
Azitromicina	Oral-intravenosa	500 mg	24
Cefepima	Intravenosa	2 g	12
Cefotaxima	Intravenosa	1-2 g	8
Ceftarolina	Intravenosa	600 mg	12
Ceftriaxona	Intravenosa	1 g	12
Ciprofloxacino	Oral	500-750 mg	12
Ciprofloxacino	Intravenosa	400 mg	8-12
Claritromicina	Oral	500 mg	12
Claritromicina liberação prolongada	Oral	1.000 mg	24
Claritromicina	Intravenosa	500 mg	12
Clindamicina	Oral	600 mg	12
Clindamicina	Intravenosa	600 mg	8
Ertapenem	Intravenosa	1 g	24
Imipenem	Intravenosa	1 g	8
Levofloxacino	Oral	500-750 mg	24
Levofloxacino	Intravenosa	750 mg	24
Linezolida	Oral-intravenosa	600 mg	12
Meropenem	Intravenosa	1 g	8
Moxifloxacino	Oral	400 mg	24
Piperacilina-tazobactam	Intravenosa	4 g/0,5 g	6-8
Vancomicina	Intravenosa	500 mg/1.000 mg	6/12

Observação: Em caso de infecção causada por um microrganismo com concentração inibitória mínima > 0,5 mg/l, é conveniente administrar o antimicrobiano a cada 8 h para evitar a seleção de cepas resistentes.

A duração do tratamento, suficiente para garantir sucesso no tratamento da PAC (considerando como principal desfecho a mortalidade, mas também efeitos adversos e falência do tratamento), pode ser diferente conforme a gravidade da PAC, segundo os escores de gravidade atualmente disponíveis. Tratamentos de 5 a 7 dias parecem ser suficientes na maior parte das vezes, especialmente em infecções não graves.

Segundo uma meta-análise que avaliou a eficácia dos esquemas de curta duração (inferiores a 7 dias) em pacientes adultos com PAC de leve a moderada gravidade, envolvendo 2.796 pacientes em 15 estudos selecionados, não houve menor desempenho dos tratamentos mais curtos em relação aos esquemas tradicionais.⁽⁹⁵⁾ Outra meta-análise investigou a eficácia e a segurança de tratamentos curtos (iguais ou inferiores a 7 dias) vs. tratamentos longos (com 2 ou mais dias de diferença) para PAC, com o mesmo antibiótico e posologia.⁽⁹⁴⁾ Foram incluídos cinco estudos randomizados e controlados em adultos envolvendo pacientes de gravidade leve a moderada. Não foram encontradas diferenças entre tratamentos de curta (3 a 7 dias) e de longa duração (7 a 10 dias) em relação ao sucesso clínico (N = 1.095 pacientes; OR = 0,89; IC95%: 0,74-1,07), à melhora microbiológica, às taxas de recaída e de mortalidade e aos efeitos adversos.⁽⁹⁴⁾

O documento do Instituto Nacional de Saúde Britânico, publicado em 2014, recomenda que o tempo de tratamento seja definido pela gravidade da pneumonia, e não pelos agentes etiológicos *per se* ou pelo antibiótico escolhido.⁽⁶⁰⁾ Dessa forma, para PAC de baixa gravidade, a monoterapia por 5 dias parece ser o suficiente; o seu prolongamento deve ser considerado no caso de os sintomas não melhorarem após 3 dias de tratamento. Já para a PAC de moderada a alta gravidade, o documento recomenda que um tratamento de 7 a 10 dias deva ser suficiente, segundo consenso das opiniões do grupo de trabalho, uma vez que a evidência disponível advém da análise de um subgrupo de pacientes de apenas um estudo.⁽⁹⁶⁾

Estratégias e procedimentos visando abreviar o tempo de antibioticoterapia têm sido testados comparando-se tratamentos mais curtos e longos em relação à eficácia. Murray et al.⁽⁹⁷⁾ avaliaram o impacto de uma intervenção multidisciplinar com o objetivo de reduzir o tempo de antibioticoterapia: a partir da classificação da gravidade estabelecida pelo CURB-65, uma data para seu término era definida. Por ocasião daquela data, o clínico era avisado pela farmácia clínica a esse respeito, após o que o médico assistente decidia pela continuação ou não do tratamento, de acordo com os dados clínicos evolutivos. Essa intervenção resultou em

Tabela 1. Recomendações de diretrizes quanto à duração da antibioticoterapia para pneumonia adquirida na comunidade.^a

Autores(referência)	Duração recomendada	Nível de evidência
Mandel et al. ⁽⁹⁹⁾	- Pelo menos 5 dias (nível 1), sem febre por 48-72 h e sem sinais de instabilidade clínica antes da alta (nível 2) - Duração mais prolongada: terapia inicial não ativa contra o patógeno identificado ou se há complicações extrapulmonares, como meningite ou endocardite (nível 3)	Nível 1: alta (ECR) Nível 2: moderada (estudos controlados sem randomização, de coorte, série de pacientes, caso-controle) Nível 3: baixa (estudos de caso e opinião de experts)
Lim et al. ⁽⁵⁹⁾	- PAC ambulatorial ou internados não graves e PAC não complicada: 7 dias de antibioticoterapia - PAC grave sem agente definido: 7-10 dias - 14-21 dias se houver suspeita ou confirmação de <i>Staphylococcus aureus</i> ou bacilos entéricos gram-negativos (C)	C: combinação formal de opiniões de experts
Corrêa et al. ⁽⁵⁾	- PAC leve a moderada: até 7 dias - Recomendação válida para as classes de antibióticos então recomendadas	A: ensaios randômicos e controlados e/ou rica base de dados
Torres et al. ⁽¹⁰⁰⁾	- A duração não deve exceder 8 dias no paciente responsivo ao tratamento (C2)	C2: evidência insuficiente, de um estudo randomizado controlado, ou mais de um estudo randomizado controlado, porém sem revisão sistemática ou meta-análise
Eccles et al. ⁽⁶⁰⁾	- PAC de baixa gravidade: 5 dias de antibioticoterapia - Considerar extensão se não houver melhora clínica em 3 dias - Pacientes e cuidadores: se não houver melhora dos sintomas (ou houver piora) em 3 dias, procurar novamente auxílio médico - PAC de moderada a alta gravidade: 7-10 dias de tratamento	- Evidência de baixa e moderada qualidade; trabalhos heterogêneos, mas com consistência em demonstrar equivalência em termos de eficácia entre tratamentos curtos e longos - Evidência de baixa qualidade; recomendação baseada em consenso dos membros do grupo de trabalho

ECR: ensaios clínicos randomizados; e PAC: pneumonia adquirida na comunidade.

redução de 18% no tempo de tratamento e de 39% nos efeitos adversos relacionados à antibioticoterapia. Não houve redução na mortalidade nem no tempo de internação.⁽⁹⁷⁾ Outros autores avaliaram a utilização de um fluxo sistematizado envolvendo três passos visando a transição de antibioticoterapia por via endovenosa para por via oral e, com isso, reduzir o tempo de internação. Os autores demonstraram que usar critérios mais objetivos para considerar a administração de antibióticos por via oral e a alta hospitalar resulta em redução do tempo de internação e do emprego de antibióticos por via endovenosa, sem quaisquer consequências adversas.⁽⁹⁸⁾ Ainda, biomarcadores (principalmente proteína C reativa e procalcitonina) têm sido amplamente estudados para auxiliar na monitorização clínica do paciente com PAC, como método auxiliar na decisão de modificar ou interromper o tratamento.

Recomenda-se que para a PAC de baixa gravidade e com tratamento ambulatorial, esse seja feito com monoterapia e por 5 dias. A PAC de moderada a alta gravidade deve ser tratada com os esquemas antibióticos acima discutidos, por períodos de 7 a 10 dias. O tratamento pode ser estendido até 14 dias a critério do médico assistente.

RECOMENDAÇÕES PARA USO DE CORTICOIDE COMO TRATAMENTO ADJUVANTE NA PAC

Durante um quadro infeccioso, o adequado balanço entre a ativação da resposta imune e o controle da inflamação é fundamental para o combate da infecção sem lesão tecidual adjacente. A ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal é responsável pela produção do cortisol, um corticosteroide endógeno, que, durante quadros pneumônicos, induz a expressão de proteínas anti-inflamatórias e a inibição de moléculas pró-inflamatórias.⁽¹⁰¹⁾

Nos últimos anos, ensaios clínicos randomizados e meta-análises foram publicados avaliando o papel dos corticosteroides na PAC, mas algumas lacunas ainda não foram totalmente resolvidas. Evidências de moderada a alta qualidade sugerem que os corticoides, quando associados a antibióticos e terapia usual, melhoram a evolução de pacientes com PAC tratados. Os benefícios incluem redução no tempo de internação, tempo para estabilização clínica, assim como redução na taxa de ventilação mecânica e de progressão para SARA aguda.⁽¹⁰²⁻¹⁰⁶⁾

A maior parte desses estudos avaliou o papel dos corticoides na PAC grave com necessidade de

hospitalização. Em relação à mortalidade, o papel dos corticoides na prevenção de óbitos relacionados à PAC não foi ainda bem definido,⁽¹⁰³⁾ apesar de os dados envolvendo apenas indivíduos com apresentação grave sugerirem benefícios dessa terapia nesse subgrupo.^(102,104,107) Outro aspecto importante a ser considerado é a falta de padronização do esquema terapêutico utilizado nos ensaios clínicos. A Tabela 2 mostra os principais esquemas de tratamento com corticoides utilizados para o tratamento da PAC.⁽¹⁰⁷⁻¹¹³⁾

Em 2015, dois ensaios clínicos randomizados importantes foram publicados. Blum et al.⁽¹⁰⁸⁾ avaliaram o uso de prednisona na dose de 50 mg/dia por 7 dias em 785 pacientes. O grupo tratado com corticoide apresentou menor tempo para atingir estabilidade clínica que o grupo controle (3,0 dias vs. 4,4 dias; $p < 0,0001$). A estabilidade clínica foi considerada como o retorno a níveis normais de parâmetros como temperatura, FC, FR, SpO_2 , estado mental, pressão arterial sistólica e capacidade de ingestão alimentar por via oral.⁽¹⁰⁸⁾ Torres et al.⁽¹⁰⁹⁾ testaram o efeito do uso de metilprednisolona 0,5 mg/kg a cada 12 h por 5 dias em indivíduos com PAC grave, conforme critérios da ATS ou escore alto na escala de risco PSI, e com resposta inflamatória elevada, caracterizada por uma proteína C reativa sérica > 150 mg/l. Os pacientes que receberam corticoide apresentaram um risco de falência terapêutica inferior ao grupo controle (OR = 0,34; IC95%: 0,14-0,87; $p = 0,02$). O estudo também evidenciou uma melhor evolução radiológica no grupo que recebeu metilprednisolona. Um ponto positivo e diferencial do estudo em relação aos demais foi que houve uma melhor homogeneização dos pacientes, incluindo um fenótipo de indivíduos com maior expressão inflamatória (proteína C reativa elevada).⁽¹⁰⁹⁾

Em relação aos desfechos de segurança, o emprego de corticoides resultou em boa tolerância sem aumentar a incidência de efeitos adversos, excetuando-se hiperglicemia, que foi mais frequentemente relatada no grupo que recebeu corticoterapia. Contudo, outras intercorrências usualmente atribuídas ao uso de corticoides foram semelhantes em relação às do grupo controle, como taxa de sangramento gastrointestinal, complicações neuropsiquiátricas ou readmissões hospitalares.⁽¹⁰²⁻¹⁰⁴⁾

Em conclusão, o uso de corticoides na PAC grave mostrou-se tanto seguro como benéfico em diversos desfechos clínicos importantes. Entretanto, são necessários novos estudos que confirmem o impacto dessa terapia sobre a mortalidade relacionada à PAC, apesar de as meta-análises sugerirem a redução dessa taxa, sobretudo no subgrupo com apresentação mais grave.

Por outro lado, deve-se ressaltar a importância de se evitar o uso indiscriminado dessa terapia, priorizando sua utilização em indivíduos com maior propensão de benefícios clínicos tais como aqueles com maior grau de inflamação sistêmica. Nesse contexto, a proteína C reativa pode ser considerada um biomarcador útil,

identificando pacientes com maior risco de complicações relacionadas à PAC e que, conseqüentemente, podem se beneficiar da corticoterapia adjuvante. Essas indicações não devem ser extrapoladas para pacientes com PAC de menor gravidade e em tratamento ambulatorial.

RECOMENDAÇÕES ATUAIS PARA A VACINAÇÃO EM ADULTOS: ANTI-INFLUENZA E ANTIPNEUMOCÓCICA

Vacina anti-Influenza

Influenza é uma infecção viral com manifestações sistêmicas, causada por vírus da família *Orthomyxoviridae*, classificados em tipos antigênicos A, B e C. A influenza tipo A está associada a pandemias e à doença de maior gravidade; a do tipo B está associada a epidemias regionais; e a do tipo C associa-se a surtos pequenos e isolados, com pouca relevância clínica em humanos.

A gripe, causada pelo vírus influenza dos tipos A e B, associa-se a um aumento da morbidade e mortalidade em pacientes portadores de doenças crônicas.^(114,115) Existe uma forte relação entre as infecções por influenza e pneumonias bacterianas secundárias à infecção viral.⁽¹¹⁶⁾ A vacinação reduz a intensidade dos sintomas, a necessidade de hospitalização e a mortalidade.^(117,118)

O vírus influenza tem altas taxas de mutação, e as epidemias anuais (sazonais) decorrem de novos subtipos surgidos devido a pequenas alterações antigênicas que ocorrem durante a replicação viral. A ocorrência dessas mutações da estrutura viral contribuem para o aumento da incidência sazonal da doença e justificam a necessidade de vacinação anual, uma vez que a proteção decorrente da vacina é temporária.⁽¹¹⁵⁾ A composição da vacina é estabelecida pela Organização Mundial de Saúde, levando-se em conta informações recebidas de laboratórios de referência sobre a prevalência das cepas circulantes. Habitualmente, a Organização Mundial de Saúde faz recomendações anuais sobre a composição da vacina no segundo semestre para a elaboração da vacina do ano seguinte a fim de cobrir as prováveis cepas de influenza no ano subsequente.⁽¹¹⁹⁾

No Brasil, as vacinas disponíveis são constituídas de vírus inativados e fragmentados (portanto, sem risco de infectar o paciente), obtidos a partir de culturas em ovos embrionados de galinhas. As vacinas inativadas diminuem a magnitude dos sintomas respiratórios quando a cepa viral circulante é similar às cepas vacinais, levando à redução da incidência da doença em mais de 60%.⁽¹²⁰⁾ Há dois tipos aprovados para uso no país pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária:

- Vacina anti-influenza trivalente (A/H1N1, A/H3N2 e influenza B): disponível no Sistema Único de Saúde, nas unidades básicas de saúde durante as campanhas de vacinação (e posteriormente até terminar a sua disponibilidade) conforme as indicações
- Vacina anti-influenza tetravalente — ou quadri-valente — (A/H1N1, A/H3N2 e duas cepas de

Tabela 2. Principais esquemas de tratamento com corticoides utilizados para o tratamento da pneumonia adquirida na comunidade.

Estudo(referência)	País	Esquema terapêutico
Torres et al. ⁽¹⁰⁹⁾	Espanha	Metilprednisolona 0,5 mg/kg de 12/12 h por 5 dias
Fernandez-Serrano et al. ⁽¹⁰⁷⁾	Espanha	Metilprednisolona 20 mg de 6/6 h por 3 dias, 20 mg de 12/12 h por 3 dias, 20 mg/dia por 3 dias
Blum et al. ⁽¹⁰⁸⁾	Suiça	Prednisona 50 mg/dia por 7 dias
Snijders et al. ⁽¹¹⁰⁾	Holanda	Prednisolona 40 mg/dia por 7 dias
Confalonieri et al. ⁽¹¹¹⁾	Itália	Hidrocortisona 200 mg/dia por 7 dias
Sabry et al. ⁽¹¹²⁾	Egito	Hidrocortisona 300 mg/dia por 7 dias
Li et al. ⁽¹¹³⁾	China	Metilprednisolona 80 mg/dia por 7 dias

influenza B): disponível em clínicas privadas, com as mesmas indicações

Embora a vacina possa ser empregada a partir dos 6 meses de idade, a aplicação da vacina tem sido priorizada para grupos de risco pelo calendário do Ministério da Saúde do Brasil.^(5,121-123)

Indicações prioritárias (não exclusivas)

- Adultos com idade igual ou superior a 60 anos
- Paciente com enfermidades crônicas pulmonares, cardiovasculares (exceto hipertensão arterial sistêmica), renais, hepáticas, hematológicas e metabólicas
- Adultos em estado de imunossupressão
- Indivíduos com distúrbios neuromusculares, comprometimento funcional pulmonar e dificuldade para remover secreções
- Gestantes e mulheres que planejam engravidar e mulheres que estejam em estado de amamentação
- Residentes em lares de idosos
- Potenciais transmissores dos vírus para indivíduos de maior risco
- Profissionais de saúde
- Cuidadores domiciliares de crianças (idade inferior a 5 anos) e de indivíduos adultos (idade superior a 50 anos)
- População indígena e população privada de liberdade

Indivíduos que não devem ser vacinados

- Pessoas com alergia grave (anafilaxia) a ovo de galinha, a algum componente da vacina ou à dose anterior
- Menores de 6 meses de idade
- História prévia de síndrome de Guillain-Barré, sobretudo se essa ocorreu após vacinação para influenza

Observações

- Pessoas com história de alergia grave a ovo de galinha, com sinais de anafilaxia, devem receber vacina em ambiente com condições de atendimento de reações anafiláticas e permanecer em observação por pelo menos 30 minutos
- Em caso de febre, deve-se adiar a vacinação até que ocorra remissão do sinal
- No caso de história de síndrome de Guillain-Barré até seis semanas após a dose anterior da vacina, recomenda-se avaliação médica criteriosa sobre

o risco-benefício antes de se administrar uma nova dose

- Excetuando-se os casos aqui citados, não são necessários cuidados especiais antes da vacinação
- Compressas frias aliviam a reação no local da aplicação, e, em casos mais intensos, pode-se usar medicação para dor sob recomendação médica
- Qualquer sintoma grave e/ou inesperado após a vacinação deve ser notificado ao serviço que a realizou
- Sintomas de eventos adversos persistentes, que se prolongam por mais que 72 h (dependendo do sintoma), devem ser investigados para a verificação de outras causas

Vacina antipneumocócica

Atualmente, dispõe-se de dois tipos de vacinas: uma vacina polissacarídica 23-valente (VPP23), não conjugada a carreador proteico, que possui antígenos da parede de 23 sorotipos pneumocócicos. A segunda utiliza um carreador proteico para os antígenos polissacarídeos, sendo denominada vacina antipneumocócica conjugada (PCV). Essa formulação aumenta o efeito imunogênico e, por estimular a memória imunológica via células T, confere proteção mais duradoura. Duas novas formulações conjugadas com antígenos de 10 (PCV10) e 13 (PCV13) sorotipos estão disponíveis no Brasil. A PCV10 está aprovada para a prevenção de doença pneumocócica invasiva em crianças de até 2 anos, enquanto a PCV13 está aprovada para crianças desde seis semanas de vida até adultos. Os sorotipos associam-se à gravidade da doença e, por isto, o impacto clínico da vacinação depende da cobertura dos mesmos.⁽¹²⁴⁾

A PCV13 deve ser administrada como uma dose única em adultos com 50 anos de idade ou mais, incluindo aqueles vacinados anteriormente com a vacina pneumocócica polissacarídica. A necessidade de revacinação com uma dose subsequente de PCV13 não foi estabelecida.

Um esquema sequencial de PCV13 e VPP23 está recomendado rotineiramente pela Sociedade Brasileira de Imunizações para indivíduos com 60 anos ou mais.⁽¹²⁵⁾ Para indivíduos com algumas comorbidades, um esquema sequencial de PCV13 e VPP23 está recomendado. Deve-se iniciar com uma dose da PCV13, seguida de uma dose de VPP23 6-12 meses após, e uma segunda dose de VPP23 5 anos após a primeira. No

caso de pessoas que já receberam uma dose de VPP23, recomenda-se o intervalo de 1 ano para a aplicação de PCV13. A segunda dose de VPP23 deve ser feita 5 anos após a primeira, mantendo-se um intervalo de 6-12 meses da PCV13. Para os que já receberam duas doses de VPP23, recomenda-se uma dose de PCV13 com um intervalo mínimo de 1 ano após a última dose de VPP23. Se a segunda dose de VPP23 foi aplicada antes dos 65 anos, está recomendada uma terceira dose depois dessa idade, com intervalo mínimo de 5 anos da última dose. Segundo este calendário, a vacinação entre 50-59 anos com PCV13 pode ser feita a critério do médico assistente. As vacinas polissacarídicas resultam na redução da ocorrência de doença pneumocócica invasiva na população adulta e têm menor efetividade na prevenção de PAC em pacientes com redução da imunidade. A vacina conjugada resulta na redução de 45,6% de casos de PAC pelos sorotipos vacinais, de 45% de casos de pneumonias bacterianas e de 75% de doença pneumocócica invasiva.⁽¹²⁶⁾ A vacina está indicada para casos de risco aumentado de PAC.^(82,115,126-129)

Indicações da vacina

- Adultos com idade igual ou superior a 60 anos
- Indivíduos com idade entre 2 e 59 anos, com doença crônica cardíaca, pulmonar, doença falciforme, diabetes, alcoolismo, cirrose hepática, fístulas cérebro-espinais ou implantes cocleares
- Indivíduos com idade entre 2 e 59 anos, com doença ou condição imunossupressora, como doença de Hodgkin, linfoma ou leucemia, insuficiência renal, mieloma múltiplo, síndrome nefrótica, infecção por HIV ou AIDS, doença esplênica ou asplenia, e transplantados de órgãos
- Indivíduos com idade entre 2 e 59 anos que utilizem drogas imunossupressoras, como tratamento com corticoides por longo prazo, drogas utilizadas no tratamento de câncer ou que tenham passado por radioterapia
- Adultos entre 19 e 59 anos, tabagistas ou portadores de asma
- Residentes em casas de saúde e asilos de longa permanência

REFERÊNCIAS

1. Welte T, Torres A, Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. *Thorax*. 2012;67(1):71-9. <https://doi.org/10.1136/thx.2009.129502>
2. Rozenbaum MH, Pechlivanoglou P, van der Werf TS, Lo-Ten-Foe JR, Postma MJ, Hak E. The role of *Streptococcus pneumoniae* in community-acquired pneumonia among adults in Europe: a meta-analysis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2013;32(3):305-16. <https://doi.org/10.1007/s10096-012-1778-4>
3. Corrêa RA, José BPS, Malta DC, Passos VMA, França EB, Teixeira RA, et al. Burden of disease by lower respiratory tract infections in Brazil, 1990 to 2015: estimates of the Global Burden of Disease 2015 study. *Rev Bras Epidemiol*. 2017; 20(Suppl 01(Suppl 01):171-181.
4. Batista Filho M, Cruz RS. Child health around the world and in Brazil [Article in Portuguese]. *Rev Bras Saude Mater Infant*. 2015;15(4):451-4. <https://doi.org/10.1590/S1519-38292015000400010>
5. Corrêa Rde A, Lundgren FL, Pereira-Silva JL, Frare e Silva RL, Cardoso AP, Lemos AC, et al. Brazilian guidelines for community-acquired pneumonia in immunocompetent adults - 2009. *J Bras Pneumol*. 2009;35(6):574-601.
6. British Thoracic Society Bronchoscopy Guidelines Committee, a Subcommittee of Standards of Care Committee of British Thoracic Society. British Thoracic Society guidelines on diagnostic flexible bronchoscopy. *Thorax*. 2001;56 Suppl 1:i1-21. https://doi.org/10.1136/thx.56.suppl_1.i1
7. Bantar C, Curcio D, Jasovich A, Bagnulo H, Arango Á, Bavestrello L, et al. Updated acute community-acquired pneumonia in adults: Guidelines for initial antimicrobial therapy based on local evidence from the South American Working Group (ConsenSur III)[Article in Spanish]. *Rev Chil Infectol*. 2010;27 Suppl 1:S9-S38.
8. Moberg AB, Taléus U, Garvin P, Fransson SG, Falk M. Community-acquired pneumonia in primary care: clinical assessment and the usability of chest radiography. *Scand J Prim Health Care*. 2016;34(1):21-7. <https://doi.org/10.3109/02813432.2015.1132889>
9. Lim W, Smith D, Wise M, Welham S. British Thoracic Society community acquired pneumonia guideline and the NICE pneumonia guideline: how they fit together. *Thorax*. 2015;70(7):698-700. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2015-206881>
10. Liu X, Lian R, Tao Y, Gu C, Zhang G. Lung ultrasonography: an effective way to diagnose community-acquired pneumonia. *Emerg Med J*. 2015;32(6):433-8. <https://doi.org/10.1136/emmermed-2013-203039>
11. Llamas-Álvarez AM, Tenza-Lozano EM, Latour-Pérez J. Accuracy of Lung Ultrasonography in the Diagnosis of Pneumonia in Adults. *Chest*. 2017;151(2):374-382. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.10.039>
12. Bourcier JE, Paquet J, Seinger M, Gallard E, Redonnet JP, Cheddadi F, et al. Performance comparison of lung ultrasound and chest x-ray for the diagnosis of pneumonia in the ED. *Am J Emerg Med*. 2017;32(2):115-8. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2013.10.003>
13. Alzahrani SA, Al-Salamah MA, Al-Madani WH, Elbarbary MA. Systematic review and meta-analysis for the use of ultrasound versus radiology in diagnosing of pneumonia. *Crit Ultrasound J*. 2017;9(1):6. <https://doi.org/10.1186/s13089-017-0059-y>
14. Long L, Zhao HT, Zhang ZY, Wang GY, Zhao HL. Lung ultrasound for the diagnosis of pneumonia in adults: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(3):e5713. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000005713>
15. Nazerian P, Volpicelli G, Vanni S, Gigli C, Betti L, Bartolucci M, et al. Accuracy of lung ultrasound for the diagnosis of consolidations when compared to chest computed tomography. *Am J Emerg Med*. 2017;33(5):620-5. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2015.01.035>
16. Ticinesi A, Lauretani F, Nouvenne A, Mori G, Chiussi G, Maggio M, et al. Lung ultrasound and chest x-ray for detecting pneumonia in an acute geriatric ward. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(27):e4153. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000004153>
17. Romano L, Pinto A, Merola S, Gagliardi N, Tortora G, Scaglione M. Intensive-care unit lung infections: The role of imaging with special emphasis on multi-detector row computed tomography. *Eur J Radiol*. 2008;65(3):333-9. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2007.09.018>
18. Banker PD, Jain VR, Haramati LB. Impact of chest CT on the clinical management of immunocompetent emergency department patients with chest radiographic findings of pneumonia. *Emerg Radiol*. 2007;14(6):383-8. <https://doi.org/10.1007/s10140-007-0659-0>
19. Claessens YE, Debray MP, Tubach F, Brun AL, Rammaert B, Hausfater P, et al. Early Chest Computed Tomography Scan to Assist Diagnosis and Guide Treatment Decision for Suspected Community-acquired Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192(8):974-82. <https://doi.org/10.1164/rccm.201501-00170C>
20. Upchurch CP, Grijalva CG, Wunderink RG, Williams DJ, Waterer GW, Anderson EJ, et al. Community-Acquired Pneumonia Visualized on CT Scans but Not Chest Radiographs: Pathogens, Severity, and Clinical Outcomes. *Chest*. 2018;153(3):601-610. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.07.035>
21. Niederman MS. Imaging for the Management of Community-Acquired Pneumonia: What to Do if the Chest Radiograph is Clear. *Chest*. 2018;153(3):583-585. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.09.045>
22. Prina E, Ranzani OT, Torres A. Community-acquired pneumonia. *Lancet*. 2017;386(9998):1097-108. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00733-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00733-4)
23. Tanaka N, Emoto T, Suda H, Matsumoto T, Matsunaga N. Community-acquired pneumonia: a correlative study between chest radiographic and HRCT findings. *Jpn J Radiol*. 2015;33(6):317-28. <https://doi.org/10.1007/s11604-015-0420-7>
24. Cao B, Huang Y, She DY, Cheng QJ, Fan H, Tian XL, et al. Diagnosis

- and treatment of community-acquired pneumonia in adults: 2016 clinical practice guidelines by the Chinese Thoracic Society, Chinese Medical Association. *Clin Respir J*. 2018;12(4):1320-1360. <https://doi.org/10.1111/crj.12674>
25. Postma DF, van Werkhoven CH, Oosterheert JJ. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization: rational decision making and interpretation of guidelines. *Curr Opin Pulm Med*. 2017;23(3):204-210. <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000371>
 26. Singhal N, Kumar M, Kanaujia PK, Virdi JS. MALDI-TOF mass spectrometry: an emerging technology for microbial identification and diagnosis. *Front Microbiol*. 2015;6:791. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.00791>
 27. Brasil. Ministério da Saúde. Biblioteca Virtual da Saúde [homepage on the Internet]. Brasília: o Ministério; c2018 [cited 2018 Jan 29] Agência Nacional de Vigilância Sanitária; Gerência Geral de Serviços de Saúde; Gerência de Controle de Riscos à Saúde. Manual de Procedimentos Básicos em Microbiologia Clínica para o Controle de Infecção Hospitalar. Módulo I [Adobe Acrobat document, 51p.]. Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_procedimentos_microbiologiaclinica_controle_infecçohospitalar.pdf
 28. Fukuyama H, Yamashiro S, Kinjo K, Tamaki H, Kishaba T. Validation of sputum Gram stain for treatment of community-acquired pneumonia and healthcare-associated pneumonia: a prospective observational study. *BMC Infect Dis*. 2014;14:534. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-14-534>
 29. Arnold FW, Summersgill JT, Ramirez JA. Role of Atypical Pathogens in the Etiology of Community-Acquired Pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med*. 2016;37(6):819-828. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1592121>
 30. Gaydos CA. What is the role of newer molecular tests in the management of CAP? *Infect Dis Clin North Am*. 2013;27(1):49-69. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2012.11.012>
 31. Ruuskanen O, Lahti E, Jennings LC, Murdoch DR. Viral pneumonia. *Lancet*. 2011;377(9773):1264-75. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61459-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61459-6)
 32. Musher DM, Roig IL, Cazares G, Stager CE, Logan N, Safar H. Can an etiologic agent be identified in adults who are hospitalized for community-acquired pneumonia: results of a one-year study. *J Infect*. 2017;67(1):11-8. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2013.03.003>
 33. Jartti T, Jartti L, Peltola V, Waris M, Ruuskanen O. Identification of respiratory viruses in asymptomatic subjects: asymptomatic respiratory viral infections. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27(12):1103-7. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e31817e695d>
 34. Johansson N, Kalin M, Hedlund J. Clinical impact of combined viral and bacterial infection in patients with community-acquired pneumonia. *Scand J Infect Dis*. 2011;43(8):609-15. <https://doi.org/10.3109/00365548.2011.570785>
 35. Cawcutt K, Kalil AC. Pneumonia with bacterial and viral coinfection. *Curr Opin Crit Care*. 2017;23(5):385-390. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000435>
 36. Marrie TJ, File Jr. TM. Epidemiology, pathogenesis, and microbiology of community-acquired pneumonia in adults. In: UpToDate. Bond S, editor. Waltham MA; 2017 [cited 2017 Dec 1]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-pathogenesis-and-microbiology-of-community-acquired-pneumonia-in-adults>
 37. Musher DM, Thorner AR. Community-Acquired Pneumonia. *N Engl J Med*. 2014;371(17):1619-28. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1312885>
 38. Restrepo MI, Mortensen EM, Rello J, Brody J, Anzueto A. Late admission to the ICU in patients with community-acquired pneumonia is associated with higher mortality. *Chest*. 2010;137(3):552-7. <https://doi.org/10.1378/chest.09-1547>
 39. Marti C, Garin N, Groscurun O, Poncet A, Combescure C, Carballo S, et al. Prediction of severe community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2012;16(4):R141. <https://doi.org/10.1186/cc11447>
 40. Loke YK, Kwok CS, Niruban A, Myint PK. Value of severity scales in predicting mortality from community-acquired pneumonia: systematic review and meta-analysis. *Thorax*. 2010;65(10):884-90. <https://doi.org/10.1136/thx.2009.134072>
 41. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med*. 1997;336(4):243-50. <https://doi.org/10.1056/NEJM199701233360402>
 42. Lim WS, Lewis S, Macfarlane JT. Severity prediction rules in community acquired pneumonia: a validation study. *Thorax*. 2000;55(3):219-23. <https://doi.org/10.1136/thorax.55.3.219>
 43. Capelastegui A, España PP, Quintana JM, Areitio I, Gorordo I, Egorro M, et al. Validation of a predictive rule for the management of community-acquired pneumonia. *Eur Respir J*. 2006;27(1):151-7. <https://doi.org/10.1183/09031936.06.00062505>
 44. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis*. 2007;44 Suppl 2:S27-72. <https://doi.org/10.1086/511159>
 45. Charles PG, Wolfe R, Whitby M, Fine MJ, Fuller AJ, Stirling R, et al. SMART-COP: a tool for predicting the need for intensive respiratory or vasopressor support in community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2008;47(3):375-84. <https://doi.org/10.1086/589754>
 46. España PP, Capelastegui A, Quintana JM, Bilbao A, Diez R, Pascual S, et al. Validation and comparison of SCAP as a predictive score for identifying low-risk patients in community-acquired pneumonia. *J Infect*. 2010;60(2):106-13. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2009.11.013>
 47. Majumdar SR, Eurich DT, Gamble JM, Senthilselvan A, Marrie TJ. Oxygen saturations less than 92% are associated with major adverse events in outpatients with pneumonia: a population-based cohort study. *Clin Infect Dis*. 2011;52(3):325-31. <https://doi.org/10.1093/cid/ciq076>
 48. Hodkinson HM. Evaluation of a mental test score for assessment of mental impairment in the elderly. *Age Ageing*. 1972;1(4):233-8. <https://doi.org/10.1093/ageing/1.4.233>
 49. Salih W, Schembri S, Chalmers JD. Simplification of the IDSA/ATS criteria for severe CAP using meta-analysis and observational data. *Eur Respir J*. 2014;43(3):842-51. <https://doi.org/10.1183/09031936.00089513>
 50. Christ-Crain M, Müller B. Biomarkers in respiratory tract infections: diagnostic guides to antibiotic prescription, prognostic markers and mediators. *Eur Respir J*. 2007;30(3):556-73. <https://doi.org/10.1183/09031936.00166106>
 51. Upadhyay S, Niederman MS. Biomarkers: what is their benefit in the identification of infection, severity assessment, and management of community-acquired pneumonia? *Infect Dis Clin North Am*. 2013;27(1):19-31. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2012.11.003>
 52. Müller B, Harbarth S, Stolz D, Bingisser R, Mueller C, Leuppi J, et al. Diagnostic and prognostic accuracy of clinical and laboratory parameters in community-acquired pneumonia. *BMC Infect Dis*. 2007;7:10. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-7-10>
 53. Kim MW, Lim JY, Oh SH. Mortality prediction using serum biomarkers and various clinical risk scales in community-acquired pneumonia. *Scand J Clin Lab Invest*. 2017;77(7):486-492. <https://doi.org/10.1080/00365513.2017.1344298>
 54. Andersen SB, Baunbæk Egelund G, Jensen AV, Petersen PT, Rohde G, Ravn P. Failure of CRP decline within three days of hospitalization is associated with poor prognosis of Community-acquired Pneumonia. *Infect Dis (Lond)*. 2017;49(4):251-260. <https://doi.org/10.1080/23744235.2016.1253860>
 55. Coelho LM, Salluh JIF, Soares M, Bozza FA, Verdeal JR, Castro-Faria-Neto HC, et al. Patterns of c-reactive protein RATIO response in severe community-acquired pneumonia: a cohort study. *Crit Care*. 2012;16(2):R53. <https://doi.org/10.1186/cc11291>
 56. Schuetz P, Wirz Y, Sager R, Christ-Crain M, Stolz D, Tamm M, et al. Proclonitron to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;10:CD007498.
 57. Julián-Jiménez A, González del Castillo J, Candel FJ. Usefulness and prognostic value of biomarkers in patients with community-acquired pneumonia in the emergency department. *Med Clin (Barc)*. 2017;148(11):501-510. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2017.02.024>
 58. Mortensen EM, Halm EA, Pugh MJ, Copeland LA, Metersky M, Fine MJ, et al. Association of azithromycin with mortality and cardiovascular events among older patients hospitalized with pneumonia. *JAMA*. 2014;311(21):2199-208. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.4304>
 59. Lim WS, Baudouin SV, George RC, Hill AT, Jamieson C, Le Jeune I, et al. BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009. *Thorax*. 2009;64 Suppl 3:iii1-55. <https://doi.org/10.1136/thx.2009.121434>
 60. Eccles S, Pincus C, Higgins B, Woodhead M; Guideline Development Group. Diagnosis and management of community and hospital acquired pneumonia in adults: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2014;349:g6722. <https://doi.org/10.1136/bmj.g6722>
 61. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, Garau J, Huchon G, Ieven M, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections—full version. *Clin Microbiol Infect*. 2011;17 Suppl 6:E1-59. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03672.x>
 62. Grupo de trabajo de la Asociación Latinoamericana del Tórax

- (ALAT). Update to the Latin American Thoracic Society (ALAT) recommendations on community acquired pneumonia [Article in Spanish]. *Arch Bronconeumol*. 2004;40(8):364-74. [https://doi.org/10.1016/S1579-2129\(06\)60322-4](https://doi.org/10.1016/S1579-2129(06)60322-4)
63. McKinnell J, Classi P, Blumberg P, Murty S, Tillotson G. Clinical Predictors of Antibiotic Failure in Adult Outpatients with Community-Acquired Pneumonia. In: A95 Acute Pneumonia: Clinical studies. American Thoracic Society 2017 International Conference, 2017 May 19-24; Washington DC: Am J Respir Crit Care Med. 2017;195:A2644. (Abstract Issue).
 64. Organización Panamericana de la Salud [homepage on the Internet]. Washington DC: the organization [cited 2017 Oct 8]. Informe Regional de SIREVA II, 2014. Datos por país y por grupos de edad sobre las características de los aislamientos de *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Neisseria meningitidis*, en procesos invasores. [Adobe Acrobat document, 358p.]. Available from: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_download&gid=22372&Itemid=270&lang=es
 65. U.S. Department of Health and Human Services; U.S. Food and Drug Administration. Silver Spring, MD: FDA [cited 2018 Jan 29]. FDA Drug Safety Communication: FDA advises restricting fluoroquinolone antibiotic use for certain uncomplicated infections; warns about disabling side effects that can occur together. [about 4 screens]. Available from: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm500143.htm>
 66. Blasi F, Cazzola M, Tarsia P, Cosentini R, Aliberti S, Santus P, et al. Azithromycin and lower respiratory tract infections. *Expert Opin Pharmacother*. 2005;6(13):2335-51. <https://doi.org/10.1517/14656566.6.13.2335>
 67. Goldstein RC, Husk G, Jodlowski T, Mildvan D, Perlman DC, Ruhe JJ. Fluoroquinolone- and ceftriaxone-based therapy of community-acquired pneumonia in hospitalized patients: the risk of subsequent isolation of multidrug-resistant organisms. *Am J Infect Control*. 2017;42(5):539-41. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2014.01.005>
 68. Simonetti AF, García-Vidal C, Viasus D, García-Somoza D, Dorca J, Gudiol F, et al. Declining mortality among hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Clin Microbiol Infect*. 2017;22(6):567.e1-7. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2016.03.015>
 69. Postma DF, van Werkhoven CH, van Elden LJ, Thijsen SF, Hoepelman AI, Kluytmans JA, et al. Antibiotic treatment strategies for community-acquired pneumonia in adults. *N Engl J Med*. 2015;372(14):1312-23. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1406330>
 70. Lee JS, Giesler DL, Gellad WF, Fine MJ. Antibiotic Therapy for Adults Hospitalized with Community-Acquired Pneumonia: A Systematic Review. *JAMA*. 2016;315(6):593-602. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0115>
 71. Adrie C, Schwebel C, Garrouste-Orgeas M, Vignoud L, Planquette B, Azoulay E, et al. Initial use of one or two antibiotics for critically ill patients with community-acquired pneumonia: impact on survival and bacterial resistance. *Crit Care*. 2013;17(6):R265. <https://doi.org/10.1186/cc13095>
 72. Diaz-Martin A, Martínez-González ML, Ferrer R, Ortiz-Leyba C, Piacentini E, Lopez-Pueyo MJ, et al. Antibiotic prescription patterns in the empiric therapy of severe sepsis: combination of antimicrobials with different mechanisms of action reduces mortality. *Crit Care*. 2012;16(6):R223. <https://doi.org/10.1186/cc11869>
 73. Gattarello S, Borgatta B, Solé-Violán J, Vallés J, Vidaur L, Zaragoza R, et al. Decrease in mortality in severe community-acquired pneumococcal pneumonia: impact of improving antibiotic strategies (2000-2013). *Chest*. 2014;146(1):22-31. <https://doi.org/10.1378/chest.13-1531>
 74. Gattarello S, Lagunes L, Vidaur L, Solé-Violán J, Zaragoza R, Vallés J, et al. Improvement of antibiotic therapy and ICU survival in severe non-pneumococcal community-acquired pneumonia: a matched case-control study. *Crit Care*. 2015;19:335. <https://doi.org/10.1186/s13054-015-1051-1>
 75. Martin-Loeches I, Lisboa T, Rodriguez A, Putensen C, Annane D, Garnacho-Montero J, et al. Combination antibiotic therapy with macrolides improves survival in intubated patients with community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med*. 2010;36(4):612-20. <https://doi.org/10.1007/s00134-009-1730-y>
 76. Sligl WI, Asadi L, Eurich DT, Tjosvold L, Marrie TJ, Majumdar SR. Macrolides and mortality in critically ill patients with community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*. 2014;42(2):420-32. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3182a66b9b>
 77. Lee JH, Kim HJ, Kim YH. Is β -Lactam Plus Macrolide More Effective than β -Lactam Plus Fluoroquinolone among Patients with Severe Community-Acquired Pneumonia?: a Systemic Review and Meta-Analysis. *J Korean Med Sci*. 2017;32(1):77-84. <https://doi.org/10.3346/jkms.2017.32.1.77>
 78. Wunderink RG, Waterer G. Advances in the causes and management of community acquired pneumonia in adults. *BMJ*. 2017;358:j2471. <https://doi.org/10.1136/bmj.j2471>
 79. Dickson RP, Erb-Downward JR, Huffnagle GB. Towards an ecology of the lung: new conceptual models of pulmonary microbiology and pneumonia pathogenesis. *Lancet Respir Med*. 2017;2(3):238-46. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(14\)70028-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(14)70028-1)
 80. Griffin MR, Zhu Y, Moore MR, Whitney CG, Grijalva CG. U.S. hospitalizations for pneumonia after a decade of pneumococcal vaccination. *N Engl J Med*. 2013;369(2):155-63. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1209165>
 81. Self WH, Wunderink RG, Williams DJ, Zhu Y, Anderson EJ, Balk RA, et al. *Staphylococcus aureus* Community-acquired Pneumonia: Prevalence, Clinical Characteristics, and Outcomes. *Clin Infect Dis*. 2016;63(3):300-9. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw300>
 82. Torres A, Blasi F, Dartois N, Akova M. Which individuals are at increased risk of pneumococcal disease and why? Impact of COPD, asthma, smoking, diabetes, and/or chronic heart disease on community-acquired pneumonia and invasive pneumococcal disease. *Thorax*. 2015;70(10):984-9. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2015-206780>
 83. Webb BJ, Dascomb K, Stenehjem E, Dean N. Predicting risk of drug-resistant organisms in pneumonia: moving beyond the HCAP model. *Respir Med*. 2015;109(1):1-10. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2014.10.017>
 84. Shindo Y, Ito R, Kobayashi D, Ando M, Ichikawa M, Shiraki A, et al. Risk Factors for drug-resistant pathogens in community-acquired and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(8):985-95. <https://doi.org/10.1164/rccm.201301-0079OC>
 85. Garin N, Genné D, Carballo S, Chuard C, Eich G, Hugli O, et al. β -Lactam monotherapy vs β -lactam-macrolide combination treatment in moderately severe community-acquired pneumonia: a randomized noninferiority trial. *JAMA Intern Med*. 2014;174(12):1894-901. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2014.4887>
 86. Lambert M. IDSA Guidelines on the Treatment of MRSA Infections in Adults and Children. *Am Fam Physician*. 2011;84(4):455-463.
 87. Khan A, Wilson B, Gould IM. Current and future treatment options for community-associated MRSA infection. *Expert Opin Pharmacother*. 2018;19(5):457-470. <https://doi.org/10.1080/14656566.2018.1442826>
 88. Taboada M, Melnick D, Iaconis JP, Sun F, Zhong NS, File TM, et al. Ceftaroline fosamil versus ceftriaxone for the treatment of community-acquired pneumonia: individual patient data meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother*. 2016;71(4):862-70. Erratum in: *J Antimicrob Chemother*. 2016 Jun;71(6):1748-9. <https://doi.org/10.1093/jac/dkv415>
 89. Lee YR, Hougue C, Hall RG. Treatment of community-acquired pneumonia. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2015;13(9):1109-21. <https://doi.org/10.1586/14787210.2015.1060125>
 90. Peppard W, Daniels A, Fehrenbacher L, Winner J. Evidence based approach to the treatment of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Infect Drug Resist*. 2009;2:27-40. <https://doi.org/10.2147/IDR.S3794>
 91. Siberry GK, Tekle T, Carroll K, Dick J. Failure of clindamycin treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* expressing inducible clindamycin resistance in vitro. *Clin Infect Dis*. 2003;37(9):1257-60. <https://doi.org/10.1086/377501>
 92. Gross AE, Van Schooneveld TC, Olsen KM, Rupp ME, Bui TH, Forsung E, et al. Epidemiology and predictors of multidrug-resistant community-acquired and health care-associated pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(9):5262-8. <https://doi.org/10.1128/AAC.02582-14>
 93. Tomczyk S, Jain S, Bramley AM, Self WH, Anderson EJ, Trabue C, et al. Antibiotic Prescribing for Adults Hospitalized in the Etiology of Pneumonia in the Community Study. *Open Forum Infect Dis*. 2017;4(2):ofx088. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofx088>
 94. Dimopoulos G, Matthaiou DK, Karageorgopoulos DE, Grammatikos AP, Athanassa Z, Falagas ME. Short- versus long-course antibacterial therapy for community-acquired pneumonia: a meta-analysis. *Drugs*. 2008;68(13):1841-54. <https://doi.org/10.2165/00003495-200868130-00004>
 95. Li JZ, Winston LG, Moore DH, Bent S. Efficacy of short-course antibiotic regimens for community-acquired pneumonia: a meta-analysis. *Am J Med*. 2017;120(9):783-90. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2007.04.023>
 96. Dunbar LM, Wunderink RG, Habib MP, Smith LG, Tennenberg AM, Khashab MM, et al. High-dose, short-course levofloxacin for

- community-acquired pneumonia: a new treatment paradigm. *Clin Infect Dis*. 2003;37(6):752-60. <https://doi.org/10.1086/377539>
97. Murray C, Shaw A, Lloyd M, Smith RP, Fardon TC, Schembri S, et al. A multidisciplinary intervention to reduce antibiotic duration in lower respiratory tract infections. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69(2):515-8. <https://doi.org/10.1093/jac/dkt362>
 98. Carratalà J, García-Vidal C, Ortega L, Fernández-Sabé N, Clemente M, Albero G, et al. Effect of a 3-step critical pathway to reduce duration of intravenous antibiotic therapy and length of stay in community-acquired pneumonia: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med*. 2012;172(12):922-8. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2012.1690>
 99. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis*. 2007;44 Suppl 2:S27-72. <https://doi.org/10.1086/511159>
 100. Torres A, Ewig S, Lode H, Carlet J; European HAP working group. Defining, treating and preventing hospital acquired pneumonia: European perspective. *Intensive Care Med*. 2009;35(1):9-29. <https://doi.org/10.1007/s00134-008-1336-9>
 101. Rhen T, Cidlowski JA. Antiinflammatory action of glucocorticoids—new mechanisms for old drugs. *N Engl J Med*. 2005;353(16):1711-23. <https://doi.org/10.1056/NEJMra050541>
 102. Siemieniuk RA, Meade MO, Alonso-Coello P, Briel M, Evaniew N, Prasad M, et al. Corticosteroid Therapy for Patients Hospitalized With Community-Acquired Pneumonia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2015;163(7):519-28. <https://doi.org/10.7326/M15-0715>
 103. Wan YD, Sun TW, Liu ZQ, Zhang SG, Wang LX, Kan QC. Efficacy and Safety of Corticosteroids for Community-Acquired Pneumonia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Chest*. 2017;149(1):209-19. <https://doi.org/10.1378/chest.15-1733>
 104. Wu WF, Fang Q, He GJ. Efficacy of corticosteroid treatment for severe community-acquired pneumonia: A meta-analysis. *Am J Emerg Med*. 2018;36(2):179-184. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2017.07.050>
 105. Sui D, Zhang W, Zhao H, Wang ZY. Clinical efficacy of glucocorticoids in the treatment of severe community acquired pneumonia and its impact on CRP. *J Clin Pulm Med*. 2013;18:1171-3.
 106. Bi J, Yang J, Wang Y, Yao C, Mei J, Liu Y, et al. Efficacy and Safety of Adjunctive Corticosteroids Therapy for Severe Community-Acquired Pneumonia in Adults: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016;11(11):e0165942. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0165942>
 107. Fernández-Serrano S, Dorca J, García-Vidal C, Fernández-Sabé N, Carratalà J, Fernández-Agüera A, et al. Effect of corticosteroids on the clinical course of community-acquired pneumonia: a randomized controlled trial. *Crit Care*. 2011;15(2):R96. <https://doi.org/10.1186/cc10103>
 108. Blum CA, Nigro N, Briel M, Schuetz P, Ullmer E, Suter-Widmer I, et al. Adjunct prednisone therapy for patients with community-acquired pneumonia: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015;385(9977):1511-8. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)62447-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)62447-8)
 109. Torres A, Sibila O, Ferrer M, Polverino E, Menendez R, Mensa J, et al. Effect of corticosteroids on treatment failure among hospitalized patients with severe community-acquired pneumonia and high inflammatory response: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;313(7):677-86. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.88>
 110. Snijders D, Daniels JM, de Graaff CS, van der Werf TS, Boersman WG. Efficacy of corticosteroids in community-acquired pneumonia: a randomized double-blinded clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181(9):975-82. <https://doi.org/10.1164/rccm.200905-0808OC>
 111. Confalonieri M, Urbino R, Potena A, Piattella M, Parigi P, Puccio G, et al. Hydrocortisone infusion for severe community-acquired pneumonia: a preliminary randomized study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(3):242-8. <https://doi.org/10.1164/rccm.200406-808OC>
 112. Sabry NA, Omar EE. Corticosteroids and ICU course of community acquired pneumonia in Egyptian settings. *Pharmacol Pharm*. 2011;2(2):73-81. <https://doi.org/10.4236/pp.2011.22009>
 113. Li G, Gu C, Zhang S, Lian R, Zhang C. Value of glucocorticoid steroids in the treatment of patients with severe community-acquired pneumonia complicated with septic shock. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2016;28(9):780-784.
 114. Moreno D, Barroso J, García A. Vaccines for Patients with COPD. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov*. 2015;9(1):23-30. <https://doi.org/10.2174/1872213X09666150223114958>
 115. Lundgren F, Maranhão B, Martins R, Chatkin JM, Rabahi MF, Corrêa RA, et al. Vaccination in the prevention of infectious respiratory diseases in adults. *Rev Assoc Med Bras(1992)*. 2014;60(1):4-15. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.60.02.004>
 116. Shrestha S, Foxman B, David S, Aiello AE, Davis BM, Berus J, et al. Time and dose-dependent risk of pneumococcal pneumonia following influenza: a model for within-host interaction between influenza and *Streptococcus pneumoniae*. *J R Soc Interface*. 2013;10(86):20130233. <https://doi.org/10.1098/rsif.2013.0233>
 117. Jackson ML, Nelson JC, Weiss NS, Neuzil KM, Barlow W, Jackson LA. Influenza vaccination and risk of community-acquired pneumonia in immunocompetent elderly people: a population-based, nested case-control study. *Lancet*. 2017;372(9636):398-405. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61160-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61160-5)
 118. Zhang YY, Tang XF, Du CH, Wang BB, Bi ZW, Dong BR. Comparison of dual influenza and pneumococcal polysaccharide vaccination with influenza vaccination alone for preventing pneumonia and reducing mortality among the elderly: A meta-analysis. *Hum Vaccin Immunother*. 2016;12(12):3056-3064. <https://doi.org/10.1080/21645515.2016.1221552>
 119. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) [homepage on the Internet]. Brasília: ANVISA [cited 2018 Jan 27]. Resolução de Diretoria Colegiada - RDC n° 119, 2016 Oct 27 Dispõe sobre a composição das vacinas influenza a serem utilizadas no Brasil no ano de 2017. [about 1 screen]. Available from: http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/3072077/RDC_n19_2016_.pdf/9cd4cac1-9fbc-4a05-b0c4-f150af0697ff
 120. Demicheli V, Jefferson T, Al-Ansary LA, Ferroni E, Rivetti A, Di Pietrantonj C. Vaccines for preventing influenza in healthy adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(3):CD001269.
 121. Almíral J, Serra-Prat M, Bolibar I. Risk factors for community-acquired pneumonia in adults: Recommendations for its prevention. *Community Acquired Infect*. 2015;2(2):32-37. <https://doi.org/10.4103/2225-6482.159217>
 122. Torres A, Peetermans WE, Viegi G, Blasi F. Risk factors for community-acquired pneumonia in adults in Europe: a literature review. *Thorax*. 2013;68(11):1057-65. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2013-204282>
 123. Black C, Yue X, Ball SW, Donahue SM, Izrael D, de Perio MA, et al. Influenza Vaccination Coverage Among Health Care Personnel - United States, 2015-16 Influenza Season. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016;65(38):1026-31. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6538a2>
 124. Aliberti S, Mantero M, Mirsaeidi M, Blasi F. The role of vaccination in preventing pneumococcal disease in adults. *Clin Microbiol Infect*. 2017;20 Suppl 5:52-8. <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12518>
 125. Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIm) [homepage on the Internet]. São Paulo: SBIm; c2017 [cited 2018 Jan 27]. Calendário de Vacinação SBIm Adulto 2018/2019. [Adobe Acrobat document, 1p.]. Available from: <https://sbim.org.br/images/calendarios/calend-sbim-adulto.pdf>
 126. Tin Tin Htar M, Stuurman AL, Ferreira G, Alicino C, Bollaerts K, Paganino C, et al. Effectiveness of pneumococcal vaccines in preventing pneumonia in adults, a systematic review and meta-analyses of observational studies. *PLoS One*. 2017;12(5):e0177985. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0177985>
 127. de Soárez PC, Sartori AM, Freitas AC, Nishikawa AM, Novaes HM. Cost-Effectiveness Analysis of Universal Vaccination of Adults Aged 60 Years with 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine versus Current Practice in Brazil. *PLoS One*. 2015;10(6):e0130217. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0130217>
 128. Waight PA, Andrews NJ, Ladhani SN, Sheppard CL, Slack MP, Miller E. Effect of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on invasive pneumococcal disease in England and Wales 4 years after its introduction: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2015;15(5):535-43. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)70044-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(15)70044-7)
 129. Blamey R. Pneumococcal vaccines in adults: an update [Article in Spanish]. *Rev Chilena Infectol*. 2014;31(5):607-9. <https://doi.org/10.4067/S0716-10182014000500014>



Microbioma pulmonar: desafios de um novo paradigma

André Nathan Costa^{1,a}, Felipe Marques da Costa^{1,b}, Sílvia Vidal Campos^{1,c},
Roberta Karla Salles^{1,d}, Rodrigo Abensur Athanazio^{1,e}

1. Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração – InCor – Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
- a. <http://orcid.org/0000-0002-8025-6940>
- b. <http://orcid.org/0000-0001-5118-2033>
- c. <http://orcid.org/0000-0003-3297-5948>
- d. <http://orcid.org/0000-0003-3074-445X>
- e. <http://orcid.org/0000-0002-9399-5275>

Recebido: 12 junho 2017.
Aprovado: 16 julho 2017.

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

RESUMO

O estudo do microbioma humano — e, mais recentemente, o do sistema respiratório — através de sofisticadas técnicas de biologia molecular, desvendou a imensa diversidade de colonização microbiana nos seres humanos, sejam saudáveis, sejam portadores de diferentes doenças. Aparentemente, ao contrário do que se acreditava, existe uma colonização não patogênica dos pulmões por microrganismos, como bactérias, fungos e vírus. Esse microbioma pulmonar fisiológico apresenta uma densidade baixa de colônias, porém uma elevada diversidade; por outro lado, alguns estados patológicos levam a uma perda dessa diversidade, com aumento da concentração de alguns gêneros bacterianos em detrimento de outros. Ainda, além do conhecimento qualitativo das bactérias presentes no pulmão em diversos estados de saúde ou de doença, o conhecimento avança para o entendimento da interação que essa microbiota tem com o sistema imune local e sistêmico, modulando a resposta imunológica. Compreendendo essa intrínseca relação entre a microbiota e os pulmões, estudos apresentam novos conceitos sobre os mecanismos fisiopatogênicos da homeostase do sistema respiratório e a possível disbiose em estado de algumas doenças, como fibrose cística, DPOC, asma e doenças intersticiais. Essa quebra de paradigma do conhecimento da microbiota presente nos pulmões fez com que se torne premente entender melhor o papel do microbioma para identificar possíveis alvos terapêuticos e abordagens clínicas inovadoras. Através desse novo salto de conhecimento é que os resultados dos estudos preliminares poderão ser traduzidos em benefícios aos nossos pacientes.

Descritores: Microbiota; Microbiologia; Sistema imunológico.

INTRODUÇÃO

“Os pulmões de seres humanos saudáveis são locais estéreis, ao contrário das vias aéreas superiores onde existem microrganismos comensais — vivem em homeostase com o organismo humano”.⁽¹⁾ Apesar de o sistema respiratório ter uma superfície maior que 70 m² — o tamanho de uma quadra de tênis — e estar em contato direto com o meio ambiente, o conceito acima permeou o conhecimento sobre o sistema respiratório até o início do século XXI, quando os primeiros estudos baseados em técnicas de identificação molecular de DNA bacteriano revelaram a presença de material genético de microrganismos no trato respiratório inferior.^(1,2) Muito desse atraso no conhecimento da microbiota pulmonar se deve à dificuldade de se representar o habitat do pulmão humano através de técnicas de cultura convencional, baseadas no crescimento bacteriano de material colhido através do lavado broncoalveolar.^(2,3) Isso ocorre devido à menor carga bacteriana presente no pulmão quando comparada à em outros locais do corpo humano, como trato gastrointestinal e genitourinário. Além disso, sempre houve intenso debate sobre uma possível contaminação do material colhido das vias aéreas inferiores com microrganismos das vias aéreas superiores, o que excluiu o pulmão dos estudos iniciais que mapearam o microbioma humano.^(2,4-7)

Passados esses obstáculos iniciais no estudo do microbioma pulmonar, a ciência avança para o entendimento da interação que essa microbiota possui com o sistema imune local e sistêmico, modulando a resposta imunológica no contexto de saúde e também nas diferentes patologias respiratórias. A caracterização do microbioma pulmonar, assim, tem o potencial de prover novos conceitos sobre aspectos fisiopatogênicos da homeostase do sistema respiratório e a perda desse equilíbrio, conhecida por disbiose, em condições como fibrose cística (FC), DPOC, asma e doenças intersticiais.⁽⁸⁻¹¹⁾

Assim, é altamente provável que o microbioma e suas modificações tenham influência direta na história natural das doenças respiratórias, assim como certamente existe uma modificação na microbiota com o uso de antibióticos no tratamento de patologias infecciosas do trato respiratório. O aumento do conhecimento sobre o microbioma do pulmão colocou em pauta, ainda, uma discussão sobre uma possível distinção entre as espécies de bactérias que são patogênicas e outras que se comportam como comensais na composição do nosso microbioma fisiológico.⁽¹²⁻¹⁵⁾

Para melhor percorrer esse novo caminho que se abre à pneumologia, alguns conceitos são importantes. Microbiota, microbioma, metagenoma e RNAr 16S são termos que permeiam os estudos nessa área, e seu

Endereço para correspondência:

André Nathan Costa. Rua Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 44, CEP 05403-000, São Paulo, SP, Brasil.
Tel./Fax: 55 11 2661-5695. E-mail: nathan.andre@gmail.com
Apoio financeiro: Nenhum.

domínio facilita o entendimento dessa nova dimensão do conhecimento (Quadro 1). Em relação à técnica, a análise do microbioma bacteriano baseia-se na identificação e no sequenciamento de regiões variáveis do gene 16S que codifica o RNAr bacteriano. Visto que esse gene não está presente nos mamíferos, o viés de confusão com o DNA humano é inexistente.^(1,4,8) Finalmente, a sequência do DNA 16S contem nove regiões variáveis que podem ser identificadas por diferentes técnicas, sendo que o pirosequenciamento, o micro-ordenamento filogenético e o polimorfismo de comprimento de fragmento de restrição terminal são as mais comumente utilizadas.^(1,3,4) A Figura 1 resume a sequência de eventos que levam ao reconhecimento do microbioma de um determinado sítio.

Focando nas populações bacterianas presentes em indivíduos normais, embora os resultados de estudos publicados difiram um pouco entre si, Proteobacteria, Firmicutes, e Bacteroidetes são os filos genéticos bacterianos mais comumente identificados. Em relação ao gênero, predominam *Streptococcus*, *Prevotella*, *Fusobacteria* e *Veillonella*, e uma menor contribuição de potenciais patógenos, como *Haemophilus* e *Neisseria*. Entretanto, os estudos se baseiam em séries de casos com pequeno número de sujeitos saudáveis e de pouco centros ao redor do globo.^(2,3,16)

Tão importante quanto o conhecimento qualitativo das bactérias presentes no pulmão, a descrição da riqueza de organismos e a coexistência entre diferentes espécies é fundamental. Assim, o microbioma pulmonar saudável apresenta uma densidade baixa de colônias, porém uma elevada diversidade; por outro lado, alguns estados patológicos levam a uma perda dessa diversidade, com o aumento da concentração de alguns gêneros bacterianos em detrimento de outros.^(15,17,18) Isso poderia implicar o desenvolvimento de terapias específicas em detrimento de antibióticos de amplo espectro e com grande potencial de causar mais desequilíbrio em um microbioma já disbiótico.⁽¹⁹⁾ Ainda nessa linha de raciocínio, os macrolídeos, medicamentos tidos como imunomoduladores e utilizados por períodos prolongados em doenças tais como bronquiectasias, bronquiolite obliterante e DPOC, têm seus efeitos anti-inflamatórios revisitados, pois essas propriedades parecem estar relacionadas a

alterações da microbiota pulmonar e dos metabólitos microbianos, com subsequente modulação negativa da função macrofágica alveolar.⁽¹³⁾

Finalmente, ainda em relação à população microbiana residente no sistema respiratório, os estudos iniciais ainda têm negligenciado dois importantes componentes do ecossistema pulmonar: os vírus e os fungos. Assim, o microbioma e o viroma pulmonares, especialmente em algumas condições, como a FC e transplante de pulmão, parecem ter uma importância particular.⁽²⁰⁾ A identificação segue a mesma técnica da análise da

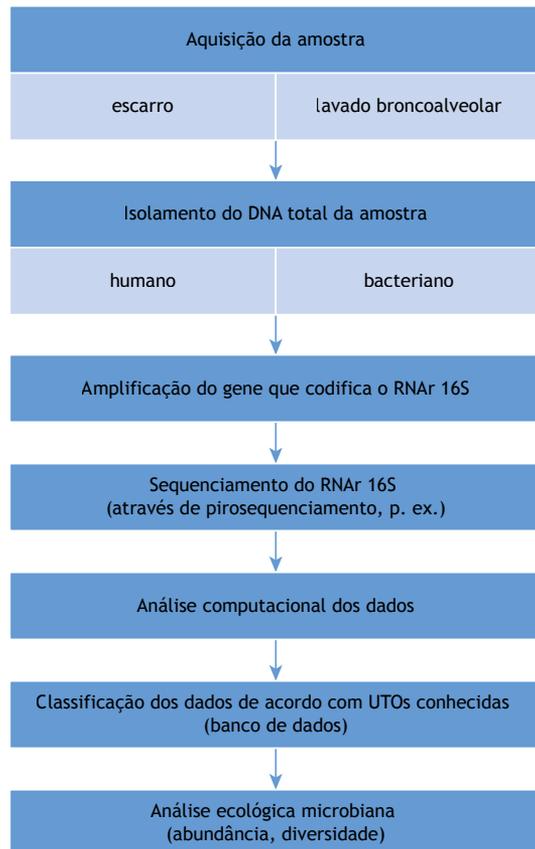


Figura 1. Sequência de eventos que levam ao reconhecimento do microbioma de um determinado sítio. UTO: unidade taxonômica operacional.

Quadro 1. Glossário de nomenclaturas e definições usadas na rotina de avaliação do microbioma humano.

Microbiota	Todos os microorganismos que se encontram numa determinada região ou habitat
Microbioma	O conjunto composto pelos microrganismos, seus genes e o ambiente/meio com o qual eles interagem
Metagenoma	A informação genética da microbiota, obtida através do sequenciamento genético que é analisado, organizado e identificado através de ferramentas computacionais, usando bases de dados de sequências previamente conhecidas
RNAr 16S	O componente da subunidade 30S dos procariontes. Codifica os genes DNA 16S, usados para obter dados filogenéticos
Unidade taxonômica operacional	A definição operacional de uma espécie ou grupo de espécies, usado quando apenas os dados de sequência de DNA estão disponíveis
Disbiose	O desequilíbrio na composição da microbiota de um determinado nicho relacionado a perturbações nas condições locais

microbiota bacteriana; porém, com reconhecimento do RNAr 18S, no caso dos fungos, e sequenciamento de ácidos nucleicos e PCR no caso dos vírus.⁽²¹⁾

MICROBIOMA PULMONAR E SUA RELAÇÃO COM O TRATO GASTROINTESTINAL

Por muito tempo, perdeu-se a teoria de que os seios da face eram os maiores determinantes das alterações microbiológicas encontradas no trato respiratório inferior. A glote, desta forma, era então considerada uma estrutura eficaz em proteger o pulmão do compartimento orofaríngeo. Todavia, atualmente se reconhece que o microbioma do trato respiratório inferior assemelha-se ao da orofaringe, levando ao conceito de que a migração microbiana dessa região constitui-se no maior determinante do microbioma pulmonar em indivíduos saudáveis.⁽²²⁾ Dessa forma, a microaspiração parece desempenhar um papel fundamental na formação do microbioma pulmonar, apesar de outras bactérias presentes no trato respiratório inferior, como as dos gêneros *Prevotella*, *Veillonella* e *Streptococcus*, apresentarem sua origem influenciadas pela sua inalação através das vias aéreas superiores.^(23,24) A inter-relação desses sistemas, bem como os determinantes locais do microbioma pulmonar, são apresentados nas Figuras 2 e 3.

MICROBIOTA E MODULAÇÃO IMUNE

As interações comensais entre os micro-organismos e o homem ao longo da evolução, além da relevância do ecossistema luminal (trato geniturinário e trato gastrointestinal) na modulação imune, já se impõem como um novo paradigma. Esse ecossistema é separado do interior do hospedeiro por uma fina camada de células epiteliais que atua como interface entre hospedeiro e meio ambiente, e esse epitélio é equipado com cílios, microvilosidades, células produtoras de muco e junções intercelulares que permitem funções fisiológicas enquanto em contato com a microbiota.⁽²⁵⁾ Dessa forma, estudos com camundongos estéreis (*germ-free*) mostram que bactérias residentes influenciam diretamente o metabolismo epitelial, sua proliferação, *turnover* e função de barreira.⁽²⁵⁾ No sistema respiratório, os membros da microbiota, em associação com antígenos ambientais particulados não viáveis, são continuamente apresentados à mucosa e processados por células dendríticas e macrófagos, com subsequente formação de memória ou ativação de células efectoras T e B.⁽²⁵⁾ Além disso, estudos do trato gastrointestinal mostraram a capacidade do sistema imune de discriminar bactérias patogênicas daquelas comensais, através de receptores *Toll-like* presentes em linfócitos T, em um processo que permitiria a colonização simbiótica, ou seja, uma espécie de "acordo de paz" entre a microbiota residente e a mucosa respiratória,^(25,26) como exemplificado na Figura 4.

As evidências mostram, por outro lado, que uma regulação anormal dessa relação hospedeiro/microbiota desempenha um importante papel na fisiopatologia de

diversos distúrbios inflamatórios pulmonares. Assim, a caracterização da composição do microbioma das vias aéreas como marcador prognóstico ou como elemento orientador de terapêutica medicamentosa ganha interesse em diversas patologias pulmonares crônicas,⁽²⁷⁾ como descrito a seguir.

MICROBIOTA NAS DIFERENTES PATOLOGIAS PULMONARES

Asma

A asma é uma doença complexa, heterogênea e relacionada a fenômenos alérgicos que vem apresentando um aumento de sua prevalência nas últimas décadas. A teoria da higiene é uma das principais hipóteses que justificam esse achado.⁽²⁸⁾ A baixa exposição a infecções bacterianas durante a infância pode ser responsável pela modulação da resposta imune com maior ênfase da via alérgica Th2. Diante disso, um maior interesse em relação ao papel do microbioma pulmonar e gastrointestinal vem surgindo. Estudos experimentais com camundongos livres de bactérias demonstraram uma resposta Th2 exagerada quando estimulados com ovalbumina, evoluindo com maior eosinofilia nas vias aéreas, hiper-responsividade e hipersecreção mucóide. Quando aqueles animais foram postos para crescerem ao lado de camundongos com microbiota bacteriana habitual, ambos os grupos apresentaram a mesma intensidade de resposta Th2, indicando que o microbioma habitual funciona como um fator protetor para doenças alérgicas.⁽²⁹⁾

Uma vez que a colonização bacteriana de mucosas está relacionada ao desenvolvimento e à orquestração da resposta imunológica de indivíduos saudáveis, alterações em fases iniciais de vida dessa inter-relação podem contribuir para o desenvolvimento de doenças alérgicas na vida adulta.⁽³⁰⁾ Em um estudo comparando duas comunidades agrícolas com hábitos semelhantes, porém com prevalência distinta de asma e sensibilização alérgica, a presença de uma composição microbiana com maior produção de endotoxinas se relacionou com uma menor prevalência dos distúrbios alérgicos.⁽³¹⁾ Além disso, uma microbiota nasal com menor diversidade de espécies, sobretudo quando associada à presença de *Moraxella* spp., também esteve associada a uma maior prevalência de asma.⁽³²⁾

Em adultos, pacientes asmáticos apresentaram uma prevalência maior de organismos do filo Proteobacteria, como *Haemophilus influenzae*, quando comparados a controles saudáveis.^(33,34) Os estudos nessa área ainda são escassos e com um número pequeno de pacientes, gerando uma heterogeneidade de achados. Todavia, todos apontam para a presença de uma disbiose relacionada à microbiota pulmonar nos pacientes asmáticos, que pode ser influenciada tanto pela gravidade da doença como pelo uso de corticoide inalatório ou sistêmico.^(35,36)

DPOC

Os estudos comparando o microbioma de fumantes, ex-fumantes e indivíduos saudáveis ainda são escassos

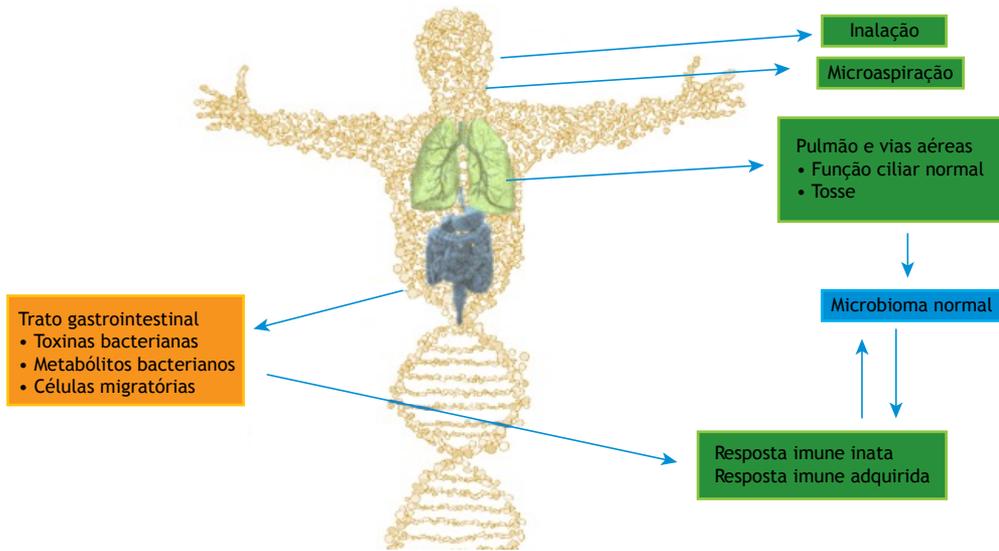


Figura 2. Fatores determinantes do microbioma pulmonar e eixo intestino-pulmão. A composição da microbiota humana é determinada pela associação de fatores ambientais, resposta imune do hospedeiro e características genéticas. A microbiota intestinal, de tamanho incomparavelmente maior que a pulmonar, pode influenciar o trato respiratório inferior tanto de forma direta, como através de microaspirações, como de forma indireta, através da modulação da resposta imune com a produção de metabólitos bacterianos e sua interação com as células inflamatórias do hospedeiro. A inalação de agentes externos também é uma via de colonização pulmonar e dependerá, assim como o trato intestinal, de fatores locais, como tensão de oxigênio, pH tecidual, perfusão sanguínea, concentração de nutrientes, adequado funcionamento do transporte mucociliar e desestruturação da arquitetura anatômica pulmonar.

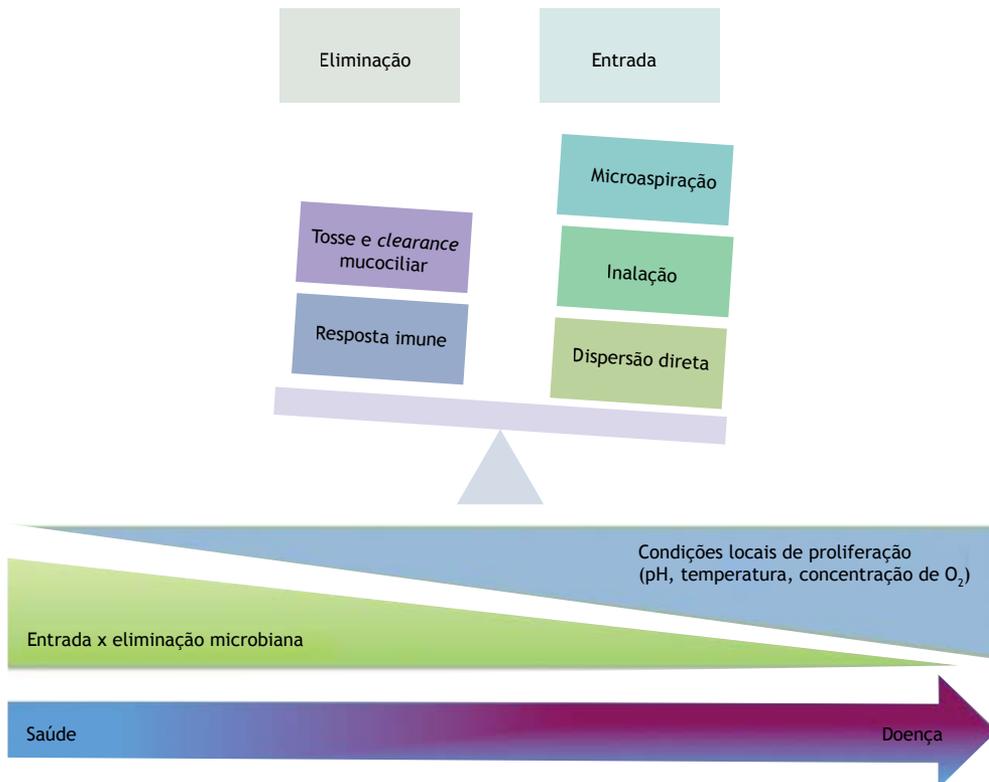


Figura 3. Fatores determinantes do microbioma do sistema respiratório: influxo, eliminação e proliferação microbianas. Em indivíduos saudáveis, o microbioma é determinado principalmente por entrada e eliminação. Em doenças pulmonares graves, as condições locais de crescimento são determinantes da sua composição.

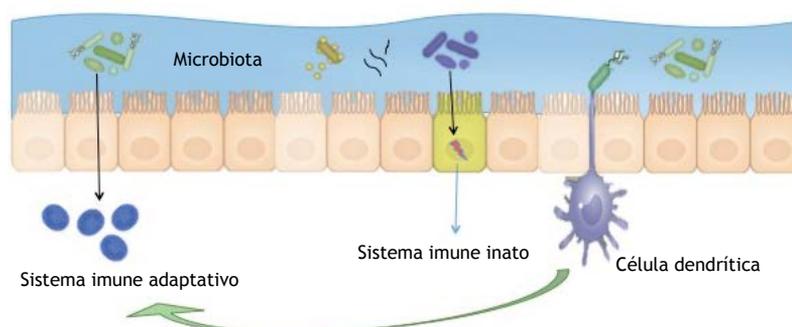


Figura 4. Interface da microbiota e interação com imunidade local. Membros da microbiota, em associação com antígenos ambientais particulados não viáveis, são continuamente amostrados pela mucosa e processados por células dendríticas e macrófagos, com subsequente formação de memória ou ativação de células efetoras T e B. Assim, diferentes microrganismos comensais influenciam a imunidade inata e adaptativa.

e com alguns resultados conflitantes em relação aos efeitos de longo prazo da exposição ao tabaco.^(37,38) Todavia, existem indícios de que ocorra disbiose em indivíduos tabagistas, com o aumento na prevalência do filo Firmicutes e de *Neisseria* spp. associado a uma redução relativa da abundância de Proteobacteria.⁽³⁷⁾ Por outro lado, diversos estudos com pacientes portadores de DPOC já revelaram um microbioma pulmonar claramente distinto em relação a controles saudáveis.⁽³⁹⁻⁴²⁾ Além disso, dentre os próprios pacientes com DPOC, a depender do local em que o material for coletado, também são encontradas diferenças na composição do microbioma, como quando comparados, por exemplo, escarro vs. lavado broncoalveolar.⁽⁴²⁾

Referente às exacerbações de DPOC, inúmeros estudos também já comprovaram que ocorre o aumento relativo na abundância de um determinado gênero em detrimento de outros.⁽⁴³⁻⁴⁵⁾ Essa alteração está relacionada a um estado pró-inflamatório e pode ser desencadeada, dentre outros motivos, por infecções virais⁽⁴³⁾ e interação na via aérea com fungos.⁽⁴⁶⁾ Esses achados reforçam o questionamento do papel dos antibióticos na exacerbação de DPOC, que podem ter um papel deletério no microbioma pulmonar pela redução da abundância bacteriana. Contudo, o uso de corticoide sistêmico não altera a diversidade microbiológica de forma significativa e, paralelamente, pode aumentar a abundância de determinados gêneros considerados como flora normal.⁽⁴⁴⁾

Bronquiectasias e FC

A colonização das vias aéreas nas doenças pulmonares supurativas — FC e bronquiectasias não FC — exerce um papel fundamental na evolução das suas manifestações clínico-radiológicas, e a compreensão do papel da microbiota é fundamental para o entendimento fisiopatológico dessas manifestações. Enquanto o conhecimento tradicional baseado em culturas mostra a importância de patógenos bem conhecidos, como *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Moraxella catarrhalis* em bronquiectasias não FC, além de *Staphylococcus aureus* e do complexo *Burkholderia*

cepacia em FC, estudos moleculares mostram que organismos não reconhecidos previamente estão presentes em abundância em alguns pacientes com doença supurativa.⁽²⁷⁾ São exemplos dessa colonização a presença de *Stenotrophomonas maltophilia* e *Achromobacter* spp., além de descrições de *Mycobacterium abscessus* e *Aspergillus fumigatus*.⁽¹⁰⁾

Estudos sobre microbioma em pacientes com FC demonstraram que amostras de pacientes mais jovens e saudáveis geralmente mostram comunidades bacterianas mais diversas, enquanto os explantes pulmonares de pacientes com doença pulmonar em estágio final revelam uma diversidade extremamente baixa, com apenas uma ou duas bactérias patogênicas detectáveis, como *P. aeruginosa* e *S. maltophilia*.⁽⁴⁷⁾ Assim, essa evolução microbiológica, no decorrer da vida de um paciente com FC, também vem acompanhada de uma redução na diversidade, maior abundância e maior similaridade filogenética entre as colônias de cada espécie.^(48,49)

Para as bronquiectasias não FC, a competição simultânea entre bactérias patogênicas e comensais por sobrevivência gera uma resposta imune inata do hospedeiro com a polarização da resposta de subtipos de células T, ativando ou perpetuando o processo inflamatório em vias aéreas terminais à semelhança do que ocorre no intestino em doenças inflamatórias crônicas, como a retocolite ulcerativa. Em relação às doenças inflamatórias intestinais, é interessante lembrar que há uma associação entre o surgimento de bronquiectasias após colectomia em casos de colite ulcerativa avançada, levantando a possibilidade de influência da microbiota intestinal sobre a pulmonar por imunorregulação sistêmica após a exclusão da barreira intestinal.⁽¹²⁾

Finalmente, nas doenças supurativas, é crucial a compreensão da microbiota patogênica e comensal para a diferenciação entre infecção e colonização, ou seja, equilíbrio/saúde vs. disbiose/doença. Vale lembrar também que, para esse grupo de pacientes, o estudo do microbioma fúngico e viral (micobioma e viroma) é fundamental, e foram poucos os estudos que

abordaram esses temas até o momento. A literatura ainda é carente de estudos clínicos controlados; em sua maioria, os trabalhos são descritivos ou de revisão.

Tuberculose pulmonar

O microbioma no contexto da tuberculose continua a ser uma área pouco estudada, apesar da pesada carga da doença em todo o mundo.⁽⁵⁰⁾ Muitos estudos existentes têm focado na microbiota fora do sistema respiratório, incluindo relatos de um aumento da presença de *Candida* spp. e uma perda de diversidade na microbiota intestinal como resultado do tratamento da tuberculose.^(51,52) Além disso, há pouca concordância entre esses inquéritos e análises do microbioma pulmonar na tuberculose. Cui et al.⁽⁵³⁾ relataram que os pulmões saudáveis e os infectados com *Mycobacterium tuberculosis* compartilhavam muitos microrganismos, incluindo aqueles pertencentes aos filos Bacteroidetes, Proteobacteria e Actinobacteria, com o predomínio de Firmicutes e Bacteroidetes. Por outro lado, Wu et al.⁽⁵⁴⁾ encontraram uma lista bem diferente de microrganismos associados à tuberculose, incluindo os dos gêneros *Streptococcus*, *Granulicatella* e *Pseudomonas*. Um aspecto interessante daquele estudo é a comparação entre a microbiota de pacientes com diagnóstico recente de tuberculose, de casos de recidiva e de casos de falha de tratamento. A proporção de *Pseudomonas/Mycobacterium* nos casos de recidiva foi maior do que nos de tuberculose recente, enquanto a proporção de *Treponema/Mycobacterium* nos casos de recidiva foi menor do que nos casos novos, indicando que a interrupção dessas bactérias pode ser um fator de risco de recorrência da tuberculose.⁽⁵⁴⁾ Esses dados sugerem que a presença de certas bactérias e a disbiose do pulmão podem estar associadas não apenas ao aparecimento da tuberculose, mas também a sua recorrência e falha do tratamento, indicando um possível papel da microbiota na patogênese e nos desfechos do tratamento da tuberculose.

Pneumopatias intersticiais

Ainda em 2008, Varney et al.⁽⁵⁵⁾ publicaram um ensaio clínico avaliando o impacto do uso de sulfametoxazol/trimetoprima em pacientes portadores de fibrose pulmonar idiopática (FPI). Demonstrou-se que o grupo que recebeu a antibioticoterapia apresentou melhora clínica e funcional,⁽⁵⁵⁾ e já se aventava a hipótese de um potencial efeito sobre a microbiota pulmonar. Mais recentemente, dados da coorte de um estudo que analisou 55 pacientes com FPI demonstraram haver uma relação entre o predomínio de bactérias específicas do gênero *Staphylococcus* e *Streptococcus* e exacerbação da pneumopatia intersticial.⁽⁵⁶⁾ Naquele mesmo ano, Molyneaux et al.⁽⁵⁷⁾ observaram um aumento na quantidade de bactérias no lavado broncoalveolar de portadores de FPI quando comparados a controles saudáveis, além de diferenças na composição e diversidade dessa microbiota, associando essa disbiose à progressão da doença parenquimatosa. Uma posterior análise genética desses pacientes revelou o aumento e a manutenção na expressão de

genes relacionados à resposta imune do hospedeiro, atuando como um estímulo agressor contínuo ao epitélio alveolar, além de se relacionar com ativação fibroblástica local,^(58,59) ulteriormente sugerindo uma relação entre microbioma e progressão da fibrose. A tentativa de reversão do processo de disbiose e, em última instância, a interrupção da agressão tecidual, é palco de intensa investigação no cenário das doenças intersticiais fibrosantes; porém, ainda é cedo para afirmar que a microbiota está diretamente relacionada à progressão da doença.⁽²⁷⁾

OUTRAS SITUAÇÕES CLÍNICAS EM PNEUMOLOGIA

Após os avanços iniciais no entendimento do microbioma do sistema respiratório em relação às patologias mais prevalentes, espera-se que tal entendimento revolucione os conceitos da patogênese em diversas situações clínicas. Em relação a ventilação mecânica e pneumonia associada à ventilação mecânica (PAVM), isso não é diferente. Um estudo recente com 35 pacientes sugeriu que a ventilação mecânica por si só está mais associada a uma mudança na microbiota pulmonar que o uso de antibióticos sistêmicos e que a disbiose do sistema respiratório é mais intensa nos pacientes que desenvolveram PAVM do que naqueles que não a desenvolveram.⁽⁶⁰⁾ Ainda em relação à PAVM, a análise do microbioma pode também auxiliar no diagnóstico etiológico e na diferenciação entre pneumonia e colonização por um patógeno potencial.⁽⁶¹⁾

O transplante pulmonar é outra área em ebulição. O sistema respiratório dos pacientes transplantados é um nicho de especial interesse, haja vista o amplo uso de antibióticos profiláticos e de drogas imunossupressoras utilizados nessa população. A microbiota do pulmão transplantado parece ser diferente dos pulmões saudáveis, principalmente devido à presença da família Burkholderiaceae.⁽⁶²⁾ Além disso, a mudança da microbiota parece influenciar no desenvolvimento de disfunção crônica do enxerto.⁽⁶³⁾ Um estudo com 203 lavados broncoalveolares de 112 pacientes transplantados revelou que algumas bactérias exerciam um papel pró-inflamatório (gêneros *Staphylococcus* e *Pseudomonas*) e que outras exerciam um papel de menor estimulação do sistema imune (gêneros *Prevotella* e *Streptococcus*).⁽⁶⁴⁾ Uma disbiose nesses indivíduos parece ter relação com perfis diferentes de inflamação e orquestração dos macrófagos pulmonares, contribuindo na gênese da disfunção crônica. Essa interação entre comunidades bacterianas e a resposta imune inata oferece novas vias de intervenção na prevenção da disfunção crônica do enxerto.

A oncologia clínica também avança no conhecimento das correlações entre microrganismos e neoplasias de pulmão. Após a descrição de marcadores moleculares, como EGFR, proteína de morte celular programada 1 e quinase do linfoma anaplásico, que customizaram a abordagem terapêutica, é a vez de o microbioma apresentar-se como um possível marcador de doença e, quiçá, um alvo terapêutico. Alguns microrganismos

já apresentam uma relação direta com neoplasias em outros órgãos, como *Helicobacter pylori* no câncer de estômago e HPV no câncer de colo de útero. Doenças periodontais podem se associar a câncer de pulmão, sugerindo uma associação do microbioma oral com o risco de carcinoma pulmonar.⁽⁶⁵⁾ Corroborando essas hipóteses, Vogtmann et al. descreveram, em mulheres não tabagistas, que casos de câncer de pulmão tiveram uma diminuição da abundância relativa de organismos dos filos Spirochaetae e Bacteroidetes e uma maior abundância relativa dos de Firmicutes em análises da microbiota oral.⁽⁶⁶⁾ Finalmente, um estudo comparando o lavado broncoalveolar de pacientes com neoplasias e tumores benignos encontrou como preditores de câncer de pulmão os gêneros *Veillonella* e *Megasphaera*, sugerindo uma associação entre microbiota pulmonar alterada e presença de neoplasia.⁽⁶⁷⁾

CETICISMO NA ANÁLISE

Apesar de excitante, o estudo do microbioma deve ser visto com alguma cautela, e já se afirmou que o seu maior risco é se afogar no próprio *tsunami* de informações.⁽⁶⁸⁾ Existe um risco de ser feita uma série de associações especulativas entre a microbiota e estados de saúde e doença, e essas conexões se mostram espúrias ou muito mais complexas do que mostram as avaliações iniciais.

Estariam as comunidades microbianas alteradas nos pulmões por causa das doenças respiratórias,

ou os pulmões estão doentes por causa da disbiose entre esses microrganismos? O sistema imune e o microbioma estão tão intimamente interligados que essa diferenciação é extremamente difícil. A maioria dos estudos nesse tema ainda são descritivos e, apesar de repletos de correlações provocativas, ainda não elucidam a causalidade entre a modulação das patologias do sistema respiratório e a microbiota residente, nem determinam temporalmente o que se inicia primeiro: a disbiose ou a doença pulmonar.⁽⁶⁹⁾ Essas são algumas das questões que se colocam prementes ao se delinearem novos estudos.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Estamos entrando em uma nova era no entendimento das doenças pulmonares do ponto de vista da interação das comunidades bacterianas e seus metabólitos com os mecanismos imunológicos e funcionais das diferentes patologias do sistema respiratório. Nesse contexto, frente à quebra do paradigma do conhecimento da microbiota presente nos pulmões, faz-se premente entender melhor sua interação com o indivíduo para que, dessa forma, sejamos capazes de avançar no entendimento dos processos fisiopatológicos das doenças respiratórias, assim como identificar possíveis alvos terapêuticos e abordagens clínicas inovadoras nessas patologias. A translação dessas informações para a prática assistencial, sem dúvida, será o maior desafio no estudo do microbioma e de suas potencialidades.

REFERÊNCIAS

1. Beck JM. ABCs of the lung microbiome. *Ann Am Thorac Soc*. 2014;11 Suppl 1:S3-6. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201306-188MG>
2. Marsland BJ, Gollwitzer ES. Host-microorganism interactions in lung diseases. *Nat Rev Immunol*. 2014;14(12):827-35. <https://doi.org/10.1038/nri3769>
3. Rogers GB, Shaw D, Marsh RL, Carroll MP, Serisier DJ, Bruce KD. Respiratory microbiota: addressing clinical questions, informing clinical practice. *Thorax*. 2015;70(11):74-81. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2014-205826>
4. Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*. 2012;486(7402):207-14. <https://doi.org/10.1038/nature11234>
5. Li K, Bihan M, Yooshef S, Methé BA. Analyses of the microbial diversity across the human microbiome. *PLoS One*. 2012;7(6):e32118. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0032118>
6. Huang YJ, Charlson ES, Collman RG, Colombini-Hatch S, Martinez FD, Senior RM. The role of the lung microbiome in health and disease: A national Heart, Lung, and Blood Institute workshop report. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(12):1382-7. <https://doi.org/10.1164/rccm.201303-0488WS>
7. Gensollen T, Iyer SS, Kasper DL, Blumberg RS. How colonization by microbiota in early life shapes the immune system. *Science*. 2016;352(6285):539-44. <https://doi.org/10.1126/science.aad9378>
8. Jiao X, Zheng X, Ma L, Kutyk G, Gogineni E, Sun Q, et al. A Benchmark Study on Error Assessment and Quality Control of CCS Reads Derived from the PacBio RS. *J Data Mining Genomics Proteomics*. 2013;4(3). pii: 16008. <https://doi.org/10.4172/2153-0602.1000136>
9. Mammen MJ, Sethi S. COPD and the microbiome. *Respirology*. 2016;21(4):590-9. <https://doi.org/10.1111/resp.12732>
10. Surette MG. The cystic fibrosis lung microbiome. *Ann Am Thorac Soc*. 2014;11 Suppl 1:S61-5. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201306-159MG>
11. Han MK, Zhou Y, Murray S, Tayob N, Lama VN, Moore BB, et al. Lung microbiome and disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis: an analysis of the COMET study. *Lancet Respir Med*. 2014;2(7):548-56. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(14\)70069-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(14)70069-4)
12. Boyton RJ, Reynolds CJ, Quigley KJ, Altmann DM. Immune mechanisms and the impact of the disrupted lung microbiome in chronic bacterial lung infection and bronchiectasis. *Clin Exp Immunol*. 2013;171(2):117-23. <https://doi.org/10.1111/cei.12003>
13. Segal LN, Clemente JC, Wu BG, Wikoff WR, Gao Z, Li Y, et al. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial with azithromycin selects for anti-inflammatory microbial metabolites in the emphysematous lung. *Thorax*. 2017;72(1):13-22. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-208599>
14. Sze MA, Dimitriu PA, Suzuki M, McDonough JE, Campbell JD, Brothers JF, et al. Host response to the lung microbiome in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192(4):438-45. <https://doi.org/10.1164/rccm.201502-0223OC>
15. Wang Z, Bafadhel M, Halder K, Spivak A, Mayhew D, Miller BE, et al. Lung microbiome dynamics in COPD exacerbations. *Eur Respir J*. 2016;47(4):1082-92. <https://doi.org/10.1183/13993003.01406-2015>
16. Chotirmall SH, Gellatly SL, Budden KF, Mac Aogain M, Shukla SD, Wood DL, et al. Microbiomes in respiratory health and disease: An Asia-Pacific perspective. *Respirology*. 2017;22(2):240-250. <https://doi.org/10.1111/resp.12971>
17. Scales DC. The Implications of a Tracheostomy for Discharge Destination. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192(4):404-5. <https://doi.org/10.1164/rccm.201505-1007ED>
18. von Mutius E. Environmental microorganisms and lung health. *Ann Am Thorac Soc*. 2014;11 Suppl 1:S13-5. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201306-155MG>
19. Blaser MJ. Antibiotic use and its consequences for the normal microbiome. *Science*. 2016;352(6285):544-5. <https://doi.org/10.1126/science.aad9358>
20. Underhill DM, Iliev ID. The mycobiota: interactions between commensal fungi and the host immune system. *Nat Rev Immunol*.

- 2014;14(6):405-16. <https://doi.org/10.1038/nri3684>
21. Mitchell AB, Oliver BG, Glanville AR. Translational Aspects of the Human Respiratory Virome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194(12):1458-1464. <https://doi.org/10.1164/rccm.201606-1278CI>
 22. Bassis CM, Erb-Downward JR, Dickson RP, Freeman CM, Schmidt TM, Young VB, et al. Analysis of the upper respiratory tract microbiotas as the source of the lung and gastric microbiotas in healthy individuals. *MBio*. 2015;6(2):e00037. <https://doi.org/10.1128/mBio.00037-15>
 23. Venkataraman A, Bassis CM, Beck JM, Young VB, Curtis JL, Huffnagle GB, et al. Application of a neutral community model to assess structuring of the human lung microbiome. *MBio*. 2015;6(1). pii: e02284-14. <https://doi.org/10.1128/mBio.02284-14>
 24. Dickson RP, Erb-Downward JR, Huffnagle GB. Homeostasis and its Disruption in the Lung Microbiome. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2015;309(10):L1047-55. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00279.2015>
 25. Neish AS. Mucosal immunity and the microbiome. *Ann Am Thorac Soc*. 2014;11 Suppl 1:S28-32. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201306-161MG>
 26. Round JL, Lee SM, Li J, Tran G, Jabri B, Chatila TA, et al. The Toll-like receptor 2 pathway establishes colonization by a commensal of the human microbiota. *Science*. 2011;332(6032):974-7. <https://doi.org/10.1126/science.1206095>
 27. Faner R, Sibila O, Agustí A, Bernasconi E, Chalmers JD, Huffnagle GB, et al. The microbiome in respiratory medicine: current challenges and future perspectives. *Eur Respir J*. 2017;49(4). pii: 1602086. <https://doi.org/10.1183/13993003.02086-2016>
 28. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ*. 1989;299(6710):1259-60. <https://doi.org/10.1136/bmj.299.6710.1259>
 29. Herbst T, Sichelstiel A, Schär C, Yadava K, Bürki K, Cahenzli J, et al. Dysregulation of allergic airway inflammation in the absence of microbial colonization. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(2):198-205. <https://doi.org/10.1164/rccm.201010-1574OC>
 30. Gensollen T, Iyer SS, Kasper DL, Blumberg RS. How colonization by microbiota in early life shapes the immune system. *Science*. 2016;352(6285):539-44. <https://doi.org/10.1126/science.aad9378>
 31. Stein MM, Hrusch CL, Gozdz J, Igartua C, Pivniouk V, Murray SE, et al. Innate Immunity and Asthma Risk in Amish and Hutterite Farm Children. *N Engl J Med*. 2016;375(5):411-421. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1508749>
 32. Depner M, Ege MJ, Cox MJ, Dwyer S, Walker AW, Birzele LT, et al. Bacterial microbiota of the upper respiratory tract and childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(3):826-834.e13. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.05.050>
 33. Hilty M, Burke C, Pedro H, Cardenas P, Bush A, Bossley C, et al. Disordered microbial communities in asthmatic airways. *PLoS One*. 2010;5(1):e8578. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0008578>
 34. Huang YJ, Nelson CE, Brodie EL, Desantis TZ, Baek MS, Liu J, et al. Airway microbiota and bronchial hyperresponsiveness in patients with suboptimally controlled asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(2):372-381.e1-3.
 35. Denner DR, Sangwan N, Becker JB, Hogarth DK, Oldham J, Castillo J, et al. Corticosteroid therapy and airflow obstruction influence the bronchial microbiome, which is distinct from that of bronchoalveolar lavage in asthmatic airways. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(5):1398-1405.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.10.017>
 36. Durack J, Lynch SV, Nariya S, Bhakta NR, Beigelman A, Castro M, et al. Features of the bronchial bacterial microbiome associated with atopy, asthma, and responsiveness to inhaled corticosteroid treatment. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(1):63-75. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.08.055>
 37. Morris A, Beck JM, Schloss PD, Campbell TB, Crothers K, Curtis JL, et al. Comparison of the respiratory microbiome in healthy nonsmokers and smokers. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(10):1067-75. <https://doi.org/10.1164/rccm.201210-1913OC>
 38. Munck C, Helby J, Westergaard CG, Porsbjerg C, Backer V, Hansen LH. Smoking Cessation and the Microbiome in Induced Sputum Samples from Cigarette Smoking Asthma Patients. *PLoS One*. 2016;11(7):e0158622. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158622>
 39. Sze MA, Dimitriu PA, Hayashi S, Elliott WM, McDonough JE, Gosselink JV, et al. The lung tissue microbiome in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185(10):1073-80. <https://doi.org/10.1164/rccm.201111-2075OC>
 40. Pragman AA, Kim HB, Reilly CS, Wendt C, Isaacson RE. The lung microbiome in moderate and severe chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS One*. 2012;7(10):e47305. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0047305>
 41. Millares L, Ferrari R, Gallego M, Garcia-Núñez M, Pérez-Brocal V, Espasa M, et al. Bronchial microbiome of severe COPD patients colonised by *Pseudomonas aeruginosa*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014;33(7):1101-11. <https://doi.org/10.1007/s10096-013-2044-0>
 42. Cabrera-Rubio R, Garcia-Núñez M, Setó L, Antó JM, Moya A, Monsó E, et al. Microbiome diversity in the bronchial tracts of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Microbiol*. 2012;50(11):3562-8. <https://doi.org/10.1128/JCM.00767-12>
 43. Molyneaux PL, Mallia P, Cox MJ, Footitt J, Willis-Owen SA, Homola D, et al. Outgrowth of the bacterial airway microbiome after rhinovirus exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(10):1224-31. <https://doi.org/10.1164/rccm.201302-0341OC>
 44. Dy R, Sethi S. The lung microbiome and exacerbations of COPD. *Curr Opin Pulm Med*. 2016;22(3):196-202. <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000268>
 45. Huang YJ, Sethi S, Murphy T, Nariya S, Boushey HA, Lynch SV. Airway microbiome dynamics in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Microbiol*. 2014;52(8):2813-23. <https://doi.org/10.1128/JCM.00035-14>
 46. Huffnagle GB, Noverr MC. The emerging world of the fungal microbiome. *Trends Microbiol*. 2013;21(7):334-41. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2013.04.002>
 47. Cox MJ, Allgaier M, Taylor B, Baek MS, Huang YJ, Daly RA, et al. Airway microbiota and pathogen abundance in age-stratified cystic fibrosis patients. *PLoS One*. 2010;5(6):e11044. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0011044>
 48. Rudkjøbing VB, Thomsen TR, Alhede M, Kragh KN, Nielsen PH, Johansen UR, et al. The microorganisms in chronically infected end-stage and non-end-stage cystic fibrosis patients. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2012;65(2):236-44. <https://doi.org/10.1111/j.1574-695X.2011.00925.x>
 49. Frayman KB, Armstrong DS, Carzino R, Ferkol TW, Grimwood K, Storch GA, et al. The lower airway microbiota in early cystic fibrosis lung disease: a longitudinal analysis. *Thorax*. 2017;72(12):1104-1112. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-209279>
 50. Adami AJ, Cervantes JL. The microbiome at the pulmonary alveolar niche and its role in *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Tuberculosis (Edinb)*. 2015;95(6):651-658. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2015.07.004>
 51. Querido SM, Back-Brito GN, Dos Santos SS, Leão MV, Kogalito CY, Jorge AO. Opportunistic microorganisms in patients undergoing antibiotic therapy for pulmonary tuberculosis. *Brazilian J Microbiol*. 2011;42(4):1321-8. <https://doi.org/10.1590/S1517-83822011000400012>
 52. Dubourg G, Lagier JC, Armougom F, Robert C, Hamad I, Brouqui P, et al. The gut microbiota of a patient with resistant tuberculosis is more comprehensively studied by culturomics than by metagenomics. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2013;32(5):637-45. <https://doi.org/10.1007/s10096-012-1787-3>
 53. Cui Z, Zhou Y, Li H, Zhang Y, Zhang S, Tang S, et al. Complex sputum microbial composition in patients with pulmonary tuberculosis. *BMC Microbiol*. 2012;12:276. <https://doi.org/10.1186/1471-2180-12-276>
 54. Wu J, Liu W, He L, Huang F, Chen J, Cui P, et al. Sputum microbiota associated with new, recurrent and treatment failure tuberculosis. *PLoS One*. 2013;8(12):e83445. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0083445>
 55. Varney VA, Parnell HM, Salisbury D., Ratnatheepan S, Tayar RB. A double blind randomised placebo controlled pilot study of oral cotrimoxazole in advanced fibrotic lung disease. *Pulm Pharmacol Ther*. 2008;21(1):178-87. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2007.02.001>
 56. Han ML, Zhou Y, Murray S, Tayob N, Noth I, Lama VN, et al. Lung microbiome and disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis: an analysis of the COMET study. *Lancet Respir Med*. 2014;2(7):548-56. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(14\)70069-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(14)70069-4)
 57. Molyneaux PL, Cox MJ, Willis-Owen SA, Mallia P, Russell KE, Russell AM, et al. The role of bacteria in the pathogenesis and progression of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;190(8):906-13. <https://doi.org/10.1164/rccm.201403-0541OC>
 58. Huang Y, Ma SF, Espindola MS, Vij R, Oldham JM, Huffnagle GB,

- et al. Microbes Are Associated with Host Innate Immune Response in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;196(2):208-219. <https://doi.org/10.1164/rccm.201607-1525OC>
59. Molyneux PL, Willis Owen SAG, Cox MJ, James P, Cowman S, Loebinger M, et al. Host-Microbial Interactions in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195(12):1640-1650. <https://doi.org/10.1164/rccm.201607-1408OC>
 60. Zakharkina T, Martin-Loeches I, Matamoros S, Povoia P, Torres A, Kastelijin JB, et al. The dynamics of the pulmonary microbiome during mechanical ventilation in the intensive care unit and the association with occurrence of pneumonia. *Thorax.* 2017;72(9):803-810. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-209158>
 61. Yin Y, Hountras P, Wunderink RG. The microbiome in mechanically ventilated patients. *Curr Opin Infect Dis.* 2017;30(2):208-213. <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000352>
 62. Borewicz K, Pragman AA, Kim HB, Hertz M, Wendt C, Isaacson RE. Longitudinal analysis of the lung microbiome in lung transplantation. *FEMS Microbiol Lett.* 2013;339(1):57-65. <https://doi.org/10.1111/1574-6968.12053>
 63. Willner DL, Hugenholtz P, Yerkovich ST, Tan ME, Daly JN, Lachner N, et al. Reestablishment of recipient-associated microbiota in the lung allograft is linked to reduced risk of bronchiolitis obliterans syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187(6):640-7. <https://doi.org/10.1164/rccm.201209-1680OC>
 64. Bernasconi E, Pattaroni C, Koutsokera A, Pison C, Kessler R, Benden C, et al. Airway microbiota determines innate cell inflammatory or tissue remodeling profiles in lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;194(10):1252-1263. <https://doi.org/10.1164/rccm.201512-2424OC>
 65. Meyer MS, Josphura K, Giovannucci E, Michaud DS. A review of the relationship between tooth loss, periodontal disease, and cancer. *Cancer Causes Control.* 2008;19(9):895-907. <https://doi.org/10.1007/s10552-008-9163-4>
 66. Vogtmann E, Goedert JJ. Epidemiologic studies of the human microbiome and cancer. *Br J Cancer.* 2016;114(3):237-42. <https://doi.org/10.1038/bjc.2015.465>
 67. Lee SH, Sung JY, Yong D, Chun J, Kim SY, Song JH, et al. Characterization of microbiome in bronchoalveolar lavage fluid of patients with lung cancer comparing with benign mass like lesions. *Lung Cancer.* 2016;102:89-95. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2016.10.016>
 68. Hanage WP. Microbiome science needs a healthy dose of skepticism. *Nature [Internet].* 2014;512(7514):247-8. <https://doi.org/10.1038/512247a>
 69. Dickson RP, Morris A. Macrolides, inflammation and the lung microbiome: untangling the web of causality. *Thorax.* 2017;72(1):10-12. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-209180>



Síndrome de Hamman

João Filipe Alves Mesquita Rosinhas^{1,a}, Sara Maria Castelo Branco Soares^{1,b},
Adelina Branca Madeira Pereira^{2,c}

A síndrome de Hamman é caracterizada pela ocorrência súbita de pneumomediastino espontâneo relacionado a exercícios físicos de alta intensidade, tosse intensa ou inalação de drogas.⁽¹⁾ Com uma incidência de cerca de 1 em 30.000 pacientes de emergência,⁽²⁾ a síndrome de Hamman afeta principalmente homens na segunda década de vida, muitos dos quais com asma. Os sinais e sintomas mais comuns são dor torácica e dispneia súbitas, seguidas por estridor, disfagia ou disfonia.⁽³⁾

Um homem de 25 anos, ex-fumante, teve um episódio de tosse intensa durante uma partida de futebol, desenvolvendo repentina dor torácica precordial intensa e opressiva, dispneia, disfonia e odinofagia. Não foram relatadas história de trauma, cirurgia/

outros procedimentos invasivos, inalação de drogas ou vômitos. Admitido no PS, o paciente apresentou exuberante edema cervical e crepitações durante a palpação. A TC mostrou pneumomediastino volumoso e enfisema subcutâneo cervical (Figura 1). Após exaustiva investigação, constatamos que o aumento abrupto da pressão intratorácica foi consequência de um episódio de tosse forçada durante uma atividade física intensa, caracterizando a síndrome de Hamman. O pneumomediastino espontâneo foi totalmente resolvido sem o uso de procedimentos invasivos.

Pretendemos alertar que a síndrome de Hamman deve ser incluída no diagnóstico diferencial de pacientes jovens com queixas cervicotorácicas súbitas, porque é potencialmente fatal se não for diagnosticada rapidamente.

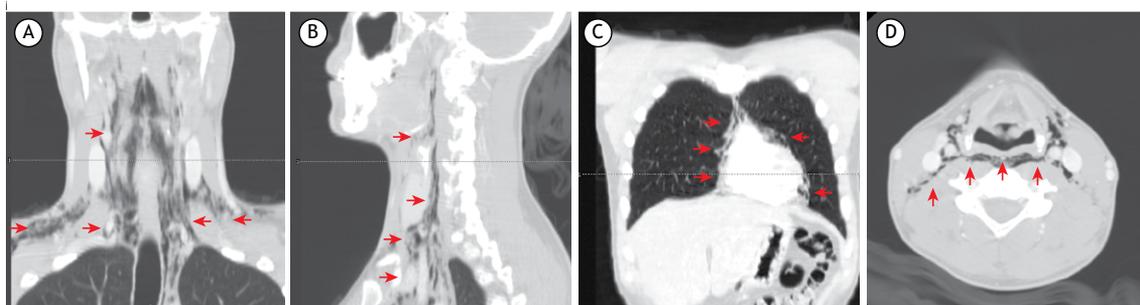


Figura 1. TC mostrando pneumomediastino espontâneo volumoso: corte coronal (em A) e sagital (em B) do enfisema subcutâneo dissecando pela fáscia cervical; pneumomediastino volumoso (em C); e enfisema subcutâneo atingindo a base do crânio (em D).

REFERÊNCIAS

1. Dionísio P, Martins L, Moreira S, Manique A, Macedo R, Caeiro F, et al. Spontaneous pneumomediastinum: experience in 18 patients during the last 12 years. *J Bras Pneumol.* 2017;43(2):101-105. <https://doi.org/10.1590/s1806-37562016000000052>
2. Song IH, Lee SY, Lee SJ, Choy WS. Diagnosis and treatment of spontaneous pneumomediastinum: experience at a single institution for 10 years. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2017;65(5):280-284. <https://doi.org/10.1007/s11748-017-0755-3>
3. Dajer-Fadel WL, Argüero-Sánchez R, Ibarra-Pérez C, Navarro-Reynoso FP. Systematic review of spontaneous pneumomediastinum: a survey of 22 years' data. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2014;22(8):997-1002. <https://doi.org/10.1177/0218492313504091>

1. Internato de Formação Específica em Medicina Interna, Serviço de Medicina Interna, Hospital Pedro Hispano, Unidade Local de Saúde de Matosinhos, Matosinhos, Portugal.

2. Serviço de Medicina Interna, Hospital Pedro Hispano, Unidade Local de Saúde de Matosinhos, Matosinhos, Portugal.

a. <http://orcid.org/0000-0001-9644-691X>; b. <http://orcid.org/0000-0003-0993-7660>; c. <http://orcid.org/0000-0003-0692-4848>



Aspectos clínicos do complexo *Mycobacterium abscessus*

Beuy Joob^{1,a}, Viroj Wiwanitkit^{2,b}

PREZADO EDITOR,

O estudo de Monteiro et al.(1) sobre aspectos clínicos em pacientes com infecção pulmonar causada por micobactérias do complexo *Mycobacterium abscessus* (MABSC) na Amazônia brasileira é muito interessante. Os autores concluíram que a “resposta ao tratamento da doença pulmonar causada pelo MABSC foi menos favorável do que a da doença pulmonar causada por outras micobactérias não tuberculosas”. Gostaríamos de compartilhar ideias sobre essa observação. Em nosso meio, a Indochina, uma alta prevalência semelhante de infecção pulmonar por micobactérias também é observada. O complexo MABSC tornou-se uma nova infecção emergente interessante. A fraca resposta à terapia padrão antimicobacteriana também é observada.(2,3)

A falha do tratamento geralmente está relacionada ao diagnóstico tardio e ao tratamento prévio com antibióticos devido à falta de testes microbiológicos padrão para confirmar a especificidade do patógeno. Essa situação parece ser semelhante à relatada por Monteiro et al.(1); a maioria dos pacientes recebe tratamento antibiótico antes de ter o diagnóstico final de MABSC. Além disso, a disponibilidade de medicamentos de escolha contra MABSC (como imipenem) é limitada em grandes hospitais terciários que não conseguem atender o aumento da incidência do problema em um hospital comunitário. O possível novo paradigma contra o surgimento do MABSC pode ser o diagnóstico precoce por confirmação específica de isolados micobacterianos e o apoio financeiro para a disponibilização de tratamentos antibióticos altamente eficazes em hospitais comunitários.

REFERÊNCIAS

1. Monteiro JTC, Lima KVB, Barretto AR, Furlaneto IP, Gonçalves GM, Costa ARFD, et al. Clinical aspects in patients with pulmonary infection caused by mycobacteria of the *Mycobacterium abscessus* complex, in the Brazilian Amazon. *J Bras Pneumol.* 2018;44(2):93-98. <https://doi.org/10.1590/s1806-3756201600000378>
2. Phowthongkum P, Prasanthai V, Udomsantisook N, Suankratay C. Rapidly growing mycobacteria in King Chulalongkorn Memorial Hospital and review of the literature in Thailand. *J Med Assoc Thai.* 2005;88(8):1153-62.
3. Sungkanuparph S, Sathapatayavongs B, Prachartam R. Infections with rapidly growing mycobacteria: report of 20 cases. *Int J Infect Dis.* 2003;7(3):198-205. [https://doi.org/10.1016/S1201-9712\(03\)90052-X](https://doi.org/10.1016/S1201-9712(03)90052-X)

1. Sanitation 1 Medical Academic Center, Bangkok, Thailand.

2. D.Y. Patil University, Pune, India.

a. <http://orcid.org/0000-0002-5281-0369>; b. <http://orcid.org/0000-0003-1039-3728>

Resposta dos autores

José Tadeu Colares Monteiro^{1,a}

Inicialmente, gostaria de agradecer em nome da nossa equipe sua correspondência, objetivando a troca de conhecimentos à cerca de uma condição clínica tão complexa. O desafio de tratar infecções pulmonares por micobactérias do complexo *Mycobacterium abscessus* estabelece-se desde o início, seja pela dificuldade de isolamento e identificação da bactéria, seja pela gravidade dos próprios pacientes que, em sua maioria, apresentam alterações estruturais pulmonares anteriores ao adoecimento.⁽¹⁾

As infecções pulmonares por micobactérias não tuberculosas (MNT) representam um emergente problema de saúde pública; em um levantamento realizado entre pacientes de seguros de saúde na Alemanha em 2017, as hospitalizações daqueles com MNT eram três vezes maiores e responsáveis por 63% dos custos totais quando comparados a de pacientes controle pareados por idade, gênero e índice de comorbidade de Charlson.⁽²⁾

No cenário brasileiro, permanece difícil o acesso a centros que realizem a identificação genotípica, e o perfil de sensibilidade é limitado, o que representa um impasse na condução clínica desses pacientes. Segundo

as diretrizes da Sociedade Britânica de 2017, quando isolado *M. abscessus*, devem ser realizados testes de sensibilidade, incluindo no mínimo três antibióticos (claritromicina, ceftoxitina e amicacina), devendo constar também tigeciclina, imipenem, minociclina, doxiciclina, moxifloxacino, linezolida, cotrimoxazol e clofazimina.⁽³⁾

Essa ampla variedade de drogas compõe o arsenal terapêutico disponível para ser utilizado; isso se deve à resistência bacteriana desse complexo principalmente aos macrolídeos e aminoglicosídeos. Esse número excessivo de drogas causa entraves para um desfecho clínico satisfatório, sendo os principais a duração prolongada do tratamento, que torna a aderência difícil; a alta incidência de efeitos adversos; o longo período de internação hospitalar (devido ao uso de drogas por via parenteral); e o custo econômico alto.⁽¹⁾

Considerando-se que, em muitos países, essa condição encontra-se distante de estar sob controle, o intercâmbio de informações é sempre de grande valia, ampliando o conhecimento e construindo boas evidências científicas a respeito das infecções pulmonares pelo complexo *M. abscessus*.

REFERÊNCIAS

1. Monteiro JTC, Lima KVB, Barretto AR, Furlaneto IP, Gonçalves GM, Costa ARFD, et al. Clinical aspects in patients with pulmonary infection caused by mycobacteria of the *Mycobacterium abscessus* complex, in the Brazilian Amazon. *J Bras Pneumol.* 2018;44(2):93-98. <https://doi.org/10.1590/s1806-37562016000000378>
2. Diel R, Jacob J, Lampenius N, Loebinger M, Nienhaus A, Rabe KF, et al. Burden of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease in Germany. *Eur Respir J.* 2017 Apr 26;49(4). pii: 1602109. <https://doi.org/10.1183/13993003.02109-2016>
3. Haworth CS, Banks J, Capstick T, Fisher AJ, Gorsuch T, Laurenson IF, et al. British Thoracic Society guidelines for the management of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD). *Thorax.* 2017;72(Suppl 2):ii1-ii64. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2017-210927>

1. Programa de Pós-Graduação em Biologia Parasitária na Amazônia, Centro Universitário do Estado do Pará, Universidade do Estado do Pará, Belém, PA, Brasil.

a.  <http://orcid.org/0000-0002-7359-5178>



Cessação tabágica antes do início da quimioterapia no câncer de pulmão de células não pequenas metastático: influência sobre o prognóstico

Ana Rita Diegues Linhas^{1,a}, Margarida Carmo Pinho Dias^{1,2,b},
Ana Maria Paixão Barroso^{1,2,c}

AO EDITOR,

O tabagismo é o fator de risco mais bem estabelecido para câncer de pulmão (CP), e aproximadamente 70% dos óbitos relacionados ao CP são atribuíveis ao fumo.⁽¹⁾ Os carcinógenos na fumaça do cigarro podem agir não somente como indutores genéticos, mas também como promotores da progressão da doença.⁽²⁾ Além disso, o tabagismo tem vários outros efeitos negativos, como a redução da qualidade de vida⁽³⁾ e a piora de *performance status*⁽⁴⁾ em pacientes que continuam a fumar após o diagnóstico de CP. Dados anteriores já mostraram que continuar a fumar após um diagnóstico de CP em estágio inicial está associado a um maior risco de recidiva de CP, segundo tumor primário e mortalidade por todas as causas.⁽⁵⁾ O impacto da cessação tabágica durante o tratamento sobre os desfechos em pacientes com doença metastática ainda não está bem definido. Aqui, nosso objetivo foi avaliar o impacto da cessação tabágica antes do início da quimioterapia sobre a sobrevida geral (SG) em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP) avançado.

Entre janeiro de 2011 e dezembro de 2015, os pacientes encaminhados ao nosso centro e diagnosticados com adenocarcinoma metastático ou carcinoma de células escamosas (CCE) metastático foram estudados retrospectivamente. Foram incluídos pacientes com hábitos ativos de tabagismo e tratados com no mínimo um ciclo de quimioterapia; pacientes tratados com inibidores da tirosina quinase foram excluídos. A terapia sistêmica não foi adiada em nenhum momento, independentemente do estado de tabagismo dos pacientes. Todos os pacientes incluídos no estudo foram submetidos a uma breve intervenção para a cessação do tabagismo e foram convidados a participar de uma consulta com um especialista. A cessação do tabagismo foi confirmada através de medidas do CO exalado. Comparamos as características clínicas dos pacientes que conseguiram parar de fumar com as daqueles que não conseguiram. Esses dois grupos foram subdivididos de acordo com os resultados histológicos para investigar a SG, que foi definida como o intervalo de tempo entre o diagnóstico patológico e a morte ou a última avaliação de acompanhamento. As estimativas de sobrevida foram obtidas pelo método de Kaplan-Meier. A regressão de Cox foi usada para testar o impacto de múltiplas variáveis sobre a SG.

O estudo compreendeu um total de 97 pacientes (média de idade = 57 ± 10 anos), dos quais 89 eram homens (91,8%). O tipo histológico principal foi adenocarcinoma, em 74 pacientes (76,3%) 52 pacientes (53,6%) foram classificados como tendo um escore de 1 na escala de *performance status* do *Eastern Cooperative Oncology Group*⁽⁶⁾; e 55 (56,7%) não apresentavam perda de peso ao diagnóstico. As comorbidades mais prevalentes foram hipertensão arterial, em 18 pacientes (18,6%); e diabetes mellitus (DM), em 7 (7,2%). Dos 97 pacientes, 79 (81,4%) tinham uma carga tabágica > 30 maços-ano. Os esquemas quimioterápicos utilizados foram platina combinada com pemetrexede, em 67 pacientes (39,1%); platina combinada com gemcitabina, em 17 (17,5%); e monoterapia com vinorelbina oral, em 13 (13,4%). Cinquenta pacientes (51,5%) pararam de fumar, mas 47 (48,5%) somente pararam após o início da quimioterapia, e apenas 11 (22%) compareceram a uma consulta especializada. A mediana do tempo para a cessação tabágica foi de 4 meses (intervalo interquartil: 1,2,2). A comparação desses dois subgrupos em relação às características estudadas não mostrou diferenças significativas, exceto para sexo (Tabela 1). Em geral, o subgrupo de pacientes que pararam de fumar antes do início da quimioterapia, comparado ao subgrupo dos que continuaram fumando, apresentou uma superior mediana de SG. Contudo, essa diferença foi significativa naqueles diagnosticados com CCE (7,0 meses vs. 2,5 meses; $p = 0,010$), mas não naqueles com adenocarcinoma (10 meses vs. 9 meses; $p = 0,754$; Figura 1). A análise multivariada mostrou que parar de fumar antes da quimioterapia foi o único fator associado a uma SG superior — razão de risco (RR) = 0,19; $p = 0,004$; IC95%: 0,06-0,59 — em pacientes com CCE. Em pacientes com adenocarcinoma, a análise multivariada mostrou um prognóstico mais sombrio naqueles tratados com carboplatina mais pemetrexede (RR = 2,29; $p = 0,003$; IC95%: 1,32-3,40) ou monoterapia com vinorelbina oral (RR = 3,46; $p = 0,002$; IC95%: 1,57-7,63) quando comparados a pacientes tratados com cisplatina mais pemetrexede. A presença de DM foi associada a um efeito protetor (RR = 0,27; $p = 0,029$; IC95%: 0,08-0,87), bem como o tempo total de cessação do tabagismo, com uma redução de aproximadamente 8% no risco de morte para cada mês de cessação do tabagismo (RR = 0,92; $p < 0,001$; IC95%: 0,90-0,95).

O tabagismo tem sido descrito como um fator prognóstico independente para a curta sobrevida

1. Departamento de Pneumologia, Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Espinho, Porto, Portugal.

2. Unidade Multidisciplinar de Tumores Torácicos, Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Espinho, Porto, Portugal.

a. <http://orcid.org/0000-0001-9992-9191>; b. <http://orcid.org/0000-0002-6267-1788>; c. <http://orcid.org/0000-0002-0183-3763>

Tabela 1. Comparação das características da amostra conforme o status do tabagismo no início da quimioterapia.^a

Características	Cessação do tabagismo antes da quimioterapia		p
	Não (n = 47; 48,5%)	Sim (n = 50; 51,5%)	
Sexo			
Masculino	47 (100)	42 (84)	0,006
Feminino	0 (0)	8 (16)	
Idade, anos	59 ± 10	60 ± 10	0,324
Classificação histológica			
Adenocarcinoma	37 (78,7)	37 (74,0)	0,585
Carcinoma de células escamosas	10 (21,3)	13 (26,0)	
Estádio ^b			
M1a	17 (36,2)	18 (36,0)	0,653
M1b	26 (55,3)	29 (58,0)	0,876
M1c	4 (8,5)	3 (6,0)	0,365
Comorbidades			
Doença cardiovascular	0 (0)	2 (4)	0,495
Diabetes mellitus	5 (10,6)	2 (4)	0,259
Hipertensão	9 (19,1)	9 (18)	0,884
Carga tabágica > 30 maços-ano			
Não	11 (23,4)	7 (14,0)	0,234
Sim	36 (76,6)	43 (86,0)	
Carga tabágica, maços-ano	51 ± 22	51 ± 21	0,800
Performance status ^c			
0	20 (42,6)	22 (44)	0,800
1	26 (55,3)	26 (52)	
2	0 (0)	1 (2)	
3	1 (2,1)	1 (2)	
Perda de peso ^d			
0%	25 (53,2)	30 (60)	0,662
> 5%	16 (34)	15 (30)	
> 10%	6 (12,8)	5 (10)	
Regime quimioterápico			
Cisplatina mais pemetrexede	20 (42,6)	15 (30)	0,751
Carboplatina mais pemetrexede	13 (27,7)	19 (38)	
Cisplatina mais gemcitabina	3 (6,4)	3 (6)	
Carboplatina mais gemcitabina	5 (10,6)	6 (12)	
Monoterapia com vinorelbina	6 (12,8)	4 (14)	

^aValores expressos como n (%) ou média ± dp. ^bBrierley et al.⁽⁷⁾. ^cEscala do *Eastern Cooperative Oncology Group*.

^dProporção de perda de peso em um período de seis meses.

em pacientes com CPCNP avançado.⁽⁷⁾ Contudo, o impacto de parar de fumar sobre o prognóstico de CP metastático antes do início da quimioterapia não foi avaliado. Nossa revisão retrospectiva de uma experiência de cinco anos no tratamento dos dois tipos mais comuns de CPCNP mostrou que o uso continuado de tabaco por pacientes com CCE durante a quimioterapia está associado à redução da sobrevida. Também encontramos uma tendência semelhante em pacientes com adenocarcinoma. A diferença em relação à significância estatística entre os subgrupos de CCE e adenocarcinoma pode ser explicada pela maior proporção de pacientes estadiados como M1a⁽⁸⁾ no subgrupo CCE do que no subgrupo adenocarcinoma. Contudo, a análise multivariada não mostrou qualquer influência do estadiamento da metástase na sobrevida desses subgrupos. Dados

anteriores mostraram que a nicotina inibe a apoptose induzida por terapias sistêmicas em pacientes com doença metastática e, consequentemente, aumenta a resistência ao tratamento.⁽⁹⁾ Além disso, a nicotina aumenta o crescimento do tumor e a neovascularização.⁽⁵⁾ Assim, tanto a exposição ao tabaco antes do início do tratamento quanto à interação da nicotina com a quimioterapia podem fornecer possíveis explicações para prognósticos menos favoráveis em fumantes. Em nosso estudo, a análise multivariada mostrou um impacto negativo de alguns tipos de quimioterapia, tais como carboplatina mais pemetrexede ou monoterapia com vinorelbina oral, sobre a sobrevida de pacientes com adenocarcinoma. Uma possível explicação poderia ser o *performance status* inferior dos pacientes não tratados com cisplatina. Por outro lado, um estudo anterior mostrou que a sobrevida de fumantes com CPCNP

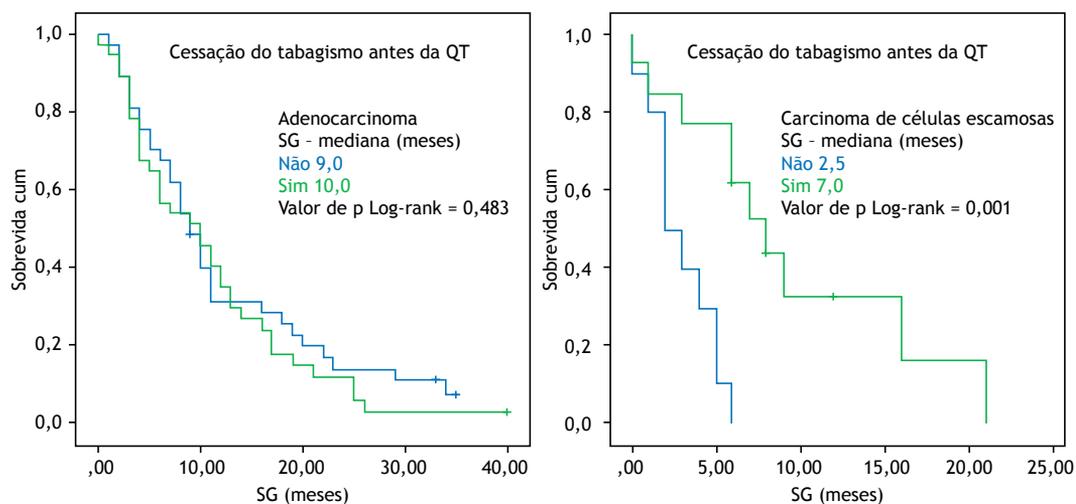


Figura 1. Sobrevida geral (SG) em pacientes com adenocarcinoma e carcinoma de células escamosas de acordo com o status do tabagismo no início da quimioterapia (QT). Cum: cumulativo.

avancado foi significativamente menor que a de não fumantes, mesmo após ajuste para sensibilidade a um tipo específico de quimioterapia.⁽¹⁰⁾ A análise multivariada também mostrou uma influência prognóstica positiva do DM em pacientes com adenocarcinoma (no entanto, o número de pacientes com DM foi baixo). O efeito do DM em pacientes com prognóstico de CPCNP permanece incerto, mas dados prévios mostraram aumento da sobrevida em pacientes com DM.⁽¹¹⁾ Descobrimos que um grande número de pacientes em nossa amostra conseguiu parar de fumar, mas apenas uma pequena proporção desses procurou alguma ajuda médica intensiva. O impacto do aconselhamento médico sobre o hábito de fumar pode ser particularmente eficaz durante o tratamento do câncer, quando os pacientes dependem muito do apoio dos médicos e, em geral, estão mais motivados a parar de fumar. Em um estudo anterior, 65% dos pacientes fumantes que estavam em tratamento para câncer de pulmão ou de cabeça e

pescoço relataram que assistência médica para parar de fumar lhes foi oferecida; metade dos fumantes relatou interesse em programas para parar de fumar.⁽¹²⁾ Pode ser necessário combinar intervenções médicas com intervenções comportamentais e farmacológicas mais intensas para aumentar a cessação do tabagismo de longo prazo entre pacientes com CP. As conclusões do nosso estudo são limitadas pelo reconhecimento das limitações inerentes a qualquer estudo retrospectivo e pelo tamanho reduzido da amostra. Além disso, outros fatores relacionados ao tabagismo, como níveis de ansiedade e qualidade de vida, não foram avaliados.

Em nossa amostra, a cessação tabágica foi um fator prognóstico independente em pacientes com CCE avançado, sugerindo que os esforços para encorajar esses pacientes a parar de fumar podem ser benéficos. São necessárias avaliações prospectivas dos determinantes da continuação do tabagismo nessa população para orientar intervenções eficazes.

REFERÊNCIAS

1. Stewart BW, Wild CP, editors. World Cancer Report 2014. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2014.
2. Yoshino I, Maehara Y. Impact of smoking status on the biological behavior of lung cancer. *Surg Today*. 2007;37(9):725-34. <https://doi.org/10.1007/s00595-007-3516-6>
3. Danson SJ, Rowland C, Rowe R, Ellis S, Crabtree C, Horsman JM, et al. The relationship between smoking and quality of life in advanced lung cancer patients: a prospective longitudinal study. *Support Care Cancer*. 2014;24(4):1507-16. <https://doi.org/10.1007/s00520-015-2928-x>
4. Baser S, Shannon VR, Eapen GA, Jimenez CA, Onn A, Lin E, et al. Smoking cessation after diagnosis of lung cancer is associated with a beneficial effect on performance status. *Chest*. 2006;130(6):1784-90. [https://doi.org/10.1016/S0012-3692\(15\)05902-1](https://doi.org/10.1016/S0012-3692(15)05902-1)
5. Parsons A, Daley A, Begh R, Aveyard P. Influence of smoking cessation after diagnosis of early stage lung cancer on prognosis: systematic review of observational studies with meta-analysis. *BMJ*. 2010;340:b5569. <https://doi.org/10.1136/bmj.b5569>
6. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1982;5(6):649-55.
7. Kogure Y, Ando M, Saka H, Chiba Y, Yamamoto N, Asami K, et al. Histology and smoking status predict survival of patients with advanced non-small-cell lung cancer. Results of West Japan Oncology Group (WJOG) Study 3906L. *J Thorac Oncol*. 2013;8(6):753-8. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e31828b51f5>
8. Zhang J, Kamdar O, Le W, Rosen GD, Upadhyay D. Nicotine induces resistance to chemotherapy by modulating mitochondrial signaling in lung cancer. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2009;40(2):135-46. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2007-0277OC>
9. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C, editors. TNM Classification of Malignant Tumours, 8th edition. Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell; 2016.
10. Tanaka S, Yanagihara K, Tamaru S, Teramukai S, Kitano T, Fukushima M. Difference in survival and prognostic factors between smokers and never-smokers with advanced non-small-cell lung cancer. *Int J Clin Oncol*. 2013;18(1):17-25. <https://doi.org/10.1007/s10147-011-0334-z>
11. Hatlen P, Grønberg BH, Langhammer A, Carlsen SM, Amundsen T. Prolonged survival in patients with lung cancer with diabetes mellitus. *J Thorac Oncol*. 2011;6(11):1810-7. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e31822a75be>
12. Cooley ME, Emmons KM, Haddad R, Wang Q, Posner M, Bueno R, et al. Patient-reported receipt of and interest in smoking cessation interventions after a diagnosis of cancer. *Cancer* 2011;117(13):2961-9. <https://doi.org/10.1002/cncr.25828>



Omalizumabe como terapia adicional no tratamento da aspergilose broncopulmonar alérgica em asmáticos

Fernanda Sales da Cunha^{1,a}, Solange Oliveira Rodrigues Valle^{1,b},
José Elabras Filho^{1,c}, Sérgio Duarte Dortas Júnior^{1,2,d}, Alfeu Tavares França^{1,e}

AO EDITOR,

A aspergilose broncopulmonar alérgica (ABPA) é caracterizada por uma reação de hipersensibilidade pulmonar ao fungo do gênero *Aspergillus*. Acomete principalmente pacientes asmáticos atópicos imunocompetentes ou aqueles com fibrose cística.⁽¹⁾ O *A. fumigatus* é o agente etiológico mais comum envolvido nessa enfermidade. A prevalência da ABPA em asmáticos varia de 1,0% a 3,5%, sendo que, em asmáticos corticodependentes, essa aumenta para 7-28%. No nosso serviço, essa prevalência é de 19%.⁽²⁾

O omalizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado, aprovado no Brasil para o tratamento da asma de difícil controle de etiologia alérgica e de urticária crônica espontânea refratária. Também está sendo utilizado "fora de bula" em outras doenças, nas quais a IgE tem relevante papel fisiopatológico, como ABPA e anafilaxia.

O omalizumabe na ABPA parece ser capaz de reduzir o número de exacerbações e hospitalizações, assim como a necessidade de uso de corticoide sistêmico (CS) e inalatório, levando à melhora da qualidade de vida.^(3,4) No entanto, ainda existem poucos estudos sobre o uso desse anticorpo monoclonal em pacientes asmáticos com ABPA, sem fibrose cística.^(3,5,6) As controvérsias quanto ao papel do omalizumabe em pacientes com ABPA motivaram-nos a descrever o presente caso.

Mulher com 53 anos de idade, asmática desde a infância, foi admitida no Serviço de Imunologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro, em 1994. Estava em tratamento com budesonida 800 µg/dia e formoterol 24 µg/dia, sem controle dos sintomas. Fazia cursos frequentes de CS e antibioticoterapia devido a exacerbações e infecções bacterianas respiratórias, respectivamente.

Os exames laboratoriais evidenciavam IgE total = 780 UI/ml (valor de referência: < 100); eosinofilia periférica de 5% (305 células/mm³; valor de referência: 100-300) e precipitinas para *A. fumigatus* positivas. O teste de puntura evidenciou pápula de 4 mm para *A. fumigatus*, com controles positivo e negativo de 8 mm e 2 mm, respectivamente. O teste intradérmico para *A. fumigatus* foi de 8 mm.

A radiografia de tórax evidenciou infiltrados bibasais em "linha de trem". A TCAR de tórax sem contraste mostrava hiperinsuflação pulmonar difusa, espessamento peribrônquico e pleural, sem sinais de bronquiectasia. A espirometria evidenciava padrão ventilatório obstrutivo

moderado com redução da CVF, prova broncodilatadora positiva, mas sem normalização da CVF.

Em 1996, a paciente apresentava asma de difícil controle com teste cutâneo positivo para *A. fumigatus*, IgE total elevada, precipitinas positivas para *A. fumigatus* e ausência de bronquiectasia, sendo diagnosticada com asma alérgica associada a ABPA sorológica.

Durante 18 anos, fazia uso contínuo de CS (média, 40 mg/dia). As tentativas de redução do CS para dose ≤ 20 mg/dia foram frustradas. Evoluiu, durante o período, com intercorrências infecciosas, hipertensão arterial, osteoporose e síndrome de Cushing.

Aproximadamente 17 anos após ter sido diagnosticada com ABPA, os exames mostravam IgE total de 450 UI/ml e 5% de eosinófilos (245 células/mm³). A espirometria revelou distúrbio ventilatório obstrutivo puro em grau muito acentuado (VEF₁ = 24% do previsto; CVF = 53% do previsto; e relação VEF₁/CVF = 45%), com prova broncodilatadora negativa. A medida de volumes estáticos mostrava aprisionamento aéreo significativo, que se mantinha após a broncodilatação. A TCAR de tórax sem contraste revelou aumento do diâmetro anteroposterior e áreas de aprisionamento aéreo esparsas; espessamento pleural e opacidades reticulares periféricas nos lobos superiores; assim como brônquios ectasiados de paredes espessadas difusamente, associados a nódulos centrolobulares, e preenchimento bronquiolar com padrão em árvore de brotamento, além de opacidades nos lobos inferiores, sugerindo impactação mucoide e ABPA com presença de bronquiectasias (Figura 1).

Em dezembro de 2012, apesar do tratamento, a paciente permanecia no estágio IV (corticodependente) de ABPA. Devido à refratariedade ao tratamento usual, foi associado omalizumabe 300 mg a cada 15 dias. Após o início dessa medicação, a paciente evoluiu com controle da asma e remissão da ABPA (isto é, para estágio II da doença), além da suspensão do CS.

No momento da escrita da presente carta, a paciente está em uso de 300 mg de omalizumabe a cada 15 dias associado a budesonida 800 µg/dia, formoterol 24 µg/dia e beclometasona 500 µg/dia. As idas à emergência cessaram. Houve melhora significativa da qualidade de vida. No entanto, ainda mantêm quadros recorrentes de rinosinusite crônica agudizada.

Observou-se melhora da função pulmonar (VEF₁ e CVF) comparando-se os dados antes (2012) e depois (2014) do uso de omalizumabe (Tabela 1). Porém, a melhora da

1. Serviço de Imunologia, Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

2. Coordenação Acadêmica do Internato, Universidade Iguazu, Nova Iguazu (RJ) Brasil.

a. <http://orcid.org/0000-0002-6196-292X>; b. <http://orcid.org/0000-0001-5512-7349>; c. <http://orcid.org/0000-0002-6431-3204>;

d. <http://orcid.org/0000-0003-0188-4656>; e. <http://orcid.org/0000-0002-4407-6926>



Figura 1. TCAR de tórax evidenciando aumento do diâmetro anteroposterior, áreas de aprisionamento aéreo esparsas, espessamento pleural e opacidades reticulares periféricas nos lobos superiores. Brônquios ectasiados de paredes espessadas difusamente, associados a nódulos centrolobulares e preenchimento bronquiolar com padrão em árvore de brotamento, além de opacidades nos lobos inferiores, sugerindo impaction mucoide e aspergilose broncopulmonar alérgica com presença de bronquiectasias.

Tabela 1. Parâmetros espirométricos.

Ano	1994					2012					2014				
	Pré-BD		Pós-BD		% Var	Pré-BD		Pós-BD		% Var	Pré-BD		Pós-BD		% Var
Parâmetros	n	%P	n	%P		n	%P	n	%P		n	%P	n	%P	
CVF, l	1,64	44,0	2,07	56,0	26,0	1,40	53,4	1,40	53,4	0,0	1,87	72,6	1,92	74,3	2,4
VEF ₁ , l	0,73	23,0	1,08	34,0	47,0	0,53	24,0	0,60	27,3	13,6	0,77	35,6	0,80	37,0	4,0
VEF ₁ /CVF	0,45	53,0	0,52	61,0	16,0	0,37	45,0	0,40	48,3	7,5	0,41	49,1	0,42	49,8	1,6
FEF _{25-75%} , l/min	0,34	9,0	0,55	15,0	62,0	0,19	7,5	0,24	9,6	29,0	0,23	9,5	0,27	11,2	18,7

BD: prova broncodilatadora; n: em valor absoluto; %P: em % do previsto; e Var: variação.

função pulmonar é infrequente na literatura. Pérez-de-Llano et al.⁽⁵⁾ acompanharam 18 pacientes adultos com ABPA (16 asmáticos e 2 com fibrose cística) por uma média de 16 semanas e demonstraram melhora nos sintomas diários de asma e no VEF₁ e redução do uso de CS. Tillie-Leblond et al.⁽⁶⁾ avaliaram 16 pacientes com asma e ABPA por 12 meses e mostraram redução no número de exacerbações e na dose de CS, sem alterações significativas na função respiratória.

Os níveis de IgE total e de eosinofilia periférica pré-medicação eram de 511 UI/ml e 7% (266 células/mm³), respectivamente, sendo que um ano após o início do omalizumabe, reduziram para 477 UI/ml e 2% (108 células/mm³).

Os níveis de IgE total apresentaram queda após o início do omalizumabe. Esse dado contradiz a literatura, já que se espera que a IgE total permaneça

elevada durante todo o tratamento devido à formação de imunocomplexos e depuração mais prolongada desses. Entretanto, a ABPA é uma doença com fases de remissão e de exacerbação, o que poderia justificar a variação dos níveis de IgE total.

Os eosinófilos também diminuiram. Eles poderiam inclusive estar subestimados no período pré-tratamento com omalizumabe, pois a paciente fazia uso de CS prolongado, o que torna a sua redução após o início da medicação ainda mais significativa.

A evolução clínica e laboratorial da paciente reforça os benefícios do omalizumabe na ABPA. Ele teve efeito poupador de corticoide e proporcionou melhora dos sintomas e do controle da asma, permitindo inclusive a suspensão do CS. Outros estudos também reforçam os efeitos positivos do omalizumabe como terapia aditiva

em pacientes com ABPA refratários ao tratamento convencional.^(3,5-7)

Sendo assim, o omalizumabe pode ser considerado como uma terapia adicional no tratamento de casos

de ABPA refratária. Entretanto, novos estudos e com maior casuística são necessários para determinar o real papel dessa medicação nesse perfil de pacientes, assim como a sua dose efetiva e o seu tempo de tratamento.

REFERÊNCIAS

1. Agarwal R, Chakrabarti A, Shah A, Gupta D, Meis JF, Guleria R, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: Review of literature and proposal of new diagnostic and classification criteria. *Clin Exp Allergy*. 2013;43(8):850-73. <https://doi.org/10.1111/cea.12141>
2. Valle SOR, França AT. Aspergilose Broncopulmonar Alérgica: Panorama Atual. *Rev Hosp Universitário Pedro Ernesto*. 2008;7(2):69-71.
3. Collins J, Devos G, Hudes G, Rosenstreich D. Allergic bronchopulmonary aspergillosis treated successfully for one year with omalizumab. *J Asthma Allergy*. 2012;5:65-70. <https://doi.org/10.2147/JAA.S34579>
4. Homma T, Kurokawa M, Matsukura S, Yamaguchi M, Adachi M. Anti-IgE therapy for allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Microbiol Immunol Infect*. 2016;49(3):459-63. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2013.10.003>
5. Pérez-de-Llano LA, Vennera MC, Parra A, Guallar J, Marin M, Asensio O, et al. Effects of omalizumab in Aspergillus-associated airway disease. *Thorax*. 2011;66(6):539-40. <https://doi.org/10.1136/thx.2010.153312>
6. Tillie-Leblond I, Germaud P, Leroyer C, Tétu L, Girard F, Devouassoux G, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis and omalizumab. *Allergy*. 2011;66(9):1254-6. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2011.02599.x>
7. Aydın Ö, Sözen ZÇ, Soyuyigit Ş, Kendirlihan R, Gençtürk Z, Mısırlıgil Z, et al. Omalizumab in the treatment of allergic bronchopulmonary aspergillosis: One center's experience with 14 cases. *Allergy Asthma Proc*. 2015;36(6):493-500. <https://doi.org/10.2500/aap.2015.36.3909>



Transplante pulmonar com oxigenação extracorpórea por membrana como suporte intraoperatório

Mariana Schettini-Soares^{1,a}, Pedro Henrique Cunha Leite^{1,b},
Ludhmila Abrahão Hajjar^{2,c}, André Nathan Costa^{3,d},
Paulo Manuel Pêgo-Fernandes^{1,e}, Marcos Naoyuki Samano^{1,f}

AO EDITOR,

O aprimoramento da técnica do transplante pulmonar bilateral sequencial possibilitou a realização do transplante pulmonar sem a necessidade de circulação extracorpórea (CEC). Sua utilização permanece restrita a apenas algumas situações, como instabilidade hemodinâmica, intolerância à ventilação monopulmonar e em casos de hipertensão pulmonar. A CEC está associada à disfunção primária do enxerto e ao sangramento excessivo pelo consumo dos fatores de coagulação. Dispositivos de assistência como a *extracorporeal membrane oxygenation* (ECMO, oxigenação extracorpórea por membrana) vêm sendo usados não só no tratamento da disfunção primária do enxerto como também como ponte para o transplante e, mais recentemente, na assistência intraoperatória.

Relatamos o caso de um paciente de 23 anos, sexo masculino, com diagnóstico de fibrose pulmonar por pneumonia intersticial crônica fibrosante e hipertensão pulmonar secundária, com pressão média de artéria pulmonar de 45 mmHg e resistência de 6,52 unidades W. O paciente apresentava um grau de dispneia de 3-4, medido pela escala modificada do *Medical Research Council*, fazia uso de oxigenoterapia contínua, apresentava edema de membros inferiores controlado após otimização de diuréticos e apresentava nível de *brain natriuretic peptide* de 538 pg/ml. Seu ecocardiograma mostrava aumento importante das câmaras direitas, disfunção de ventrículo direito, insuficiência tricúspide acentuada e pressão sistólica de artéria pulmonar de 66 mmHg. Em fila para transplante, apresentava um aumento importante da área cardíaca e sinais de insuficiência cardíaca direita, motivo pelo qual indicamos a realização do transplante bilateral com assistência circulatória com ECMO.

O paciente foi submetido à toracotomia bilateral transternal (tipo *clamshell*), abertura das cavidades pleurais e pericárdica, observando-se o aumento da área cardíaca à custa das câmaras direitas e de dilatação importante de ventrículo direito. Foi realizada canulação central — aorta, cânula de 20 Fr; e átrio direito: cânula de dois estágios de 28 Fr (Medtronic-Synetics, Skorkunde, Dinamarca) e instalado um sistema de circulação extracorpórea (ECMO PLS System®; Maquet, Rastatt, Alemanha), mantendo um fluxo de 3 l e 2.630 rpm. O paciente apresentava firmes aderências pleuropulmonares, principalmente à direita, necessitando decorticação

causando sangramento importante. Foi realizada a técnica convencional de transplante sequencial, inicialmente à direita, com tempo de isquemia de seis horas à direita e de sete horas e quarenta minutos à esquerda. Associou-se um sistema de autotransfusão sanguínea (C.A.T.S.®; Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Alemanha) com recuperação de 986 ml de concentrado de hemácias. Devido a distúrbio de coagulação e disfunção de ventrículo direito à inspeção cardíaca, optou-se pelo fechamento em segundo tempo com exteriorização das cânulas e manutenção de ECMO central. O ecocardiograma no 1º dia pós-operatório (PO) confirmou discinesia importante do ventrículo direito. O paciente foi reoperado no 2º PO por sangramento. A anticoagulação foi mantida com heparina não fracionada, guiando-se pelo tempo de coagulação ativada ou tempo de tromboplastina parcial ativada. No 5º PO, foi reduzido o fluxo da ECMO para 1,5 l por 30 minutos, com boa tolerância hemodinâmica e boa saturação, sendo então o paciente encaminhado ao centro cirúrgico e submetido à decanulação após anticoagulação plena e parada de bomba de ECMO, sem repercussão hemodinâmica. Foi realizado fechamento do tórax no mesmo ato operatório. Durante o período em que permaneceu em assistência cardiopulmonar, o paciente permaneceu sedado com midazolam e fentanil, e curarizado com cisatracúrio. No 10º PO já apresentava função sistólica do ventrículo direito normal pelo ecocardiograma. Foi traqueostomizado no 13º PO após duas falhas de extubação, permanecendo na UTI por 26 dias, sendo posteriormente decanulado e recebendo alta hospitalar no 48º PO. Durante a internação não apresentou disfunções orgânicas além da disfunção cardíaca, que motivou a manutenção da ECMO. A imunossupressão realizada, conforme o esquema padrão realizado em nosso serviço, é constituída por basiliximabe na indução anestésica e no 4º PO, com o uso de corticoide, ciclosporina e micofenolato. O paciente não apresentou infecção pulmonar digna de nota; a intercorrência clínica significativa durante a internação foi um abdome agudo perfurativo no 20º PO, com resultante colestomia direita e ileostomia, subsequente à síndrome de Ogilvie. Após o término da ECMO, a anticoagulação foi mantida em dose profilática. A Figura 1 mostra a radiografia de tórax pré-operatória e seis meses após o implante, demonstrando importante remodelamento cardíaco.

1. Disciplina de Cirurgia Torácica, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

2. Disciplina de Cardiologia, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

3. Disciplina de Pneumologia, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

a. <http://orcid.org/0000-0003-1716-4733>; b. <http://orcid.org/0000-0002-3374-3324>; c. <http://orcid.org/0000-0001-5645-2055>;

d. <http://orcid.org/0000-0002-8025-6940>; e. <http://orcid.org/0000-0001-7243-5343>; f. <http://orcid.org/0000-0002-0602-0569>

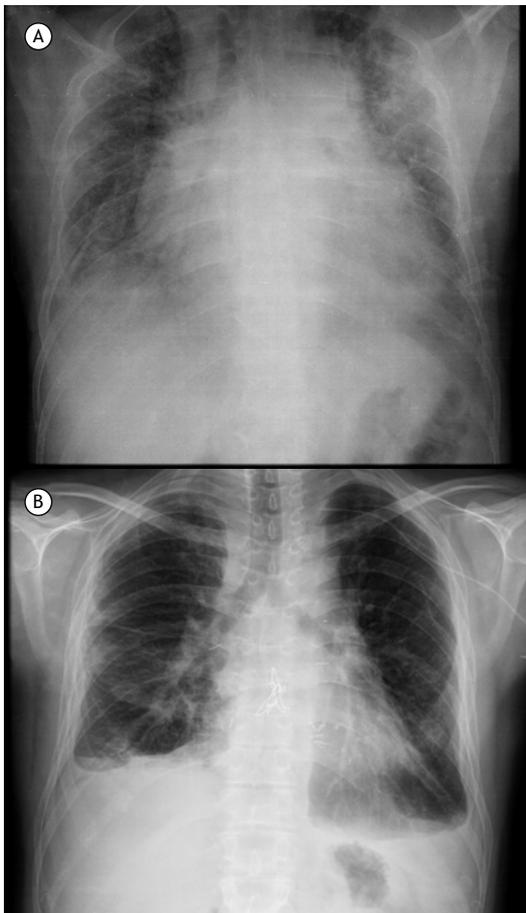


Figura 1. Radiografias de tórax: em A, no pré-operatório e, em B, seis meses após o transplante, mostrando importante remodelamento cardíaco.

O uso de circulação extracorpórea acarreta a necessidade de heparinização total para evitar a coagulação do sistema, maior consumo de fatores de coagulação e um processo inflamatório decorrente do contato do sangue com o ar e com o circuito extracorpóreo. Estes fatores elevam o risco de sangramento, com conseqüente necessidade de transfusão de hemocomponentes, o que por si também levam a inflamação sistêmica. Esse processo inflamatório está associado ao desenvolvimento de edema pulmonar e à disfunção primária do enxerto.⁽¹⁾

As membranas de oxigenação convencionais de polipropileno mantêm um bom funcionamento por períodos menores do que 3-4 horas; após esse tempo elas começam a apresentar perda da função de troca e extravasamento de plasma, comprometendo ainda mais a coagulação sanguínea e a inflamação. Os transplantes bilaterais podem facilmente ultrapassar esse período, principalmente em casos com firmes aderências pleuropulmonares. Nessas situações, o risco de sangramento pela decorticação pulmonar eleva o risco de desenvolvimento da disfunção primária do enxerto e de mortalidade após o transplante, como foi demonstrado previamente.⁽²⁾

O desenvolvimento de membranas de oxigenação revestidas de polimetilpenteno mudou radicalmente o cenário da assistência circulatória, permitindo a manutenção do sistema não mais por apenas algumas horas, mas por dias. Não há dúvida de que o desenvolvimento desse polímero foi a maior mudança dessa técnica nos últimos anos.⁽³⁾ Aliado a esse desenvolvimento tecnológico, a epidemia de gripe pelo vírus H1N1 difundiu o uso da ECMO como suporte respiratório em casos graves.

No transplante pulmonar, a ECMO pode estar associada tanto ao tratamento da disfunção primária do enxerto como no período prévio ao transplante como ponte para o tratamento. Seu uso como suporte circulatório durante o procedimento cirúrgico foi descrito inicialmente para pacientes com hipertensão arterial pulmonar, instalada periféricamente, podendo ou não ser removida ao final da cirurgia. A canulação periférica foi inicialmente preferida por permitir um campo operatório livre de tubos e facilitar a exposição para o implante com incisões menores.⁽⁴⁾ No transplante pulmonar, a CEC com reservatório de cardiectomia possui a vantagem de permitir o manejo mais rápido de volume e aspiração de sangue da cavidade e sua reinfusão, mas seu uso obrigatório fica restrito somente aos casos em que há necessidade de correção de defeitos cardíacos ou de realização de revascularização miocárdica concomitante ao procedimento. Como esses procedimentos conjugados são raros, substituir a CEC pela ECMO é possível na maioria dos casos em que a assistência é necessária. Sua substituição por circuitos revestidos por heparina e a possibilidade de permitir um controle sobre a reperfusão do pulmão recém-implantado tornam factível e vantajoso o uso da ECMO como suporte intraoperatório em substituição à CEC.⁽⁵⁾

Recentemente, alguns autores têm divulgado e comparado a assistência circulatória intraoperatória com ECMO vs. CEC convencional, apresentando vantagens, como menor necessidade de transfusão de hemoderivados, menor tempo de ventilação mecânica e de UTI, assim como menor disfunção primária do enxerto.⁽⁵⁻⁹⁾ Apenas Bittner et al.,⁽⁴⁾ em seu estudo comparativo, mostraram desvantagens para o uso de ECMO, com maior mortalidade e maior necessidade de hemotransfusão. Na única meta-análise sobre esse assunto, Hoechter et al.⁽¹⁰⁾ não observaram uma diminuição da utilização de hemoderivados, mas houve menor tempo de UTI. No entanto, a principal conclusão foi a de que mais estudos sobre o tema são necessários.

Pelo nosso conhecimento, este é o primeiro caso relatado no Brasil de realização de transplante pulmonar com assistência intraoperatória a partir de um dispositivo de ECMO, no qual houve a necessidade de permanência do sistema para evitar a disfunção primária do enxerto e para a readaptação miocárdica. Embora essa seja uma experiência ainda isolada, estudos publicados recentemente mostram vantagens na utilização da ECMO como suporte, principalmente pelo menor tempo de

UTI, menor índice de reoperações, menor sangramento e menor necessidade de hemotransfusões, devendo

essa ser considerada na realização de transplantes pulmonares com necessidade de assistência circulatória.

REFERÊNCIAS

1. Nagendran M, Maruthappu M, Sugand K. Should double lung transplant be performed with or without cardiopulmonary bypass? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2011;12(5):799-804. <https://doi.org/10.1510/ictvs.2010.263624>
2. Samano MN, Fernandes LM, Baranauskas JC, Correia AT, Afonso JE Jr, Teixeira RH, et al. risk factors and survival impact of primary graft dysfunction after lung transplantation in a single institution. *Transplant Proc.* 2012;44(8):2462-8. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2012.07.134>
3. Toomasian JM, Schreiner RJ, Meyer DE, Schmidt ME, Hagan SE, Griffith GW, et al. A polymethylpentene fiber gas exchanger for long-term extracorporeal life support. *ASAIO J.* 2005;51(4):390-7. <https://doi.org/10.1097/01.mat.0000169111.66328.a8>
4. Bittner HB, Binner C, Lehmann S, Kuntze T, Rastan A, Mohr FW. Replacing cardiopulmonary bypass with extracorporeal membrane oxygenation in lung transplantation operations. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2007;31(3):462-7; discussion 467. <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2006.11.050>
5. Aigner C, Wisser W, Taghavi S, Lang G, Jaksch P, Czyzewski D, et al. Institutional experience with extracorporeal membrane oxygenation in lung transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2007;31(3):468-73; discussion 473-4. <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2006.11.049>
6. lus F, Kuehn C, Tudorache I, Sommer W, Avsar M, Boethig D, et al. Lung transplantation on cardiopulmonary support: venoarterial extracorporeal membrane oxygenation outperformed cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012;144(6):1510-6. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2012.07.095>
7. Bermudez CA, Shiose A, Esper SA, Shigemura N, D'Cunha J, Bhama JK, et al. Outcomes of intraoperative venoarterial extracorporeal membrane oxygenation versus cardiopulmonary bypass during lung transplantation. *Ann Thorac Surg.* 2014;98(6):1936-42; discussion 1942-3.
8. Biscotti M, Yang J, Sonett J, Bacchetta M. Comparison of extracorporeal membrane oxygenation versus cardiopulmonary bypass for lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;148(5):2410-5. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2014.07.061>
9. Machuca TN, Collaud S, Mercier O, Cheung M, Cunningham V, Kim SJ, et al. Outcomes of intraoperative extracorporeal membrane oxygenation versus cardiopulmonary bypass for lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2015;149(4):1152-7. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2014.11.039>
10. Hoechter DJ, Shen YM, Kammerer T, Günther S, Weig T, Schramm R, et al. Extracorporeal Circulation During Lung Transplantation Procedures: A Meta-Analysis. *ASAIO J.* 2017;63(5):551-561. <https://doi.org/10.1097/MAT.0000000000000549>



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, excluídas referências e tabelas. O número total de ilustrações e tabelas não deve ser superior a 12 e as referências bibliográficas não devem exceder 30.

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

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

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

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

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

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

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

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

Exemplos:

Artigos regulares

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

Resumos

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

Capítulos de livros

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

Teses

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

Artigos publicados na internet

6. 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)

Estaduais da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia

ASSOCIAÇÃO ALAGOANA DE DOENÇAS DO TÓRAX

Presidente: Tadeu Peixoto Lopes
Secretário: Artur Gomes Neto
Endereço: Rua Professor José Silveira Camerino, n. 1085/ Sala 501, Pinheiro,
CEP: 57057-250- Maceió – AL
Telefone: (82) 30321967
E-mail: sociedadealagoana.dt@gmail.com
tadeupl@hotmail.com

ASSOCIAÇÃO CATARINENSE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA (ACAPTI)

Presidente: Antônio César Cavallazzi
Secretário: Adilson Medeiros dos Santos
Endereço: Rodovia SC, 401 Km 4 – 3854 - Saco Grande
CEP: 88.032 - 005 - Florianópolis – SC
Telefone: (48)32310314
E-mail: acapti@acapti.org.br
acavallazzi@uol.com.br
Site: www.acapti.org.br

ASSOCIAÇÃO DE PNEUMOLOGIA E CIRURGIA TORÁCICA DO RIO GRANDE DO NORTE

Presidente: Paulo Roberto de Albuquerque
Secretária: Suzianne Ruth Hosannah de Lima Pinto
Endereço: Av. Campos Sales, 762 - Tirol
CEP: 59.020-300 - Natal – RN
Telefone: (84)32010367 – (84)999822853
E-mail: paulo213@uol.com.br

ASSOCIAÇÃO MARANHENSE DE PNEUMOLOGIA E CIRURGIA TORÁCICA

Presidente: Maria do Rosario da Silva Ramos Costa
Secretária: Denise Maria Costa Haidar
Endereço: Travessa do Pimentão, 46 - Olho D'Água
CEP: 65.065-340 - São Luís – MA
Telefone: (98) 3226-4074/(98)999736600
E-mail: rrcosta2904@gmail.com

ASSOCIAÇÃO PARAENSE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Presidente: José Tadeu Colares Monteiro
Secretária: Lilian França dos Santos Monteiro Pereira
Endereço: Passagem Bolonha, 134, Bairro Nazaré
CEP: 66053-060 - Belém – PA
Telefone: (91)989346998
E-mail: spapnt@gmail.com
tadeucolares@hotmail.com

ASSOCIAÇÃO PIAUIENSE DE PNEUMOLOGIA E CIRURGIA TORÁCICA

Presidente: Braulio Dyego Martins Vieira
Secretária: Tatiana Santos Malheiros Nunes
Endereço: Avenida Jose dos Santos e Silva, 1903
Núcleo de Cirurgia Torácica
CEP: 64001-300 - Teresina – PI
Telefone: (86)32215068/(86)999306664
E-mail: brauliodyego@gmail.com

SOCIEDADE AMAZONENSE DE PNEUMOLOGIA E CIRURGIA TORÁCICA

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

SOCIEDADE BRASILENSE DE DOENÇAS TORÁCICAS

Presidente: Jefferson Fontinele e Silva
Secretária: Licia Zanol Lorenzini Stanzani
Endereço: Setor de Clubes Sul, Trecho 3, Conj. 6
CEP: 70.200-003 - Brasília – DF
Tel/fax: (61) 3245-8001
E-mail: sbdt@ambr.org.br;
jeffersonfontinele@hotmail.com

SOCIEDADE CEARENSE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

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

SOCIEDADE DE PNEUMOLOGIA DA BAHIA

Presidente: Guilherme Sôstenes Costa Montal
Secretária: Dalva Virginia Oliveira Batista Neves
Endereço: ABM - Rua Baependi, 162
Sala 03 - Terreo- Ondina
CEP: 40170-070 - Salvador – BA
Tel/fax: (71) 33326844
E-mail: pneumoba@gmail.com; spba@outlook.com.br;
montal59@hotmail.com

SOCIEDADE DE PNEUMOLOGIA DO ESPÍRITO SANTO

Presidente: Cílea Aparecida Victória Martins
Secretária: Karina Tavares Oliveira
Endereço: Rua Eurico de Aguiar, 130, Sala 514
Ed. Blue Chip - Praia do Campo
CEP: 29.055-280 - Vitória – ES
Telefone: (27) 3345-0564 - (27)999826598
E-mail: cilea38@hotmail.com

SOCIEDADE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA DO MATO GROSSO

Presidente: Carlos Fernando Gossn Garcia
Secretária: Karla de Moura Carlos
Endereço: Av. Miguel Sutil, n. 8000,
Edif. Santa Rosa Tower, sala 1207
CEP: 78040-400- Cuiabá – MT
Telefone: (65)999681445
E-mail: cfgrarcia@yahoo.com.br

SOCIEDADE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA DO MATO GROSSO DO SUL

Presidente: Henrique Ferreira de Brito
Secretário: Luiz Armando Pereira Patusco
Endereço: Rua 15 de novembro, 2552 -
Edifício One Offices, Sala 901
CEP: 79020-300- Campo Grande - MS
Telefone: (67)981628382
E-mail: hfbrito_med335@hotmail.com

SOCIEDADE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO

Presidente: Rogério Lopes Rufino Alves
Secretário: Alexandre Ciminelli Malizia
Endereço: Largo do Machado, 21 - GR. 08 - sala 914 -
Catete
CEP: 22221-020 - Rio de Janeiro – RJ
Tel/fax: (21) 3852-3677
E-mail: sopterj@sopterj.com.br
Site: www.sopterj.com.br

SOCIEDADE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA DO RIO GRANDE DO SUL

Presidente: Adalberto Sperb Rubin
Vice: Gustavo Chatkin
Endereço: Av. Ipiranga, 5.311, sala 403
CEP: 90.610-001 - Porto Alegre – RS
Telefone: (51) 3384-2889
E-mail: sptrs.secretaria@gmail.com
Site: www.sptrs.org.br

SOCIEDADE GOIANA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Presidente: Karla Cristina de Moraes Arantes Curado
Secretária: Roseliane de Souza Araújo
Endereço: Galeria Pátio 22 - Rua 22 n. 69,
Sala 17 – Setor Oeste
CEP: 74.120-130 - Goiânia – GO
Telefone: (62)3251-1202 / (62) 3214-1010
E-mail: sgpt2007@gmail.com
kariacurado1@hotmail.com

SOCIEDADE MINEIRA DE PNEUMOLOGIA E CIRURGIA TORÁCICA

Presidente: Rodrigo Luís Barbosa Lima
Secretário: Leonardo Brant Rodrigues
Endereço: Av. João Pinheiro, 161 - sala 203 - Centro
CEP: 30.130-180 - Belo Horizonte – MG
Tel/fax: (31) 3213-3197 -
E-mail: smpct@smpct.org.br
Site: www.smpct.org.br

SOCIEDADE PARAIBANA DE PNEUMOLOGIA E CIRURGIA TORÁCICA

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

SOCIEDADE PARANAENSE DE TISIOLOGIA E DOENÇAS TORÁCICAS

Presidente: Irinei Melek
Secretária Geral: Áquila Andrade Carneiro
Endereço: Av. Sete de Setembro, 5402 - Conj. 105,
10º andar Bate
CEP: 80240-000 - Curitiba – PR
Tel/fax: (41) 3342-8889
E-mail: contato@pneumopr.org.br
Site: www.pneumopr.org.br

SOCIEDADE PAULISTA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Presidente: Roberto Rodrigues Junior
Secretária: William Salibe Filho
Endereço: Rua Machado Bittencourt, 205,
8º andar, conj. 83 - Vila Clementino
CEP: 04.044-000 São Paulo – SP
Telefone: 0800 17 1618
E-mail: sppt@spt.org.br
Site: www.sppt.org.br

SOCIEDADE PERNAMBUCANA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Presidente: Adriana Vellozo Gonçalves
Secretária: Danielle Cristina Silva Clímaco
Endereço: Rua João Eugênio de Lima, 235, Boa Viagem
CEP: 51030-360 - Recife – PE
Tel/fax: (81)988817435
E-mail: pneumopernambuco@gmail.com
adrianaavelozo@hotmail.com

SOCIEDADE SERGIPANA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Presidente: Anaelze Siqueira Tavares Tojal
Secretário: Ostílio Fonseca do Vale
Endereço: Av. Gonçalo Prado Rollemberg, 211,
Sala 11 Bairro São José
CEP: 49050-370 - Aracaju - SE
Telefone: (79) 21071412 - (79)999780042
E-mail: anaelze.tojal@gmail.com

NACIONAIS

XIII Curso Nacional de Doenças Intersticiais (DIP)

Data: 29 e 30 de março de 2019
Local: Centro de Convenções Rebouças,
São Paulo/SP
Informações: 0800616218
eventos@sbpt.org.br

XX Curso Nacional de Atualização em Pneumologia

Data: 25 a 27 de abril de 2019
Local: Othon Palace Copacabana
Rio de Janeiro/RJ
Informações: 0800616218 ou
eventos@sbpt.org.br

TÓRAX 2019

XXI Congresso da Sociedade

Brasileira de Cirurgia Torácica
Data: 16 a 18 de maio de 2019
Local: Ouro Minas Palace Hotel – MG
Informações: (11)32530202
secretaria@sbct.org.br | www.sbct.org.br

IX Congresso Gaúcho de Pneumologia

III Congresso Gaúcho de Pneumologia Pediátrica

Data: 13 a 15 de junho de 2019
Local: Centro de Convenções
Barra Shopping Sul - Porto Alegre/RS
Informações: (51) 33842889 | www.sptrs.org.br

X Congresso Mineiro de Pneumologia e Cirurgia de Torácica

V Congresso Mineiro de Pneumologia Pediátrica

Data: 27, 28 e 29 de junho de 2019
Local: Associação Médica de Minas Gerais -
Belo Horizonte – MG
Informações: (31)3213-3197
smpct@smpct.org.br | www.smpct.org.br

XII Congresso Brasileiro de Asma VIII Congressos Brasileiros de DPOC e Tabagismo

Congresso Norte e Nordeste
Data: 14 a 16 de agosto de 2019
Local: Centro de Convenções de
João Pessoa, João Pessoa/PB
Informações: 0800616218
eventos@sbpt.org.br

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

Data: 12 a 14 de setembro de 2019
Local: Centro de Convenções SulAmérica
Rio de Janeiro/RJ
Informações: 21 2548-5141
pneumo2019@metodorio.com.br

10º Congresso do Centro-Oeste de Pneumologia e Tisiologia

Data: 25 a 27 de outubro 2019
Local: Associação Médica do
Mato Grosso do Sul (AMMS)
Av. Des. Leão Neto do Carmo, 155 - Jardim
Veraneio, Campo Grande - MS
Informações: (67) 3327-4110 (Luciane)
especialidades@amms.com.br
(67)98162-8382 (Henrique Brito)
hfbrito@icloud.com

18º Congresso Paulista de Pneumologia e Tisiologia

Data: 20 e 23 de novembro de 2019
Local: Centro de Convenções Rebouças
Informações: 0800161718
www.sppt.org.br

INTERNACIONAIS

ATS 2019

Data: 17 a 22 de maio de 2019
Local: Dallas, Texas/USA
Informações: www.thoracic.org

ERS 2019

Data: 29 de setembro a
02 de outubro de 2019
Local: Madrid/Espanha
Informações: www.ersnet.org

CHEST 2019

Data: 19 a 23 de outubro 2019
Local: New Orleans/EUA
Informações: www.chestnet.org



XIII CURSO DE DOENÇAS INTERSTICIAIS

22 E 23/março 2019

GRANDE AUDITÓRIO DO CENTRO DE
CONVENÇÕES REBOUÇAS, SÃO PAULO/SP

As inscrições para o DIP 2019 já estão abertas!

Acesse o site e garanta sua vaga: <https://sbpt.org.br/dip2019/>



**XII CONGRESSO
BRASILEIRO DE ASMA**

**VIII CONGRESSO BRASILEIRO
DE DPOC E TABAGISMO**

**XVIII CONGRESSO NORTE E NORDESTE
DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA**

14 A 16 DE AGOSTO DE 2019
CENTRO DE CONVENÇÕES DE JOÃO PESSOA/PB