



Jornal Brasileiro de **Pneumologia**

PUBLICAÇÃO OFICIAL DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Volume 45, Número 3
maio | junho
2019

DESTAQUE

**Atualização na
abordagem do
tabagismo**

**Impacto da
lipoabdominoplastia
sobre diafragma e
função pulmonar**

**Perfil molecular do
carcinoma pulmonar
não pequenas células
no Brasil**



Jornal Brasileiro de Pneumologia

Jornal Brasileiro de Pneumologia Novo Fator de Impacto



www.jornaldepneumologia.com.br





Jornal Brasileiro de **Pneumologia**

Publicação Contínua e Bimestral, J Bras Pneumol. v. 45, n. 3, maio/junho 2019

EDITOR CHEFE

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

VICE-EDITOR

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

EDITORES ASSOCIADOS

Alfredo Nicodemos da Cruz Santana - HRAN da Faculdade de Medicina da ESCS - Brasília - DF | **Área:** Doenças pulmonares intersticiais

Bruno do Valle Pinheiro - Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora - MG | **Área:** Terapia intensiva/Ventilação mecânica

Daniilo Cortozzi Berton - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre - RS | **Área:** Fisiologia respiratória

Denise Rossato Silva - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre - RS | **Área:** Tuberculose/Outras infecções respiratórias

Dirceu Solé - Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo - SP | **Área:** Pneumopatia

Edson Marchiori - Universidade Federal Fluminense, Niterói - RJ | **Área:** Imagem

Fabiano Di Marco - University of Milan - Italy | **Área:** Asma / DPOC

Fernanda Carvalho de Queiroz Mello - Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro - RJ | **Área:** Tuberculose/Outras infecções respiratórias

Frederico Leon Arrabal Fernandes - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP | **Área:** DPOC/Fisiologia respiratória

Giovanni Battista Migliori - Director WHO Collaborating Centre for TB and Lung Diseases, Fondazione S. Maugeri, Care and Research Institute, Tradate - Italy | **Área:** Tuberculose

Klaus Irion - School of Biological Sciences, The University of Manchester - United Kingdom | **Área:** Imagem

Ricardo Basso Gazzana - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre - RS | **Área:** Circulação pulmonar

Márcia Margaret Menezes Pizzichini - Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis - SC | **Área:** Asma

Otávio Tavares Ranzani - Barcelona Global Health Institute - ISGlobal, Barcelona - Espanha | **Área:** Epidemiologia/Tuberculose /Outras infecções respiratórias

Pedro Rodrigues Genta - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP | **Área:** Sono

Ricardo Mingarini Terra - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP | **Área:** Cirurgia torácica e broncoscopia

Simone Dal Corso - Universidade Nove de Julho, São Paulo - SP | **Área:** Fisioterapia respiratória/Exercício

Ubiratan de Paula Santos - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP | **Área:** Tabagismo/Doenças respiratórias ambientais e ocupacionais

Zafeiris Louvaris - University Hospitals Leuven, Leuven - Belgium | **Área:** Fisiologia respiratória

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 Sequeira Luis - Universidade de Coimbra, Coimbra - Portugal

Ascedio Jose Rodrigues - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP

Brent Winston - University of Calgary, Calgary - Canada

Carlos Alberto de Assis Viegas - Universidade de Brasília, Brasília - DF

Carlos Alberto de Castro Pereira - Universidade Federal de São Paulo, São Paulo - SP

Carlos M. Luna - Hospital de Clínicas, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires - Argentina

Carmen Sílvia Valente Barbas - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP

Celso Ricardo Fernandes de Carvalho - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP

Dany Jasnowodolinski - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP

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

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

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

Fábio Bisceglí Jatene - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP

Frank McCormack - University of Cincinnati School of Medicine, Cincinnati, OH - USA

Geraldo Lorenzi Filho - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP

Gilberto de Castro Junior - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP

Gustavo Javier Rodrigo - Hospital Central de las Fuerzas Armadas, Montevideo - Uruguay

Ilma Aparecida Paschoal - Universidade de Campinas, Campinas - SP

C. Isabela Silva Müller - Vancouver General Hospital, Vancouver, BC - Canadá

J. Randall Curtis - University of Washington, Seattle, Wa - USA

John J. Godleski - Harvard Medical School, Boston, MA - USA

José Alberto Neder - Queen's University - Ontario, Canada

José Antonio Baddini Martinez - Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto - SP

José Dirceu Ribeiro - Universidade de Campinas, Campinas - SP

José Miguel Chatkin - Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre - RS

José Roberto de Brito Jardim - Universidade Federal de São Paulo, São Paulo - SP

José Roberto Lapa e Silva - Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro - RJ

Kevin Leslie - Mayo Clinic College of Medicine, Rochester, MN - USA

Luiz Eduardo Nery - Universidade Federal de São Paulo, São Paulo - SP

Marc Miravittles - University Hospital Vall d'Hebron - Barcelona, Catalonia - Spain

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

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

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

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

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

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

Paul Noble - Duke University, Durham, NC - USA

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

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

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

Renato Sotto Mayor - Hospital Santa Maria, Lisboa - Portugal

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

Rik Gosseink - 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

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

Associação Brasileira
de Editores Científicos



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

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



ISI Web of KnowledgeSM

SCOPUS

SciELO
Brazil

INDEX COPERNICUS
INTERNATIONAL

latindex



SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

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

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

E- mail: sbpt@sbpt.org.br

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

Diretoria da SBPT (Biênio 2019-2020):

Presidente: Dr. José Miguel Chatkin - RS

Presidente Eleita (biênio 2021/2022): Dra. Irma de Godoy - SP

Secretário Geral: Dra. Raquel Melo Nunes de Carvalho - DF

Diretor de Defesa Profissional: Dr. Flávio Mendonça Andrade da Silva - MG

Diretor Financeiro: Dr. Luiz Paulo Pinheiro Loivos - RJ

Diretor de Assuntos Científicos: Dr. José Antônio Baddini Martinez - SP

Diretor de Ensino e Exercício Profissional: Dr. Alberto Cukier - SP

Diretora de Comunicação: Dra. Tatiana Galvão - BA

Presidente do Congresso SBPT 2020: Dr. Mário Terra Filho - SP

Editor-Chefe do Jornal Brasileiro de Pneumologia: Dr. Bruno Guedes Baldi - SP

CONSELHO FISCAL (Biênio 2019-2020)

Efetivos: Dr. Ronaldo Rangel Travassos Júnior, Dr. David Vogel Koza, Dr. Jamocyr Moura Marinho

Membros Suplentes: Dr. Márcio Andrade Martins, Dr. Fernando Antônio Mendonça Guimarães, Dr. Thúlio Marques Cunha

COORDENADORES DOS DEPARTAMENTOS DA SBPT:

Departamento Cirurgia Torácica: Sérgio Tadeu Lima Fortunato Pereira

Departamento de Distúrbios Respiratórios do Sono: Sônia Maria G. P. Togeiro Moura

Departamento Endoscopia Respiratória: Guilherme Sôstenes Costa Montal

Departamento Função Pulmonar: Maria Raquel Soares

Departamento imagem: Bruno Hochhegger

Departamento Patologia pulmonar: Vera Luiza Capelozzi

Departamento Pneumopediatria: Diego Djones Brandenburg

COORDENADORES DAS COMISSÕES CIENTÍFICAS DA SBPT:

Comissão DPOC: Paulo José Zimmermann Teixeira

Comissão Asma Brônquica: Maria Alenita de Oliveira

Comissão Câncer de Pulmão: Gustavo Faibischew Prado

Comissão Circulação Pulmonar: Caio Júlio Cesar dos Santos Fernandes

Comissão de Doenças Respiratórias Ambientais e Ocupacionais: Carlos Nunes Tietboehl-Filho

Comissão de Epidemiologia e Pesquisa: Juliana Carvalho Ferreira

Comissão de Fisioterapia: Flávio Maciel Dias de Andrade

Comissão Doença Pulmonar Avançada: Licia Zanol Lorencini Stanza-ni

Comissão Doenças intersticiais: Ronaldo Adib Kairalla

Comissão Fibrose Cística: Rodrigo Abensur Athanazio

Comissão Infecções Respiratórias: Rosemeri Maurici da Silva

Comissão Pleura: Roberta Karla Barbosa de Sales

Comissão Tabagismo: Luiz Fernando Ferreira Pereira

Comissão Terapia Intensiva: Eduardo Leite Vieira Costa

Comissão Tuberculose: Denise Rossato Silva

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.

Analista 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

Expediente

APOIO:



Ministério da
Educação

Ministério da
Ciência, Tecnologia
e Inovação





Jornal Brasileiro de Pneumologia

Publicação Contínua e Bimestral, J Bras Pneumol. v. 45, n. 3, maio/junho 2019

EDITORIAL

Celebrando o Dia Mundial da Asma no Brasil: o copo está meio cheio ou meio vazio?
Marcia Margaret Menezes Pizzichini, Álvaro Augusto Cruz

Deve-se avaliar o diafragma após a abdominoplastia?
Antonella LoMauro

A importância da caracterização molecular no câncer de pulmão
Gilberto de Castro Junior, Guilherme Harada, Evandro Sobroza de Mello

EDUCAÇÃO CONTINUADA: IMAGEM

Cistos pulmonares associados a nódulos calcificados
Edson Marchiori, Bruno Hochhegger, Gláucia Zanetti

EDUCAÇÃO CONTINUADA: METODOLOGIA CIENTÍFICA

Como preparar e apresentar um pôster em uma conferência e comunicar resultados de pesquisa de forma eficaz
Juliana Carvalho Ferreira, Cecília Maria Patino

EDUCAÇÃO CONTINUADA: FISILOGIA RESPIRATÓRIA

Revelando os efeitos benéficos do broncodilatador inalatório na DPOC: além da espirometria forçada
José Alberto Neder, Danilo Cortozi Berton, Denis E O'Donnell

ARTIGO ORIGINAL

Perfil molecular do carcinoma pulmonar de células não pequenas no Nordeste brasileiro
Ana Claudia da Silva Mendes de Oliveira, Antonio Vinícios Alves da Silva, Marclesson Alves, Eduardo Cronemberger, Benedito Arruda Carneiro, Juliana Carneiro Melo, Francisco Martins Neto, Fabio Tavora

Lipoabdominoplastia: repercussão na mobilidade diafragmática e função pulmonar em mulheres saudáveis
Sandra Fluhr, Armêlê Dornelas de Andrade, Emanuel José Baptista Oliveira, Taciano Rocha, Ana Irene Carlos Medeiros, Amanda Couto, Juliana Netto Maia, Daniella Cunha Brandão

Efeitos da melatonina sobre o tecido pulmonar no modelo experimental de Síndrome Hepatopulmonar
Adriane Dal Bosco, Filipe Boeira Schedler, Josieli Raskopf Colares, Elisângela Gonçalves Schemitt, Renata Minuzzo Hartmann, Luiz Alberto Forgiarini Junior, Alexandre Simões Dias, Norma Possa Marroni

Efeitos da compressão torácica manual sobre o flow bias expiratório durante a manobra *positive end-expiratory pressure-zero end-expiratory pressure* em pacientes sob ventilação mecânica invasiva
Ana Carolina Otoni Oliveira, Daiane Menezes Lorena, Lívia Corrêa Gomes, Bianca Lorrane Reges Amaral, Márcia Souza Volpe

Sumário



Jornal Brasileiro de Pneumologia

Publicação Contínua e Bimestral, J Bras Pneumol. v. 45, n. 3, maio/junho 2019

Contaminação microbiológica de nebulizadores usados por pacientes com fibrose cística: um problema subestimado

Barbara Riquena, Luciana de Freitas Velloso Monte, Agnaldo José Lopes, Luiz Vicente Ribeiro Ferreira da Silva-Filho, Neiva Damaceno, Evanirso da Silva Aquino, Paulo Jose Cauduro Marostica, José Dirceu Ribeiro

Valores de referência para volumes pulmonares por pletismografia em uma amostra brasileira de adultos da raça branca

Thamine Lessa, Carlos Alberto de Castro Pereira, Maria Raquel Soares, Renato Matos, Virgínia Pacheco Guimarães, Giancarlo Sanches, Roberto Helou Rassi, Israel Maia

Efeitos do exercício nos sintomas do sono em pacientes com apneia obstrutiva do sono

Roberto Pacheco da Silva, Denis Martinez, Kelly Silveira da Silva Bueno, Joana Mercedes Uribe-Ramos

***Pediatric Asthma Control and Communication Instrument*: tradução e adaptação transcultural para a língua portuguesa falada no Brasil**

Thayla Amorim Santino, João Carlos Alchieri, Raquel Emanuele de França Mendes, Ada Cristina Jácome, Tácito Zaildo de Moraes Santos, Linda Kahn-D'Angelo, Cecília M. Patino, Karla Morganna Pereira Pinto de Mendonça

Evolução temporal e fatores associados a asma e sibilância em escolares no Brasil

Gabriela Ávila Marques, Andrea Wendt, Fernando César Wehrmeister

COMUNICAÇÃO BREVE

Tradução do questionário de qualidade de vida para pacientes adultos com discinesia ciliar primária no Brasil

Ana Paula Lima de Queiroz, Rodrigo Abensur Athanazio, Mary Anne Kowal Olm, Bruna Rubbo, Yuri Reis Casal, Jane Lucas, Laura Behan

ARTIGO ESPECIAL

Atualização na abordagem do tabagismo em pacientes com doenças respiratórias

Maria Penha Uchoa Sales, Alberto José de Araújo, José Miguel Chatkin, Irma de Godoy, Luiz Fernando Ferreira Pereira, Maria Vera Cruz de Oliveira Castellano, Suzana Erico Tanni, Adriana Ávila de Almeida, Gustavo Chatkin, Luiz Carlos Côrrea da Silva, Cristina Maria Cantarino Gonçalves, Clóvis Botelho, Ubiratan Paula Santos, Carlos Alberto de Assis Viegas, Maristela Rodrigues Sestelo, Ricardo Henrique Sampaio Meireles, Paulo César Rodrigues Pinto Correa, Maria Eunice Moraes de Oliveira, Jonatas Reichert, Mariana Silva Lima, Celso Antonio Rodrigues da Silva

CARTA AO EDITOR

Ultrassonografia endobrônquica no câncer de esôfago - quando a endoscopia digestiva alta não é suficiente

Lília Maia Santos, Márcia Jacomelli, Paulo Rogério Scordamaglio, Paulo Francisco Guerreiro Cardoso, Viviane Rossi Figueiredo

Câncer de pulmão e doença pulmonar parenquimatosa em um paciente com neurofibromatose tipo 1

Alessandro Severo Alves de Melo, Sérgio Ferreira Alves Jr, Paulo de Moraes Antunes, Gláucia Zanetti, Edson Marchiori

Resultado falso-negativo de tripsinogênio imunorreativo no teste de triagem neonatal: um problema relevante a considerar em crianças com doença pulmonar crônica

Magali Santos Lumertz, Thaianne Rispoli, Katiana Murieli da Rosa, Leonardo Araújo Pinto



Celebrando o Dia Mundial da Asma no Brasil: o copo está meio cheio ou meio vazio?

Marcia Margaret Menezes Pizzichini^{1,a}, Álvaro Augusto Cruz^{2,3,b}

A asma é uma doença respiratória crônica que afeta 339 milhões de indivíduos em todo o mundo, dos quais cerca de 20 milhões estão no Brasil.⁽¹⁾ Desde 1998, a *Global Initiative for Asthma* celebra em nível internacional o "Dia Mundial da Asma", que tem por objetivo aumentar a conscientização sobre a doença e como ela afeta a vida dos pacientes. No Brasil, há longa data, a Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia promove o "Dia Nacional da Asma" e o "Dia Mundial da Asma". Este ano, o "Dia Mundial da Asma" será celebrado em 7 de maio e terá como tema "*STOP for Asthma*", sendo que STOP é o acrônimo para Sintomas (avaliação dos sintomas); Teste (controle da asma); Observe (e avalie); e Prossiga (e ajuste o tratamento). Esta é uma época para refletir e parecer natural perguntarmos, "Como se encontra hoje o cenário da asma no Brasil? O copo está meio cheio ou está meio vazio?"

Para os otimistas, entre os quais nós nos incluímos, o copo está meio cheio. Nem todos, como nós, viveram os dias em que, para tratarmos da asma, dispúnhamos apenas de teofilina, corticoide oral e β_2 -agonista de curta duração para uso por via oral ou nebulizado. Aqueles eram dias de serviços de emergência e enfermarias lotadas com asmáticos. São inegáveis os grandes avanços no conhecimento da fisiopatologia da asma nas últimas décadas e, conseqüentemente, a impressionante melhora na oferta de medicamentos controladores da doença. Porém, o benefício desses avanços no conhecimento não se estende para todos os que precisam.

Paradoxalmente, o controle da doença continua subótimo mundialmente.^(2,3) Em 2011, um inquérito aplicado em diversos países do nosso continente entrevistou 2.169 adultos asmáticos ou pais de crianças portadoras de asma; apenas 9% dos entrevistados tinham asma controlada no Brasil.⁽³⁾ Em relação aos últimos 12 meses, 27% dos brasileiros entrevistados relataram internação e outros 47% relataram atendimento de emergência.⁽⁴⁾ Mais recentemente, outro inquérito nacional⁽⁵⁾ envolvendo 12.000 brasileiros adultos que aceitaram responder ao questionário do estudo mostrou que 4,1% dos entrevistados tinham diagnóstico prévio de asma. Desses, 52,1%, 36,4% e 12,3% tinham asma não controlada, asma parcialmente controlada e asma controlada, respectivamente. Apenas 32,4% dos entrevistados relataram adesão completa ao tratamento prescrito. Quando comparados ao grupo controle, os asmáticos tinham pior qualidade de vida e maior número de internações nos últimos 6 meses. A produtividade

no trabalho (taxas de absenteísmo e presenteísmo) foi menor entre os asmáticos do que no grupo controle.⁽⁵⁾

Esses resultados indicam que o copo está meio vazio? Sim, no que concerne ao controle da asma. Pneumologistas, clínicos e pediatras envolvidos no manejo da asma no Brasil enfrentam diversos desafios que variam em complexidade de acordo com as condições socioeconômicas e culturais locais e dos pacientes, suas crenças e mitos, os recursos disponíveis no local de trabalho para investigar e confirmar o diagnóstico de asma, a dificuldade ao acesso da medicação prescrita e a sobrecarga de trabalho, entre outros. Adicionalmente, a asma é uma doença complexa e heterogênea, para a qual o tratamento medicamentoso por via inalatória, por si só, representa um desafio para o uso correto do dispositivo inalatório e a adesão ao tratamento, além da escolha do dispositivo correto e da dose adequada para um determinado paciente.⁽⁶⁾ Isso posto, deve-se acrescentar que a grande maioria dos asmáticos se encontra nos consultórios da atenção primária e da pediatria. Para essa grande maioria de asmáticos o tratamento da asma é simples, com rápida resolução dos sintomas, uma vez que a doença é do tipo concordante (quanto maiores os sintomas, maior a inflamação das vias aéreas), que, em geral, responde bem ao tratamento guiado pelos sintomas.⁽⁷⁾

Se a maioria dos pacientes com asma tem asma responsiva ao tratamento⁽⁷⁾ e a controla facilmente, então porque o controle continua subótimo? Além dos diversos fatores voluntários e não voluntários envolvidos na adesão ao tratamento,⁽⁶⁾ uma possibilidade plausível é a falta de comunicação entre médico e paciente.^(8,9) Tal como em toda doença crônica, a parceria médico-paciente não pode ser apenas retórica, mas uma realidade em que o médico reserva tempo para estabelecer confiança e vínculo com o paciente. O mais provável é que o controle subótimo da asma resulte do conjunto da falta de uma abordagem personalizada nos planos biológico e psicossocial e da falta de melhor conhecimento sobre o comportamento do paciente, com suas expectativas e temores, além de dificuldades na escolha do dispositivo inalatório mais adequado para cada paciente.^(6,10) Os baixos índices de controle da asma representam uma bandeira vermelha chamando a atenção para a necessidade de ações com o objetivo do desenvolvimento de habilidades não apenas do médico mas também de toda a equipe de saúde para a compreensão da complexidade da doença. Além do mais, a asma não tem um biomarcador único

1. Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC – Florianópolis (SC) Brasil.

2. Núcleo de Excelência em Asma/Programa para o Controle da Asma na Bahia – ProAR – Salvador (BA) Brasil.

3. Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia – UFBA – Salvador (BA) Brasil.

a. <http://orcid.org/0000-0001-7409-7536>; b. <http://orcid.org/0000-0002-7403-3871>

para seu diagnóstico, e o tratamento requer o uso de dispositivos inalatórios. Entretanto, na maioria dos casos, a doença pode ser resolvida de forma muito simples com medicações dispensadas gratuitamente na Farmácia Popular do Brasil.

Também existem dados concretos que mostram que o copo está meio cheio. No cenário nacional, as tendências longitudinais mostram que no Brasil, entre 2008 e 2014, houve uma redução média de 43% no número de internações por asma em pacientes com idades entre 1 a 49 anos, o que coincide com o fornecimento de medicações gratuitas pelo Sistema Único de Saúde a partir de 2008.⁽¹¹⁾ Esses dados são animadores, mas podem ser melhorados em muito. Na Finlândia,⁽¹²⁾ um programa implantado há 27 anos voltado para aumentar o diagnóstico e o controle da asma resultou em significativa redução dos custos com a asma apesar de um aumento de quase 300% no número de diagnósticos da doença no mesmo

período. Os custos por paciente diminuíram em 72%. Além disso, a proporção de pacientes com exacerbação grave da asma reduziu-se de 20% para 2,5%. O sucesso do programa foi atribuído à ênfase local, ao engajamento de toda a equipe envolvida no manejo da asma e à visão de que a asma é um problema de saúde pública cuja solução deve envolver profissionais e público através de campanhas educativas direcionadas e tolerância zero ao subdiagnóstico e subtratamento da doença.⁽¹³⁾ Poderia se argumentar que a Finlândia é um país pequeno e desenvolvido. Várias experiências municipais demonstram que o mesmo pode ser feito no Brasil com sucesso, quando há especialistas dispostos a atuar no Sistema Único de Saúde para oferecer centros de referência e capacitar profissionais da atenção primária.⁽¹⁴⁻¹⁷⁾

Em conclusão, é tempo de pararmos de olhar para o copo e arregaçarmos as mangas. Vamos juntos encher o copo. Queremos um Brasil onde todos possam respirar!

REFERÊNCIAS

1. The Global Asthma Report 2018. Auckland, New Zealand: Global Asthma Network; 2018.
2. Nathan RA, Thompson PJ, Price D, Fabbri LM, Salvi S, González-Díaz S, et al. Taking Aim at Asthma Around the World: Global Results of the Asthma Insight and Management Survey in the Asia-Pacific Region, Latin America, Europe, Canada, and the United States. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2015;3(5):734-42.e5. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2015.04.013>
3. Maspero JF, Jardim JR, Aranda A, Tassinari C P, Gonzalez-Diaz SN, Sansores RH, et al. Insights, attitudes, and perceptions about asthma and its treatment: findings from a multinational survey of patients from Latin America. *World Allergy Organ J.* 2013;6(1):19. <https://doi.org/10.1186/1939-4551-6-19>
4. Marchioro J, Gazzotti MR, Nascimento OA, Montealegre F, Fish J, Jardim JR. Level of asthma control and its relationship with medication use in asthma patients in Brazil. *J Bras Pneumol.* 2014;40(5):487-94. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132014000500004>
5. Cançado JED, Penha M, Gupta S, Li VW, Julian GS, Moreira ES. Respira project: Humanistic and economic burden of asthma in Brazil. *J Asthma.* 2019;56(3):244-251. <https://doi.org/10.1080/02770903.2018.1445267>
6. Braido F, Chrystyn H, Baiardini I, Bosnic-Anticevich S, van der Molen T, Dandurand RJ, et al. "Trying, But Failing" - The Role of Inhaler Technique and Mode of Delivery in Respiratory Medication Adherence. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016;4(5):823-32. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2016.03.002>
7. Haldar P, Pavord ID, Shaw DE, Berry MA, Thomas M, Brightling CE, et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178(3): 218-224. <https://doi.org/10.1164/rccm.200711-1754OC>
8. Náfrádi L, Nakamoto K, Schulz PJ. Is patient empowerment the key to promote adherence? A systematic review of the relationship between self-efficacy, health locus of control and medication adherence. *PLoS One.* 2017;12(10):e0186458. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0186458>
9. Price D, Fletcher M, van der Molen T. Asthma control and management in 8,000 European patients: the REcognise Asthma and
10. Global Initiative for Asthma [homepage on the Internet]. Bethesda: Global Initiative for Asthma; [cited 2019 Apr 1]. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2018. Available from: www.ginasthma.org
11. Comaru T, Pitrez PM, Friedrich FO, Silveira VD, Pinto LA. Free asthma medications reduces hospital admissions in Brazil (Free asthma drugs reduces hospitalizations in Brazil). *Respir Med.* 2016;121:21-25. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2016.10.008>
12. Haahtela T, Herse F, Karjalainen J, Klaukka T, Linna M, Leskelä RL, et al. The Finnish experience to save asthma costs by improving care in 1987-2013. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(2):408-414.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.12.001>
13. Burki TK. Asthma control: learning from Finland's success. *Lancet Respir Med.* 2019;7(3):207-208. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30030-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30030-X)
14. Souza-Machado C, Souza-Machado A, Franco R, Ponte EV, Barreto ML, Rodrigues LC, et al. Rapid reduction in hospitalisations after an intervention to manage severe asthma. *Eur Respir J.* 2010;35(3):515-21. <https://doi.org/10.1183/09031936.00101009>
15. Fontes MJ, Affonso AG, Calazans GM, de Andrade CR, Lasmar LM, Nader CM, Camargos PA, et al. Impact of an asthma management program on hospitalizations and emergency department visits. *J Pediatr (Rio J).* 2011;87(5):412-8. <https://doi.org/10.2223/JPED.2129>
16. Martins SM, Salibe-Filho W, Tonioli LP, Pflingsten LE, Braz PD, McDonwell J, et al. Implementation of 'matrix support' (collaborative care) to reduce asthma and COPD referrals and improve primary care management in Brazil: a pilot observational study. *NPJ Prim Care Respir Med.* 2016;26:16047. <https://doi.org/10.1038/npjpcrm.2016.47>
17. Cerci Neto A, Ferreira Filho OF, Bueno T, Taihari MA. Reduction in the number of asthma-related hospital admissions after the implementation of a multidisciplinary asthma control program in the city of Londrina, Brazil. *J Bras Pneumol.* 2008;34(9):639-45. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132008000900002>



Deve-se avaliar o diafragma após a abdominoplastia?

Antonella LoMauro^{1,a}

O motor que move o ar para dentro e para fora dos pulmões, às vezes denominado bomba respiratória (ou bomba vital), depende dos músculos esqueléticos, especificamente dos músculos respiratórios. Quando os músculos respiratórios se contraem, eles criam gradientes de pressão: negativos para inspirar e positivos para expirar. Com exceção do diafragma, todos os músculos respiratórios têm uma função secundária como estabilizadores posturais e da parede torácica, formando e sustentando as paredes do tórax e do abdome. A respiração tranquila é normalmente conseguida por meio da inspiração ativa, tendo o diafragma o papel principal, especialmente quando o indivíduo está em decúbito dorsal. Os outros músculos respiratórios contribuem para a respiração tranquila, particularmente quando o indivíduo está sentado ou em pé. No entanto, quando são necessários maiores níveis de ventilação (por ex., durante o exercício) ou quando há eventos explosivos, tais como tosse e vômito, os outros músculos inspiratórios são fortemente recrutados, juntamente com os expiratórios. A expiração normalmente ocorre como um retorno passivo à capacidade residual funcional, e os músculos expiratórios geralmente não se contraem em indivíduos saudáveis em repouso.^(1,2) Portanto, o diafragma é o músculo respiratório mais importante. A função diafragmática pode ser avaliada por métodos invasivos ou não invasivos. Os métodos invasivos requerem o uso de cateteres esofágicos ou de radiação ionizante e, portanto, não são utilizados rotineiramente na prática clínica.^(3,4) A ultrassonografia é uma modalidade não invasiva, bem tolerada, que permite medições quantitativas da espessura e da excursão diafragmáticas. Quando o diafragma se contrai, seu movimento normal é caudal, criando um efeito tipo pistão para aumentar a pressão abdominal e reduzir a pressão pleural. A ultrassonografia em modo M permite que a amplitude da excursão das cúpulas diafragmáticas seja quantificada. A amplitude da excursão é definida como a distância máxima (da linha de base expiratória final até a altura máxima durante a inspiração) no eixo vertical do traçado ultrassonográfico em modo M da linha ecogênica entre o fígado (ou baço) e o pulmão, que corresponde ao diafragma. A portabilidade do aparelho de ultrassonografia permite que essa medição seja feita diretamente à beira do leito dos pacientes, até mesmo daqueles que estão gravemente doentes. A redução da mobilidade do diafragma pode ser um indicador de disfunção muscular.⁽⁵⁻⁷⁾ Em virtude do importante papel do diafragma, sua disfunção pode ter impacto na sobrevivência e na qualidade de vida, sendo frequentemente associada à asma, à intolerância ao exercício e a distúrbios graves do sono, incluindo sonolência diurna excessiva.

O funcionamento adequado do diafragma depende de três fatores: inervação (isto é, integridade do nervo frênico); função muscular contrátil; e acoplamento mecânico do diafragma à parede torácica. A cirurgia pode afetar um ou mais desses fatores, resultando em disfunção diafragmática. Siafakas et al.⁽⁸⁾ listaram os seguintes mecanismos fisiopatológicos que comprometem a função dos músculos respiratórios após a cirurgia: comprometimento do controle neural dos músculos respiratórios (por ex., após frenicotomia); perda da integridade dos músculos respiratórios causada pela incisão cirúrgica; mecanismos reflexos respiratórios (inibição do nervo frênico); alteração na relação comprimento/tensão dos músculos respiratórios em virtude da alteração na capacidade residual funcional; alteração na mecânica toracoabdominal (por ex., por causa da redução da complacência da caixa torácica e/ou abdominal); efeitos supressores de agentes farmacológicos utilizados para anestesia e analgesia pós-operatória; procedimentos cirúrgicos específicos (por ex., resfriamento durante cirurgia cardíaca aberta); e procedimentos cirúrgicos envolvendo órgãos que afetam a função muscular respiratória (por ex., paratireoidectomia). Os autores enfatizaram que alguns tipos de procedimentos cirúrgicos têm um efeito favorável sobre a função muscular respiratória, ao passo que outros a influenciam de forma adversa. A cirurgia abdominal tem um impacto negativo sobre os músculos respiratórios, em particular o diafragma.^(9,10) De fato, a mudança para respiração predominantemente na caixa torácica após cirurgia abdominal indica que os músculos inspiratórios intercostais estão mais ativos do que o diafragma no período pós-operatório. Além disso, a PIMáx, a PEmáx e a pressão transdiafragmática diminuíam após cirurgia abdominal alta. Essas diminuições persistem por pelo menos 48 h após a cirurgia e podem não voltar ao normal até uma semana depois. Em particular, a incidência relatada de disfunção muscular respiratória é muito baixa (2-5%) após cirurgia abdominal baixa, ao passo que é consideravelmente maior (20-40%) após cirurgia abdominal alta, sendo o diafragma o músculo mais afetado nesta última.

A disfunção diafragmática/muscular respiratória induzida cirurgicamente pode resultar em uma série de complicações pulmonares pós-operatórias, incluindo atelectasia e pneumonia, que podem aumentar consideravelmente a morbidade e a mortalidade. O estudo realizado por Fluhr et al.,⁽¹¹⁾ publicado no presente número do JBP, mostra as repercussões negativas da lipoabdominoplastia, um tipo comum de cirurgia cosmética, para o diafragma (e os pulmões) de mulheres saudáveis. Eles mostraram que a mobilidade diafragmática, avaliada por meio de

1. Dipartimento di Elettronica, Informazione e Bioingegneria, Politecnico di Milano, Milano, Italia.
a. <http://orcid.org/0000-0002-1408-6971>

ultrassonografia em modo M, diminuiu nos primeiros 10 dias após a cirurgia, assim como os volumes pulmonares, e que ambos retornaram aos valores pré-operatórios após um mês. A dor pós-operatória não parece ser um importante indicador da função diafragmática, pois foi relatada por apenas 35% das mulheres, nas quais a amplitude da excursão diafragmática foi semelhante à observada nas mulheres que não relataram essa dor. Os autores atribuíram à plicatura do músculo reto abdominal próximo ao apêndice xifoide, e ao consequente aumento da pressão intra-abdominal, a causa da redução da movimentação do diafragma. Portanto, a cirurgia, por si só, resulta em desvantagem mecânica para o diafragma, presumivelmente em virtude da redução da complacência abdominal e do aumento da pressão intra-abdominal, o que resulta também em distúrbio ventilatório restritivo em pacientes submetidos a esse tipo de cirurgia.

O estudo realizado por Fluhr et al.⁽¹¹⁾ confirma ainda a necessidade de os médicos que lidam com pacientes submetidos à lipoabdominoplastia estarem cientes dos efeitos prejudiciais que o procedimento tem sobre os músculos respiratórios, em particular o diafragma. Os médicos devem estar especialmente cientes da possibilidade de que essas complicações ocorram em sujeitos saudáveis ou após procedimentos cirúrgicos não estritamente ligados a problemas respiratórios, como no estudo de Fluhr et al.,⁽¹¹⁾ e também da chance de que elas estejam presentes na alta hospitalar apesar do acompanhamento pós-operatório adequado. Essa consciência deve levar os médicos a tomar as medidas adequadas para minimizar a ocorrência de complicações relacionadas à disfunção muscular respiratória induzida cirurgicamente e também reduzir a magnitude dessa disfunção.

REFERÊNCIAS

1. Macklem PT. Respiratory muscles: the vital pump. *Chest*. 1980;78(5):753-8. <https://doi.org/10.1378/chest.78.5.753>
2. De Troyer A, Kirkwood PA, Wilson TA. Respiratory action of the intercostal muscles. *Physiol Rev*. 2005;85(2):717-56. <https://doi.org/10.1152/physrev.00007.2004>
3. LoMauro A, D'Angelo MG, Aliverti A. Assessment and management of respiratory function in patients with Duchenne muscular dystrophy: current and emerging options. *Ther Clin Risk Manag*. 2015;11:1475-88. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S55889>
4. Nicot F, Hart N, Forin V, Boulé M, Clément A, Polkey MI, et al. Respiratory muscle testing: a valuable tool for children with neuromuscular disorders. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174(1):67-74. <https://doi.org/10.1164/rccm.200512-1841OC>
5. Epelman M, Navarro OM, Daneman A, Miller SF. M-mode sonography of diaphragmatic motion: description of technique and experience in 278 pediatric patients. *Pediatr Radiol*. 2005;35(7):661-7. <https://doi.org/10.1007/s00247-005-1433-7>
6. Ricoy J, Rodríguez-Núñez N, Álvarez-Dobaño JM, Toubes ME, Riveiro V, Valdés L. Diaphragmatic dysfunction. *Pulmonology*. 2018. pii: S2531-0437. [Epub ahead of print] <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2018.10.008>
7. Yamaguti WP, Paulin E, Shibao S, Kodaira S, Chammas MC, Carvalho CR. Ultrasound evaluation of diaphragmatic mobility in different postures in healthy subjects. *J Bras Pneumol*. 2007;33(4):407-13. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132007000400009>
8. Siafakas NM, Mitrouska I, Bouros D, Georgopoulos D. Surgery and the respiratory muscles. *Thorax*. 1999;54(5):458-65. <https://doi.org/10.1136/thx.54.5.458>
9. Ford GT, Whitelaw WA, Rosenal TW, Cruse PJ, Guenter CA. Diaphragm function after upper abdominal surgery in humans. *Am Rev Respir Dis*. 1983;127(4):431-6. <https://doi.org/10.1164/arrd.1983.127.4.431>
10. Simonneau G, Vivien A, Sartene R, Kunstlinger F, Samii K, Noviant Y, et al. Diaphragm dysfunction induced by upper abdominal surgery. Role of postoperative pain. *Am Rev Respir Dis*. 1983;128(5):899-903.
11. Fluhr S, Dornelas de Andrade A, Maia JN, Oliveira EJB, Rocha T, Medeiros AIC, et al. Lipoabdominoplasty: repercussions for diaphragmatic mobility and lung function in healthy women. *J Bras Pneumol*. 2019;45(3):e20170395.



A importância da caracterização molecular no câncer de pulmão

Gilberto de Castro Junior^{1,2,a}, Guilherme Harada^{2,b}, Evandro Sobroza de Mello^{3,c}

O câncer de pulmão é o segundo principal tipo de câncer e a causa mais comum de morte por câncer em todo o mundo.⁽¹⁾ Na avaliação diagnóstica inicial do câncer de pulmão, é essencial reconhecer o fato de que se trata de uma doença altamente heterogênea. A caracterização molecular precisa é fundamental para melhorar a compreensão da patogênese do tumor, determinar o prognóstico e definir um plano de tratamento personalizado baseado em biomarcadores preditivos. Portanto, desde 2010, a *Association for Molecular Pathology* (Associação de Patologia Molecular), o *College of American Pathologists* (Colégio Americano de Patologistas) e a *International Association for the Study of Lung Cancer* (Associação Internacional de Estudo do Câncer de Pulmão) têm trabalhado juntos para examinar as principais evidências referentes à análise molecular e suas implicações. A diretriz mais recente, publicada em 2018, inclui muitas recomendações relevantes, uma das quais é a de que todos os pacientes com carcinoma pulmonar de células não pequenas (CPCNP) não escamoso sejam submetidos a testes de mutações ativadoras do gene *EGFR*, rearranjos do gene *ALK* e rearranjos do gene *ROS1*; caso haja material adequado disponível, devem ser também testados os genes *BRAF*, *MET*, *RET*, *ERBB2 (HER2)* e *KRAS*, por exemplo.⁽²⁾ Além disso, as amostras devem ser submetidas a testes de biomarcadores preditivos de resposta a bloqueadores de correceptores imunes cujos alvos sejam a via *programmed death 1/programmed death-ligand 1* (PD-L1, ligante de morte celular programada 1), tais como a expressão de PD-L1 nas células tumorais e inflamatórias, e a carga de mutação do tumor deve também ser avaliada.

A importância da caracterização molecular do CPCNP foi demonstrada em muitos ensaios,^(3,4) o que teve um grande impacto na prática clínica. Pacientes cujos tumores albergam alterações genéticas oncogênicas que podem ser alvo de terapias direcionadas, e que têm acesso às terapias correspondentes apresentam melhores taxas de resposta, maior sobrevida livre de progressão e melhor pontuação referente à qualidade de vida do que pacientes não selecionados tratados com quimioterapia tradicional.^(3,4) De fato, o *Lung Cancer Mutation Consortium* (Consórcio de Estudo de Mutações no Câncer de Pulmão) analisou tumores de 1.007 pacientes com CPCNP e demonstrou ganhos absolutos na sobrevida global nos pacientes nos quais um agente oncogênico foi identificado em amostras obtidas por

meio de biópsia e que receberam as terapias específicas correspondentes em comparação com aqueles que não receberam terapias voltadas para os genótipos (3,5 anos vs. 2,4 anos, razão de risco = 0,69; $p = 0,006$).⁽⁵⁾ Outro avanço fundamental que deve ser mencionado está relacionado à superioridade do pembrolizumabe (um anticorpo anti-*programmed death 1*) em comparação com a quimioterapia baseada em platina no que tange a taxas de sobrevida global em pacientes com CPCNP e *tumor proportion score* de PD-L1 $\geq 50\%$.⁽⁶⁾ Portanto, a identificação desses biomarcadores preditivos é uma etapa importantíssima do processo de decisão a respeito do tratamento para pacientes com CPCNP.

No presente número do JBP, Oliveira et al.⁽⁷⁾ descrevem a frequência de mutações do gene *EGFR*, rearranjos do gene *ALK* e expressão de PD-L1 em amostras tumorais avaliadas em um laboratório de patologia cirúrgica no Nordeste brasileiro. Por meio de uma técnica de sequenciamento sensível de última geração, os autores descobriram que a frequência de mutações ativadoras do gene *EGFR* foi 22%. Por meio de imuno-histoquímica com o clone D5F3, detectaram a expressão de *ALK* em 10,4% das amostras, e a imuno-histoquímica com o clone SP263 revelou uma taxa surpreendentemente baixa de expressão positiva de PD-L1 (50,9%). Em comparação com outros estudos realizados no Brasil, a taxa de mutação do gene *EGFR* foi semelhante,⁽⁸⁾ ao passo que o nível de expressão do gene *ALK* foi maior.⁽⁹⁾ Um viés de seleção (em virtude de limitações geográficas e amostras pequenas) poderia explicar essas discrepâncias. Amostras maiores avaliadas em estudos multicêntricos seriam mais informativas. No tocante à expressão de PD-L1, a alta proporção de tumores negativos para PD-L1 (49,5%) é notável em comparação com os 30% observados no ensaio KEYNOTE-189.⁽¹⁰⁾ Em um estudo recente realizado no Brasil, 61,39% dos 1.018 tumores avaliados (com o clone 22C3) apresentaram expressão negativa de PD-L1,⁽¹¹⁾ o que sugere que pode haver diferenças entre pacientes no Brasil quanto à epidemiologia desse biomarcador.

O Brasil enfrenta muitos desafios no que tange à ampliação do acesso ao diagnóstico de patologia molecular e à tecnologia da saúde em geral. Além do diagnóstico tardio de CPCNP, é baixa a proporção de pacientes que têm acesso aos testes moleculares recomendados.⁽⁸⁾ Apenas metade de todos os pacientes com CPCNP avançado que recebem diagnóstico de adenocarcinoma pulmonar são submetidos a testes de mutações ativadoras do gene

1. Serviço de Oncologia Clínica, Instituto do Câncer do Estado de São Paulo, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

2. Centro de Oncologia, Hospital Sírio-Libanês, São Paulo (SP) Brasil.

3. Laboratório de Anatomia Patológica, Instituto do Câncer do Estado de São Paulo, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

a. <http://orcid.org/0000-0001-8765-3044>; b. <http://orcid.org/0000-0003-4012-3251>; c. <http://orcid.org/0000-0002-4383-2910>

EGFR, e menos ainda são testados no sistema público de saúde. Dados sobre rearranjos de *ALK* e expressão de PD-L1 são escassos. Tudo isso tem impacto direto nas taxas de sobrevivência global, que diferem entre pacientes tratados no setor público e aqueles tratados no setor privado⁽¹²⁾; a mediana de sobrevivência global em pacientes com adenocarcinoma em estágio IV é de 14,2 meses nos que são submetidos a testes moleculares e de 8,5 meses nos que não o são.

Entre os obstáculos ao acesso a testes moleculares e terapias específicas correspondentes no Brasil estão as dimensões continentais do país e as amplas desigualdades sociais internas, além de questões pré-analíticas, tais como a baixa qualidade da formalina em muitos hospitais e o manuseio inadequado de amostras pequenas de tecido em laboratórios de patologia. O acesso às tecnologias da saúde mais recentes é limitado a poucos centros, o que compromete a prevenção, o diagnóstico e o tratamento. Há uma demora considerável

na aprovação de novas terapias e na ativação de ensaios clínicos por parte das agências reguladoras, o que dificulta ainda mais a ampliação do acesso a novas tecnologias. Algumas das maneiras de superar alguns dos obstáculos supracitados são a colaboração internacional, a criação de bancos de dados maiores e a educação (de médicos e pacientes), bem como o fomento de um diálogo positivo entre sociedades médicas, empresas farmacêuticas e grupos de apoio (*advocacy*).⁽¹³⁾

Na prática clínica diária, a oncologia de precisão, na qual são incorporados ao processo de decisão dados patológicos e moleculares (referentes a biomarcadores prognósticos e preditivos, por exemplo), pode identificar os melhores candidatos a certas terapias moleculares. Portanto, descrever o perfil molecular dos pacientes com CPCNP no Brasil é essencial para ampliar o acesso a terapias mais seguras e eficazes.

REFERÊNCIAS

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394-424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
2. Lindeman NI, Cagle PT, Aisner DL, Arcila ME, Beasley MB, Bernicker EH, et al. Updated Molecular Testing Guideline for the Selection of Lung Cancer Patients for Treatment With Targeted Tyrosine Kinase Inhibitors: Guideline From the College of American Pathologists, the International Association for the Study of Lung Cancer, and the Association for Molecular Pathology. *J Thorac Oncol*. 2018;13(3):323-358. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2017.12.001>
3. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med*. 2009;361(10):947-57. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0810699>
4. Soria JC, Tan DSW, Chiari R, Wu YL, Paz-Ares L, Wolf J, et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2017;389(10072):917-929. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30123-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30123-X)
5. Kris MG, Johnson BE, Berry LD, Kwiatkowski DJ, Iafrate AJ, Wistuba II, et al. Using multiplexed assays of oncogenic drivers in lung cancers to select targeted drugs. *JAMA*. 2014;311(19):1998-2006. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.3741>
6. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1823-1833. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606774>
7. Oliveira ACSM, Alves da Silva AV, Alves M, Cronemberger E, Carneiro BA, Melo JC, et al. Molecular profile of non-small cell lung cancer in northeastern Brazil. *J Bras Pneumol*. 2019;45(3):e20180181.
8. Araujo LH, Baldotto C, Castro G Jr, Katz A, Ferreira CG, Mathias C, et al. Lung cancer in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2018;44(1):55-64. <https://doi.org/10.1590/s1806-37562017000000135>
9. Gomes JR, Amarante MPF, D'Alpino RDA, Moreira RB, Sousa TTS, Lino ADR, et al. Mutation profile in non-small cell lung cancer: Analysis of a Brazilian population. *J Clin Oncol*. 2015;33(15 suppl):e19115.
10. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018;378(22):2078-2092. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801005>
11. Gelatti AC, Moura F, Gaiger AMF, Macedo MP, Lopes LF, Zaffaroni F, et al. Lower prevalence of PD-L1 expression in advanced non-small lung cancer in Brazil. *Journal of Clinical Oncology*. 2018;36(15 suppl):e21140. https://doi.org/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.e21140
12. Cronemberger E, Baldotto C, Marinho F, De Marchi P, Araujo LH, Franke F, et al. P3.01-12 EGFR Mutation and Targeted Therapies: Difficulties and Disparities in Access to NSCLC Treatment in Brazil. *J Thorac Oncol*. 2018;13(10 Suppl):S871-S872. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2018.08.1572>
13. Santos M, Coudry RA, Ferreira CG, Stefani S, Cunha IW, Zalis MG, et al. Increasing access to next-generation sequencing in oncology for Brazil. *Lancet Oncol*. 2019;20(1):20-23. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30822-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30822-2)



Cistos pulmonares associados a nódulos calcificados

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

Mulher, 57 anos, com história de tosse há dois meses, acompanhada de secura na boca. A TC de tórax mostrou múltiplos cistos e nódulos pulmonares calcificados (Figura 1). A paciente apresentava associação de dois padrões básicos na TC: múltiplos cistos pulmonares e nódulos pulmonares calcificados. O diagnóstico diferencial de cistos pulmonares difusos é extenso, incluindo doenças neoplásicas, inflamatórias e infecciosas. As principais causas são linfangioliomatose, histiocitose de células de Langerhans (HCL), síndrome de Birt-Hogg-Dubé, pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* e pneumonia intersticial linfocítica (PIL). Nódulos pulmonares múltiplos podem ter inúmeras etiologias. Contudo, quando essas lesões apresentam calcificações, as possibilidades diagnósticas reduzem-se de forma considerável. Metástases calcificadas, amiloidose, granulomas hialinizantes, hemangioendotelioma epitelióide, nódulos reumatoides e condromas múltiplos podem ser listados como as principais causas. Além disso, calcificações residuais de doenças granulomatosas, especialmente de tuberculose, podem também apresentar esse padrão.⁽¹⁻³⁾

A TC é muito importante no diagnóstico diferencial, definindo aspectos morfológicos e distribuição dos cistos, assim como achados associados. A combinação com os achados clínicos, especialmente com manifestações extrapulmonares, permite o diagnóstico na maioria dos casos, sem necessidade de biópsia pulmonar. Nódulos, vistos em associação com cistos, são descritos em apenas duas condições: HCL e PIL associada a amiloidose. Na

HCL, os nódulos são pequenos e não calcificam. Assim, a única possibilidade viável para o caso é PIL associada a amiloidose. Reforçando essa possibilidade, observa-se que algumas calcificações encontram-se dentro das lesões císticas. Além disso, a paciente apresentava xerostomia. A investigação clínica e laboratorial levou ao diagnóstico de síndrome de Sjögren. O diagnóstico final foi de síndrome de Sjögren com PIL associada à amiloidose.

A associação entre doenças linfoproliferativas (especialmente PIL), depósitos amiloides, formações císticas nos pulmões e síndrome de Sjögren é amplamente reconhecida na literatura, embora a exata relação entre essas condições não seja clara.

A PIL é uma doença linfoproliferativa rara, que ocorre mais frequentemente em pacientes com imunodeficiências ou doenças autoimunes, especialmente síndrome de Sjögren. Além dos nódulos e dos cistos, outros achados que podem estar associados são opacidades em vidro fosco, espessamento peribroncovascular e nódulos centrolobulares mal definidos. Os pacientes podem ser assintomáticos ou cursar com dispneia, tosse, fadiga e dor torácica. Os cistos muitas vezes são descobertos em exames de rotina ou devido a complicações, como pneumotórax espontâneo.

Embora o diagnóstico definitivo dependa de estudo histopatológico, em nossa paciente a associação dos achados de imagem com o quadro clínico foi definitiva para a conclusão diagnóstica, dispensando a biópsia pulmonar.

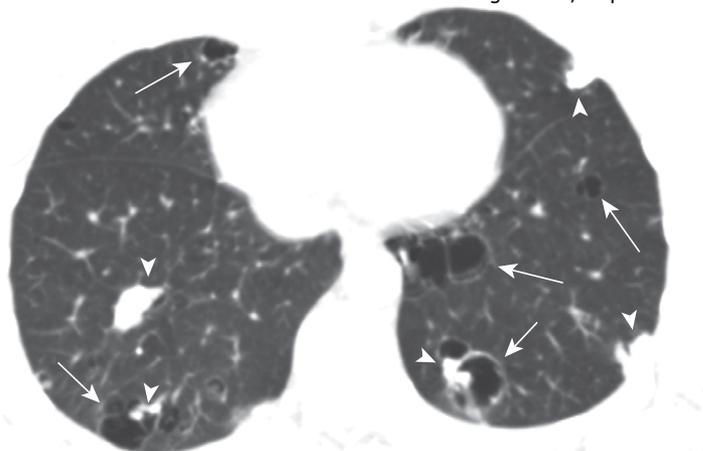


Figura 1. TC axial de tórax com janela para pulmão, ao nível das bases pulmonares, mostrando múltiplos cistos (setas) associados a nódulos calcificados (cabeças de seta). Notar que algumas calcificações situam-se dentro das lesões císticas.

REFERÊNCIAS

1. Baldi BG, Carvalho CRR, Dias OM, Marchiori E, Hochhegger B. Diffuse cystic lung diseases: differential diagnosis. J Bras Pneumol. 2017;43(2):140-149. <https://doi.org/10.1590/s1806-37562016000000341>
2. Ferreira Francisco FA, Soares Souza A Jr, Zanetti G, Marchiori E. Multiple cystic lung disease. Eur Respir Rev. 2015;24(138):552-64. <https://doi.org/10.1183/16000617.0046-2015>
3. Marchiori E, Zanetti G, Hochhegger B. Multiple calcified nodules. J Bras Pneumol 2016;42(3):164. <https://doi.org/10.1590/S1806-37562016000000094>

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>



Como preparar e apresentar um pôster em uma conferência e comunicar resultados de pesquisa de forma eficaz

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

O objetivo geral de apresentar um pôster em uma conferência é comunicar e receber *feedback* de colegas sobre os resultados de sua pesquisa, bem como aumentar sua *network* científica. Para aproveitar ao máximo essa oportunidade, em um ambiente no qual os participantes da conferência ficam sobrecarregados com novas informações, os apresentadores de um pôster precisam comunicar seus resultados de forma eficaz.

UM PÔSTER NÃO É UM MINIMANUSCRITO

O erro mais comum cometido pelos pesquisadores ao elaborar e apresentar um pôster é tratá-lo como se fosse um minimanuscrito. Lembre-se, o objetivo é comunicar de forma clara e rápida o conteúdo científico para participantes que estão caminhando por uma grande área com muitos pôsteres, com tempo e atenção limitados para ler informações extensas.

Comunicar o estudo com sucesso dependerá de atrair os participantes para o pôster e tornar fácil para eles captar as mensagens-chave. Considere a regra prática 10-10 para visualização de pôsteres: os participantes olham para os pôsteres por 10 segundos e a uma distância de 10 pés (3 metros).^(1,2) Durante esses 10 segundos, se forem atraídos pelo pôster, poderão querer ler mais informações. Portanto, as mensagens-chave devem ser escritas com um tamanho de fonte grande o suficiente para as pessoas lerem a 3 metros de distância, e as

informações devem ser interessantes e atraentes o suficiente para que os participantes queiram se aproximar, ler mais e fazer perguntas.

COMO PREPARAR SEU PÔSTER

O conselho mais importante é evitar a sobrecarga de informações. Lembre-se: não é um minimanuscrito e os participantes têm tempo limitado. Recomendamos que você use marcadores, minimize o texto e simplifique a linguagem, com frases fáceis de ler. Use a voz ativa e evite jargões e acrônimos sempre que possível. O título deve ser curto e informativo. O canto superior esquerdo é a primeira área para a qual os participantes irão olhar após lerem o título naqueles 10 segundos, então evite escrever uma introdução (lembre-se, não é um manuscrito); em vez disso, comece com as mensagens-chave (Figura 1). Em seguida, exponha os objetivos ou pergunta do estudo para que os leitores saibam do que trata o estudo. Ao descrever os métodos, evite detalhes desnecessários e use fluxogramas ou figuras para ilustrar o processo metodológico. Os resultados são as informações mais importantes que você irá comunicar. Use figuras e gráficos com fonte legível, eixo claro e com a legenda incorporada ao gráfico/figura. Termine o pôster com uma discussão que se alinhe à pergunta do estudo.

Verifique as diretrizes da conferência para orientação e tamanho do pôster. Use colunas e cabeçalhos para facilitar a leitura. Resista à tentação de preencher todo o espaço disponível, deixe algum espaço em branco para tornar o pôster mais atraente. É importante ser consistente na redação, no uso e tamanho das fontes e no uso de cores.

MENSAGENS-CHAVE

- Um pôster não é um minimanuscrito; evite comunicar muitas informações
- Tenha cuidado ao usar um tamanho de fonte pequeno que seja difícil de ler a uma distância confortável
- Substitua texto por figuras e gráficos sempre que possível
- Treine apresentar o pôster para seus amigos e colegas pelo menos cinco vezes
- Esteja preparado, pareça e aja de forma profissional e faça valer o esforço

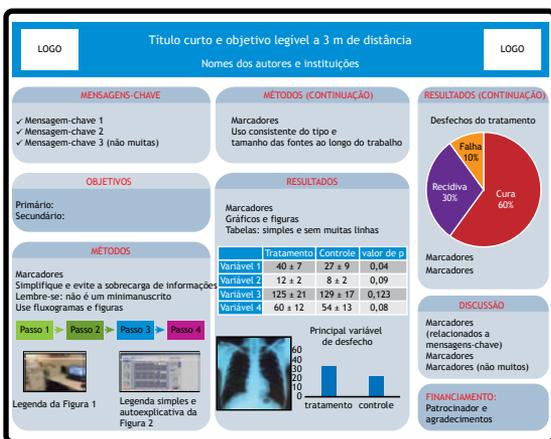


Figura 1. Modelo de pôster com exemplos de cabeçalhos, figuras, gráficos, cores e tamanho de fonte grande.

REFERÊNCIAS

1. Hamilton CW. At a glance: a stepwise approach to successful poster presentations. *Chest*. 2008;134(2):457-459. <https://doi.org/10.1378/chest.08-1078>
2. Persky AM. Scientific Posters: A Plea from a Conference Attendee. *Am J Pharm Educ*. 2016;80(10):162. <https://doi.org/10.5688/ajpe80455>

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

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

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

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



Revelando os efeitos benéficos do broncodilatador inalatório na DPOC: além da espirometria forçada

José Alberto Neder^{1,a}, Danilo Cortozi Berton^{2,b}, Denis E O'Donnell^{1,c}

BACKGROUND

É uma observação clínica comum o fato de que muitos pacientes com DPOC cujos VEF_1 e/ou CVF melhoram menos de que 200 ml e 12% após o uso de broncodilatador (BD) inalatório relatam menos dispneia na vida diária quando expostos a essa medicação. Esse estado de coisas lançou uma luz negativa sobre a capacidade dos testes de função pulmonar em prever uma resposta clínica positiva aos BDs.

PANORAMA

Homem de 75 anos de idade, fumante há longo tempo, foi encaminhado para espirometria com solicitação específica para o diagnóstico de COPD — tinha escore da *modified Medical Research Council* (mMRC) igual a 3. A espirometria forçada confirmou limitação do fluxo aéreo moderada a grave sem uma resposta “significativa” a BD de curta duração.^(1,2) Apesar desses resultados negativos, o paciente relatou melhora acentuada nos sintomas aos esforços diários (escore mMRC = 1) após 4 semanas de tratamento com uma combinação de um *long-acting* β_2 agonist (LABA, β_2 -agonista de longa duração e um *long-acting antimuscarinic agent* (LAMA, agente antimuscarínico de longa duração). Subsequentemente, ele foi incluído em um ensaio clínico randomizado cruzado, contrastando os efeitos da mesma combinação LABA/LAMA vs. placebo. Como mostrado na Figura 1A, a falta de mudanças “significativas” no VEF_1 e/ou CVF após o uso da medicação coexistiu com uma diminuição acentuada no aprisionamento aéreo (menor VR). Como a hiperinsuflação pulmonar — \downarrow capacidade residual funcional (CRF) — apresentou maior melhora do que a hiperinsuflação torácica (\downarrow CPT), a capacidade inspiratória (CI) aumentou significativamente. Essa última foi mantida durante todo o teste ergométrico (Figura 1B), sendo associada a menores escores de dispneia e maior tolerância ao esforço físico.

A dispneia aos esforços surge quando o *drive* motor descendente para os músculos inspiratórios é aumentado e o sistema respiratório não consegue atender a essa maior demanda.⁽³⁾ Durante o exercício, o tempo expiratório torna-se muito curto para se expirar completamente o que foi inspirado. Assim, a limitação do fluxo expiratório piora o aprisionamento aéreo, levando a um deslocamento para cima nos volumes pulmonares operacionais (isto é, aqueles teoricamente disponíveis para a respiração). Isso, por sua vez, faz com que o volume corrente se torne progressivamente restrito à medida que se aproxima do “teto” (CPT).⁽³⁾ Nesse contexto, os BDs trabalham

fundamentalmente como deflacionadores farmacológicos: há mais espaço para expansão do volume corrente (CI) quando o efeito de piso (volume pulmonar expiratório final) cai mais que o de teto (Figura 1B).

Por que é possível que a espirometria forçada não mostre esses efeitos benéficos nos volumes pulmonares? O VEF_1 é tendencioso para refletir a função das vias aéreas maiores, ou seja, o “componente rápido” de expiração, que, por definição, esvazia primeiramente.⁽⁴⁾ O VR e a CRF, em contraste, são fortemente influenciadas pelas propriedades mecânicas das vias aéreas menores, que precisam de mais tempo para esvaziar (“componente lento”).⁽⁴⁾ Assim, uma melhora nas taxas de fluxo do

| A | LABA + LAMA | | Δ , l (%basal) |
|----------------------|-------------|--------------|-----------------------|
| | Pré | Pós (1 hora) | |
| $VEF_{1, l}$ (%pred) | 1,14 (43) | 1,06 (40) | -0,08 (-7) |
| CVF, l (%pred) | 3,50 (88) | 3,75 (94) | +0,25 (+7) |
| VEF_1/CVF | 0,32 | 0,28 | -0,04 |
| CV lenta | 3,75 | 4,00 | +0,25 (+7) |
| CPT, l (%pred) | 6,66 (99) | 6,27 (93) | -0,39 (-6) |
| CRF, l (%pred) | 4,54 (126) | 3,83 (106) | -0,71 (-16) |
| VR, l (%pred) | 2,91 (118) | 2,27 (92) | -0,64 (-22) |
| CI, l (%pred) | 2,12 (67) | 2,44 (78) | +0,32 (+15) |

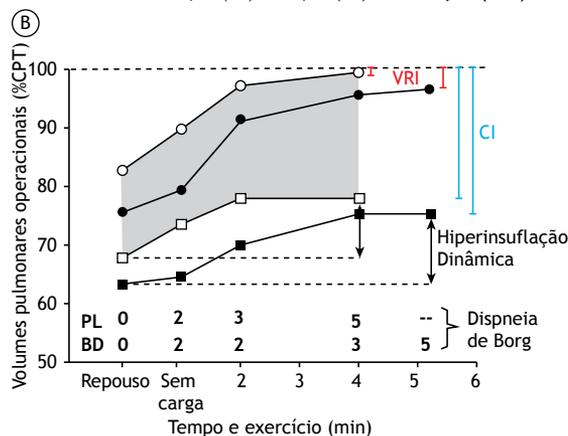


Figura 1. Em A, resultados de testes de função pulmonar (manobras expiratórias forçadas e lentas e pletismografia corporal) antes e depois da administração de uma combinação de um *long-acting* β_2 agonist (LABA, β_2 -agonista de longa duração e um *long-acting antimuscarinic agent* (LAMA, agente antimuscarínico de longa duração). Em B, resultados de testes de esforço cardiopulmonar realizados após o uso de placebo (PL; símbolos brancos) e broncodilatadores (BD; símbolos negros) em dias diferentes para determinar a limitação dos sintomas com medidas seriadas da capacidade inspiratória para rastrear volumes pulmonares expiratórios finais (quadrados) e volumes pulmonares inspiratórios finais (círculos). Veja o texto para uma discussão detalhada. CRF: capacidade residual funcional, CI: capacidade inspiratória; e VRI: volume de reserva inspiratório.

1. Pulmonary Function Laboratory and Respiratory Investigation Unit, Division of Respiriology and Sleep Medicine, Kingston Health Science Center & Queen's University, Kingston (ON) Canada

2. Unidade de Fisiologia Pulmonar, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS) Brasil.

a. <http://orcid.org/0000-0002-8019-281X>; b. <http://orcid.org/0000-0002-8393-3126>; c. <http://orcid.org/0000-0001-7593-2433>

“componente lento” pode não ser detectada pelos parâmetros de fluxo máximo da espirometria forçada.⁽⁵⁾

MENSAGEM CLÍNICA

A adição de uma manobra lenta à espirometria forçada para se obter a CI (e, se possível, medições de volumes

pulmonares estáticos) aumenta significativamente a utilidade clínica dos testes de função pulmonar na identificação de pacientes com DPOC que potencialmente podem se beneficiar do uso de BDs inalatórios no combate a dispneia aos esforços e intolerância ao exercício.

REFERÊNCIAS

1. Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies. American Thoracic Society. *Am Rev Respir Dis.* 1991;144(5):1202-18. <https://doi.org/10.1164/ajrccm/144.5.1202>
2. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J.* 2005;26(5):948-68. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00035205>
3. O'Donnell DE, James MD, Milne KM, Neder JA. The Pathophysiology of Dyspnea and Exercise Intolerance in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Clin Chest Med.* 2019;40(2):343-366. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2019.02.007>
4. Newton MF, O'Donnell DE, Forkert L. Response of lung volumes to inhaled salbutamol in a large population of patients with severe hyperinflation. *Chest.* 2002;121(4):1042-50. <https://doi.org/10.1378/chest.121.4.1042>
5. O'Donnell DE, Lam M, Webb KA. Spirometric correlates of improvement in exercise performance after anticholinergic therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160(2):542-9. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.160.2.9901038>



Perfil molecular do carcinoma pulmonar de células não pequenas no Nordeste brasileiro

Ana Claudia da Silva Mendes de Oliveira^{1,a}, Antonio Vinícios Alves da Silva^{2,b}, Marclesson Alves^{3,c}, Eduardo Cronemberger^{3,d}, Benedito Arruda Carneiro^{4,e}, Juliana Carneiro Melo^{5,f}, Francisco Martins Neto^{6,g}, Fabio Tavora^{1,7,h}

1. Programa de Pós-Graduação em Patologia, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza (CE) Brasil.
 2. Laboratório Argos, Fortaleza (CE) Brasil.
 3. Unidade de Oncologia, Pronutrir Oncologia e Nutrição, Fortaleza (CE) Brasil.
 4. Lifespan Cancer Institute, Warren Alpert Medical School, Brown University, Providence (RI) USA.
 5. Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, Universidade de Fortaleza – UNIFOR – Fortaleza (CE) Brasil.
 6. Unidade de Cirurgia Torácica, Hospital de Messejana Dr. Carlos Alberto Studart Gomes, Fortaleza (CE) Brasil.
 7. Departamento de Patologia, Hospital de Messejana Dr. Carlos Alberto Studart Gomes, Fortaleza (CE) Brasil.
- a. <http://orcid.org/0000-0001-6035-8846>
b. <http://orcid.org/0000-0002-6266-3366>
c. <http://orcid.org/0000-0002-1662-3398>
d. <http://orcid.org/0000-0001-8493-7287>
e. <http://orcid.org/0000-0002-5468-1126>
f. <http://orcid.org/0000-0003-1734-3352>
g. <http://orcid.org/0000-0003-2565-365X>
h. <http://orcid.org/0000-0003-2361-0613>

Recebido: 19 junho 2018.

Aprovado: 7 dezembro 2018.

Trabalho realizado no Laboratório Argos, Fortaleza (CE) Brasil.

INTRODUÇÃO

Aproximadamente 1,8 milhões de novos casos de câncer de pulmão são diagnosticados anualmente, o que corresponde a 13% de todos os casos de câncer em todo o mundo. Estima-se que o câncer de pulmão tenha causado 150.000 mortes nos Estados Unidos em 2018.⁽¹⁾ No Brasil, dados do Instituto Nacional de Câncer indicam que o câncer de pulmão causou 27.200 mortes em 2018 e que houve 31.270 novos casos da doença no ano.⁽²⁾

O carcinoma pulmonar de células não pequenas (CPCNP) é responsável por mais de 80% de todos os casos de câncer de pulmão, e essa categoria ampla (CPCNP) abrange vários subtipos, dos quais o mais prevalente é o adenocarcinoma. De acordo com a classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS), os padrões histológicos de crescimento mais comuns nos adenocarcinomas são o acinar, o sólido, o papilar, o micropapilar e o mucinoso.⁽³⁾

Endereço para correspondência:

Fabio Tavora. Avenida Santos Dumont, 5753, apto. 1607, CEP 60175-047, Fortaleza, CE, Brasil.
Tel.: 55 85 3486-3150. E-mail: ftavora@gmail.com
Apoio financeiro: Nenhum.

RESUMO

Objetivo: Investigar os subtipos histológicos e perfis de mutação do carcinoma pulmonar de células não pequenas no Brasil, bem como as correlações entre os subtipos histológicos, a expressão do gene *anaplastic lymphoma kinase* (*ALK*, quinase do linfoma anaplásico), o estado de mutação do gene *EGFR* e a expressão de *programmed death-ligand 1* (PD-L1, ligante de morte celular programada 1). **Métodos:** Avaliamos 173 espécimes provenientes de pacientes com adenocarcinoma pulmonar no Nordeste brasileiro. A expressão de PD-L1 e *ALK* foi avaliada por meio de imuno-histoquímica, ao passo que o estado de mutação do *EGFR* foi avaliado por meio de sequenciamento. Os subtipos histológicos foram classificados de acordo com a *International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society*. **Resultados:** Os subtipos histológicos mais comuns de adenocarcinoma pulmonar foram o predominantemente sólido (em 46,8%), o predominantemente acinar (em 37,0%) e o predominantemente lepidico (em 9,8%). A expressão de *ALK* foi detectada em 10,4% das amostras, e 22,0% dos tumores apresentavam mutações do gene *EGFR*. As mutações mais comuns do *EGFR* foram a mutação pontual L858R no éxon 21 (em 45,5%) e a deleção do éxon 19 (em 36,3%). O *tumor proportion score* relativo à expressão de PD-L1 foi $\geq 50\%$ em 18,2% das amostras, $= 1-49\%$ em 32,7% e $= 0\%$ em 49,5%. O subtipo predominantemente sólido relacionou-se significativamente com *EGFR* selvagem ($p = 0,047$). A expressão positiva de PD-L1 não se relacionou significativamente com a expressão de *ALK* ou o estado de mutação do *EGFR*. **Conclusões:** Nossos resultados sugerem que o perfil molecular do carcinoma pulmonar de células não pequenas no Nordeste brasileiro difere do de populações em outras regiões do país: a expressão positiva de *ALK* é maior que os demais biomarcadores. Mais estudos com informações clínicas e genéticas são necessários para confirmar essas diferenças, além de estudos que se concentrem em populações em diferentes áreas do país.

Descritores: Proteínas tirosina quinases; Receptores ErbB; Antígeno B7-H1; Carcinoma pulmonar de células não pequenas; Brasil.

A maioria dos pacientes com câncer de pulmão apresenta doença metastática e recebe quimioterapia, terapias específicas, imunoterapias ou uma combinação dessas modalidades. O tratamento-padrão de CPCNP avançado foi transformado pela identificação de agentes oncogênicos e pelo desenvolvimento de inibidores de tirosina quinase cujos alvos são esses agentes, entre os quais estão os oncogenes *epidermal growth factor receptor* (*EGFR*, receptor do fator de crescimento epidérmico) e *anaplastic lymphoma kinase* (*ALK*, quinase do linfoma anaplásico). Mais recentemente, o desenvolvimento de bloqueadores de correceptores imunes como o *programmed death-ligand 1* (PD-L1, ligante de morte celular programada 1) e o antígeno 4 citotóxico de linfócitos T também resultou em grandes avanços no tratamento do câncer de pulmão, como demonstraram os resultados de vários ensaios clínicos nos quais foram observadas melhoras na sobrevida global.^(4,5)

O bloqueador do correceptor PD-L1 (também conhecido como *B7 homolog 1*, isto é, homólogo 1 de

B7) é o principal ligante de PD-1, e sua expressão na superfície de células tumorais suprarregula e inibe a resposta imune. Alguns ensaios clínicos com pacientes com CPCNP demonstraram uma correlação entre o aumento da expressão de PD-L1 em células de CPCNP e o aumento da eficácia tanto de bloqueadores anti-PD-1 ou anti-PD-L1 isoladamente^(6,7) como de associações medicamentosas entre esses bloqueadores e ipilimumabe.⁽⁸⁾ Os resultados foram independentes de alterações moleculares nos genes *ALK* ou *EGFR*. Esses avanços não só representam um grande passo à frente no tratamento do câncer de pulmão como também tornam ainda mais importante a identificação das características moleculares dos tumores a fim de orientar a terapia e maximizar seus benefícios. Em países de baixa e média renda, o acesso limitado a ferramentas moleculares para caracterizar os tumores e os custos elevados das terapias específicas e imunoterapias diminuem o entusiasmo por esses novos tratamentos.⁽⁹⁾ Assim, muitos pacientes ainda recebem quimioterapia convencional (isto é, não específica), que em muitas circunstâncias apresenta eficácia limitada e efeitos adversos significativos.

No Brasil, somente alguns estudos documentaram as características moleculares do CPCNP, incluindo a prevalência de rearranjo do gene *ALK*, o estado de mutação do gene *EGFR* e a expressão de PD-L1.⁽¹⁰⁻¹²⁾ Há ainda menos informações sobre pacientes em regiões carentes, como é o caso da região Nordeste do país. Relatamos aqui os achados em uma amostra composta por 173 espécimes de adenocarcinoma pulmonar avaliados em um grande laboratório de referência de patologia. Descrevemos os subtipos histológicos, o estado do gene *EGFR*, o estado do gene *ALK* e a expressão de PD-L1.

MÉTODOS

Seleção da amostra

Fizemos uma análise retrospectiva de espécimes de CPCNP avaliados entre 2015 e 2016 em um laboratório de referência regional em patologia cirúrgica em Fortaleza (CE), o laboratório Argos Patologia. Todos os espécimes foram fixados em formalina e, em seguida, corados com hematoxilina e eosina de maneira rotineira. Os casos foram analisados por dois patologistas independentes com experiência em patologia pulmonar e classificados de acordo com a OMS.⁽³⁾ Foram registrados os padrões morfológicos, subtipos histológicos predominantes e dados clínicos disponíveis. Foram incluídos no estudo apenas os carcinomas de células não pequenas; carcinomas com diferenciação sarcomatoide ou neuroendócrina foram excluídos. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Messejana, também em Fortaleza, e registrado junto à Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CAAE: 65315317.0.0000.5039).

Estado de mutação do gene *EGFR*

De cada amostra, selecionamos um bloco representativo, fixado em formalina e incluído em

parafina, com pelo menos 10% de tumor viável. Após a digestão das amostras com proteinase K, extraímos o DNA seguindo protocolos-padrão. O sequenciamento direto do DNA dos éxons 18 a 21 do gene *EGFR* foi realizado conforme já se descreveu.⁽¹³⁾ Para detectar mutações genéticas, empregamos a reação em cadeia da polimerase múltipla em um instrumento de sequenciamento de última geração (MiSeq; Illumina, San Diego, CA, EUA), conforme já se descreveu minuciosamente.⁽¹³⁾

Expressão do gene *ALK*

Para a avaliação da expressão do gene *ALK*, todos os espécimes foram processados em conformidade com os procedimentos operacionais do laboratório de patologia, já bem estabelecidos. Resumidamente, as seções foram coradas em um instrumento automático de coloração de lâminas (Ventana Benchmark GX; Roche Diagnostics, Basileia, Suíça) e incubadas com um anticorpo primário monoclonal de coelho anti-*ALK* aprovado (clone: D5F3, Cat. #: 790-4796; Roche Diagnostics); em seguida, o *ALK* foi detectado por meio de um kit de amplificação (OptiView Amplification Kit, Cat. #: 760-099; Roche Diagnostics) e um kit de detecção imuno-histoquímica com diaminobenzidina (OptiView DAB IHC Detection Kit, Cat. #: 760-700; Roche Diagnostics). A contracoloração foi realizada com hematoxilina, e os controles negativos foram avaliados. As amostras eram consideradas positivas quanto à expressão de *ALK* se qualquer célula apresentasse coloração citoplasmática, independentemente da proporção ou intensidade da coloração.

Expressão de PD-L1

Para a avaliação da expressão de PD-L1, todos os espécimes foram processados em conformidade com protocolos-padrão já estabelecidos. A coloração imuno-histoquímica da proteína PD-L1 foi realizada com o ensaio Ventana PD-L1 (clone: SP263, Cat. #: 740-4907; Roche Diagnostics) no sistema Ventana Benchmark GX; para a detecção da PD-L1, foram usados os mesmos kits usados para a avaliação da expressão de *ALK*. A contracoloração foi realizada com hematoxilina, e os controles negativos foram avaliados. Na interpretação dos resultados, a expressão de PD-L1 foi avaliada em células tumorais. As amostras eram consideradas positivas quanto à expressão de PD-L1 com base na proporção de células com coloração de qualquer intensidade, em incrementos de 10%.⁽¹⁴⁾

ANÁLISE ESTATÍSTICA

As correlações entre variáveis categóricas foram analisadas por meio do teste exato de Fisher (quando qualquer célula em uma tabela de contingência apresentasse contagem esperada < 5) ou do teste do qui-quadrado de Pearson (quando nenhuma das células em uma tabela de contingência apresentasse contagem esperada < 5). Todos os valores de p relatados são bilaterais, e os testes foram realizados com nível de significância de 0,05. A análise estatística foi realizada

por meio do programa *Statistical Analysis System*, versão 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, EUA).

RESULTADOS

Foram avaliados 173 pacientes com adenocarcinoma pulmonar. As características gerais dos pacientes são apresentadas na Tabela 1. A mediana de idade foi de 67 anos (variação: 36-93 anos), e 103 (59,5%) dos pacientes tinham idade > 70 anos. Oitenta e um pacientes (46,8%) eram do sexo masculino.

Os locais de amostragem mais comuns foram o pulmão, a pleura e os linfonodos, que corresponderam a 125 (72,2%), 23 (13,3%) e 12 (6,9%) dos 173 espécimes coletados, respectivamente. A biópsia transtorácica guiada por tomografia computadorizada foi o método mais comum de obtenção de espécimes, seguida por lobectomia e biópsia transbrônquica. Em conformidade com a classificação de tumores pulmonares da OMS,⁽³⁾ categorizamos os padrões de crescimento do adenocarcinoma invasivo da seguinte forma (Tabela 1): predominantemente sólido, em 81 (46,2%) dos espécimes; predominantemente acinar, em 64 (37,0%); predominantemente lepidico, em 17 (9,8%) e predominantemente papilar, em 8 (4,6%).

Analizamos o estado de mutação do gene *EGFR* em 149 pacientes. Em 116 (77,9%), não detectamos nenhuma mutação do *EGFR* (estado selvagem). Trinta e três amostras (22,1%) apresentavam mutações no domínio quinase do *EGFR*. Como se pode observar

Tabela 1. Características dos pacientes com adenocarcinoma pulmonar.

| Característica | (N = 173) |
|-----------------------------------|------------|
| Idade (anos), mediana (variação) | 67 (36-93) |
| > 70 anos, n (%) | 103 (53,5) |
| ≤ 70 anos, n (%) | 70 (40,4) |
| Sexo, n (%) | |
| Masculino | 81 (46,8) |
| Feminino | 92 (53,2) |
| Subtipo histológico, n (%) | |
| Predominantemente acinar | 64 (37,0) |
| Predominantemente sólido | 81 (46,8) |
| Predominantemente lepidico | 17 (9,8) |
| Predominantemente papilar | 9 (4,6) |
| Predominantemente mucinoso | 3 (2,0) |
| Topografia, n (%) | |
| Pulmão | 125 (72,3) |
| Pleura | 23 (13,3) |
| Linfonodo | 12 (6,9) |
| Osso | 5 (2,9) |
| Cérebro | 4 (2,3) |
| Fígado | 2 (1,2) |
| Outras | 2 (1,2) |
| Procedimento de amostragem, n (%) | |
| Biópsia | 130 (75,1) |
| Segmentectomia | 21 (12,1) |
| Lobectomia | 18 (10,4) |
| Outros | 3 (1,7) |

na Tabela 2, os principais tipos de mutações do gene *EGFR* foram os seguintes: mutação pontual L858R no éxon 21, observada em 15 (45,5%) das amostras; deleção do éxon 19, observada em 12 (36,3%) e mutações pontuais G719X no éxon 18, observadas em 3 (9,1%). O subtipo histológico que mais se relacionou com o estado selvagem do gene *EGFR* foi o subtipo predominantemente sólido ($p = 0,0475$).

As amostras foram positivas quanto à expressão proteica de *ALK* em 18 (10,4%) dos 173 casos analisados. Entre os casos com expressão positiva de *ALK*, o subtipo histológico foi predominantemente acinar em 10 (55,6%), sólido em 6 (33,3%), lepidico em 1 (5,6%) e papilar em 1 (5,6%). Os casos em que o subtipo foi predominantemente mucinoso não apresentaram rearranjos do gene *ALK* (Tabela 3). A Figura 1 mostra duas amostras de adenocarcinoma pulmonar do subtipo predominantemente acinar, das quais uma foi negativa quanto à expressão de *ALK* (Figura 1A) e a outra apresentou positividade forte e difusa (Figura 1B).

A expressão de PD-L1 foi analisada em 55 das amostras tumorais. Destas, 27 (49,1%) foram negativas quanto à expressão de PD-L1 e 28 (50,9%) apresentaram algum grau de expressão de PD-L1. Por meio dos valores de corte do *tumor proportion score* (TPS) empregados em ensaios clínicos com atezolizumabe,⁽⁶⁾ estratificamos a expressão de PD-L1 de acordo com o TPS, que foi = 0% em 27 (49,1%) das 55 amostras, = 1-4% em 2 (3,6%), = 5-49% em 16 (29,1%) e ≥ 50% em 10 (18,2%), como se pode observar na Tabela 4. A Figura 2 mostra imagens representativas de diferentes graus de expressão de PD-L1 (isto é, o TPS de PD-L1) em adenocarcinoma pulmonar: 0% (Figura 2A); 10% (Figura 2B); 50% (Figura 2C) e 100% (Figura 2D).

A Tabela 3 mostra como o sexo, a idade e o subtipo histológico se relacionaram com a expressão de PD-L1, a expressão do gene *ALK* e o estado de mutação do gene *EGFR*. A positividade de PD-L1, o estado de mutação do gene *EGFR* e a expressão do gene *ALK* não se relacionaram significativamente nem com o sexo nem com a idade. O teste exato de Fisher não mostrou nenhuma relação significativa entre expressão positiva de PD-L1 e o estado de mutação do *EGFR* ($p = 0,407$) ou entre expressão positiva de PD-L1 e a expressão do *ALK* ($p = 0,408$).

DISCUSSÃO

No presente estudo, tentamos detectar associações entre a expressão de PD-L1, a expressão do gene

Tabela 2. Frequência de mutações do gene *EGFR* no adenocarcinoma pulmonar primário.

| Mutação | n (%) |
|------------------------------------|-----------|
| Deleção do éxon 19 | 12 (36,3) |
| Mutação pontual L858R no éxon 21 | 15 (45,5) |
| Mutações pontuais G719X no éxon 18 | 3 (9,1) |
| Inserção no éxon 20 | 2 (6,1) |
| Inserção no éxon 18 | 1 (3,0) |

ALK e o estado de mutação do gene *EGFR* em casos de CPCNP avaliados em um laboratório de referência regional em patologia cirúrgica no Brasil. Nossos achados mostram que a frequência de expressão de PD-L1 em pacientes com CPCNP não escamoso foi de 50,9%, superior aos 37,9% relatados em outro estudo realizado no Brasil, no qual os protocolos foram semelhantes, mas os anticorpos usados foram diferentes.⁽¹⁵⁾ Estudos prévios mostram que aproximadamente 30% dos pacientes com CPCNP avançado apresentam um alto nível de expressão de PD-L1 (cuja definição é um TPS \geq 50%).^(16,17) No presente estudo, aproximadamente metade dos pacientes apresentaram algum grau de positividade de PD-L1, embora apenas 18,2% tenham apresentado um TPS \geq 50%. A proporção relativamente baixa de pacientes com um alto nível de expressão de PD-L1 em nossa amostra pode ser atribuída a variações entre os estudos quanto aos anticorpos, plataformas de coloração e metodologias de ensaio, bem como a certa arbitrariedade na definição de expressão positiva

de PD-L1. Há, portanto, uma necessidade urgente de padronização do teste de PD-L1, que ainda não foi abordada. Além disso, como o anticorpo usado no presente estudo (clone SP263) exibe características de coloração de PD-L1 semelhantes às aquelas relatadas em outros anticorpos anti-PD-L1, tais como 22C3 e 28-8,⁽⁵⁾ podemos presumir que nossos achados se atribuem às características moleculares únicas da população estudada.

Conhecer a expressão proporcional de PD-L1 em tumores pulmonares em determinada população pode ser importante não apenas para prever a resposta à terapia, mas também para determinar o prognóstico geral. Um ensaio clínico recente, conhecido como o ensaio KEYNOTE-024,⁽¹⁷⁾ mostrou melhoria da sobrevida livre de progressão e da sobrevida global em pacientes com CPCNP cujos tumores apresentaram TPS de PD-L1 \geq 50%. Uma meta-análise recente de 47 estudos e mais de 11.000 pacientes mostrou uma correlação positiva entre a expressão de PD-L1 e um prognóstico

Tabela 3. Expressão do ligante de morte celular programada 1, estado de mutação do gene *EGFR* e expressão do oncogene quinase do linfoma anaplásico em pacientes com adenocarcinoma pulmonar, de acordo com as características dos pacientes e os subtipos histológicos.

| Característica | Expressão de PD-L1 | | Estado de mutação do gene <i>EGFR</i> | | Expressão do gene <i>ALK</i> | |
|----------------------------|--------------------|-------------------|---------------------------------------|------------------|------------------------------|-------------------|
| | Negativa n (%) | Positiva n (%) | Selvagem n (%) | Mutante n (%) | Negativa n (%) | Positiva n (%) |
| Idade | | | | | | |
| ≤ 70 anos | 10 (18,2) | 8 (14,5) | 47 (31,5) | 18 (12,1) | 65 (37,6) | 5 (2,9) |
| > 70 anos | 17 (30,9) | 20 (36,4) | 69 (46,3) | 15 (10,1) | 90 (52,0) | 13 (7,5) |
| Sexo | | | | | | |
| Feminino | 17 (30,9) | 15 (27,3) | 61 (40,9) | 20 (13,4) | 82 (47,4) | 10 (5,9) |
| Masculino | 10 (18,2) | 13 (23,6) | 55 (36,9) | 13 (8,7) | 73 (42,2) | 8 (4,6) |
| Subtipo histológico | | | | | | |
| Predominantemente acinar | 15 (27,3) | 8 (14,5) | 39 (26,2) | 16 (10,7) | 54 (31,2) | 10 (5,8) |
| Predominantemente lepidico | 2 (3,6) | 1 (1,8) | 11 (1,4) | 3 (2,0) | 16 (9,2) | 1 (0,6) |
| Predominantemente mucinoso | 1 (1,8) | 1 (1,8) | 2 (1,3) | 1 (0,7) | 3 (1,7) | 0 (0,0) |
| Predominantemente papilar | 1 (1,8) | 3 (5,5) | 4 (2,7) | 3 (2,0) | 8 (4,6) | 1 (0,6) |
| Predominantemente sólido | 8 (14,5) | 15 (27,3) | 60 (40,3) | 10 (6,7)* | 74 (42,8) | 6 (3,5) |

PD-L1: *programmed death-ligand 1* (ligante de morte celular programada 1); e *ALK*: *anaplastic lymphoma kinase* (quinase do linfoma anaplásico). * $p = 0,0475$ vs. todos os outros subtipos (teste do qui-quadrado).

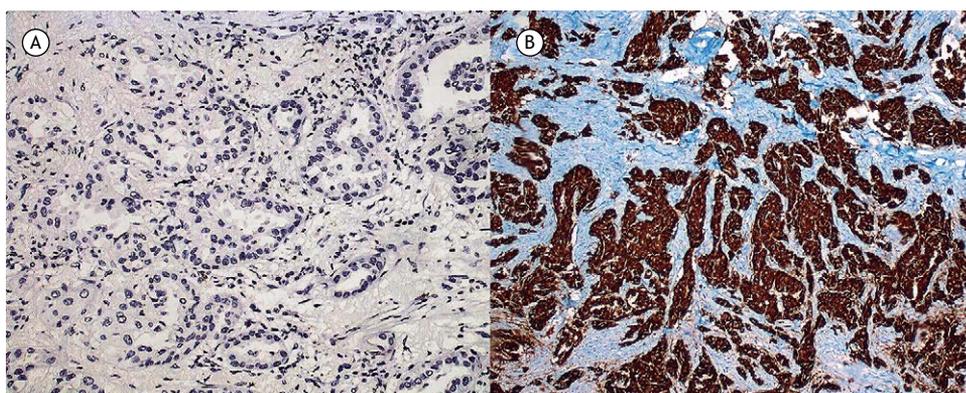


Figura 1. Expressão de *anaplastic lymphoma kinase* (*ALK*, quinase do linfoma anaplásico) em adenocarcinomas pulmonares. Em A, adenocarcinoma pulmonar invasivo do subtipo predominantemente acinar, com coloração negativa quanto à expressão de *ALK* (aumento: 200 \times). Em B, adenocarcinoma pulmonar invasivo do subtipo predominantemente acinar, com coloração positiva forte e difusa para *ALK* (aumento: 200 \times).

ruim em pacientes com câncer de pulmão.⁽¹⁸⁾ É interessante notar que a relação com um prognóstico ruim foi observada apenas em populações asiáticas. Como faltam dados referentes à população brasileira, o presente estudo pode representar o primeiro passo em direção à identificação de uma prevalência específica.

Populações que vivem em países de baixa e média renda enfrentam muitos desafios para obter acesso a novas terapias. Além de os preços dos bloqueadores de correceptores imunes serem mais altos no Brasil, a implantação da seleção de biomarcadores é também um obstáculo ao acesso às melhores imunoterapias.⁽¹⁹⁾ Nesse contexto, os sistemas de saúde também são penalizados; em um estudo, um modelo analítico de decisão mostrou que o uso da expressão de PD-L1 como biomarcador aumenta o custo relativo à eficácia da imunoterapia.⁽²⁰⁾ Alguns estudos demonstraram que a expressão de PD-L1 tende a se relacionar com

tabagismo, alto grau patológico, linfonodos positivos e tamanho do tumor.^(16,21)

O gene de fusão *EML4-ALK* foi identificado pela primeira vez em 2007 por Soda et al.,⁽²²⁾ os quais estimaram que a frequência do gene em pacientes com CPCNP é de 6,7%. Desde então, outros estudos, com imuno-histoquímica, estimaram que a frequência de expressão do gene *ALK* nesses pacientes é de 3-7%.^(23,24) A frequência de expressão do *ALK* no presente estudo (10,4%) foi superior aos 3,2-4,8% relatados anteriormente em pacientes com CPCNP no Brasil.^(10,12) Pelo que sabemos, este é o primeiro estudo cujo foco é uma população de pacientes no Nordeste brasileiro. Os poucos estudos anteriores que relataram a prevalência de *ALK* e outros biomarcadores de CPCNP no Brasil concentraram-se na população da região Sudeste do país. As disparidades socioeconômicas entre a região Sudeste (mais desenvolvida) e a região Nordeste podem ter contribuído para a maior frequência de positividade de *ALK* em nosso estudo. Na verdade, variáveis clínicas e informações genéticas também devem ser consideradas para explicar essas diferenças, e mais estudos certamente serão necessários.

Observamos que 22,1% dos pacientes com adenocarcinoma pulmonar apresentavam mutações do gene *EGFR*, proporção semelhante aos 21,6% relatados em outro estudo realizado no Brasil,⁽¹²⁾ inferior aos 26-33% na América Latina em geral.^(25,26)

Tabela 4. Expressão do ligante de morte celular programada 1, de acordo com o *tumor proportion score*, em casos de adenocarcinoma pulmonar primário (N = 55).

| TPS | n (%) |
|-------|-----------|
| 0% | 27 (49,5) |
| 1-4% | 2 (3,6) |
| 5-49% | 16 (29,1) |
| ≥ 50% | 10 (18,2) |

TPS: *tumor proportion score*.

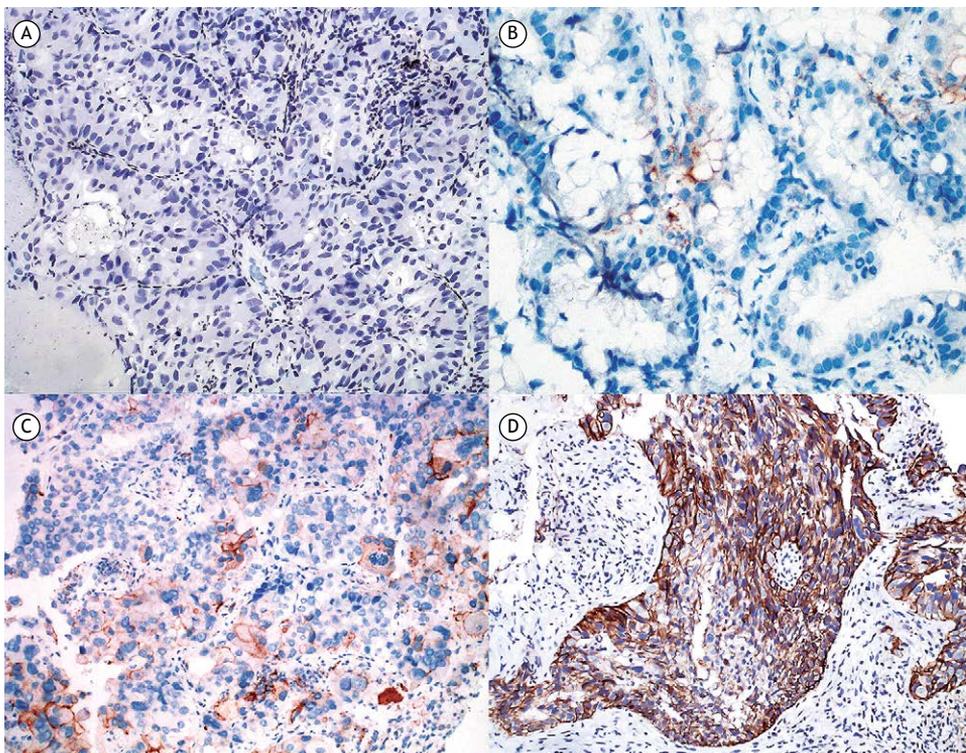


Figura 2. Expressão de *programmed death-ligand 1* (PD-L1, ligante de morte celular programada 1) em adenocarcinomas pulmonares. Em A, ausência de expressão de PD-L1 em adenocarcinoma pulmonar do subtipo predominantemente acinar ou cribriforme (aumento: 200×). Em B, positividade focal de PD-L1 [*tumor proportion score* (TPS) = 10%] em adenocarcinoma pulmonar do subtipo predominantemente mucinoso (aumento: 200×). Em C, positividade moderada de PD-L1 (TPS = 50%) em adenocarcinoma pulmonar do subtipo predominantemente sólido (aumento: 200×). Em D, positividade intensa e difusa de PD-L1 (TPS = 100%) em adenocarcinoma pulmonar do subtipo predominantemente sólido (aumento: 200×).

e aos 30-50% na Ásia⁽²⁷⁾ e superior aos 11-17% em pacientes brancos nos Estados Unidos e aos 8-13% em pacientes na Europa.⁽²⁸⁾ As mutações mais comuns do gene *EGFR* no presente estudo foram a deleção do éxon 19 e a mutação pontual L858R no éxon 21, em conformidade com o que se relatou em outras populações.^(12,21,29)

As relações entre a expressão de PD-L1 e mutações do gene *EGFR* variam de um estudo para outro. Alguns autores demonstraram uma relação direta entre alta expressão de PD-L1 e *EGFR* mutante.^(30,31) No entanto, Takada et al.⁽²¹⁾ observaram uma relação significativa entre a expressão de PD-L1 e *EGFR* selvagem. No presente estudo, não observamos nenhuma relação entre o estado de mutação do *EGFR* e a expressão de PD-L1. Nossos resultados são mais parecidos com os de uma meta-análise recente conduzida por Yang et al.,⁽³²⁾ na qual os autores concluíram que a relação entre a expressão de PD-L1 e o estado de mutação do *EGFR* era variável e insignificante.

Alguns estudos clínicos mostraram uma relação entre positividade de *ALK* e expressão de PD-L1,^(33,34) embora outros, não.^(35,36) Embora tenhamos identificado uma tendência separada para essa relação no presente estudo, ela não alcançou significância estatística. A relação incerta entre a expressão de PD-L1 e a ativação de agentes oncogênicos (*EGFR* e *ALK*) no CPCNP e as discrepâncias entre os estudos podem ser atribuídas às diferentes características clínicas basais dos pacientes, à heterogeneidade das populações estudadas e à falta de padronização da definição de positividade de PD-L1.

Na tentativa de determinar se as alterações moleculares são capazes de alterar a morfologia, vários estudos têm investigado as relações entre mutações do gene *EGFR* e os principais padrões histológicos. Um estudo conduzido no Japão mostrou uma relação significativa entre mutações do *EGFR* e os subtipos predominantemente papilar e predominantemente lepidico.⁽³⁷⁾ Em um estudo conduzido na China,

Song et al.⁽³⁸⁾ observaram uma relação entre mutações do *EGFR* e os subtipos predominantemente micropapilar e predominantemente lepidico. Em uma população de pacientes nos Estados Unidos, o subtipo predominantemente lepidico foi o único subtipo histológico que se relacionou com mutações do *EGFR*,⁽³⁹⁾ ao passo que o subtipo predominantemente acinar foi o único subtipo que se relacionou com mutações do *EGFR* em uma população de pacientes no Brasil.⁽¹²⁾ Nosso achado de que o subtipo predominantemente sólido foi o que mais se relacionou com *EGFR* em seu estado selvagem sublinha o fato de que a relação entre o estado mutacional de *EGFR* e o subtipo histológico de adenocarcinoma pulmonar ainda não está clara.

Nosso estudo tem várias limitações. Em primeiro lugar, trata-se de um estudo retrospectivo realizado em um único centro, o que torna impossível descartar a possibilidade de viés. Em segundo lugar, como nos concentramos principalmente nos achados anatomopatológicos, faltam dados clínicos, que poderiam ter melhorado o estudo. Finalmente, a análise imuno-histoquímica de PD-L1 envolveu o uso de apenas um anticorpo, o que pode ter sido inadequado caso a expressão de PD-L1 em determinada amostra tumoral tenha sido heterogênea.

Em suma, relatamos a frequência de biomarcadores clínicos de CPCNP e os achados anatomopatológicos correspondentes em uma população de 173 pacientes no Nordeste brasileiro. Não observamos relações significativas entre esses biomarcadores. Embora a frequência da expressão de PD-L1 e o estado de mutação do gene *EGFR* tenham sido consistentes com os poucos dados referentes ao Brasil, a frequência de expressão do gene *ALK* foi maior que a relatada anteriormente em populações no Brasil. São necessários mais estudos para que se possa compreender como esses biomarcadores distribuem-se nessa população heterogênea e, mais importante, como usar esse conhecimento para melhorar a prática clínica rotineira.

REFERÊNCIAS

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(1):7-30. <https://doi.org/10.3322/caac.21442>
2. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) [homepage on the Internet]. Rio de Janeiro: INCA; c2018 [cited 2018 Apr 1]. Estimativa 2017: Incidência de Câncer no Brasil. Available from: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2018/casos-brasil-consolidado.asp>
3. Travis WD, Brambilla E, Burke A, Marx A, Nicholson AG. WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2015.
4. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2017;389(10066):255-265. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32517-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32517-X)
5. Herbst RS. Can you Hear Music. Proceedings of the AACR Annual Meeting 2018; 2018 Apr 14-18; Chicago, USA. Philadelphia: AACR; 2018.
6. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, Leigh N, Balmanoukian AS, Eder JP, et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2015;372(21):2018-28. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1501824>
7. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csósz T, Fülöp A, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2016;375(19):1823-1833. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606774>
8. Antonia SJ, López-Martín JA, Bendell J, Ott PA, Taylor M, Eder JP, et al. Nivolumab alone and nivolumab plus ipilimumab in recurrent small-cell lung cancer (CheckMate 032): a multicentre, open-label, phase 1/2 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(7):883-895. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30098-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30098-5)
9. Araujo LH, Baldotto C, Castro G Jr, Katz A, Ferreira CG, Mathias C, et al. Lung cancer in Brazil. *J Bras Pneumol.* 2018;44(1):55-64. <https://doi.org/10.1590/s1806-37562017000000135>
10. Lopes LF, Bacchi CE. Anaplastic lymphoma kinase gene rearrangement in non-small-cell lung cancer in a Brazilian population. *Clinics (Sao Paulo).* 2012;67(7):845-7. [https://doi.org/10.6061/clinics/2012\(07\)23](https://doi.org/10.6061/clinics/2012(07)23)
11. Pontes LDB, Bacchi CE, Queiroga EM, Piha T, Miranda PA, Freire S, et al. EGFR mutation screening in non-small cell lung cancer: Results from an access program in Brazil. *J Clin Oncol.* 2014;32(15 suppl):1526. https://doi.org/10.1200/jco.2014.32.15_suppl.1526

12. de Melo AC, Karen de Sá V, Sternberg C, Olivieri ER, Werneck da Cunha I, Fabro AT, et al. Mutational Profile and New IASLC/ATS/ERS Classification Provide Additional Prognostic Information about Lung Adenocarcinoma: A Study of 125 Patients from Brazil. *Oncology*. 2015;89(3):175-86. <https://doi.org/10.1159/000376552>
13. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, Gurubhagavatula S, Okimoto RA, Brannigan BW, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med*. 2004;350(21):2129-39. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa040938>
14. Buttner R, Gosney JR, Skov BG, Adam J, Motoi N, Bloom KJ, et al. Programmed Death-Ligand 1 Immunohistochemistry Testing: A Review of Analytical Assays and Clinical Implementation in Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2017;35(34):3867-3876. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.74.7642>
15. Dix Junqueira Pinto G, de Souza Viana L, Scapulatempo Neto C, Vicente Serrano S. Evaluation of PD-L1 Expression in Tumor Tissue of Patients with Lung Carcinoma and Correlation with Clinical and Demographic Data. *J Immunol Res*. 2016;2016:9839685. <https://doi.org/10.1155/2016/9839685>
16. Rangachari D, VanderLaan PA, Shea M, Le X, Huberman MS, Kobayashi SS, et al. Correlation between Classic Driver Oncogene Mutations in EGFR, ALK, or ROS1 and 22C3-PD-L1 $\geq 50\%$ Expression in Lung Adenocarcinoma. *J Thorac Oncol*. 2017;12(5):878-883. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2016.12.026>
17. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csozsi T, Fülöp A, et al. KEYNOTE-024: Pembrolizumab (pembro) vs platinum-based chemotherapy (chemo) as first-line therapy for advanced NSCLC with a PD-L1 tumor proportion score (TPS) $\geq 50\%$. *Ann Oncol*. 2016;27(6 suppl): LBA8_PR. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw435.40>
18. Zhang M, Li G, Wang Y, Wang Y, Zhao S, Haihong P, et al. PD-L1 expression in lung cancer and its correlation with driver mutations: a meta-analysis. *Sci Rep*. 2017;7(1):10255. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-10925-7>
19. Aguiar PN, De Mello RA, Tadokoro H, Lopes G. Economic impact of immune checkpoint inhibitor therapy in Brazil and strategies to improve access. *J Clin Oncol*. 2017;35:6612. https://doi.org/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.6612
20. Aguiar PN, Perry LA, Penny-Dimri J, Babiker H, Tadokoro H, de Mello RA, et al. The effect of PD-L1 testing on the cost-effectiveness and economic impact of immune checkpoint inhibitors for the second-line treatment of NSCLC. *Ann Oncol*. 2018;29(4):1078. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx478>
21. Takada K, Toyokawa G, Tagawa T, Kohashi K, Shimokawa M, Akamine T, et al. PD-L1 expression according to the EGFR status in primary lung adenocarcinoma. *Lung Cancer* 2018;116:1-6. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2017.12.003>
22. Soda M, Choi YL, Enomoto M, Takada S, Yamashita Y, Ishikawa S, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature*. 2007;448(7153):561-6. <https://doi.org/10.1038/nature05945>
23. Camidge DR, Kono SA, Flacco A, Tan AC, Doebele RC, Zhou Q, et al. Optimizing the detection of lung cancer patients harboring anaplastic lymphoma kinase (ALK) gene rearrangements potentially suitable for ALK inhibitor treatment. *Clin Cancer Res*. 2010;16(22):5581-90. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-10-0851>
24. Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, Shaw AT, Solomon B, Maki RG, et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2010;363(18):1693-703. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1006448>
25. Arrieta O, Cardona AF, Martín C, Más-López L, Corrales-Rodríguez L, Bramuglia G, et al. Updated Frequency of EGFR and KRAS Mutations in NonSmall-Cell Lung Cancer in Latin America: The Latin-American Consortium for the Investigation of Lung Cancer (CLICaP). *J Thorac Oncol*. 2015;10(5):838-43. <https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000481>
26. Arrieta O, Cardona AF, Federico Bramuglia G, Gallo A, Campos-Parra AD, Serrano S, et al. Genotyping non-small cell lung cancer (NSCLC) in Latin America. *J Thorac Oncol*. 2011;6(11):1955-9. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e31827655f5>
27. Shi Y, Au JS, Thongprasert S, Srinivasan S, Tsai CM, Khoa MT, et al. A prospective, molecular epidemiology study of EGFR mutations in Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology (PIONEER). *J Thorac Oncol*. 2014;9(2):154-62. <https://doi.org/10.1097/JTO.000000000000033>
28. Shigematsu H, Lin L, Takahashi T, Nomura M, Suzuki M, Wistuba II, et al. Clinical and biological features associated with epidermal growth factor receptor gene mutations in lung cancers. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(5):339-46. <https://doi.org/10.1093/jnci/dji055>
29. Inoue A, Yoshida K, Morita S, Imamura F, Seto T, Okamoto I, et al. Characteristics and overall survival of EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer treated with EGFR tyrosine kinase inhibitors: a retrospective analysis for 1660 Japanese patients. *Jpn J Clin Oncol*. 2016;46(5):462-7. <https://doi.org/10.1093/jcco/hyw014>
30. D'Incecco A, Andreozzi M, Ludovini V, Rossi E, Capodanno A, Landi L, et al. PD-1 and PD-L1 expression in molecularly selected non-small-cell lung cancer patients. *Br J Cancer*. 2015;112(1):95-102. <https://doi.org/10.1038/bjc.2014.555>
31. Bylicki O, Paleiron N, Margery J, Guisier F, Vergnenegre A, Robinet G, et al. Targeting the PD-1/PD-L1 Immune Checkpoint in EGFR-Mutated or ALK-Translocated Non-Small-Cell Lung Cancer. *Target Oncol*. 2017;12(5):563-569. <https://doi.org/10.1007/s11523-017-0510-9>
32. Yang H, Chen H, Luo S, Li L, Zhou S, Shen R, et al. The correlation between programmed death-ligand 1 expression and driver gene mutations in NSCLC. *Oncotarget*. 2017;8(14):23517-23528. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.15627>
33. Huynh TG, Morales-Oyarvide V, Campo MJ, Gainor JF, Bozkurtlar E, Uruga H, et al. Programmed Cell Death Ligand 1 Expression in Resected Lung Adenocarcinomas: Association with Immune Microenvironment. *J Thorac Oncol*. 2016;11(11):1869-1878. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2016.08.134>
34. Ota K, Azuma K, Kawahara A, Hattori S, Iwama E, Tanizaki J, et al. Induction of PD-L1 Expression by the EML4-ALK Oncoprotein and Downstream Signaling Pathways in Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin Cancer Res*. 2015;21(17):4014-21. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-0016>
35. Yang CY, Lin MW, Chang YL, Wu CT, Yang PC. Programmed cell death-ligand 1 expression in surgically resected stage I pulmonary adenocarcinoma and its correlation with driver mutations and clinical outcomes. *Eur J Cancer*. 2014;50(7):1361-9. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2014.01.018>
36. Zhang Y, Wang L, Li Y, Pan Y, Wang R, Hu H, et al. Protein expression of programmed death 1 ligand 1 and ligand 2 independently predict poor prognosis in surgically resected lung adenocarcinoma. *Oncotargets Ther*. 2014;7:567-73. <https://doi.org/10.2147/OTT.S59959>
37. Yoshizawa A, Sumiyoshi S, Sonobe M, Kobayashi M, Fujimoto M, Kawakami F, et al. Validation of the IASLC/ATS/ERS lung adenocarcinoma classification for prognosis and association with EGFR and KRAS gene mutations: analysis of 440 Japanese patients. *J Thorac Oncol*. 2013;8(1):52-61. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e3182769aa8>
38. Song Z, Zhu H, Guo Z, Wu W, Sun W, Zhang Y. Correlation of EGFR mutation and predominant histologic subtype according to the new lung adenocarcinoma classification in Chinese patients. *Med Oncol*. 2013;30(3):645. <https://doi.org/10.1007/s12032-013-0645-1>
39. Villa C, Cagle PT, Johnson M, Patel JD, Yeldandi AV, Raj R, et al. Correlation of EGFR mutation status with predominant histologic subtype of adenocarcinoma according to the new lung adenocarcinoma classification of the International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society. *Arch Pathol Lab Med*. 2014;138(10):1353-7. <https://doi.org/10.5858/arpa.2013-0376-0A>



Lipoabdominoplastia: repercussão na mobilidade diafragmática e função pulmonar em mulheres saudáveis

Sandra Fluhr^{1,a}, Armêlé Dornelas de Andrade^{1,b}, Emanuel José Baptista Oliveira^{2,c}, Taciano Rocha^{1,d}, Ana Irene Carlos Medeiros^{1,e}, Amanda Couto^{1,f}, Juliana Netto Maia^{1,g}, Daniella Cunha Brandão^{1,h}

1. Departamento de Fisioterapia, Universidade Federal de Pernambuco, Recife (PE) Brasil.
2. Departamento de Cirurgia Plástica, Hospital Agamenon Magalhães, Recife (PE) Brasil.
- a. <http://orcid.org/0000-0002-8261-0894>
- b. <http://orcid.org/0000-0001-9430-4395>
- c. <http://orcid.org/0000-0002-9369-3883>
- d. <http://orcid.org/0000-0001-6190-1425>
- e. <http://orcid.org/0000-0003-2958-6079>
- f. <http://orcid.org/0000-0002-7927-9192>
- g. <http://orcid.org/0000-0001-8680-180X>
- h. <http://orcid.org/0000-0001-8805-6815>

Recebido: 29 maio 2018.
Aprovado: 12 agosto 2018.

Trabalho realizado no Departamento de Fisioterapia, Universidade Federal de Pernambuco, Recife (PE) Brasil.

RESUMO

Objetivo: Avaliar o impacto da lipoabdominoplastia na mobilidade diafragmática (MD) e na função pulmonar de mulheres saudáveis. **Métodos:** Estudo prospectivo de coorte com ultrassonografia de alta resolução e espirometria forçada para a avaliação da MD e da função pulmonar, respectivamente, antes da lipoabdominoplastia, no 10º dia do pós-operatório e no 30º dia do pós-operatório. A MD foi medida durante a respiração em volume corrente e durante uma manobra de CV. **Resultados:** A amostra foi composta por 20 mulheres, com média de idade de 39,85 ± 7,52 anos e média de índice de massa corporal de 26,21 ± 2,0 kg/m². Ao compararmos os períodos pré e pós-operatório, observamos que a MD e a função pulmonar foram significativamente menores após a lipoabdominoplastia; a média de MD no 10º dia do pós-operatório foi 17% menor durante a respiração em volume corrente e 15% menor durante a manobra de CV do que a média pré-operatória (p = 0,009 e p < 0,001, respectivamente). Além disso, o VEF₁, a CVF e o PFE foram significativamente menores no 10º dia do pós-operatório que no pré-operatório (p = 0,046, p = 0,002 e p < 0,001, respectivamente), retornando aos valores pré-operatórios até o 30º dia do pós-operatório. **Conclusões:** A lipoabdominoplastia parece ter repercussões negativas em curto prazo na MD e função pulmonar de mulheres saudáveis. No entanto, tanto a função pulmonar como a MD aparentemente retornam ao estado pré-operatório até o 30º dia do pós-operatório.

(ClinicalTrials.gov identifier: NCT02762526 [http://www.clinicaltrials.gov/])

Descritores: Abdominoplastia; Lipectomia; Ultrassonografia; Diafragma/fisiologia; Diafragma/fisiopatologia; Pulmão/fisiologia; Pulmão/fisiopatologia; Mecânica respiratória; Espirometria; Testes de Função Respiratória.

INTRODUÇÃO

Dentre os procedimentos cirúrgicos realizados para modelar o abdome, a lipoabdominoplastia é um dos mais solicitados: é a terceira cirurgia plástica mais realizada em todo o mundo.⁽¹⁻⁴⁾ Além de resultar em redução significativa do coxim adiposo, a lipoabdominoplastia, uma combinação de abdominoplastia clássica com lipoaspiração, tem outros benefícios: plicatura muscular e remoção de tecido cutâneo.⁽⁵⁾ A lipoabdominoplastia tornou-se prática comum entre os cirurgiões plásticos, e a incidência de complicações pós-operatórias é baixa se o estado clínico do paciente é avaliado antes do procedimento.^(5,6) No entanto, há relatos de comorbidades respiratórias no pós-operatório da lipoabdominoplastia, tais como insuficiência respiratória, atelectasia, pneumonia e broncoespasmo.⁽⁷⁻¹¹⁾ Essas complicações podem ser atribuídas ao aumento da pressão intra-abdominal (PIA), o qual é causado pela plicatura da aponeurose do músculo reto abdominal e pode resultar em alterações da mobilidade diafragmática (MD)⁽¹²⁾ e prejuízo da função

pulmonar.^(10,13) Em alguns dos casos relatados, a função pulmonar foi reduzida à metade da observada antes da cirurgia. Embora a MD não tenha sido avaliada em nenhum dos relatos supracitados, outros fatores foram implicados na redução pós-operatória dos volumes pulmonares, tais como a administração de anestésicos, a manipulação visceral, a incisão na parede abdominal e o medo que os pacientes têm de lesão decorrente da cirurgia.^(6,14) A dor afeta a evolução pós-operatória de pacientes submetidos à cirurgia abdominal, com impacto negativo na função pulmonar.⁽¹⁵⁾

O principal objetivo deste estudo foi identificar complicações respiratórias em mulheres saudáveis submetidas à lipoabdominoplastia. Para isso, a MD e a função pulmonar foram avaliadas em momentos distintos.

MÉTODOS

Desenho e participantes do estudo

Trata-se de um estudo prospectivo de coorte realizado entre julho de 2015 e março de 2016 no Setor de

Endereço para correspondência:

Sandra Fluhr. Departamento de Fisioterapia, Universidade Federal de Pernambuco, Avenida Jornalista Anibal Fernandes, s/n, Cidade Universitária, CEP 50670-901, Recife, PE, Brasil.

Tel.: 55 81 3049-3633. E-mail: sandrafluhr@hotmail.com

Apoio financeiro: Este estudo recebeu apoio financeiro do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq; edital n. 432865/2016-0), da Fundação de Amparo à Ciência e Tecnologia do Estado de Pernambuco (FACEPE; APQ 0154-4.08/15), da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES; Código de Financiamento 001) e do Programa Nacional de Cooperação Acadêmica (PROCAD; Processo n. 88881068409/2014-01).

Fisioterapia do Laboratório de Fisiologia e Fisioterapia Cardiorrespiratória e na Clínica de Cirurgia Plástica do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC-UFPE), bem como na Clínica de Cirurgia Plástica do Hospital Agamenon Magalhães. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do Centro de Ciências da Saúde do HC-UFPE (CAAE: 15225913.0.0000.5208) e foi registrado no ClinicalTrials.gov (identificador: NCT02762526). O processo de amostragem empregado foi não probabilístico, no qual foram avaliadas todas as mulheres que preencheram os critérios de elegibilidade.

Crítérios de elegibilidade

Foram incluídas mulheres entre 25 e 55 anos de idade submetidas a lipoabdominoplastia com plicatura do músculo reto abdominal. Todas apresentavam deformidade abdominal do tipo IV ou V, como descrito por Bozola.⁽¹⁶⁾ Foram selecionadas mulheres sem histórico de comorbidades respiratórias ou cardíacas, com índice de massa corporal ≤ 30 kg/m² e pelo menos 18 pontos no Miniexame do Estado Mental.

Foram excluídas fumantes atuais e mulheres com carga tabágica maior que 10 anos-maço. Foram também excluídas mulheres com $VEF_1 < 80\%$ do valor previsto ou relação $VEF_1/CVF < 70\%$ do valor previsto.

Procedimento cirúrgico

Para o procedimento cirúrgico, todas as pacientes foram sedadas e receberam anestesia raquidiana ou peridural. Primeiro, o sítio cirúrgico foi marcado. Uma solução de adrenalina (em soro fisiológico a 1:250.000) foi então injetada na cavidade abdominal a fim de iniciar a lipoaspiração. A aspiração foi iniciada pela região supraumbilical e prosseguiu pelos lados e região infraumbilical. Após a lipoaspiração, o umbigo foi isolado e apenas a pele infraumbilical foi ressecada, como na abdominoplastia clássica.⁽⁵⁾

A umbilicoplastia foi realizada por meio da fixação da derme profunda do umbigo à aponeurose do músculo reto abdominal; em seguida, a derme profunda do novo umbigo foi fixada ao retalho por meio de sutura com Monocryl® 3-0 nos pontos laterais. O retalho cutâneo foi fixado em dois planos, com fio mononáilon 3-0 no tecido subcutâneo e Monocryl® 5-0 na derme, inicialmente com pontos simples separados e, em seguida, com sutura contínua. Nos pontos laterais e cardeais do umbigo, respectivamente, foram usadas a sutura de Allgöwer-Donati modificada e sutura simples, ambos com fio mononáilon 4-0.⁽¹⁷⁾

Medidas de desfecho

Todos os desfechos investigados foram medidos em três momentos: no pré-operatório, no 10º dia do pós-operatório e no 30º dia do pós-operatório. Inicialmente, todas as pacientes foram submetidas a anamnese e exame físico. Além da coleta de dados pessoais, foram registradas as medidas antropométricas — peso (em kg), estatura (em m) e índice de massa corporal (em kg/m²) — e os sinais vitais (FC, SpO₂, FR e pressão

arterial). As pacientes foram instruídas a permanecer sentadas com os braços sobre as pernas e em silêncio durante a mensuração dos sinais vitais.

MD

Foi usado um aparelho de ultrassonografia de alta resolução (SonoAce R3; Samsung Medison, Seul, Coreia do Sul) com um transdutor convexo de 3,5 MHz. O protocolo usado foi o sugerido por Testa et al.^(12,18) As pacientes foram instruídas verbalmente a respirar de maneira regular para que a MD fosse medida durante a respiração em volume corrente (VC) e, em seguida, realizar manobras de CV (Figura 1), durante as quais cada curva referente ao deslocamento da cúpula diafragmática (em mm) foi medida imediatamente após a aquisição das imagens. As manobras foram repetidas a fim de obter cinco imagens satisfatórias. Foi considerada a média dos três valores maiores com no máximo 10% de diferença um do outro.

Função pulmonar

A fim de avaliar a CVF, o VEF_1 , o FEF entre 25% e 75% da CVF ($FEF_{25-75\%}$), o PFE e a relação VEF_1/CVF , foi usado um espirômetro portátil (Microloop MK8; Micro Medical, Kent, Inglaterra). As manobras foram realizadas em conformidade com as recomendações da *American Thoracic Society*⁽¹⁹⁾ e outras diretrizes de testes de função pulmonar.⁽²⁰⁾

Dispneia

Os pacientes responderam a perguntas sobre sua percepção de dispneia em repouso e durante os procedimentos realizados. Foi aplicada a Escala modificada de Borg, em conformidade com as recomendações da *American Thoracic Society*.⁽¹⁹⁾

Dor

Foi usada uma escala visual analógica⁽²¹⁾ unidimensional para determinar o grau de intensidade da dor. A dor foi avaliada em repouso durante cada avaliação respiratória. Para evitar um viés de aferição, todos os procedimentos foram realizados pelo mesmo examinador durante todas as fases do estudo.

Análise estatística

O tamanho da amostra foi calculado por meio do programa G*Power3,⁽²²⁾ com base nos resultados de um estudo piloto com 10 pacientes. O cálculo foi realizado por meio da determinação da média da diferença entre o valor pré-operatório e o valor obtido no 10º dia do pós-operatório (Δ_1), bem como entre o valor pré-operatório e o valor obtido no 30º dia do pós-operatório (Δ_2) para as variáveis clinicamente mais relevantes: VEF_1 , CVF e MD. Para o VEF_1 , Δ_1 foi = $13,4 \pm 5$ e Δ_2 foi = $3,5 \pm 3$. Para a CVF, Δ_1 foi = $11,8 \pm 2,62$ e Δ_2 foi = $4,7 \pm 4,5$. Para a MD, Δ_1 foi = $18 \pm 7,16$ e Δ_2 foi = $2,62 \pm 3,13$. Portanto, seriam necessários 5 pacientes para o VEF_1 , 7 para a CVF e 7 para a MD, o que daria a todas essas variáveis um poder de 95% e um alfa de 0,05. No entanto, optou-se

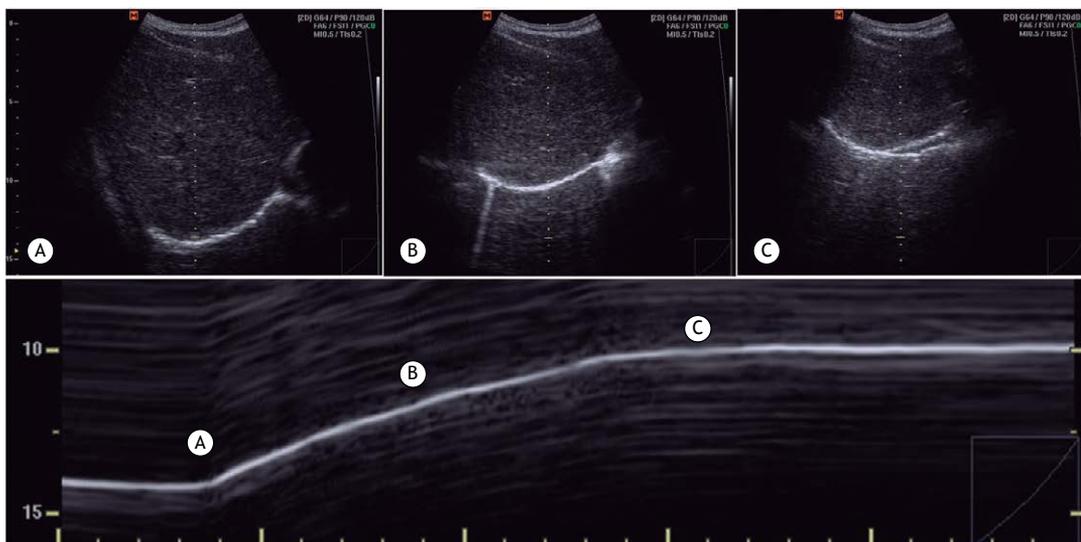


Figura 1. Avaliação da mobilidade diafragmática por meio de ultrassonografia em modo M, com a colocação de marcadores para determinar o deslocamento do diafragma durante a manobra de CV. A, B e C indicam o início, meio e fim do ciclo inspiratório, respectivamente.

por selecionar 27 pacientes, considerando o potencial de perdas de seguimento em estudos prospectivos de coorte.

Os dados foram analisados por meio do programa SigmaPlot para Windows, versão 12.0 (Systat Software, San Jose, CA, EUA). Para caracterizar a amostra, foi realizada uma análise estatística descritiva, com média \pm desvio-padrão, média (IC95%) ou mediana (intervalo interquartil) para as variáveis quantitativas.

O teste de Shapiro-Wilk e o teste de Levene para homogeneidade de variância foram aplicados para verificar a normalidade e a homogeneidade dos dados, respectivamente. Para comparar os momentos avaliados, foram usados a ANOVA de duas vias para medidas repetidas e o teste *post hoc* de Holm-Sidak para comparar as médias das variáveis quantitativas com distribuição homogênea normal. Para as variáveis quantitativas sem distribuição normal, foi usada a ANOVA por postos de Friedman para medidas repetidas e, em seguida, o teste *post hoc* de Tukey para aquelas que apresentaram diferença estatística. O tamanho do efeito foi determinado pelo cálculo do *d* de Cohen, que consistiu em obter a média da diferença entre os momentos avaliados e dividir o resultado pelo desvio-padrão combinado.⁽²³⁾ O coeficiente de correlação de Pearson foi usado para detectar relações entre variáveis de MD e de função pulmonar. As análises estatísticas foram realizadas por meio do programa IBM SPSS Statistics, versão 20.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, EUA). Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

RESULTADOS

A amostra inicial foi composta por 27 mulheres, todas as quais foram submetidas à lipoabdominoplastia. No entanto, apenas 20 completaram o protocolo (Figura 2). As variáveis antropométricas, as características clínicas

e os sinais vitais são apresentados resumidamente na Tabela 1. Duas pacientes foram excluídas da análise da MD, em virtude de problemas técnicos na ultrassonografia. No 10º dia do pós-operatório, a MD durante a respiração em VC e na CPT foi relativamente baixa (9,54 mm (8,42-10,99 mm) e 51,23 mm (41,66-55,89 mm), respectivamente), mas voltou ao normal até o 30º dia do pós-operatório (12,37 mm (10,49-14,13 mm) e 63,35 mm (55,19-68,34 mm), respectivamente), quando se mostrou comparável à observada no pré-operatório (11,56 mm (9,65-13,48 mm) e 60,15 mm (51,95-67,84 mm), respectivamente). Como se pode observar na Figura 3, as diferenças entre os valores pré e pós-operatórios foram significativas no que tange às imagens adquiridas durante a respiração em VC ($p = 0,009$) e àquelas adquiridas durante a manobra de CV ($p < 0,001$).

Os parâmetros de função pulmonar nos três momentos avaliados são apresentados na Tabela 2. Houve diferenças significativas entre os momentos quanto ao VEF_1 , CVF e PFE, todos os quais foram menores no 10º dia do pós-operatório que no pré-operatório e retornaram ao normal até o 30º dia do pós-operatório. A relação VEF_1/CVF e o $FEF_{25-75\%}$ permaneceram inalterados após a lipoabdominoplastia, sem diferenças estatísticas entre os momentos avaliados. No 10º dia do pós-operatório, a MD medida durante a manobra de CV correlacionou-se positivamente, embora moderadamente, com o VEF_1 ($r = 0,502$; $p = 0,034$) e o PFE ($r = 0,515$; $p = 0,029$), como se pode observar na Figura 4.

Das 20 mulheres avaliadas, 7 relataram dor no 10º dia do pós-operatório. Três delas consideraram sua dor leve e 4 a consideraram moderada. Uma das mulheres relatou dor moderada no 30º dia do pós-operatório. Duas mulheres relataram sensação de dispneia no 10º dia do pós-operatório: em uma delas, a dispneia foi considerada não muito intensa

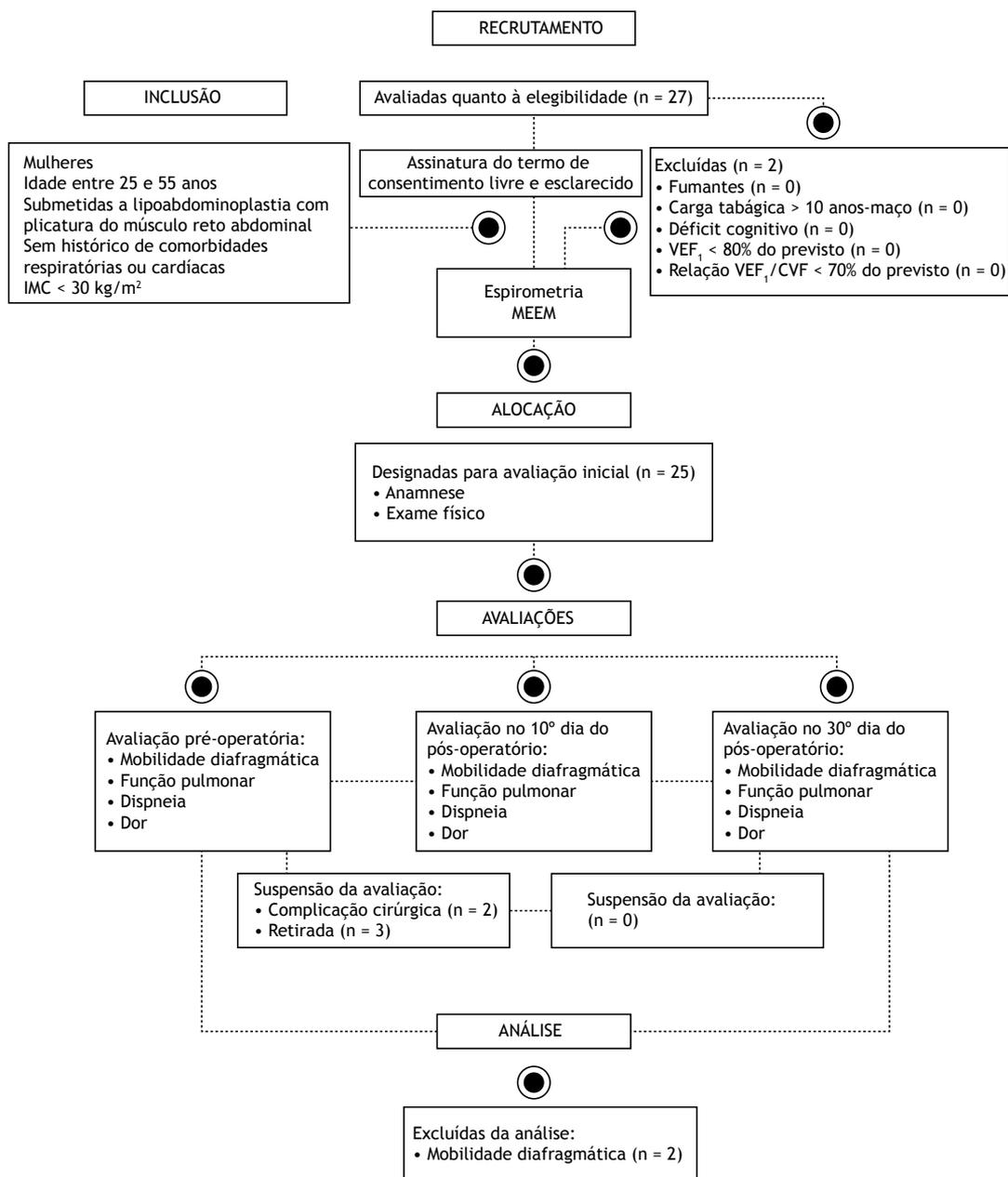


Figura 2. Fluxograma do desenho do estudo. IMC: índice de massa corporal; e MEEM: Minixame do Estado Mental.

e, na outra, foi considerada muito intensa. No 30º dia do pós-operatório, nenhuma das pacientes relatou dispneia. Não foram observadas diferenças entre os relatos de dor/dispneia em repouso e os de dor/dispneia durante a execução das manobras, nem no tocante à percepção ou intensidade da dor nem no tocante à percepção de dispneia, em nenhum dos momentos avaliados.

DISCUSSÃO

Os principais achados de nosso estudo são que a lipoabdominoplastia com plicatura do músculo reto

abdominal promoveu redução da MD e piora da função pulmonar em mulheres saudáveis, conforme a avaliação realizada no 10º dia do pós-operatório. No entanto, ambos os parâmetros tenderam a retornar aos valores pré-operatórios até o 30º dia do pós-operatório.

Em comparação com as médias pré-operatórias, a média da MD no 10º dia do pós-operatório foi 17% menor quando medida durante a respiração em VC e 15% menor quando medida durante a manobra de CV. Até o 30º dia do pós-operatório, a MD havia retornado a valores comparáveis aos obtidos no período pré-operatório. No entanto, há poucos estudos nos quais a MD é avaliada nessa população específica, o

que impossibilita qualquer comparação com nossos achados.

Supomos que haja dois grandes motivos pelos quais a MD em nossa amostra tenha se comportado como se comportou. O primeiro deles é a influência da plicatura do músculo reto abdominal próximo ao apêndice xifoide, e o segundo é o aumento da PIA.

No que tange à influência da plicatura do músculo reto abdominal, nossa hipótese é a de que a aproximação das bordas do músculo possa gerar maior resistência à tração em suas fibras, reduzindo o diâmetro anteroposterior e o diâmetro transverso do tórax, o que por sua vez reduz a MD, em virtude da proximidade anatômica entre as inserções superiores do músculo reto abdominal e uma das origens do diafragma. O músculo reto abdominal se liga à quinta, sexta e sétima cartilagem costal e ao apêndice xifoide, ao passo que a porção costal do diafragma é também oriunda das últimas seis costelas. Além disso, a postura de flexão do tronco adotada pelo paciente durante pouco mais de 10 dias depois do procedimento pode aumentar a magnitude das alterações.^(24,25)

A principal função do músculo transverso abdominal e do músculo oblíquo abdominal é puxar a parede

abdominal para dentro, aumentando a PIA. Ao fazê-lo, esses músculos induzem o deslocamento cranial do diafragma, o que resulta em aumento da pressão pleural e, conseqüentemente, redução do volume pulmonar. Embora o músculo reto abdominal tenha que fazer o mesmo quando a parede abdominal ventral apresenta convexidade externa, seria de se esperar que, quando a convexidade fosse interna, uma contração muscular isolada puxasse a parede levemente para fora.⁽²⁶⁾ Em um estudo com animais, De Troyer et al.⁽²⁷⁾ analisaram a ativação seletiva do músculo reto abdominal por estimulação elétrica e constataram que a caixa torácica e o esterno foram deslocados na direção caudal e anteroposterior, ao passo que os diâmetros transversos da caixa torácica inferior diminuíram. Portanto, a plicatura do músculo reto abdominal resulta em aumento da PIA e da pressão pleural, independentemente da forma da parede abdominal. Apesar das limitações da comparação, esses achados corroboram a hipótese aventada em nosso estudo: a de que a plicatura da aponeurose gera tensão e, assim, limita a expansão torácica. Nossa hipótese é a de que a redução da MD também pode ser explicada pelo aumento pós-operatório da PIA — que persistiu até o 10º dia do pós-operatório, no mínimo — causado pela plicatura do músculo reto abdominal para correção de diástase, que impede a descida do diafragma.⁽²⁶⁾ Após a plicatura, a região abdominal pode auxiliar adequadamente na expansão pulmonar e a PIA permanece normal (isto é, ≤ 5 mmHg em adultos saudáveis). Pressões acima de 15 mmHg podem causar mais danos ao sistema respiratório.^(28,29) Embora nosso estudo não apresente a PIA das mulheres submetidas à lipoabdominoplastia, outros autores descreveram o comportamento da PIA após procedimentos cirúrgicos semelhantes. Talisman et al.⁽³⁰⁾ mediram as oscilações da PIA durante a abdominoplastia em 18 pacientes e estudaram a relevância dessas oscilações para a evolução de pacientes no pós-operatório imediato. Três pacientes submetidos à plicatura para correção

Tabela 1. Variáveis antropométricas, características clínicas e sinais vitais.^a

| Variáveis | (n = 20) |
|--------------------------|--------------|
| Idade (anos) | 39,85 ± 7,52 |
| Peso (kg) | 67,48 ± 6 |
| Estatura (m) | 1,60 ± 0,07 |
| IMC (kg/m ²) | 26,21 ± 2 |
| Pontuação no MEEM | 29,8 ± 0,41 |
| FR (ciclos/min) | 17 ± 3,42 |
| FC (bpm) | 69 ± 9,54 |
| SpO ₂ (%) | 98,3 ± 1,34 |

IMC: índice de massa corporal; e MEEM: Miniexame do Estado Mental. ^aValores expressos em forma de média ± dp.

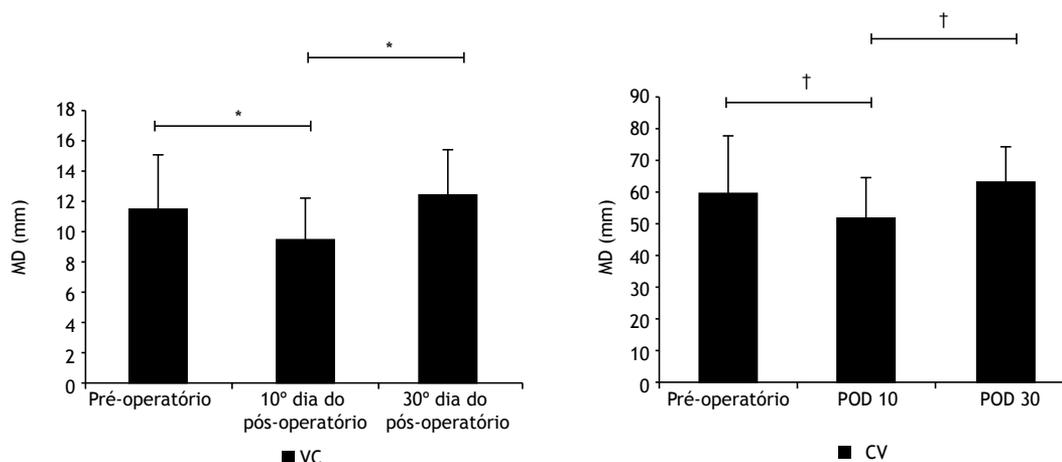


Figura 3. Mobilidade diafragmática (MD), medida durante a respiração em volume corrente (VC) e durante uma manobra de CV (CV), nos três momentos avaliados. Os valores de p foram calculados por meio de ANOVA de duas vias para medidas repetidas e teste *post hoc* de Holm-Sidak. *p = 0,009 vs. Pré-operatório. †p < 0,001 vs. Pré-operatório.

Tabela 2. Função pulmonar nos três momentos avaliados.^a

| Variáveis ^b | Pré-operatório (n = 20) | 10º dia do pós-operatório (n = 20) | | 30º dia do pós-operatório (n = 20) | | p* |
|-------------------------------|----------------------------|---------------------------------------|--|---------------------------------------|--|------------------------|
| | Valores | Valores | d de Cohen (Pré-operatório vs. 10º dia do pós-operatório) | Valores | d de Cohen (Pré-operatório vs. 30º dia do pós-operatório) (10º dia do pós-operatório vs. 30º dia do pós-operatório) | |
| VEF ₁ /CVF | 101,75 (98,25-105,25) | 98,65 (94,8-102,5) | 0,4 | 102,07 (94,38-104,77) | 0,05 | 0,209 |
| VEF ₁ [†] | 89,5 (84,2-95,0) | 83,0 (69,0-91,0) | 0,55 | 87,5 (81,2-94,2) | 0,23 | 0,046 [‡] |
| CVF | 90,65 (86,49-94,81) | 82,25 (76,04-88,46) | 0,74 | 85,14 (78,6-91,68) | 0,50 | 0,002 [‡] |
| FEF _{25-75%} | 99,65 (90,08-109,22) | 86,05 (73,12-98,98) | 0,55 | 99,21 (90,08-108,35) | 0,02 | 0,064 |
| PFE | 73,60 (67,66-79,54) | 57,95 (49,84-66,06) | 1,03 | 71,71 (65,24-78,19) | 0,15 | < 0,001 ^{‡,§} |

FEF_{25-75%}: FEF entre 25% e 75% da CVF. ^aValores expressos em forma de média (IC95%), exceto onde indicado. ^bTodas as variáveis são apresentadas em forma de porcentagem do valor previsto. *ANOVA de duas vias para medidas repetidas e teste *post hoc* de Holm-Sidak para as variáveis com distribuição homogênea normal; ANOVA por postos de Friedman para medidas repetidas e teste *post hoc* de Tukey para as variáveis sem distribuição normal. [†]Mediana (intervalo interquartil). [‡]Diferença significativa entre os valores do pré-operatório e do 10º dia do pós-operatório. [§]Diferença significativa entre os valores do 10º e do 30º dia do pós-operatório.

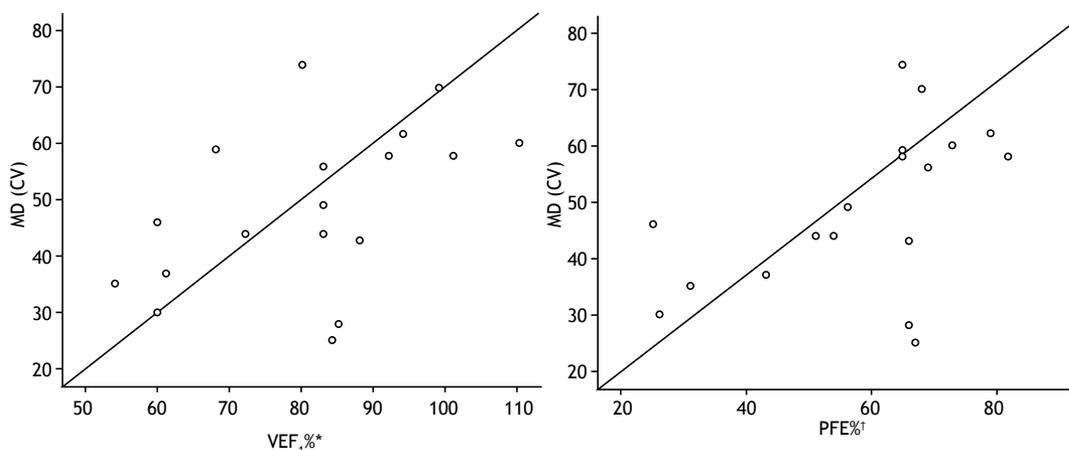


Figura 4. Mobilidade diafragmática (MD) durante uma manobra de CV no 10º dia do pós-operatório, em comparação com os valores de VEF₁ e PFE (ambos em % do previsto) obtidos no mesmo momento. Os valores de p foram calculados por meio do coeficiente de correlação de Pearson. *Correlação significativa com a MD durante a manobra de CV (r = 0,502; p = 0,034). †Correlação significativa com a MD durante a manobra de CV (r = 0,515; p = 0,029).

de diástase do músculo reto abdominal apresentaram PIA acima de 24 cmH₂O no pós-operatório imediato e acima de 20 cmH₂O no 1º dia do pós-operatório. Os autores concluíram que o risco de apresentar desconforto respiratório no pós-operatório imediato é maior em tais pacientes.

A plicatura do músculo reto abdominal próximo ao apêndice xifoide e o consequente aumento da PIA resultam em desvantagem mecânica para o diafragma, o que resulta em distúrbio ventilatório restritivo em pacientes submetidos a esse tipo de cirurgia. Nas pacientes que fizeram parte de nossa amostra, observamos uma redução dos parâmetros espirométricos no pós-operatório, e esses valores mais baixos persistiram até o 10º dia do pós-operatório, no mínimo.

Os dados espirométricos obtidos em nosso estudo mostram que houve grande piora da função pulmonar no 10º dia do pós-operatório, com redução do VEF₁ e da CVF, e quase completo restabelecimento da função pulmonar normal até o 30º dia do pós-operatório. Da mesma forma, o PFE mostrou-se diminuído no 10º dia do pós-operatório e retornou aos valores pré-operatórios no 30º dia do pós-operatório, com diferença significativa entre o 10º e o 30º dia do pós-operatório. Durante o estudo, não houve alterações significativas do FEF_{25-75%} ou da relação VEF₁/CVF. Esses dados sugerem que a lipoabdominoplastia contribui para o surgimento de distúrbio ventilatório restritivo.

Pelo que sabemos, nenhum outro estudo avaliou a função pulmonar em mulheres submetidas à lipoabdominoplastia. No entanto, outros autores

estudaram o comportamento da função pulmonar no pós-operatório de abdominoplastia e observaram que a função pulmonar piora no pós-operatório imediato e retorna ao estado pré-operatório até o 30º dia do pós-operatório.^(10,13,31,32) Optamos por avaliar as pacientes nesse momento com base nesses estudos. Tercan et al.⁽¹⁰⁾ avaliaram 14 mulheres saudáveis submetidas à abdominoplastia e observaram uma diminuição significativa da CVF no 10º dia do pós-operatório, que melhorou até o 30º dia do pós-operatório, quando a CVF superou a observada no pré-operatório, o que sugere que a correção da diástase do músculo reto abdominal é eficaz em conter a parede abdominal, melhorando os parâmetros espirométricos ao longo de um período > 30 dias. Da mesma forma, Helene Junior et al.⁽¹³⁾ observaram que, em pacientes submetidos à abdominoplastia, o VEF₁, a CVF, o FEF_{25-75%} e o PFE foram menores no 4º dia do pós-operatório que no período pré-operatório, com relação VEF₁/CVF constante não obstante o VEF₁ e a CVF abaixo do normal, sugerindo a presença de padrão restritivo. Os autores observaram também que a CVF e o PFE melhoraram significativamente do 4º para o 15º dia do pós-operatório, bem como do 15º para o 30º dia do pós-operatório, embora nem a CVF nem o PFE tenham retornado aos valores pré-operatórios. Em um estudo em longo prazo com 24 pacientes submetidos à abdominoplastia completa, Perin et al.⁽³¹⁾ avaliaram os parâmetros espirométricos durante o pré-operatório e após uma média de 28 meses. Os autores não observaram nenhuma diferença entre esses dois momentos no que tange à função pulmonar dos pacientes. Rodrigues et al.⁽³²⁾ estudaram a função respiratória de pacientes submetidos a plicatura da aponeurose do músculo oblíquo abdominal externo e correção de diástase do músculo reto abdominal. Os autores observaram um padrão ventilatório semelhante ao que ocorre no pós-operatório em pacientes submetidos apenas a correção de diástase do músculo reto abdominal e concluíram que a plicatura em forma de L, por si só, não aumenta a PIA, isto é, ela não é responsável pelo comprometimento da função pulmonar após a abdominoplastia. Os autores atribuíram o significativo aumento da PIA no pós-operatório ao uso de uma roupa de compressão, considerado pelos autores o fator mais prejudicial.

No presente estudo, notamos que, no 10º dia do pós-operatório, a MD durante a manobra de CV correlacionou-se com a função pulmonar. Buscamos

correlações nesse momento porque acreditamos que as limitações em pacientes submetidos à lipoabdominoplastia são maiores nos 10 primeiros dias após o procedimento. Nas pacientes que compuseram nossa amostra, a MD durante a manobra de CV apresentou moderada correlação positiva com o PFE e com o VEF₁, embora a MD durante a respiração em VC não tenha se correlacionado com nenhum dos parâmetros espirométricos. Esses dados indicam que algumas das limitações da função pulmonar nessas pacientes podem ser explicadas pela redução da MD causada pela plicatura, sendo que essa redução é mais pronunciada durante o esforço máximo, já que a amostra foi composta por mulheres saudáveis. Provavelmente haveria forte correlação entre função pulmonar e MD, inclusive entre função pulmonar e MD durante a respiração em VC, em uma população com comorbidades pré-existentes.

Em nosso estudo, a dor, medida por meio de uma escala visual analógica, foi relatada por 35% e 5% das pacientes no 10º e no 30º dia do pós-operatório, respectivamente. Embora alguns estudos tenham mostrado que a dor pós-operatória pode estar relacionada com redução dos volumes pulmonares,⁽³³⁾ não observamos nenhuma correlação entre dor e função pulmonar. Também não consideramos a dor um fator relevante para a disfunção diafragmática, pois o comportamento dos parâmetros espirométricos e da MD nas pacientes com dor foi semelhante ao observado naquelas sem dor. É possível que isso tenha ocorrido em virtude do fato de que apenas 7 mulheres relataram dor, provavelmente porque a maioria das pacientes recebeu analgésicos, prática comum no período pós-operatório. Além disso, diferentemente do que ocorre durante a cirurgia abdominal alta, não ocorre ruptura de fibras musculares durante a lipoabdominoplastia, o que é uma distinção importante, pois a lesão muscular é a principal causa de dor pós-operatória.⁽³⁴⁾

No 10º dia do pós-operatório, as pacientes que compuseram nossa amostra apresentaram redução da MD e da função pulmonar. No entanto, a dispneia não foi um fator clínico importante em nosso estudo: ela foi relatada por apenas 10% das pacientes avaliadas.

Nosso estudo apresenta algumas limitações, tais como o fato de que não avaliamos nem a força muscular respiratória nem a espessura do diafragma. São, portanto, necessários mais estudos, nos quais se avaliem a força muscular respiratória e a espessura do diafragma, para elucidar nossos achados.

REFERÊNCIAS

1. Santos NP Dos, Barnabé AS, Fornari JV, Ferraz RRN. Pain assessment in patients undergoing cosmetic or reconstructive plastic surgery [Article in Portuguese]. *Rev Bras Cir Plast.* 2012;27(2):190-4.
2. American Society of Plastic Surgeons [homepage on the Internet]. Arlington Heights (IL): the Society; c2008 [cited 2017 Nov 1]. Report of the 2007 statistics: National Clearinghouse of Plastic Surgery Statistics. Available from: www.plasticsurgery.org/
3. Rohrich RJ, Stuzin JM. Globalization of plastic surgery: the world of plastic and reconstructive surgery in Brazil. *Plast Reconstr Surg.* 2012;130(4):967-8. <https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e31826703b1>
4. Nahas FX. A pragmatic way to treat abdominal deformities based on skin and subcutaneous excess. *Aesthetic Plast Surg.* 2001;25(5):365-71. <https://doi.org/10.1007/s00266-001-0025-7>
5. Saldanha OR, Pinto EBS, Matos Jr WN, Lucon RL, Magalhães F, Bello EML, et al. Lipoabdominoplasty - Saldanha's Technique. *Rev Bras Cir Plast.* 2003;(2):37-46.
6. Assumpção GG. Mini-abdominoplasty associated with liposuction and lowering of the umbilical scar without pedicular detachment [Article in Portuguese]. *Rev Bras Cir Plast.* 2012;27(3):450-6. <https://doi.org/10.1590/S1983-51752012000300021>

7. ROE BB. Prevention and treatment of respiratory complications in surgery. *N Engl J Med.* 1960;263:547-50. <https://doi.org/10.1056/NEJM196009152631106>
8. Palmon SC, Kirsch JR, Depper JA, Toung TJ. The effect of the prone position on pulmonary mechanics is frame-dependent. *Anesth Analg.* 1998;87(5):1175-80.
9. Rezaiguia S, Jayr C. Prevention of respiratory complications after abdominal surgery [Article in French]. *Ann Fr Anesth Reanim.* 1996;15(5):623-46. [https://doi.org/10.1016/0750-7658\(96\)82128-9](https://doi.org/10.1016/0750-7658(96)82128-9)
10. Tercan M, Bekerecioglu M, Dikensoy O, Kocoglu H, Atik B, Isik D, et al. Effects of abdominoplasty on respiratory functions: a prospective study. *Ann Plast Surg.* 2002;49(6):617-20. <https://doi.org/10.1097/0000637-200212000-00011>
11. Pierrri A, Munegato G, Carraro L, Zaccaria F, Tiso E, Zotti EF. Hemodynamic alterations during massive incisional hernioplasty. *J Am Coll Surg.* 1995;181(4):299-302.
12. Yamaguti WP, Paulin E, Shibao S, Kodaira S, Chammas MC, Carvalho CR. Ultrasound evaluation of diaphragmatic mobility in different postures in healthy subjects. *J Bras Pneumol.* 2007;33(4):407-13. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132007000400009>
13. Helene Junior A, Saad Junior R, Stirbulov R. Avaliação da função respiratória em indivíduos submetidos à abdominoplastia. *Rev Col Bras Cir.* 2006;33(1):45-50. <https://doi.org/10.1590/S0100-69912006000100011>
14. Grams ST, von Salthé R, Mayer AF, Schivinski CI, de S Nobre LF, Nóbrega IS, et al. Assessment of the reproducibility of the indirect ultrasound method of measuring diaphragm mobility. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2014;34(1):18-25. <https://doi.org/10.1111/cpf.12058>
15. Tonella RM, Araújo S, Silva AM. Transcutaneous electrical nerve stimulation in the relief of pain related to physical therapy after abdominal surgery [Article in Portuguese]. *Rev Bras Anestesiologia.* 2006;56(6):630-42.
16. Bozola AR. Abdominoplasty: same classification and a new treatment concept 20 years later. *Aesthetic Plast Surg.* 2010;34(2):181-92. <https://doi.org/10.1007/s00266-009-9407-z>
17. Pigossi N, Tariki JY, de Cássia H, Calonge F, de Andrade AC, Misawa HT, et al. Tactics in the umbilical approach in abdominoplasties [Article in Portuguese]. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo.* 1991;46(3):145-7.
18. Testa A, Soldati G, Giannuzzi R, Berardi S, Portale G, Gentiloni Silveri N. Ultrasound M-mode assessment of diaphragmatic kinetics by anterior transverse scanning in healthy subjects. *Ultrasound Med Biol.* 2011;37(1):44-52. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2010.10.004>
19. 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. Erratum in: *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;193(10):1185. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.166.1.at1102>
20. Duarte AA, Pereira CA, Rodrigues SC. Validation of new brazilian predicted values for forced spirometry in caucasians and comparison with predicted values obtained using other reference equations. *J Bras Pneumol.* 2007;33(5):527-35. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132007000500007>
21. Price DD, McGrath PA, Rafii A, Buckingham B. The validation of visual analogue scales as ratio scale measures for chronic and experimental pain. *Pain.* 1983;17(1):45-56. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(83\)90126-4](https://doi.org/10.1016/0304-3959(83)90126-4)
22. Faul F, Erdfelder E, Lang AG, Buchner A. G*Power 3: a flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav Res Methods.* 2007;39(2):175-91. <https://doi.org/10.3758/BF03193146>
23. Sullivan GM, Feinn R. Using Effect Size-or Why the P Value Is Not Enough. *J Grad Med Educ.* 2012;4(3):279-82. <https://doi.org/10.4300/JGME-D-12-00156.1>
24. De Troyer A, Estenne M. Functional anatomy of the respiratory muscles. *Clin Chest Med.* 1988;9(2):175-93.
25. Sieck GC. Diaphragm muscle: structural and functional organization. *Clin Chest Med.* 1988;9(2):195-210.
26. De Troyer A, Boriek AM. Mechanics of the respiratory muscles. *Compr Physiol.* 2011;1(3):1273-300. <https://doi.org/10.1002/cphy.c100009>
27. De Troyer A, Sampson M, Sigrist S, Kelly S. How the abdominal muscles act on the rib cage. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol.* 1983;54(2):465-9. <https://doi.org/10.1152/jappl.1983.54.2.465>
28. Luckianow GM, Ellis M, Governale D, Kaplan LJ. Abdominal compartment syndrome: risk factors, diagnosis, and current therapy. *Crit Care Res Pract.* 2012;2012:908169. <https://doi.org/10.1155/2012/908169>
29. Sánchez-Miralles A, Castellanos G, Badenes R, Conejero R. Abdominal compartment syndrome and acute intestinal distress syndrome [Article in Spanish]. *Med Intensiva.* 2013;37(2):99-109. <https://doi.org/10.1016/j.medin.2011.11.019>
30. Talisman R, Kaplan B, Haik J, Aronov S, Shraga A, Orenstein A. Measuring alterations in intra-abdominal pressure during abdominoplasty as a predictive value for possible postoperative complications. *Aesthetic Plast Surg.* 2002;26(3):189-92. <https://doi.org/10.1007/s00266-001-1469-5>
31. Perin LF, Saad R Jr, Stirbulov R, Helene A Jr. Spirometric evaluation in individuals undergoing abdominoplasty. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2008;61(11):1392-4. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2008.02.028>
32. Rodrigues MA, Nahas FX, Gomes HC, Ferreira LM. Ventilatory function and intra-abdominal pressure in patients who underwent abdominoplasty with plication of the external oblique aponeurosis. *Aesthetic Plast Surg.* 2013;37(5):993-9. <https://doi.org/10.1007/s00266-013-0158-5>
33. Nozawa E, Kobayashi E, Matsumoto ME, Feltrim MIZ, Carmona MJC, Auler Júnior JOC. Identificação dos fatores de risco que influenciam no desmame de ventilação mecânica em pacientes traqueostomizados após cirurgia cardíaca. *Arq Bras Cardiol.* 2003;80(3):301-5.
34. Rodrigues AJ, Évora PRB, Vilela V, Vicente W. Postoperative respiratory complications [Article in Portuguese]. *Medicina (Ribeirão Preto).* 2008;41(4):469-76. <https://doi.org/10.11606/issn.2176-7262.v41i4p469-476>



Efeitos da melatonina sobre o tecido pulmonar no modelo experimental de Síndrome Hepatopulmonar

Adriane Dal Bosco^{1,a}, Filipe Boeira Schedler^{2,b}, Josieli Raskopf Colares^{2,c}, Elisângela Gonçalves Schemitt^{2,3,d}, Renata Minuzzo Hartmann^{2,3,e}, Luiz Alberto Forgiarini Junior^{4,f}, Alexandre Simões Dias^{2,3,g}, Norma Possa Marroni^{2,3,h}

1. Centro Universitário Metodista, Porto Alegre (RS) Brasil.
 2. Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.
 3. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS) Brasil.
 4. Universidade LaSalle, Canoas (RS) Brasil.
- a. <http://orcid.org/0000-0003-0907-8325>
b. <http://orcid.org/0000-0002-5518-2601>
c. <http://orcid.org/0000-0002-0482-204X>
d. <http://orcid.org/0000-0003-3015-0192>
e. <http://orcid.org/0000-0001-8667-517X>
f. <http://orcid.org/0000-0002-6706-2703>
g. <http://orcid.org/0000-0002-0609-4779>
h. <http://orcid.org/0000-0001-7856-7953>

Recebido: 18 maio 2017.

Aprovado: 12 agosto 2018.

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

INTRODUÇÃO

A cirrose se caracteriza pela presença de nódulos fibróticos no fígado que surgem como resultado da lesão hepática crônica.⁽¹⁾ Tais alterações podem levar à hipertensão portal e à doença hepática terminal, gerando alterações no sistema vascular e afetando diferentes órgãos.⁽²⁾ No sistema respiratório a Síndrome Hepatopulmonar (SHP) e a Hipertensão Portopulmonar são as duas principais condições clínicas que afetam os pulmões.⁽²⁾ A Síndrome Hepatopulmonar é a desordem vascular mais comum encontrada em pacientes com cirrose, que é responsável pela vasodilatação pulmonar, circulação hiperdinâmica e alterações nas trocas gasosas.^(2,3)

Anormalidades nas trocas gasosas apresentadas por pacientes com SHP estão associadas com a presença de *shunts* arteriovenosos, discrepâncias na ventilação-perfusão e na difusão-perfusão.⁽²⁾ Tais alterações presentes na SHP são, em sua maioria, explicadas pelos processos de angiogênese e vasodilatação intrapulmonar,⁽²⁾ e diferentes modelos animais são utilizados para simular a cirrose hepática, sendo o modelo de Ligadura de Ducto Biliar (LDB) o que melhor simula as alterações presentes na síndrome.⁽⁴⁾

RESUMO

Objetivo: Avaliar as alterações pulmonares de animais com Síndrome Hepatopulmonar (SHP), submetidos à ligadura de ducto biliar (LDB), bem como o efeito antioxidante da Melatonina (MEL). **Métodos:** Dezesseis ratos machos da espécie Wistar, divididos em quatro grupos: Sham, Grupo LDB, Grupo Sham + MEL e LDB + MEL. Foram avaliadas a histologia pulmonar e hepática, a lipoperoxidação e atividade antioxidante do tecido pulmonar, diferença alveolo-arterial de O₂ e relação peso pulmonar/peso corporal (%). **Resultados:** Quando comparados os grupos, observamos um aumento da vasodilatação e fibrose pulmonar no grupo LDB e a redução deste em relação ao grupo LDB+MEL. Observamos ainda alterações significativas na atividade da catalase, PaCO₂, PaO₂ no grupo LDB quando comparado aos demais grupos. **Conclusões:** A utilização da MEL demonstrou-se eficaz na redução da vasodilatação, níveis de fibrose e estresse oxidativo assim como na troca gasosa em modelo experimental de SHP.

Descritores: Ducto biliar; Síndrome Hepatopulmonar; Melatonina; Pulmão.

O modelo de LDB é capaz de causar alterações gasométricas similares às encontradas em pacientes com SHP.⁽²⁾ O processo de angiogênese também está presente no modelo de LDB, sendo tal alteração presente devido à ação do Fator de Crescimento Vascular Endotelial-A (VEGF-A), o qual é produzido por monócitos pulmonares intravasculares.^(5,6) A vasodilatação pulmonar no modelo experimental de LDB está associada ao aumento na produção de Endotelina-1 (ET-1) e Óxido Nítrico Sintetase Endotelial (eNOS).⁽⁶⁾

Estudos recentes investigando o potencial terapêutico da Melatonina (MEL) sugerem que seu poder antioxidante pode ser utilizado no tratamento da SHP, pois apresenta efeito anti-inflamatório⁽⁷⁾ e reduz níveis de VEGF em células de carcinoma hepático, contribuindo na redução da angiogênese.⁽⁸⁾ A Melatonina também apresenta efeitos terapêuticos em modelos animais de hepatite fulminante e hipertensão pulmonar, reduzindo o estresse oxidativo e prevenindo a redução da atividade de enzimas antioxidantes.⁽⁹⁻¹¹⁾ No tecido pulmonar, a Melatonina exerce efeito protetor em modelos animais de cirrose induzida por tetracloreto de carbono.⁽¹²⁾

Devido à existência de um modelo experimental que simule a SHP e ao potencial efeito terapêutico da

Correspondência para:

Norma Possa Marroni. Laboratório de Hepatologia Experimental, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos, 2350, Santa Cecília, CEP 90035-903, Porto Alegre, RS, Brasil.

Tel.: 55 51 3359-8760. E-mail: nmarroni@terra.com.br

Apoio financeiro: Fundo de Incentivo a Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (FIPE/HCPA), Fundação de Amparo a Pesquisado do Rio Grande do Sul (FAPERGS), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

Melatonina nessa síndrome, este estudo tem como objetivo avaliar as alterações pulmonares de animais submetidos à Ligadura de Ducto Biliar, bem como o efeito antioxidante da Melatonina.

MÉTODOS

Neste estudo, foram utilizados 16 ratos Wistar machos, pesando 250g em média. Os animais foram obtidos pelo Biotério da Universidade Luterana do Brasil (ULBRA) e foram alojados em caixas plásticas (47 × 34 × 18 cm) cobertas por maravalha, as quais eram armazenadas em ambiente controlado com temperatura entre 20 e 25 °C. Os animais foram mantidos em um ciclo de claro/escuro de 12/12h, com livre disponibilidade para água e comida. O projeto de pesquisa recebeu aprovação prévia da Comissão de Ética de Uso de Animais da ULBRA (CEUA-ULBRA), estando todos os procedimentos de pesquisa de acordo com as regras estabelecidas pela Lei Nº 11.794, de 11 de outubro de 2008, e pela Diretriz Brasileira de Prática para o Cuidado e Utilização de Animais para fins Científicos e Didáticos (DBCA).

O procedimento de Ligadura de Ducto Biliar Comum (LDBC) foi utilizado para o desenvolvimento da SHP, de acordo com o preconizado por Kountouras et al.⁽¹³⁾ Previamente a todos os procedimentos cirúrgicos, os animais receberam uma dose anestésica de Xilazina 2% (50mg/kg de peso corporal) e Ketamina (100mg/kg de peso corporal), ambos injetados na região intraperitoneal. O período para o desenvolvimento do modelo foi de 14 dias, seguidos de outros 14 dias para o tratamento com melatonina. O período total de experimento foi de 28 dias, sendo que, no momento da realização da eutanásia, os animais receberam uma dose três vezes maior àquela usada para o procedimento cirúrgico.

Utilizaram-se no estudo quatro grupos (n=4): Grupo *Sham*: Realizado procedimento cirúrgico de LDBC simulado, ocorrendo a manipulação do ducto biliar com o animal anestesiado e os animais também receberam injeção intraperitoneal de NaCl (0,9%) a partir do 15º dia após cirurgia, durante 14 dias. Grupo *Sham*+Melatonina (*Sham*+MEL): O procedimento cirúrgico de LDBC foi simulado, e a administração de Melatonina (20mg/kg) ocorreu via injeção intraperitoneal durante 14 dias, iniciando no 15º dia após a cirurgia. Grupo Ligadura de Ducto Biliar (LDB): Os animais foram submetidos à LDBC e à aplicação de NaCl (0,9%) via intraperitoneal por 14 dias, iniciando no 15º dia após a cirurgia. Grupo Ligadura de Ducto Biliar + Melatonina (LDB+MEL): Os animais foram submetidos à LDBC e receberam Melatonina (20mg/kg) via injeção intraperitoneal por 14 dias, iniciando no 15º dia após a cirurgia.

Os exames laboratoriais foram realizados no Laboratório de Análises Clínicas do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), e as demais análises e procedimentos foram realizadas no Laboratório de Hepatologia Experimental do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

Depois de 28 dias após a cirurgia, os animais foram pesados e anestesiados e o sangue foi coletado através da Técnica de Coleta Sanguínea Retro-orbital,⁽¹⁴⁾ com o objetivo de analisar os níveis das enzimas hepáticas. Posteriormente, uma laparotomia anteromedial foi realizada para a coleta de sangue da aorta abdominal para a análise gasométrica, sendo utilizado um Radiômetro ABL 700 (*Copenhagen, Denmark*) para a mensuração dos gases sanguíneos. O método da iontoforese foi utilizado para a mensuração da Pressão Parcial de Oxigênio Arterial (PaO₂), Pressão Parcial de Gás Carbônico Arterial (PaCO₂) e Saturação Arterial de Oxigênio (SaO₂). A Pressão Alveolar de Oxigênio (PAO₂) foi calculada pela seguinte fórmula: PAO₂=Fração Inspirada de O₂(FiO₂)-PaCO₂/0.8.⁽¹⁵⁾ A Diferença Alvéolo-Arterial de Oxigênio (D(A-a)O₂) foi calculada pela fórmula: D(A-a)O₂ = PAO₂- PaO₂.⁽¹⁵⁾

Após a eutanásia, o pulmão foi pesado para posterior análise da relação Peso Pulmonar/ Peso Corporal. Uma porção do fígado e do lobo pulmonar inferior direito foi removida para a realização da análise histológica, sendo o restante do tecido pulmonar introduzido em Nitrogênio líquido e armazenado a uma temperatura de -80 °C para posteriores análises. Amostras pulmonares e hepáticas coletadas para a análise histológica foram inseridas em solução de Formaldeído 10% por 12 horas, sendo posteriormente inseridas em recipientes de Álcool 70% e coloridas com a coloração de Hematoxilina e Eosina (HE), as amostras pulmonares também receberam a coloração de picrossírius. As análises histológicas foram realizadas de maneira duplo-cega por patologistas específicos do Laboratório de Patologia do HCPA.

O tecido pulmonar congelado foi homogeneizado por um homogeneizador Ultra-Turraz (*IKA Labortechnik, Staufen, Germany*) em tampão fosfato (KCl 140mM, Fosfato 20 nM, pH 7.4). A lipoperoxidação foi mensurada pela técnica das substâncias que reagem ao Ácido Tiobarbitúrico (TBARS).⁽¹⁶⁾ As atividades das enzimas Catalase (CAT) e Glutamina-s-transferase (GST) foram medidas através do Espectrofotômetro.^(17,18)

Médias e Desvios Padrões (DP) foram calculados. Os dados foram analisados por Análise de Variância (ANOVA) seguida pelo teste de *post hoc* de Tukey. Os valores foram considerados significativamente diferentes quando p<0,05. Foi usado o software *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA) versão 21.0.

RESULTADOS

A análise da atividade das enzimas hepáticas sanguíneas e da histologia hepática confirmaram o diagnóstico de Cirrose. Na Figura 1, pode ser observado pela análise histológica pulmonar que os animais do grupo LDB apresentaram vasos de diâmetros aumentados em relação aos demais grupos. Uma vez que os achados em cada grupo são muito similares, será apresentado apenas um exemplo histológico de cada grupo experimental.

Na Tabela 1, podem ser observados os resultados referentes às alterações nas trocas gasosas através da Gasometria Arterial, com valores referentes à PaO_2 , $PaCO_2$, SaO_2 , PAO_2 e $D(A-a)O_2$, sendo comparados entre os quatro grupos experimentais. Diferenças significativas foram encontradas para a $PaCO_2$ e PAO_2 , sendo os valores referentes ao grupo LDB significativamente aumentados e diminuídos, respectivamente, em relação aos demais grupos ($p < 0,05$). A Tabela 2 também mostra um aumento significativo ($p < 0,01$) da Relação peso pulmonar/peso corporal no grupo LDB em relação aos outros grupos experimentais.

A vasodilatação intrapulmonar associada às alterações gasométricas confirmam o modelo experimental de SHP. A diminuição da vasodilatação intrapulmonar, da

$PaCO_2$ e da Relação peso pulmonar/peso corporal no grupo LDB+MEL, bem como o aumento da PAO_2 em relação ao LDB, sugerem um efeito protetor da MEL no tecido pulmonar diante da SHP.

A Tabela 1 demonstra resultados referentes ao processo de lipoperoxidação e atividade das enzimas antioxidantes caracterizados pelos valores do TBARS, CAT e GST. Os valores aumentados do TBARS no grupo LDB em relação aos outros grupos ($p < 0,01$) indicam um aumento da lipoperoxidação neste grupo experimental. A atividade da CAT foi significativamente menor no grupo LDB ($p < 0,01$), enquanto a atividade da GST no grupo LDB esteve significativamente aumentada em relação aos outros grupos. O grupo LDB+MEL apresentou resultados menores para os valores de

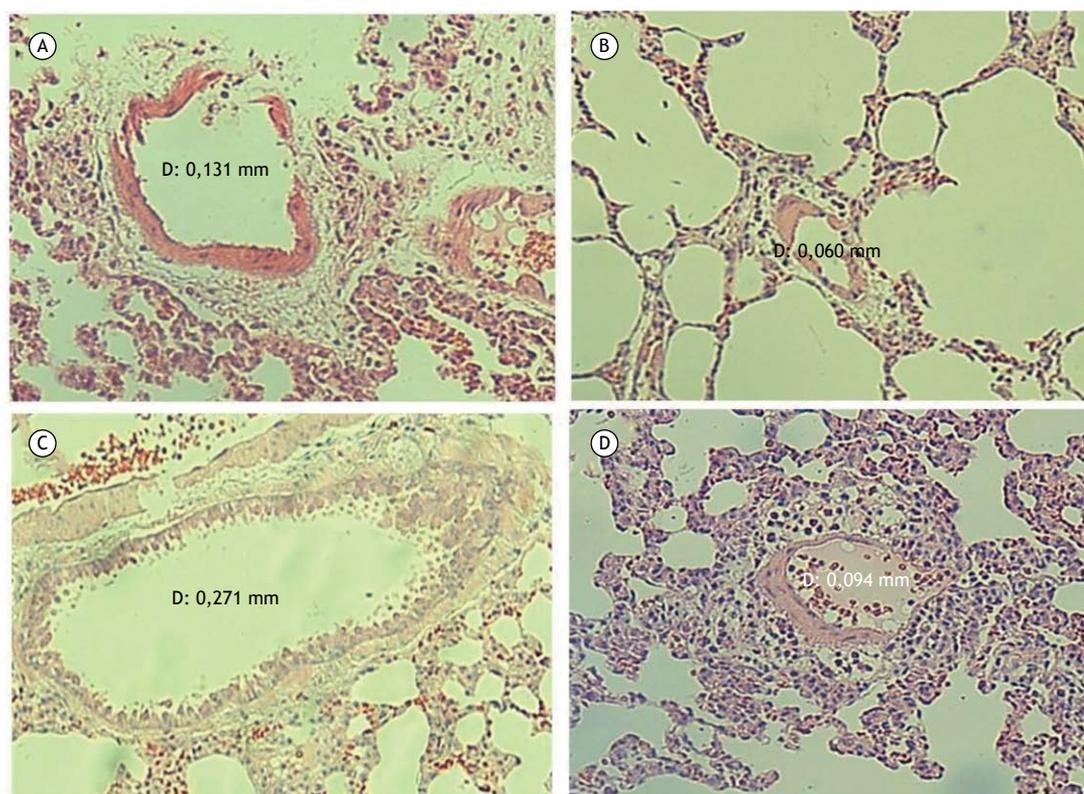


Figura 1. Fotos de microscopia das amostras de tecido pulmonar coradas com hematoxilina e eosina (HE), aumento de 100x. (A) Grupo Sham; (B) Grupo Sham e Melatonina; (C) Grupo Ligadura de Ducto Biliar; (D) Grupo Ligadura de Ducto Biliar e Melatonina.

Tabela 1. Gases sanguíneos, gradiente alvéolo-arterial de oxigênio e a relação peso pulmonar/peso corporal nos quatro grupos experimentais.^a

| Variável | Sham | Sham+ MEL | LDB | LDB + MEL |
|--|-----------|-----------|-------------|-----------|
| PaO_2 | 67±11,3 | 66.3±12,4 | 57,2±6,2 | 71±5,4 |
| $PaCO_2$ | 45±1,4 | 48±5,2 | 56.6±1,5* | 48.2±4,5 |
| SaO_2 | 91±4,2 | 88.3±6,4 | 84.8±6,2 | 92,5±2,6 |
| PAO_2 | 93.4±1,7 | 89.7±6,6 | 78.9±1,9* | 89.4±5,7 |
| $D(A-a)O_2$ | 26,4±13 | 23,4±5.9 | 21,7±5,7 | 18,4±11 |
| Relação peso pulmonar/ peso corporal (%) | 0,32±0,09 | 0,34±0,05 | 0,57±0,05** | 0,37±0,02 |

LDB: ligadura de ducto biliar; Sham+MEL: Sham e melatonina; LDB+MEL: ligadura de ducto biliar e melatonina; PaO_2 : pressão parcial arterial de oxigênio; $PaCO_2$: pressão parcial arterial de gás carbônico; SaO_2 : saturação arterial de oxigênio; PAO_2 : pressão parcial alveolar de oxigênio; e $D(A-a)O_2$: gradiente alvéolo-arterial de oxigênio. ^aResultados expressos como média + desvio padrão. * $p < 0.05$ vs. grupo Sham, Sham+MEL, LDB+MEL; ** $p < 0,01$ vs. grupo Sham, Sham+MEL, LDB+MEL.

TBARS em relação ao grupo LDB, indicando um efeito antioxidante da MEL.

Na Figura 2, um aumento da fibrose pulmonar, marcada pela coloração vermelha, foi encontrado no grupo LDB em relação aos outros grupos. Tal processo foi revertido com o uso da Melatonina, com a fibrose pulmonar se mostrando diminuída do grupo LDB+MEL em relação ao grupo LDB.

DISCUSSÃO

O aumento no diâmetro dos vasos pulmonares, evidenciado pela análise histológica por HE, em associação com as alterações gasométricas, confirma no presente estudo a indução da SHP através da cirurgia de LDB. A diminuição do diâmetro dos vasos

pulmonares no grupo LDB+MEL em relação ao grupo LDB sugere efeitos terapêuticos da Melatonina no processo de adaptação vascular.

De acordo com nossos resultados, a PaCO_2 aumentou no grupo LDB em relação aos demais grupos, enquanto a PAO_2 diminuiu no mesmo grupo. Vercelino et al.⁽⁴⁾ também encontraram um aumento da PCO_2 no grupo LDB quando comparado ao grupo controle, bem como alterações adicionais no grupo LDB, com alterações nos valores de PaO_2 , SaO_2 e D(A-a)O_2 . Diversos estudos associam as alterações gasométricas presentes na SHP com a ação de Óxido Nítrico (ON) no tecido pulmonar.^(19,20) Tieppo et al.⁽²¹⁾ constataram que a ação antioxidante da Quercetina é capaz de reverter as alterações gasométricas no modelo experimental de SHP, sugerindo que o antioxidante é capaz de

Tabela 2. Níveis de substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (nmol/mg proteína), atividade antioxidante da enzima catalase (pmol/min/mg prot.) e glutiona-s-transferase (nmol/min/mg prot.).^a

| Variável | Sham | Sham+ MEL | LDB | LDB + MEL |
|----------------------------|-----------|-----------|-------------|-----------|
| TBARS (nmol/mg proteína) | 0,38±0,09 | 0,37±0,15 | 0,83±0,13** | 0,5±0,08 |
| CAT (pmol/min/mg proteína) | 8,32±1,27 | 9,09±1,01 | 5,17±0,72** | 8,52±1,14 |
| GST (nmol/min/mg proteína) | 2,54±1,05 | 2,08±1,09 | 7,78±1,22** | 3,95±1,99 |

TBARS: thiobarbituric acid reactive substances (substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico); CAT: catalase; GST: glutiona-s-transferase; LDB: ligadura de ducto biliar; Sham+MEL: Sham e melatonina; LDB+MEL: ligadura de ducto biliar e melatonina. ^aResultados expressos como média + desvio padrão. **p < 0.01 vs. grupo Sham, Sham+MEL, LDB+MEL.

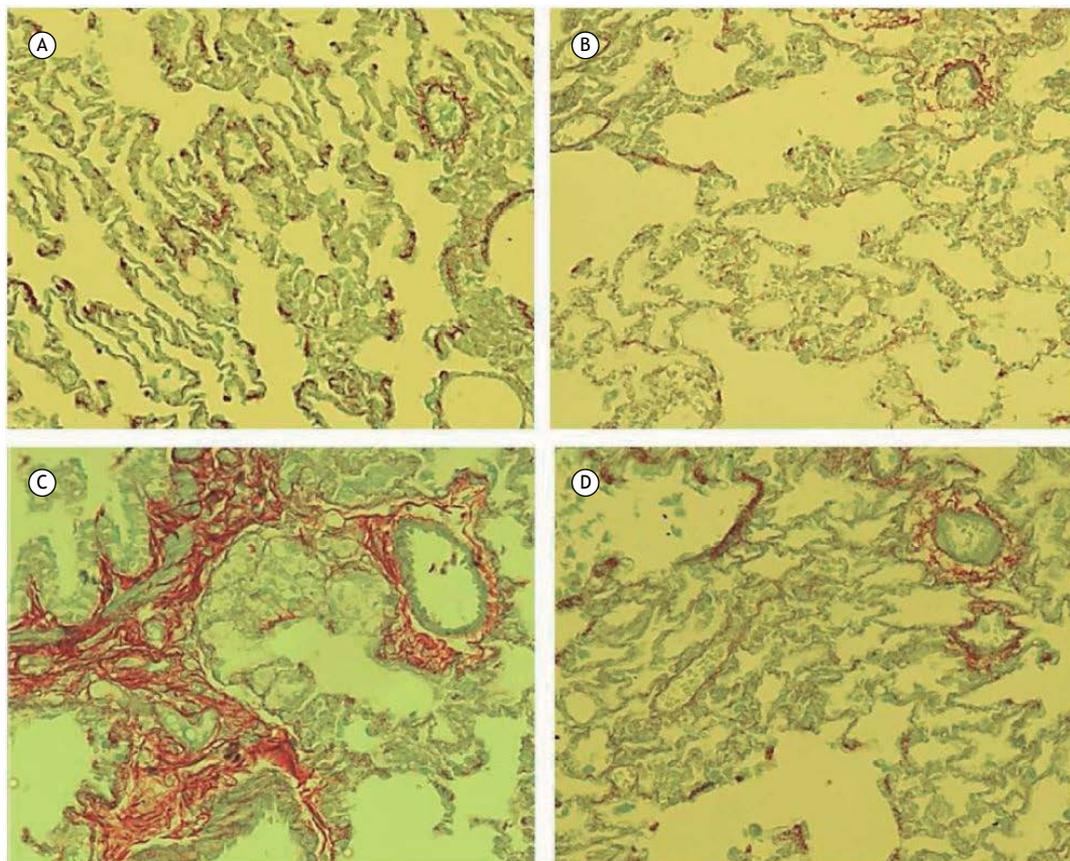


Figura 2. Fotos de microscopia das amostras de tecido pulmonar coradas por picrossírius, aumento de 100X. (A) Grupo Sham; (B) Grupo Sham e Melatonina; (C) Grupo Ligadura de Ducto Biliar; (D) Grupo Ligadura de Ducto Biliar e Melatonina.

regular os níveis de ON na síndrome. Nossos resultados demonstram que a Melatonina melhora as alterações gasométricas no modelo de LDB, bem como reverte a vasodilatação intrapulmonar, sugerindo que a Melatonina desempenha um papel semelhante ao da Quercetina na regulação dos níveis de ON na SHP.

Vercelino et al.⁽⁴⁾ também encontraram um aumento da lipoperoxidação e atividade antioxidante da enzima SOD no tecido pulmonar no grupo LDB, bem como um aumento da relação peso pulmonar/peso corporal em animais submetidos a cirurgia de LDB, estando de acordo com nossos resultados. Maarman et al.⁽¹¹⁾ encontraram um aumento do peso pulmonar e uma diminuição do peso corpóreo no modelo experimental de Hipertensão Pulmonar, o qual foi revertido pelo uso da Melatonina. De maneira similar, em nosso estudo, a Melatonina foi capaz de diminuir a relação peso pulmonar/peso corporal.

Encontramos um aumento da lipoperoxidação no grupo LDB e consequente reversão após administrar Melatonina. Uma diminuição na atividade da CAT e um aumento na atividade da GST foram encontrados no grupo LDB, os quais foram revertidos pelo uso da Melatonina. O aumento do estresse oxidativo no organismo e consequente lipoperoxidação, se deve ao desbalanço entre a presença de radicais livres e agentes antioxidantes.⁽²²⁾ Embora sejam encontrados na literatura resultados diversos sobre a atividade das enzimas antioxidantes CAT e GST, nossos resultados demonstram diminuição na lipoperoxidação e melhora no sistema antioxidante após o uso da Melatonina.

Diversos estudos associam o uso da Melatonina com a diminuição da lipoperoxidação, no entanto a atividade das enzimas antioxidantes com o uso da Melatonina apresenta resultados diversos.⁽¹¹⁻¹⁴⁾ Maarman et al.⁽¹¹⁾ encontraram uma diminuição na atividade das enzimas SOD e CAT e da lipoperoxidação no plasma de animais com Hipertensão Pulmonar tratados com Melatonina. Taslidere et al.⁽¹²⁾ associam o uso da Melatonina à diminuição da lipoperoxidação e ao aumento da atividade das enzimas CAT e Glutathione (GSH) no tecido pulmonar de ratos após cirrose induzida por Tetracloreto de Carbono (CCl₄). Borges et al.⁽²³⁾ demonstram que o uso da Melatonina diminui a lipoperoxidação muscular gerada pelo exercício vigoroso, bem como aumenta a atividade da SOD, mas não existem alterações significativas na atividade

da CAT e da Glutathione Peroxidase (GPx). De maneira similar, Rosa et al.⁽²⁴⁾ demonstraram que a Melatonina diminui a lipoperoxidação e aumenta a atividade da SOD no fígado de animais submetidos ao modelo experimental de Apneia do Sono.

Nossos resultados, obtidos através da análise histológica por picrossírius, sugerem que a Melatonina foi capaz de reduzir o acúmulo de colágeno pulmonar (Figura 2). Maarman et al.⁽¹¹⁾ encontraram uma diminuição do colágeno no tecido cardíaco após o uso da Melatonina no modelo de Hipertensão Pulmonar, e Rosa et al.⁽²⁵⁾ constataram uma redução do colágeno hepático após o uso da Melatonina no modelo experimental de cirrose por CCl₄.

A ação antioxidante da Melatonina no tecido hepático e pulmonar está associada com a reversão das principais alterações na SHP. Este efeito terapêutico da Melatonina pode ocorrer por uma melhora direta da atividade antioxidante no pulmão, ou simplesmente pela melhora da condição hepática, revertendo as alterações sistêmicas na doença. O exercício físico também exerce diminuição do estresse oxidativo e aumento da atividade antioxidante de maneira sistêmica. Visto que a cirrose e SHP afetam diferentes órgãos, intervenções terapêuticas que atuem sobre os diferentes sistemas corporais são potencialmente mais indicadas para o manejo da patologia. Portanto, o uso da Melatonina e a prática do exercício físico, associados às intervenções tradicionais e medicamentosas já bem estabelecidas, podem futuramente auxiliar os pacientes acometidos pela doença.

Este estudo apresenta como possível limitação o seu desenho experimental, o que inviabiliza a transposição clínica direta dos achados a pacientes com SHP, entretanto cabe ressaltar que o modelo de LDB apresenta-se como melhor modelo experimental para estudo da SHP pois promove cirrose verdadeira e altera todos os parâmetros de troca gasosa arterial, aumenta a lipoperoxidação e a defesa antioxidante.⁽⁴⁾

A ação antioxidante da MEL no tecido pulmonar se mostrou eficaz na redução da vasodilatação, fibrose, estresse oxidativo, assim como na melhora da relação peso pulmonar/peso corporal, PCO₂ e PAO₂ no modelo experimental de SHP. Tais achados sugerem um efeito antioxidante da MEL nos danos pulmonares da SHP, sendo eficaz na redução das alterações gasométricas e estruturais ocasionadas pela síndrome.

REFERÊNCIAS

- Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis. *Lancet*. 2008;371(9615):838-51. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60383-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60383-9). PMID:18328931.
- Zhang J, Fallon MB. Hepatopulmonary syndrome: update on pathogenesis and clinical features. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2012;9(9):539-49. <http://dx.doi.org/10.1038/nrgastro.2012.123>. PMID:22751459.
- Grace JA, Angus PW. Hepatopulmonary syndrome: update on recent advances in pathophysiology, investigation, and treatment. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013;28(2):213-9. <http://dx.doi.org/10.1111/jgh.12061>. PMID:23190201.
- Vercelino R, Tieppo J, Forgiarini LA Jr, Dias AS, Marroni CA, Marroni NP. Modelos experimentais para avaliação das alterações pulmonares na síndrome hepatopulmonar. *J Bras Pneumol*. 2008;34(7):453-60. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132008000700004>. PMID:18695789.
- Zhang J, Luo B, Tang L, Wang Y, Stockard CR, Kadish I, et al. Pulmonary angiogenesis in a rat model of hepatopulmonary syndrome. *Gastroenterology*. 2009;136(3):1070-80. <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2008.12.001>. PMID:19109954.
- Yang W, Zhang J, Hu B, Wu W, Venter J, Alpini G, et al. The role of receptor tyrosine kinase activation in cholangiocytes and pulmonary vascular endothelium in experimental hepatopulmonary syndrome. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2014;306(1):G72-80. <http://dx.doi.org/10.1152/ajpgi.00178.2013>. PMID:24200956.
- Mauriz JL, Collado PS, Veneroso C, Reiter RJ, González-Gallego J. A review of the molecular aspects of melatonin's anti-inflammatory actions: recent insights and new perspectives. *J*

- Pineal Res. 2013;54(1):1-14. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-079X.2012.01014.x>. PMID:22725668.
8. Carbajo-Pescador S, Ordoñez R, Benet M, Jover R, García-Palomo A, Mauriz JL, et al. Inhibition of VEGF expression through blockade of Hif1 α and STAT3 signalling mediates the anti-angiogenic effect of melatonin in HepG2 liver cancer cells. *Br J Cancer*. 2013;109(1):83-91. <http://dx.doi.org/10.1038/bjc.2013.285>. PMID:23756865.
 9. Crespo I, Miguel BS, Laliena A, Álvarez M, Culebras JM, González-Gallego J, et al. Melatonin prevents the decreased activity of antioxidant enzymes and activates nuclear erythroid 2-related factor 2 signaling in an animal model of fulminant hepatic failure of viral origin. *J Pineal Res*. 2010;49(2):193-200. PMID:20609075.
 10. Tuñón MJ, San-Miguel B, Crespo I, Laliena A, Vallejo D, Álvarez M, et al. Melatonin treatment reduces endoplasmic reticulum stress and modulates the unfolded protein response in rabbits with lethal fulminant hepatitis of viral origin. *J Pineal Res*. 2013;55(3):221-8. <http://dx.doi.org/10.1111/jpi.12063>. PMID:23679826.
 11. Maarman G, Blackhurst D, Thienemann F, Blauwet L, Butrous G, Davies N, et al. Melatonin as a preventive and curative therapy against pulmonary hypertension. *J Pineal Res*. 2015;59(3):343-53. <http://dx.doi.org/10.1111/jpi.12263>. PMID:26201290.
 12. Taslıdere E, Esrefoglu M, Elbe H, Cetin A, Ates B. Protective effects of melatonin and quercetin on experimental lung injury induced by carbon tetrachloride in rats. *Exp Lung Res*. 2014;40(2):59-65. <http://dx.doi.org/10.3109/01902148.2013.866181>. PMID:24447267.
 13. Kountouras J, Billing BH, Scheuer PJ. Prolonged bile duct obstruction: a new experimental model for cirrhosis in the rat. *Br J Exp Pathol*. 1984;65(3):305-11. PMID:6743531.
 14. Halpern BN, Pacaud A. Technique of obtaining blood samples from small laboratory animals by puncture of ophthalmic plexus. *C R Seances Soc Biol Fil*. 1951;145(19-20):1465-6. PMID:14926151.
 15. Ribeiro-Silva A, Silva GAD. Trocas gasosas intrapulmonares sob respiração em ar ambiente em pacientes hipercapnêicos. *Rev Assoc Med Bras*. 2004;50(1):32-6. <http://dx.doi.org/10.1590/S0104-42302004000100031>. PMID:15253023.
 16. Buege JA, Aust S. D. Microsomal lipid peroxidation. *Methods Enzymol*. 1978;52:302-10. [http://dx.doi.org/10.1016/S0076-6879\(78\)52032-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0076-6879(78)52032-6). PMID:672633.
 17. Beers RF Jr, Sizer IW. A spectrophotometric method for measuring the breakdown of hydrogen peroxide by catalase. *J Biol Chem*. 1952;195(1):133-40. PMID:14938361.
 18. Habig WH, Pabst MJ, Jakoby WB. The first enzymatic step in mercapturic acid formation. *J Biol Chem*. 1974;249(22):7130-9. PMID:4436300.
 19. Rolla G, Brussino L, Colagrande P, Dutto L, Polizzi S, Scappaticci E, et al. Exhaled nitric oxide and oxygenation abnormalities in hepatic cirrhosis. *Hepatology*. 1997;26(4):842-7. <http://dx.doi.org/10.1002/hep.510260406>. PMID:9328302.
 20. Nunes H, Lebrec D, Mazmanian M, Capron F, Heller J, Tazi KA, et al. Role of nitric oxide in hepatopulmonary syndrome in cirrhotic rats. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(5):879-85. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.164.5.2009008>. PMID:11549549.
 21. Tieppo J, Cuevas MJ, Vercelino R, Tuñón MJ, Marroni NP, González-Gallego J. Quercetin administration ameliorates pulmonary complications of cirrhosis in rats. *J Nutr*. 2009;139(7):1339-46. <http://dx.doi.org/10.3945/jn.109.105353>. PMID:19494027.
 22. Sánchez A, Calpena AC, Clares B. Evaluating the oxidative stress in inflammation: role of melatonin. *Int J Mol Sci*. 2015;16(8):16981-7004. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms160816981>. PMID:26225957.
 23. Borges LS, Dermargos A, Silva EP Jr, Weimann E, Lambertucci RH, Hatanaka E. Melatonin decreases muscular oxidative stress and inflammation induced by strenuous exercise and stimulates growth factor synthesis. *J Pineal Res*. 2015;58(2):166-72. <http://dx.doi.org/10.1111/jpi.12202>. PMID:25546615.
 24. Rosa DP, Forgiarini LF, Silva MB, Fiori CZ, Andrade CF, Martinez D, et al. Antioxidants inhibit the inflammatory and apoptotic processes in an intermittent hypoxia model of sleep apnea. *Inflamm Res*. 2015;64(1):21-9. <http://dx.doi.org/10.1007/s00011-014-0778-5>. PMID:25380745.
 25. Rosa DP, Bona S, Simonetto D, Zettler C, Marroni CA, Marroni NP. Melatonin protects the liver and erythrocytes against oxidative stress in cirrhotic rats. *Arq Gastroenterol*. 2010;47(1):72-8. <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-28032010000100013>. PMID:20520979.



Efeitos da compressão torácica manual sobre o *flow bias* expiratório durante a manobra *positive end-expiratory pressure-zero end-expiratory pressure* em pacientes sob ventilação mecânica invasiva

Ana Carolina Otoni Oliveira^{1,a}, Daiane Menezes Lorena^{1,b},
Lívia Corrêa Gomes^{2,c}, Bianca Lorrane Reges Amaral^{2,d}, Márcia Souza Volpe^{3,e}

1. Programa de Residência Integrada Multiprofissional em Saúde do Adulto, Universidade Federal do Triângulo Mineiro – UFTM – Uberaba (MG) Brasil.
 2. Departamento de Fisioterapia Aplicada, Universidade Federal do Triângulo Mineiro – UFTM – Uberaba (MG) Brasil.
 3. Departamento de Ciências do Movimento Humano, Universidade Federal de São Paulo – Unifesp – Campus Baixada Santista, Santos (SP) Brasil.
- a. <http://orcid.org/0000-0002-2752-6497>
b. <http://orcid.org/0000-0002-4193-7946>
c. <http://orcid.org/0000-0001-7244-2973>
d. <http://orcid.org/0000-0002-3794-3366>
e. <http://orcid.org/0000-0003-1179-6254>

Recebido: 23 fevereiro 2018.
Aprovado: 12 agosto 2018.

Trabalho realizado no Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Triângulo Mineiro – UFTM – Uberaba (MG) Brasil.

RESUMO

Objetivo: Avaliar os efeitos da compressão torácica manual (CTM) sobre o *flow bias* expiratório durante a manobra *positive end-expiratory pressure-zero end-expiratory pressure* (PEEP–ZEEP) para a remoção de secreção em pacientes sob ventilação mecânica invasiva. O *flow bias*, que influencia na remoção de secreção pulmonar, foi avaliado pela razão e diferença entre pico de fluxo expiratório (PFE) e pico de fluxo inspiratório (PFI).

Métodos: Estudo cruzado e randomizado no qual participaram 10 pacientes. A manobra PEEP–ZEEP foi aplicada em quatro momentos, sendo um sem CTM e os outros três em associação com a CTM, que foram aplicadas por três fisioterapeutas distintos. Um monitor específico foi utilizado para o registro dos dados de mecânica respiratória.

Resultados: A manobra PEEP–ZEEP sem a CTM foi suficiente para ultrapassar o limiar do *flow bias* expiratório (diferença PFE – PFI > 33 l/min), considerado necessário para deslocar a secreção em direção à glote; a média da diferença PFE – PFI encontrada foi de 49,1 ± 9,4 l/min. A média da razão PFE/PFI alcançada foi de 3,3 ± 0,7. A associação da CTM à PEEP–ZEEP aumentou a média da diferença PFE – PFI em 6,7 ± 3,4 l/min. Foi observada correlação moderada entre a força de prensão manual dos fisioterapeutas e o *flow bias* gerado durante a CTM. Não foram encontradas alterações hemodinâmicas ou respiratórias adversas ao longo do estudo. **Conclusões:** A manobra PEEP–ZEEP sem a CTM resultou em um *flow bias* expiratório superior ao considerado efetivo para auxiliar na remoção de secreção pulmonar. A associação com a CTM aumentou o *flow bias* expiratório, o que aumenta o potencial da manobra para remover secreções.

Descritores: Modalidades de fisioterapia; Cuidados críticos; Respiração artificial; Secreções corporais.

INTRODUÇÃO

Pacientes submetidos à ventilação mecânica invasiva apresentam alterações nos mecanismos de depuração das secreções das vias aéreas, o que favorece a retenção de secreção pulmonar.^(1,2) O acúmulo de secreção provoca aumento de resistência das vias aéreas e obstrução parcial ou total das mesmas, com consequente hipoventilação alveolar, desenvolvimento de atelectasias, hipoxemia e aumento do trabalho respiratório, além de gerar um ambiente favorável para a proliferação de bactérias e o desenvolvimento de pneumonias.^(3,4) Todas essas alterações prolongam o tempo de desmame da ventilação mecânica e pioram o prognóstico do paciente.⁽⁵⁾ Nesse contexto, a fisioterapia respiratória, por meio da aplicação de técnicas manuais ou utilizando o próprio ventilador mecânico, atua com o objetivo de auxiliar na remoção de secreção e, consequentemente, contribuir para uma melhor evolução clínica de pacientes críticos.^(6,7)

Desde a década de 80, existem estudos que mostram que a remoção de secreção pulmonar não depende somente de altos fluxos expiratórios, mas da existência de um *flow bias* expiratório, ou seja, de que o pico de fluxo expiratório (PFE) seja superior ao pico de fluxo inspiratório (PFI) gerado nas vias aéreas.⁽⁸⁻¹⁰⁾ Até o presente momento, foram descritos quatro limiares para que o *flow bias* expiratório desloque a secreção em direção à glote: 1) razão PFE/PFI > 1,1^(8,9); 2) diferença PFE – PFI > 17 l/min⁽¹¹⁾; 3) razão PFE/PFI > 4,3⁽¹²⁾; e 4) diferença PFE – PFI > 33 l/min.⁽¹²⁾ Desses quatro limiares, os dois últimos apresentam maior potencial de refletir condições humanas por terem sido descobertos em um experimento com animais, com a utilização da secreção do próprio animal, e porque a influência da gravidade no deslocamento da secreção foi levada em consideração, uma vez que os animais foram mantidos em posição semirrecumbente.⁽¹²⁾ Entre o uso do limiar que explora a razão PFE/PFI e do que utiliza a diferença PFE – PFI,

Endereço para correspondência:

Márcia Souza Volpe. Departamento de Ciências do Movimento Humano, Universidade Federal de São Paulo, Unifesp, Rua Silva Jardim, 136, CEP 11015-020, Santos, SP, Brasil.

Tel.: 55 34 99183-2000. E-mail: marciasvolpe@gmail.com

Apoio financeiro: Nenhum.

Volpe et al.⁽¹¹⁾ mostraram que a diferença PFE – PFI apresenta uma correlação mais forte e significativa com o deslocamento da secreção, diferentemente da razão PFE/PFI. Portanto, o uso da diferença PFE – PFI como limiar-alvo do *flow bias* expiratório na remoção de secreção parece ser mais indicado.

Dentre as técnicas de remoção de secreção que apresentam grande potencial para gerar um *flow bias* expiratório, tem-se a manobra *positive end-expiratory pressure-zero end-expiratory pressure* (PEEP-ZEEP) e a compressão torácica manual (CTM), que podem ser aplicadas em associação. No entanto, são escassos os estudos que investigaram a PEEP-ZEEP e pouco se conhece sobre o padrão de ventilação e o *flow bias* gerado durante a sua aplicação. Herbst-Rodrigues et al.⁽¹³⁾ demonstraram que a aplicação da PEEP-ZEEP, em associação com a CTM, é uma técnica segura e que resultou em aumento do PFE em pacientes no pós-operatório imediato de revascularização do miocárdio. Santos et al.⁽¹⁴⁾ compararam PEEP-ZEEP vs. CTM e Lobo et al.⁽¹⁵⁾ compararam PEEP-ZEEP associada à CTM vs. hiperinsuflação manual e não encontraram superioridade da PEEP-ZEEP em termos de melhora da complacência pulmonar⁽¹⁴⁾ e quantidade de secreção removida.⁽¹⁵⁾ Com exceção do estudo de Herbst-Rodrigues et al.,⁽¹³⁾ os demais não investigaram os fluxos aéreos atingidos durante a manobra e nenhum dos três descreveu o *flow bias* alcançado.⁽¹³⁻¹⁵⁾ Além disso, não se sabe se a associação da CTM à PEEP-ZEEP torna a manobra mais eficaz em relação ao *flow bias* gerado.

O objetivo do presente estudo foi avaliar os efeitos da CTM sobre o *flow bias* expiratório gerado pela manobra PEEP-ZEEP em pacientes sob ventilação mecânica invasiva. Como os efeitos da CTM sobre o PFE podem sofrer influência de características do operador, como tamanho das mãos e força de prensão manual, foram comparadas compressões realizadas por três fisioterapeutas distintos.

MÉTODOS

Tratou-se de um estudo experimental, cruzado, de natureza quantitativa, com amostra de conveniência, realizado no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, localizado em Uberaba (MG). A pesquisa foi aprovada pelo comitê de ética em pesquisa da instituição (CAAE no. 47299815.8.0000.5154). O termo de consentimento livre e esclarecido foi assinado pelos familiares.

Foram incluídos pacientes em ventilação mecânica invasiva por mais de 48 h; com idade entre 19 e 68 anos; estáveis hemodinamicamente — com baixas doses ou sem drogas vasoativas e pressão arterial média (PAM) > 60 mmHg; com adequada oxigenação ($FiO_2 \leq 0,4$; PEEP ≤ 10 cmH₂O; e $SpO_2 > 90\%$); e sem sinais de desconforto respiratório. Os critérios de exclusão foram presença de hipertensão craniana; hipertensão pulmonar; gravidez; pneumotórax não drenado; fratura de costela; e dreno de tórax.

Após a inclusão, os pacientes foram posicionados em decúbito dorsal e submetidos à avaliação inicial e ao procedimento de aspiração traqueal. Em seguida, conectou-se entre o circuito do ventilador e o tubo orotraqueal/cânula de traqueostomia o sensor do aparelho CO₂SMO Plus (Dixtal Equipamentos Médicos, São Paulo, Brasil) para o registro da mecânica respiratória.

Trinta minutos após o procedimento de aspiração, foram coletados os dados iniciais e registrada a ventilação por pelo menos um minuto, sem nenhuma modificação nos parâmetros do ventilador. Em seguida, a manobra PEEP-ZEEP foi realizada em quatro etapas distintas, cuja ordem de acontecimento foi aleatória e gerada por computador. Das 24 possibilidades de randomização, foram mantidas 12 de forma que as quatro possíveis etapas estivessem balanceadas na primeira e quarta posição. A alocação foi ocultada até a inclusão do paciente no estudo. As quatro etapas foram as seguintes: 1) PEEP-ZEEP sem CTM; 2) PEEP-ZEEP com CTM aplicada pelo fisioterapeuta 1; 3) PEEP-ZEEP com CTM aplicada pelo fisioterapeuta 2; e 4) PEEP-ZEEP com CTM aplicada pelo fisioterapeuta 3. Foi respeitado um intervalo de 15 min entre cada etapa, durante o qual o paciente foi ventilado de acordo com os seus parâmetros iniciais. Os três fisioterapeutas que aplicaram as manobras faziam parte da equipe de pesquisa do estudo e eram do sexo feminino.

A manobra PEEP-ZEEP foi realizada em volume controlado, modo assistido, com ajuste do volume corrente para alcançar uma pressão de pico inspiratória (PPI) de 30-35 cmH₂O, tempo inspiratório de 1,0-1,5 s, onda de fluxo quadrada e PEEP de 15 cmH₂O. Ao se iniciar a manobra, aumentava-se a PEEP para 15 cmH₂O e, ao término da fase inspiratória do 5º ciclo, reduzia-se de forma abrupta a PEEP para zero cmH₂O — ciclo esse denominado de ZEEP. Em cada etapa, a manobra foi repetida duas vezes, totalizando dez ciclos por etapa. A Figura 1 ilustra as curvas de pressão e fluxo ao longo do tempo durante a realização da PEEP-ZEEP conforme aplicada no estudo (duas manobras em sequência).

A CTM foi aplicada bilateralmente no terço inferior do tórax, de forma brusca/rápida (compressão aplicada apenas no início da expiração), e em sincronia com a redução da PEEP para zero cmH₂O, obtida por meio da visualização das curvas do monitor do ventilador.

Os pacientes foram monitorados continuamente, e a manobra era interrompida caso os pacientes apresentassem $SpO_2 < 90\%$, pressão arterial sistólica < 90 mmHg, PAM < 60 mmHg, frequência cardíaca < 60 bpm ou > 140 bpm, e/ou agitação psicomotora.

As manobras foram registradas de forma contínua pelo aparelho. Os dados de hemodinâmica (frequência cardíaca, pressão arterial sistólica, PAM e pressão arterial diastólica) e SpO_2 , assim como os de mecânica respiratória, foram registrados antes da primeira etapa e 15 min após o término da quarta etapa.

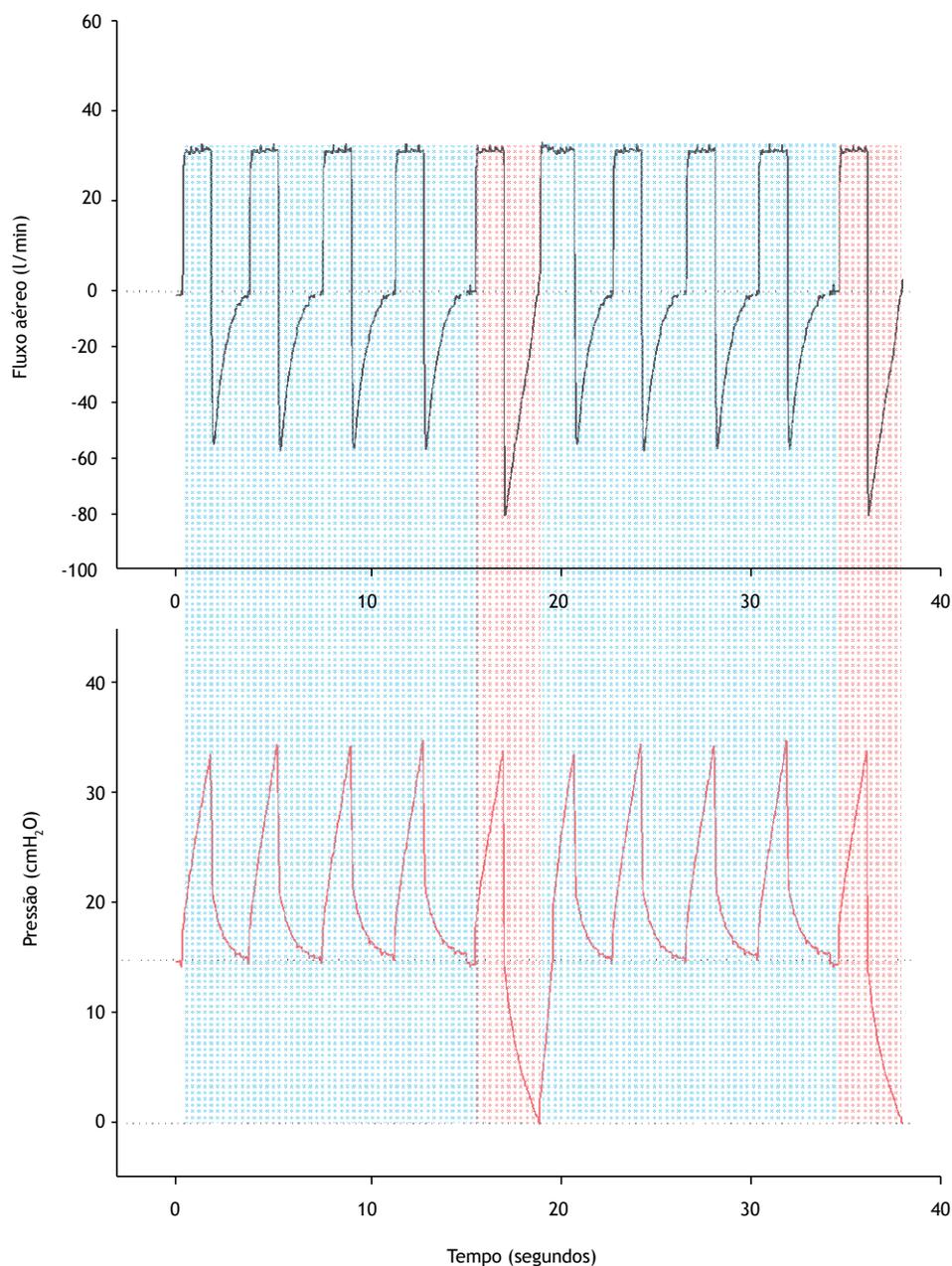


Figura 1. Curvas de fluxo (em preto) e pressão (em vermelho) ao longo do tempo durante a aplicação de duas manobras *positive end-expiratory pressure-zero end-expiratory pressure* (PEEP-ZEEP), em sequência, no modo volume controlado. Após quatro ciclos com PEEP em 15 cmH₂O, sombreados em azul e denominados pré-ZEEP, ocorre um quinto ciclo em que a PEEP é reduzida de forma abrupta para zero cmH₂O, ciclo esse denominado ZEEP e sombreado em vermelho. Note o aumento do pico de fluxo expiratório durante o ciclo ZEEP em comparação aos ciclos pré-ZEEP.

Foi mensurado o tamanho das mãos dos fisioterapeutas que aplicaram a CTM por meio da perimetria em oito⁽¹⁶⁾ e obtida a força de preensão palmar máxima da mão dominante utilizando um dinamômetro hidráulico (JAMAR; Patterson Medical Co., Danbury, CT, EUA). Para a avaliação da força de preensão palmar máxima, os fisioterapeutas foram posicionados sentados, ombros aduzidos, com o cotovelo fletido em 90° e segurando o dinamômetro com o punho e o antebraço em posição neutra, sem apoio.⁽¹⁷⁾ Ao estímulo verbal, obteve-se a

força de preensão palmar, que foi medida três vezes, sendo utilizado o maior valor encontrado.

Análise da mecânica respiratória

O sistema de aquisição das curvas de fluxo, pressão e volume utilizado foi o monitor CO₂SMO Plus (Dixtal Equipamentos Médicos) conectado a um computador com o software Analysis Plus versão para Windows (Novamatrix Medical Systems Inc., Wallingford, CT, EUA) que faz a gravação dos dados a 100 Hz e permite a posterior análise dos dados armazenados. A análise

da manobra PEEP-ZEEP foi dividida em ciclo pré-ZEEP e ciclo ZEEP. Como a manobra foi aplicada duas vezes em cada etapa do estudo, no mínimo seis ciclos foram selecionados e analisados para serem obtidos os valores médios de PPI, tempo inspiratório, volume corrente, PEEP, PFI e PFE do ciclo pré-ZEEP e dois ciclos para o ciclo ZEEP. A análise do ciclo pré-ZEEP foi realizada somente durante a manobra PEEP-ZEEP sem CTM. Para a análise da mecânica respiratória no momento inicial e ao término da quarta etapa foram selecionados no mínimo 10 ciclos de forma aleatória e calculados os valores médios das variáveis de interesse.

O desfecho primário foi a influência da CTM sobre o *flow bias* expiratório (avaliado pela diferença PFE – PFI) gerado pela manobra PEEP-ZEEP.

Análise estatística

Os dados foram apresentados em média \pm dp ou em valor absoluto e relativo. As análises das variáveis de mecânica respiratória do ciclo ZEEP vs. pré-ZEEP (referentes à manobra PEEP-ZEEP sem CTM) e das variáveis de mecânica respiratória e hemodinâmicas iniciais vs. das ao final do estudo foram realizadas com o teste t pareado. A influência da CTM foi analisada através de ANOVA para medidas repetidas, testando-se quatro níveis de fator *within* (sem CTM, CTM-1, CTM-2 e CTM-3; sendo que as compressões de 1 a 3 refletem a performance dos três diferentes profissionais, respectivamente). A seguir, utilizou-se o contraste simples (com correção de Bonferroni) para identificar se todos os profissionais eram significativamente mais eficientes que a condição “sem CTM”.

Apesar de o estudo não ter sido desenhado para explorar a influência de características do profissional em seu desempenho final (acelerar o fluxo expiratório), foi realizada uma análise exploratória com regressão linear *within-patients* (com ajuste pelo PFE sem CTM para cada paciente), na qual as seguintes variáveis foram testadas como variáveis independentes: força de prensão palmar máxima e circunferência da mão. Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes. A análise estatística foi realizada utilizando-se o programa SPSS Statistics para Windows, versão 20.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, EUA).

RESULTADOS

Foram incluídos no estudo 12 pacientes; porém, 2 pacientes foram excluídos porque o primeiro apresentou aumento da frequência respiratória e desconforto respiratório ao longo do protocolo e o segundo em função de falhas durante a aquisição da mecânica respiratória. As características dos 10 pacientes que participaram do estudo estão descritas na Tabela 1.

Na Figura 2 são apresentadas a manobra PEEP-ZEEP associada à CTM aplicada pelo fisioterapeuta 2 (em B) em um paciente representativo do estudo. As diferenças entre os PFE gerados durante o ciclo ZEEP ilustram a

Tabela 1. Características basais dos pacientes incluídos no estudo (N = 10).^a

| Características | Resultados |
|--|-----------------|
| Idade, anos | 63 \pm 14 |
| Sexo masculino | 6 (60,0) |
| Diagnóstico | |
| Insuficiência respiratória aguda | 1 (10,0) |
| Acidente vascular encefálico | 1 (10,0) |
| Traumatismo cranioencefálico | 1 (10,0) |
| Rebaixamento do nível de consciência | 2 (20,0) |
| Parada cardiorrespiratória | 5 (50,0) |
| Nível de consciência ou sedação | |
| <i>Richmond Agitation Sedation Scale</i> ^b | -5 (100,0) |
| Escala de Coma de Glasgow ^c | 9 \pm 3 |
| Tempo de ventilação mecânica, dias | 16 \pm 7 |
| Parâmetros ventilatórios | |
| Modo de ventilação | |
| Pressão controlada | 6 (60,0) |
| Pressão de suporte | 4 (40,0) |
| Pressão expiratória final positiva, cmH ₂ O | 7,7 \pm 0,9 |
| FiO ₂ | 0,34 \pm 0,08 |
| Frequência respiratória, ciclos/min | 20 \pm 4 |

^aValores expressos em n (%) ou média \pm dp.^bEscala utilizada em 1 paciente.^cEscala utilizada em 9 pacientes.

contribuição da manobra PEEP-ZEEP e da CTM para a ocorrência do *flow bias* expiratório.

Na Tabela 2 são apresentadas as variáveis de mecânica respiratória dos ciclos pré-ZEEP e ZEEP referentes à manobra PEEP-ZEEP sem CTM e dos ciclos ZEEP com CTM aplicados pelos três fisioterapeutas do estudo. A comparação entre os ciclos pré-ZEEP e ZEEP demonstra que a redução brusca da PEEP para zero cmH₂O aumentou o PFE em 29,4 \pm 9,4 l/min, resultando em um aumento significativo tanto da razão PFE/PFI quanto da diferença PFE – PFI (Tabela 2). Em relação às demais variáveis, somente o PPI foi 1,4 \pm 1,4 cmH₂O maior no ciclo ZEEP em relação ao pré-ZEEP, e, como esperado, a PEEP foi menor (e próxima de zero) no ciclo ZEEP em relação ao pré-ZEEP.

A aplicação da CTM, independentemente do fisioterapeuta que aplicou a manobra, resultou em aumento significativo do PFE ($p < 0,001$) e do *flow bias* expiratório, expresso tanto pela razão PFE/PFI ($p = 0,004$) quanto pela diferença PFE – PFI ($p < 0,001$; Figura 3). O aumento causado pela CTM foi, em média, de 7,2 \pm 3,3 l/min, 6,7 \pm 3,4 l/min e de 0,3 \pm 0,2 l/min para o PFE, diferença PFE – PFI e razão PFE/PFI, respectivamente. Na Tabela 2, observa-se que o aumento do *flow bias* expiratório proporcionado pela CTM ocorreu em função do aumento do PFE gerado pela compressão, uma vez que não foi verificada diferença significativa entre o PFI gerado durante as quatro etapas do estudo.

Considerando a diferença PFE – PFI > 33 l/min como o limiar mais adequado para representar o *flow bias* expiratório alvo durante a terapia de remoção

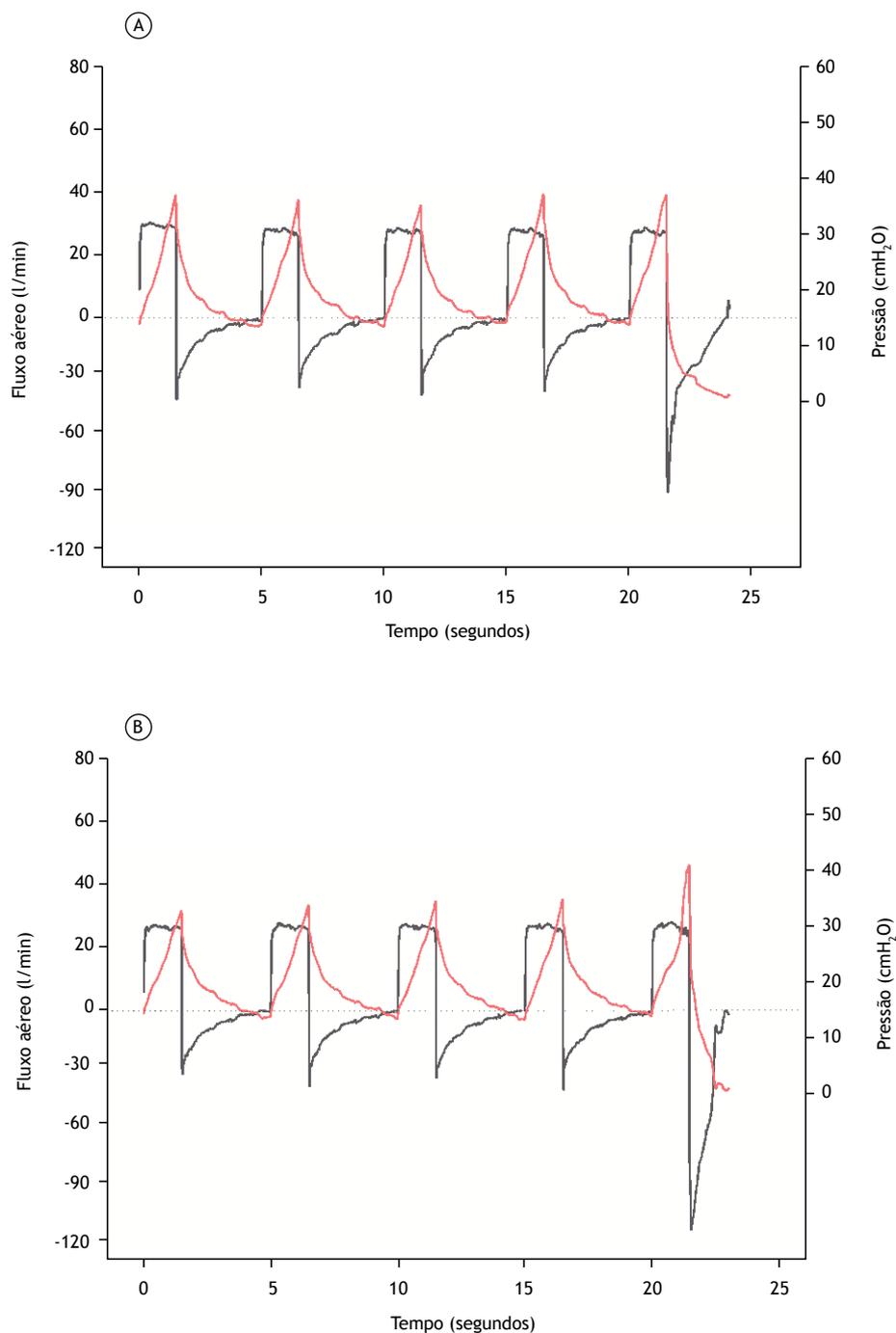


Figura 2. Manobra *positive end-expiratory pressure-zero end-expiratory pressure* (PEEP-ZEEP) aplicada sem compressão torácica manual (em A) e manobra PEEP-ZEEP associada à compressão torácica manual aplicada pelo fisioterapeuta 2 (em B) em um paciente representativo do estudo. O *flow bias* expiratório gerado durante o ciclo ZEEP sem a compressão torácica manual (em A) foi de ≈ 60 l/min, enquanto, com a adição da compressão torácica manual (em B), o *flow bias* expiratório foi de ≈ 83 l/min.

de secreção, das 40 manobras realizadas, apenas 1 (2,5%), aplicada pelo fisioterapeuta 3, não atingiu o limiar necessário para promover o deslocamento de secreção em direção à glote.

A aplicação da CTM resultou em maior PPI em relação à manobra realizada sem CTM. A análise de

Bonferroni revelou que essa diferença foi causada pela CTM aplicada pelo fisioterapeuta 3 (Tabela 2, Figura 4).

No entanto, o valor médio do PPI durante a aplicação da CTM ficou abaixo de 40 cmH₂O, e somente em 4 de 30 ciclos o PPI alcançou entre 40,0 e 45,5 cmH₂O (Figura 4). Com exceção da complacência dinâmica do sistema

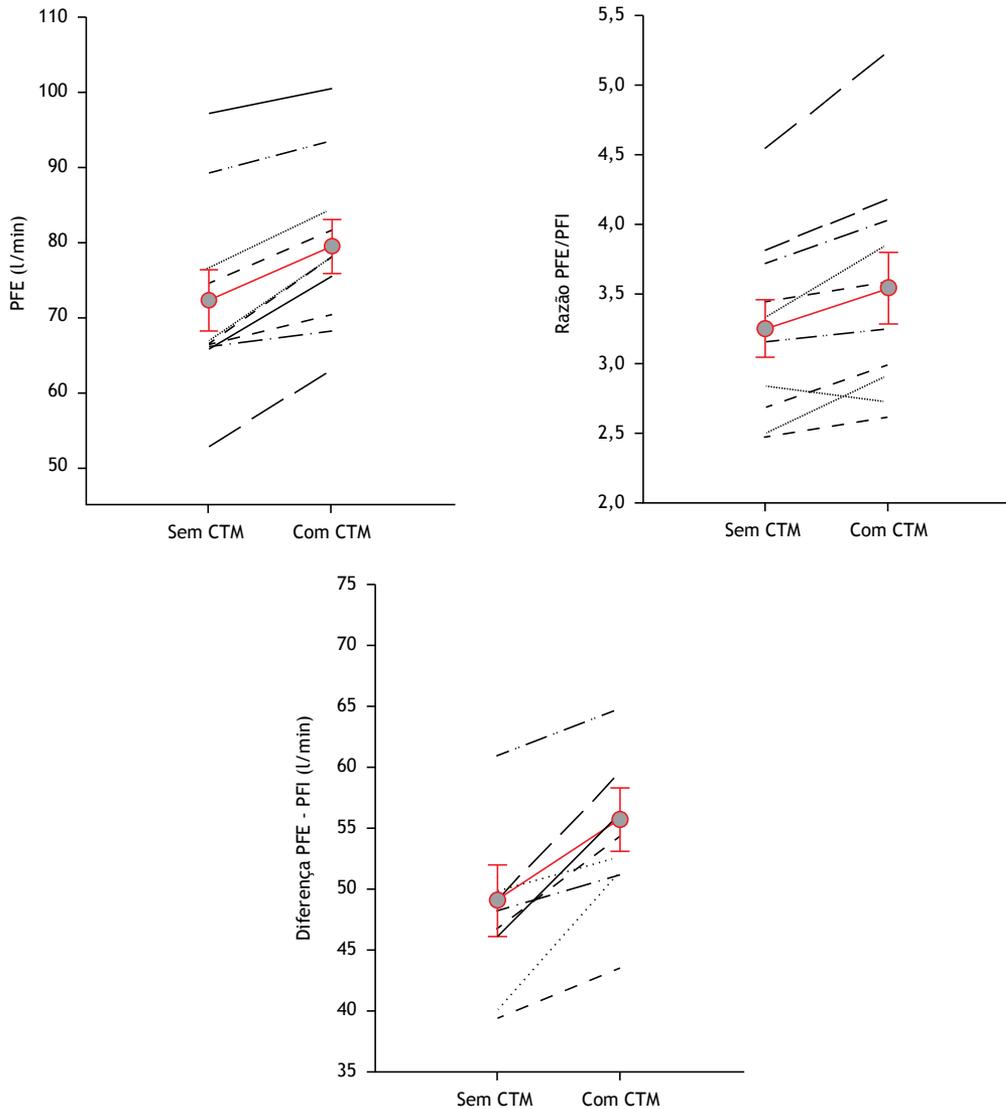


Figura 3. Pico de fluxo expiratório (PFE), razão PFE/pico de fluxo inspiratório (PFI) e diferença PFE – PFI gerados durante a aplicação da manobra *positive end-expiratory pressure-zero end-expiratory pressure* (PEEP-ZEEP) sem e com compressão torácica manual (CTM). Os valores apresentados com a CTM representam as médias geradas pelos três fisioterapeutas. As retas em preto ilustram os valores atingidos em cada paciente do estudo e as retas em vermelho, os valores médios \pm erro padrão.

respiratório, que apresentou um aumento quando comparados os momentos inicial e final do estudo, não foram encontradas diferenças para as demais variáveis de mecânica respiratória, de hemodinâmica e SpO_2 , o que demonstra que a aplicação das manobras foi segura em termos respiratórios e hemodinâmicos (Tabela 1A; apêndice on-line no JBP – http://jornaldepneumologia.com.br/detalhe_anexo.asp?id=57).

Os valores de circunferência da mão e força de prensão palmar máxima para cada fisioterapeuta foram os seguintes, respectivamente: fisioterapeuta 1 (37,5 cm e 25,3 kgf); fisioterapeuta 2 (41,0 cm e 28,6 kgf); e fisioterapeuta 3 (45,0 cm e 17,0 kgf). Os coeficientes de regressão parcial observados entre as medidas de força de prensão palmar máxima

vs. PFE e diferença PFE – PFI foram de 0,36 e 0,46, respectivamente; entre a circunferência da mão vs. PFE e diferença PFE – PFI foram de $-0,21$ e $-0,33$, respectivamente. Esses resultados indicam que a força é uma melhor candidata (correlação positiva) para explicar a diferença significativa de desempenho entre os profissionais, enquanto o tamanho da mão tem correlação espúria e negativa.

DISCUSSÃO

O principal resultado do presente estudo é que a aplicação da CTM potencializou o aumento do *flow bias* expiratório gerado pela manobra PEEP-ZEEP, tornando a manobra potencialmente mais efetiva em termos de

Tabela 2. Variáveis de mecânica respiratória correspondentes aos ciclos antes de zero *end-expiratory pressure* (ZEEP) e ZEEP da manobra *positive end-expiratory pressure-ZEEP* (PEEP-ZEEP) sem compressão torácica manual e ao ciclo ZEEP da manobra PEEP-ZEEP com compressão torácica manual.

| Variáveis | PEEP-ZEEP sem CTM | | p* | PEEP-ZEEP com CTM | | | p† |
|----------------------------|-------------------|-------------|---------|--------------------------|--------------------------|-------------------------|-------|
| | Pré-ZEEP | ZEEP | | ZEEP com CTM | | | |
| | | | | Fisioterapeuta 1 | Fisioterapeuta 2 | Fisioterapeuta 3 | |
| V _T , mL | 556 ± 167 | 519 ± 173 | 0,145 | 524 ± 154 | 532 ± 144 | 529 ± 153 | 0,684 |
| PPI, cmH ₂ O | 31,5 ± 3,4 | 32,9 ± 2,9 | 0,011 | 34,7 ± 4,3 | 36,6 ± 4,3 | 38,2 ± 3,8 [§] | 0,008 |
| PEEP, cmH ₂ O | 13,1 ± 4,7 | 1,9 ± 0,8 | < 0,001 | 1,7 ± 1,1 | 1,3 ± 0,9 | 1,9 ± 1,8 | 0,552 |
| T _{INSPI} , s | 1,6 ± 0,1 | 1,5 ± 0,1 | 0,065 | 1,5 ± 0,0 | 1,5 ± 0,0 | 1,5 ± 0,1 | 0,632 |
| PFI, l/min | 23,4 ± 6,2 | 23,1 ± 6,0 | 0,071 | 23,0 ± 6,2 | 23,5 ± 5,7 | 24,5 ± 7,8 | 0,331 |
| PFE, l/min | 42,8 ± 14,0 | 72,2 ± 12,9 | < 0,001 | 79,6 ± 12,3 [‡] | 82,0 ± 13,1 [§] | 76,8 ± 12,8 | 0,043 |
| Razão PFE/PFI | 1,9 ± 0,5 | 3,3 ± 0,7 | < 0,001 | 3,6 ± 0,7 | 3,6 ± 0,8 [¶] | 3,4 ± 1,0 | 0,019 |
| Diferença PFE - PFI, l/min | 19,4 ± 12,0 | 49,1 ± 9,4 | < 0,001 | 56,6 ± 7,9 ^{**} | 58,4 ± 9,7 [§] | 52,3 ± 11,2 | 0,028 |

PEEP: *positive end-expiratory pressure* (pressão expiratória final positiva); CTM: compressão torácica manual; V_T: volume corrente; PPI: pico de pressão inspiratório; T_{INSPI}: tempo inspiratório; PFI: pico de fluxo inspiratório; e PFE: pico de fluxo expiratório.*Comparação entre pré-ZEEP e ZEEP (teste t pareado).†Comparação entre os quatro ciclos ZEEP (ANOVA para medidas repetidas).‡p = 0,007; §p = 0,001; ||p = 0,002; ¶p = 0,011; **p = 0,003. Comparações entre ZEEP sem CTM e ZEEP com CTM (correção de Bonferroni).

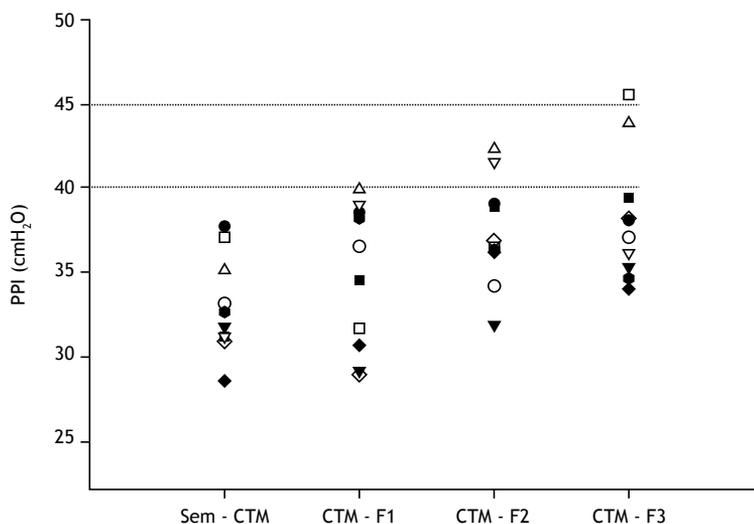


Figura 4. Picos de pressão inspiratórios (PPI) gerados durante as manobras *positive end-expiratory pressure-zero end-expiratory pressure* (PEEP-ZEEP) sem compressão torácica manual (CTM) e com CTM aplicada pelos três fisioterapeutas (F1, F2 e F3) que participaram do estudo. As retas delimitam os valores de segurança do PPI.

remoção de secreções pulmonares em pacientes sob ventilação mecânica invasiva. No entanto, enquanto a CTM foi responsável por aumentar o *flow bias* expiratório em 7 l/min, a contribuição da manobra PEEP-ZEEP – realizada em volume controlado – foi de 49 l/min, muito mais expressiva e superior ao limiar descrito como necessário para remover secreções pulmonares (diferença PFE – PFI > 33 l/min).

A CTM é comumente aplicada de duas formas distintas⁽¹⁸⁾: 1) lenta, gradual e durante toda a fase expiratória; ou 2) brusca, rápida e apenas no início da expiração. No presente estudo, optou-se por aplicar a CTM de forma brusca porque essa modalidade se mostrou segura hemodinamicamente e mais efetiva em termos de aumento do PFE e de depuração de secreções em relação à CTM lenta em estudos com animais⁽¹⁸⁾ e em modelo mecânico.⁽¹⁹⁾

A comparação entre estudos que investigaram os efeitos da CTM na literatura requer cuidados. Além de haver essas duas modalidades de CTM distintas, alguns estudos foram feitos com indivíduos em respiração espontânea,^(20,21) outros compararam a manobra CTM associada à vibração (cujo componente oscilatório parece potencializar o aumento do PFE),^(20,22) alguns finalizaram a CTM com rápida descompressão do tórax,⁽²³⁾ o que pode reduzir a pressão nas vias aéreas e gerar aumento do PFI no caso de modos ventilatórios em que o fluxo inspiratório é livre, como na ventilação em pressão controlada, e outros não descreveram a manobra em detalhes,⁽²³⁾ o que dificulta a interpretação dos seus resultados. Dentre aqueles que investigaram o uso da CTM brusca durante a ventilação mecânica invasiva, são encontrados estudos em modelos mecânicos, modelos animais, em

adultos e em crianças, os quais reportaram aumentos significativos no PFE de 8,8 l/min⁽¹⁹⁾; 8,9 l/min⁽¹⁸⁾; 16,2 a 43,8 l/min⁽²³⁻²⁵⁾; e 13,8%,⁽²⁶⁾ respectivamente. O aumento do PFE provocado pela CTM no nosso estudo foi inferior ao encontrado em estudos em adultos. Tais diferenças provavelmente são explicadas em função das características físicas do operador da CTM e, principalmente, da força aplicada no tórax e das propriedades do sistema respiratório dos pacientes estudados. No presente estudo foi encontrada uma correlação baixa entre a força da mão dominante e o PFE e uma correlação moderada entre a força da mão dominante e a diferença PFE – PFI geradas durante a CTM. No entanto, é importante mencionar que o desenho do estudo, com um número reduzido de fisioterapeutas, não foi adequado para demonstrar a existência de correlação entre as variáveis estudadas. Wong et al.⁽²⁷⁾ avaliaram os efeitos da vibração (sem CTM), percussão e *shaking* aplicadas por dez fisioterapeutas em um modelo animal, sob ventilação mecânica, e também não encontraram correlação entre o tamanho das mãos dos fisioterapeutas e a força resultante durante a aplicação dessas técnicas.

O maior PPI gerado pelo fisioterapeuta 3 pode ter sido decorrente de uma pior sincronia entre a aplicação da CTM e o início da expiração. Quanto mais precoce a CTM é aplicada, antes do início da abertura da válvula expiratória, maior será o aumento gerado no PPI. No entanto, o valor médio do PPI gerado durante a aplicação da CTM pelos três fisioterapeutas ficou abaixo de 40 cmH₂O, e em somente 13% dos ciclos o PPI alcançou valores entre 40,0 e 45,5 cmH₂O, limite pressórico ainda considerado seguro.^(28,29) Além disso, o aumento no PPI ocorreu em função da diminuição momentânea da complacência da caixa torácica e/ou do aumento das pressões pleurais provocado pela manobra compressiva e, portanto, não provocou aumento da pressão transpulmonar.⁽³⁰⁾ Muito provavelmente, as consequências fisiológicas dessa manobra são equivalentes às alterações observadas na tosse espontânea, ou ainda no tocador de trompete: apesar do grande aumento momentâneo da pressão intra-alveolar, as pressões pleurais se elevam concomitantemente, sem que haja aumento do gradiente de pressão transpulmonar e, portanto, sem risco de lesão do parênquima pulmonar.⁽³¹⁾

A maioria dos estudos sobre CTM não descreveu os seus efeitos sobre o *flow bias* expiratório.^(24,25,32-34) Apenas o de Gregson et al.⁽²⁶⁾ mostrou que a manobra de hiperinsuflação manual ultrapassou a razão PFE/PFI > 1,1 somente quando associada à CTM. Uma possível explicação para estudos que não conseguiram demonstrar que o uso da CTM resulta em maior remoção

de secreção^(32,34) é que o objetivo da CTM tenha sido centrado somente em aumentar o PFE e não tenha sido atendida a necessidade de se aumentar o *flow bias* expiratório. Frequentemente associa-se o emprego de maiores volumes correntes ou pressões inspiratórias à CTM. Esses ajustes podem gerar altos PFI, que neutralizam o aumento do PFE ocasionado pela CTM, tornando a manobra pouco ou totalmente ineficaz.

O presente estudo apresenta algumas limitações, como o número reduzido de pacientes. No entanto, estudos fisiológicos com o objetivo de retratar padrões ventilatórios normalmente apresentam uma amostra menor, entre 10 e 14 pacientes.^(35,36) Uma segunda limitação é que tanto a manobra PEEP-ZEEP quanto a CTM podem provocar fechamento de vias áreas periféricas e limitação do fluxo expiratório, condições que não foram investigadas em nosso estudo, o que requer prudência na aplicação dessa manobra em pacientes suscetíveis a essas condições.⁽²³⁾ Por último, os limiares descritos para o *flow bias* expiratório promover o deslocamento de secreção em direção à glote ainda não foram investigados em humanos e devem ser interpretados com cautela. Vale ressaltar que os limiares encontrados no estudo de Li Bassi et al.,⁽¹²⁾ diferença PFE – PFI > 33 l/min e razão PFE/PFI > 4,3, foram obtidos com os animais sedados e em ventilação controlada, o que dificulta a aplicação desses limiares em pacientes sob ventilação assistida e espontânea, como no caso da maioria dos pacientes do nosso estudo. Outro ponto é que as propriedades da secreção dos animais não foram analisadas, e a viscosidade das secreções certamente influencia os limiares obtidos. Além disso, não se tem conhecimento se existe um comportamento linear positivo entre o *flow bias* e a remoção de secreção, ou seja, se quanto maior for o *flow bias* (a partir de determinado limiar) maior será o deslocamento de secreção em direção à glote. Portanto, a realização da CTM associada à manobra PEEP-ZEEP não deve ser desestimulada na prática clínica somente com base nos nossos resultados.

Os resultados do nosso estudo reforçam que a manobra PEEP-ZEEP, associada ou não à CTM, se apresenta como uma técnica promissora de remoção de secreção; porém, o seu nível de evidência científica ainda é baixo. Novos estudos com aplicação de uma manobra PEEP-ZEEP padronizada — realizada em volume controlado e que resulte em uma diferença PFE – PFI > 33 l/min — e que explore desfechos relacionados a possíveis efeitos adversos, como indução de colapso pulmonar, e desfechos que mensurem a efetividade da manobra, como a quantidade de secreção removida, são necessários.

REFERÊNCIAS

1. Branson RD. Secretion management in the mechanically ventilated patient. *Respir Care*. 2007;52(10): 1328-42; discussion 1342-7.
2. Sackner MA, Hirsch J, Epstein S. Effect of cuffed endotracheal tubes on tracheal mucous velocity. *Chest*. 1975;68(6):774-7. <https://doi.org/10.1378/chest.68.6.774>
3. Li Bassi G, Zanella A, Cressoni M, Stylianou M, Kolobow T. Following tracheal intubation, mucus flow is reversed in the semirecumbent position: possible role in the pathogenesis of ventilator-associated

- pneumonia. *Crit Care Med.* 2008;36(2):518-25. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000299741.32078.E9>
4. Konrad F, Schreiber T, Brecht-Kraus D, Georgieff M. Mucociliary transport in ICU patients. *Chest.* 1994;105(1):237-41. <https://doi.org/10.1378/chest.105.1.237>
 5. Epstein SK. Weaning from ventilatory support. *Curr Opin Crit Care.* 2009;15(1):36-43. <https://doi.org/10.1097/MCC.0b013e3283220e07>
 6. Gosselink R, Bott J, Johnson M, Dean E, Nava S, Norrenberg M, et al. Physiotherapy for adult patients with critical illness: recommendations of the European Respiratory Society and European Society of Intensive Care Medicine Task Force on Physiotherapy for Critically Ill Patients. *Intensive Care Med.* 2008;34(7):1188-99. <https://doi.org/10.1007/s00134-008-1026-7>
 7. França EE, Ferrari F, Fernandes P, Cavalcanti R, Duarte A, Martinez BP, et al. Physical therapy in critically ill adult patients: recommendations from the Brazilian Association of Intensive Care Medicine Department of Physical Therapy. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2012;24(1):6-22. <https://doi.org/10.1590/S0103-507X2012000100003>
 8. Kim CS, Iglesias AJ, Sackner MA. Mucus clearance by two-phase gas-liquid flow mechanism: asymmetric periodic flow model. *J Appl Physiol* (1985). 1987;62(3):959-71. <https://doi.org/10.1152/jappl.1987.62.3.959>
 9. Benjamin RG, Chapman GA, Kim CS, Sackner MA. Removal of bronchial secretions by two-phase gas-liquid transport. *Chest.* 1989;95(3):658-63. <https://doi.org/10.1378/chest.95.3.658>
 10. Freitag L, Long WM, Kim CS, Wanner A. Removal of excessive bronchial secretions by asymmetric high-frequency oscillations. *J Appl Physiol* (1985). 1989;67(2):614-9. <https://doi.org/10.1152/jappl.1989.67.2.614>
 11. Volpe MS, Adams AB, Amato MB, Marini JJ. Ventilation patterns influence airway secretion movement. *Respir Care.* 2008;53(10):1287-94.
 12. Li Bassi G, Saucedo L, Marti JD, Rigol M, Esperatti M, Luque N, et al. Effects of duty cycle and positive end-expiratory pressure on mucus clearance during mechanical ventilation*. *Crit Care Med.* 2012;40(3):895-902. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e318236feb5>
 13. Herbst-Rodrigues MV, Carvalho VO, Auler JO Jr, Feltrim MI. PEEP-ZEEP technique: cardiorespiratory repercussions in mechanically ventilated patients submitted to a coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiothorac Surg.* 2011;6:108. <https://doi.org/10.1186/1749-8090-6-108>
 14. Santos FR, Schneider Júnior LC, Forgiarini Junior LA, Veronezi J. Effects of manual rib-cage compression versus PEEP-ZEEP maneuver on respiratory system compliance and oxygenation in patients receiving mechanical ventilation. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2009;21(2):155-61. <https://doi.org/10.1590/S0103-507X2009000200007>
 15. Lobo DM, Cavalcante LA, Mont'Alverne DG. Applicability of bag squeezing and zEEP maneuvers in mechanically ventilated patients. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2010;22(2):186-91. <https://doi.org/10.1590/S0103-507X2010000200013>
 16. Pellecchia GL. Figure-of-eight method of measuring hand size: reliability and concurrent validity. *J Hand Ther.* 2003;16(4):300-4. [https://doi.org/10.1197/S0894-1130\(03\)00154-6](https://doi.org/10.1197/S0894-1130(03)00154-6)
 17. Dias JA, Ovando AC, Kulkamp W, Borges Junior NG. Hand grip strength: evaluation methods and factors influencing this measure. *Rev Bras Cineantropom Desempenho Hum.* 2010;12(3):209-16.
 18. Marti JD, Li Bassi G, Rigol M, Saucedo L, Ranzani OT, Esperatti M, et al. Effects of manual rib cage compressions on expiratory flow and mucus clearance during mechanical ventilation. *Critical Care Med.* 2013;41(3):850-6. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3182711b52>
 19. Shannon H, Stijger R, Gregson RK, Stocks J, Main E. Effect of chest wall vibration timing on peak expiratory flow and inspiratory pressure in a mechanically ventilated lung model. *Physiotherapy.* 2010;96(4):344-9. <https://doi.org/10.1016/j.physio.2010.02.007>
 20. McCarren B, Alison JA, Herbert RD. Vibration and its effect on the respiratory system. *Aust J Physiother.* 2006;52(1):39-43. [https://doi.org/10.1016/S0004-9514\(06\)70060-5](https://doi.org/10.1016/S0004-9514(06)70060-5)
 21. Nozoe M, Mase K, Ogino T, Murakami S, Takashima S, Domen K. Effects of chest wall compression on expiratory flow rates in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Braz J Phys Ther.* 2016;20(2):158-65. <https://doi.org/10.1590/bjpt-rbf.2014.0145>
 22. McCarren B, Alison JA, Herbert RD. Manual vibration increases expiratory flow rate via increased intrapleural pressure in healthy adults: an experimental study. *Aust J Physiother.* 2006;52(4):267-71. [https://doi.org/10.1016/S0004-9514\(06\)70006-X](https://doi.org/10.1016/S0004-9514(06)70006-X)
 23. Guimarães FS, Lopes AJ, Constantino SS, Lima JC, Canuto P, de Menezes SL. Expiratory rib cage Compression in mechanically ventilated subjects: a randomized crossover trial [corrected]. *Respiratory Care.* 2014;59(5):678-85. Erratum in *Respir Care.* 2014;59(7):e107.
 24. MacLean D, Drummond G, Macpherson C, McLaren G, Prescott R. Maximum expiratory airflow during chest physiotherapy on ventilated patients before and after the application of an abdominal binder. *Intensive Care Med.* 1989;15(6):396-9. <https://doi.org/10.1007/BF00261500>
 25. Silva AR, Fluhr SA, Bezerra Ade L, Correia Júnior MA, França EE, Andrade FM. Expiratory peak flow and respiratory system resistance in mechanically ventilated patients undergoing two different forms of manually assisted cough. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2012;24(1):58-63. <https://doi.org/10.1590/S0103-507X2012000100009>
 26. Gregson RK, Shannon H, Stocks J, Cole TJ, Peters MJ, Main E. The unique contribution of manual chest compression-vibrations to airflow during physiotherapy in sedated, fully ventilated children. *Pediatr Crit Care Med.* 2012;13(2):e97-e102. <https://doi.org/10.1097/PCC.0b013e3182230f5a>
 27. Wong WP, Paratz JD, Wilson K, Burns YR. Hemodynamic and ventilatory effects of manual respiratory physiotherapy techniques of chest clapping, vibration, and shaking in an animal model. *J Appl Physiol* (1985). 2003;95(3):991-8. <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00249.2003>
 28. Skinner EH, Pearce A, Sturgess T. Development of a Performance Standard and Assessment Tool for Ventilator Hyperinflation Competency. *J Pulm Respir Med.* 2015;5(1):1000237. <https://doi.org/10.4172/2161-105X.1000237>
 29. Boussarsar M, Thierry G, Jaber S, Roudot-Thoraval F, Lemaire F, Brochard L. Relationship between ventilatory settings and barotrauma in the acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med.* 2002;28(4):406-13. <https://doi.org/10.1007/s00134-001-1178-1>
 30. Dreyfuss D, Soler P, Basset G, Saumon G. High inflation pressure pulmonary edema. Respective effects of high airway pressure, high tidal volume, and positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis.* 1988;137(5):1159-64. <https://doi.org/10.1164/ajrccm/137.5.1159>
 31. Slutsky AS, Ranieri VM. Ventilator-induced lung injury. *N Engl J Med.* 2013;369(22):2126-36. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1208707>
 32. Genc AA, Akan M, Gunerli A. The effects of manual hyperinflation with or without rib-cage compression in mechanically ventilated patients. *It J Physiother.* 2011;1:48-54.
 33. Yousefnia-Darzi F, Hasavari F, Khaleghdoost T, Kazemnezhad-Leyli E, Khalili M. Effects of thoracic squeezing on airway secretion removal in mechanically ventilated patients. *Iran J Nurs Midwifery Res.* 2016;21(3):337-42. <https://doi.org/10.4103/1735-9066.180374>
 34. Unoki T, Kawasaki Y, Mizutani T, Fujino Y, Yanagisawa Y, Ishimatsu S, et al. Effects of expiratory rib-cage compression on oxygenation, ventilation, and airway-secretion removal in patients receiving mechanical ventilation. *Respir Care.* 2005;50(11):1430-7.
 35. Borges JB, Okamoto VN, Matos GF, Carames MP, Arantes PR, Barros F, et al. Reversibility of lung collapse and hypoxemia in early acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174(3):268-78. <https://doi.org/10.1164/rccm.200506-976OC>
 36. Pelosi P, Cadringer P, Bottino N, Panigada M, Carrieri F, Riva E, et al. Sigh in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159(3):872-80. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.159.3.9802090>



Contaminação microbiológica de nebulizadores usados por pacientes com fibrose cística: um problema subestimado

Barbara Riquena^{1,a}, Luciana de Freitas Velloso Monte^{2,b}, Agnaldo José Lopes^{3,c}, Luiz Vicente Ribeiro Ferreira da Silva-Filho^{4,5,d}, Neiva Damaceno^{6,e}, Evanirso da Silva Aquino^{7,f}, Paulo Jose Cauduro Marostica^{8,9,g}, José Dirceu Ribeiro^{10,h}

1. Novartis Biociências S.A. Brasil, São Paulo (SP), Brasil.
 2. Hospital da Criança de Brasília José Alencar, Brasília (DF), Brasil.
 3. Departamento de Pneumologia, Hospital Universitário Pedro Ernesto da Universidade do Estado do Rio de Janeiro, (RJ), Brasil.
 4. Unidade de Pneumologia, Instituto da Criança, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP), Brasil.
 5. Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo (SP), Brasil.
 6. Faculdade de Ciências Médicas, Santa Casa de São Paulo, São Paulo (SP), Brasil
 7. Associação Mineira de Assistência a Mucoviscidose – AMAM, Belo Horizonte (MG), Brasil.
 8. Hospital de Clínicas, Porto Alegre (RS), Brasil.
 9. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS), Brasil.
 10. Laboratório de Fisiologia Pulmonar, Centro de Investigação em Pediatria, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas (SP), Brasil
- a. <http://orcid.org/0000-0003-4145-9945>
b. <http://orcid.org/0000-0001-5595-351X>
c. <http://orcid.org/0000-0001-8598-4878>
d. <http://orcid.org/0000-0001-8431-1997>
e. <http://orcid.org/0000-0001-5284-3585>
f. <http://orcid.org/0000-0001-5670-0434>
g. <http://orcid.org/0000-0003-0252-7570>
h. <http://orcid.org/0000-0002-3387-5642>

RESUMO

Objetivo: Nebulizadores caseiros são usados rotineiramente no tratamento de pacientes com fibrose cística (FC). Este estudo objetiva avaliar a contaminação de nebulizadores utilizados por pacientes de FC que estão cronicamente colonizados por *Pseudomonas aeruginosa* e a associação da contaminação do nebulizador com a higienização, esterilização e método de secagem. **Métodos:** Um estudo transversal, observacional, multicêntrico foi conduzido em sete centros de referência de FC no Brasil para obter dados de registros médicos; foram feitas entrevistas estruturadas com os pacientes/cuidadores e partes de nebulizadores (máscara e copo) foram coletados para cultura microbiológica. **Resultados:** No geral, 77 pacientes com FC foram incluídos. A frequência da contaminação do nebulizador foi de 71,6%. *Candida* spp. (52,9%), *Stenotrophomonas maltophilia* (11,9%), *P. aeruginosa* não mucoide (4,8%), *Staphylococcus aureus* (4,8%) e complexo *Burkholderia cepacia* (2,4%) foram os patógenos isolados mais comuns. A frequência de higienização dos nebulizadores foi de 97,4%, e 70,3% dos pacientes relata higienização, esterilização e secagem dos aparelhos. A lavagem com água da torneira e secagem das partes no tempo, em espaço aberto, aumentou significativamente (9 a 10 vezes) a chance de contaminação dos nebulizadores. **Conclusões:** Apesar dos relatos de frequente higienização dos nebulizadores, os métodos de limpeza e esterilização usados eram inadequados. Uma proporção significativa de nebulizadores foi contaminada com microrganismos potencialmente patogênicos para pacientes com FC. Estes resultados apoiam a necessidade de inclusão dos pacientes/cuidadores em programas educacionais e/ou novas estratégias para fornecimento de antibióticos inalatórios.

Descritores: Fibrose cística; *Pseudomonas aeruginosa*; Nebulizadores e vaporizadores; Contaminação de equipamento; Esterilização.

Recebido: 27 outubro 2017

Aceito: 23 setembro 2018

Trabalho realizado na Novartis Biociências S.A., São Paulo (SP), Brasil.

INTRODUÇÃO

Fibrose Cística (FC) é uma doença recessiva autossomal, que afeta predominantemente pessoas caucasianas e é potencialmente fatal.^(1,2) Estimativa de incidência no Brasil varia através do país, de 1/1,587 a 1/32,258 nascidos vivos.⁽³⁾ As infecções respiratórias crônicas são a principal causa de morte entre esses pacientes e *Pseudomonas aeruginosa* é o patógeno mais frequentemente associado à deterioração clínica.⁽⁴⁾

Os nebulizadores domésticos são amplamente utilizados por pacientes com FC como parte de seu tratamento para administrar mucolíticos e antibióticos diretamente nos pulmões.^(5,6) Estudos epidemiológicos relatam o uso do tratamento inalatório entre 35,8% a 82,1% dos pacientes com FC, dependendo do tipo de medicação.⁽⁷⁾ Diversos estudos que avaliaram a contaminação do equipamento e a frequência de pelo menos um patógeno, relataram uma alta taxa de contaminação por nebulização, em

Correspondência para:

Barbara Riquena. Novartis Pharma Brasil, Av. Prof. Vicente Rao, 90, Brooklin, CEP 04636-000, São Paulo, SP, Brasil.

Tel.: +55 11 5532-4552. E-mail: publicacao.brasil@novartis.com

Apoio financeiro: Novartis Biociências SA.

torno de 60%.⁽⁸⁻¹⁴⁾ O uso de nebulizadores domésticos foi associado com uma chance 28,5 vezes maior de contaminação bacteriana.⁽¹⁵⁾ Nebulizadores podem ser a principal fonte de colonização para alguns pacientes,⁽¹⁴⁾ já que as instruções de limpeza não são seguidas adequadamente.⁽¹⁰⁾ Portanto, ao invés de agir como uma ferramenta auxiliar para o tratamento da FC, os nebulizadores podem se tornar um dispositivo prejudicial se não forem conduzidos adequadamente.

Diretrizes internacionais e, recentemente, a diretriz brasileira sobre FC reforçam a importância do cuidado adequado com nebulizadores.^(16,17) Diferenças culturais, socioeconômicas e até mesmo climáticas podem interferir na qualidade do cuidado com nebulizadores e, consequentemente, na contaminação deste.^(12,14) Desta forma, o conhecimento das particularidades regionais é essencial, uma vez que poucos estudos sobre o perfil de contaminação dos nebulizadores domiciliares estão disponíveis nos países em desenvolvimento, principalmente no Brasil. Este estudo objetiva analisar a contaminação de nebulizadores usados por pacientes com FC, cronicamente colonizados por *P. aeruginosa* e sua associação com higienização, esterilização e método de secagem.

MÉTODOS

Aprovação de ética

O estudo foi aprovado pelos Comitês de Ética independentes de cada área participante. O consentimento informado (para os menores de 18 anos) foi assinado para cada paciente antes de qualquer procedimento do estudo.

Planejamento do estudo

Um estudo transversal, observacional, multicêntrico foi realizado em sete centros de referência brasileiros para FC. Coleta de dados foi feita de Janeiro de 2013 a Dezembro de 2014. Os dados foram obtidos de três formas (amostras de nebulizadores, registros médicos e entrevistas). Foi pedido aos pacientes que levassem seus nebulizadores às consultas de rotina. Neste ponto, eles não sabiam da coleta de amostras para evitar um viés de informação causado por limpeza excepcional do equipamento. Amostras para cultura foram coletadas da máscara e do copo para avaliar a contaminação dos nebulizadores. Os registros médicos foram revisados para coleção de dados como diagnóstico, escore de Shwachman-Kulczycki, função pulmonar, idade, gênero, etnia e índice de massa corporal (IMC) do paciente. Durante uma entrevista estruturada cara-a-cara, o paciente/cuidador (dependendo de quem era responsável pela limpeza do equipamento) respondia questões relacionadas à rotina de higienização, uso do nebulizador e sobre características sociodemográficas. Para este estudo, o processo de higienização considerado tinha os seguintes passos: higienização, esterilização e secagem.

Critério de elegibilidade

Os pacientes elegíveis foram os com 6 anos ou mais; diagnosticados com FC confirmada pelo teste de cloro

no suor acima de 60 mEq/dl ou evidência de ao menos duas mutações causadas pela FC e em terapia com antibióticos inalatórios devido à colonização crônica das vias aéreas por *P. aeruginosa*. Os pacientes deveriam estar usando nebulizador da marca PARI® e compressor PRONEB® por pelo menos 3 meses. Foram excluídos pacientes que usassem o nebulizador para terapia de antibióticos inalatórios por menos de 30 dias; que compartilhassem o nebulizador com outras pessoas; que tivessem participado de um estudo semelhante nos últimos 12 meses ou estivessem participando de outro estudo.

Coleta de amostras e testes laboratoriais

A avaliação do nebulizador foi realizada entre o dia 21 e o dia 28 do período de inibição da terapia de antibióticos inalatórios. As amostras foram coletadas usando técnica asséptica descrita no manual do laboratório e enviadas em meio de cultura Amies, que é um líquido utilizado para manter a viabilidade de microrganismos durante o transporte.⁽¹⁸⁾ As amostras foram enviadas para um laboratório central e analisadas quanto à presença de patógenos de FC, como *P. aeruginosa* (cepas mucoides e não mucoides), complexo *B. cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Staphylococcus aureus* (sensível e resistente à metilicina), *Acinetobacter* sp. *Chromobacter* sp. e fungo. Os meios de cultura utilizados para isolamento de bactérias foram ágar sangue⁽¹⁹⁾ e ágar seletivo para o complexo *B. cepacia*.⁽²⁰⁾ A identificação bacteriana foi realizada em Vitek 2 ou espectrometria de massa (Vitek MS), ambos sistemas automatizados.⁽²¹⁻²³⁾ O teste de sensibilidade aos antibióticos foi realizado no Vitek 2, usando uma confirmação manual quando aplicável de acordo com as diretrizes do Instituto de Padrões Clínicos e Laboratoriais. Os meios de cultura utilizados para isolar os fungos foram ágar sabouraud e ágar mycosel. Estes meios de cultura foram usados anteriormente em FC.^(24,25) Bacilos Gram-negativos não fermentadores não identificados nos meios de cultura foram analisados e identificados através de biologia molecular.⁽²⁶⁾

Análise estatística

Considerando o risco de contaminação de 63%¹², uma amostra de 80 pacientes forneceria um intervalo de confiança de 95% (IC) com uma margem de erro de $\pm 10,5\%$ para avaliar o desfecho primário do estudo. Entretanto, devido às dificuldades de recrutamento, o estudo foi interrompido com 77 pacientes, que forneceram IC 95% com margem de erro de $\pm 10,7\%$ (ainda menor que o estudo de referência, cujo IC foi de 14,3%, considerando o mesmo risco de contaminação 63%).

A análise descritiva foi realizada por meio de medidas de tendência central, medidas de dependência e medidas de dispersão para variáveis quantitativas, e frequência para variáveis qualitativas. Para determinar a associação entre as variáveis, foi estimado o valor de p pelo teste do qui-quadrado de Pearson e a relação de probabilidade por regressão logística binária. Os dados foram analisados utilizando o software estatístico

Stata MP11 e o Projeto R 2.13.1, utilizando IC 95% e valor de $p \leq 0,05$ como significativo.

RESULTADOS

Características demográficas e de doença dos pacientes

As características demográficas e de doença dos pacientes incluídos estão na Tabela 1.

Perfil de contaminação de nebulizadores

O perfil de contaminação microbiológica dos nebulizadores caseiros foi agrupado de acordo com as partes do equipamento (máscara, copo ou qualquer parte do aparelho) e o patógeno contaminante (bactérias, fungos ou qualquer contaminação) - Tabela 2. Avaliando as partes de qualquer nebulizador, houve

uma prevalência de 71,6% (IC95% = 61,3-81,9) de contaminação por patógenos no estudo. De acordo com a parte do nebulizador, a frequência observada foi de 60,8% (IC95% = 49,7-71,9) na interface e 62,2% (IC95% = 51,2-73,2) na taça.

Contaminação bacteriana foi observada em 56,8% (IC95% = 45,5-68,1) dos casos e contaminação fúngica em 45,9% (IC95% = 34,5-57,3). Entre aqueles com contaminação bacteriana, a bactéria Gram-negativa foi o patógeno mais comumente encontrado (85,7%; IC95% = 75,1-96,3). As espécies bacterianas Gram-negativas mais frequentemente observadas foram *Pseudomonas* spp. (31,0%; IC95% = 17,0-45,0) e *Acinetobacter* spp. (21,4%; IC95% = 9,0-33,8). *Staphylococcus* spp. (21,4%; IC95% = 9,0-33,8) e *Micrococcus* spp. (14,3%; IC95% = 3,7-24,9) foram as espécies bacterianas Gram-positivas

Tabela 1. Perfil dos pacientes com fibrose cística.

| Características | N (%) |
|--|-------------------|
| Idade (anos) | 15,8 ± 6,5 |
| Gênero | |
| Masculino | 44 (57,9) |
| Feminino | 32 (42,1) |
| Etnia | |
| Branco | 51 (66,2) |
| Afrodescendente | 11 (14,3) |
| Pardo | 13 (17,1) |
| Não informado | 2 (2,6) |
| Nível educacional do responsável pela limpeza do nebulizador | |
| Nunca foi à escola | -- |
| Ensino Fundamental incompleto | 19 (25,0) |
| Ensino Fundamental completo | 6 (7,9) |
| Ensino Médio incompleto | 7 (9,2) |
| Ensino Médio completo | 25 (32,9) |
| Ensino Superior incompleto | 7 (9,2) |
| Ensino Superior completo | 12 (15,8) |
| Renda Familiar Mensal (BRL\$) | 2.972,3 ± 2.975,4 |
| Número de pessoas que coabitam | 3,9 ± 1,4 |
| irmãos que moram na mesma residência | 0,9 ± 1,0 |
| Cômodos na casa | 3,7 ± 1,6 |
| Distância entre a casa e o centro de tratamento (km) | 56,3 ± 92,2 |
| IMC (kg/m ²) | 18,7 ± 3,65 |
| Altura (cm) | 155,0 ± 17,2 |
| Peso (kg) | 49,7 ± 16,1 |
| Tempo desde diagnóstico de FC (anos) | 10,2 ± 5,68 |
| Escore Shwachman-Kulczycki | |
| Excelente | 4 (5,2) |
| Bom | 10 (13,0) |
| Médio | 11 (14,3) |
| Moderado | 6 (7,8) |
| Grave | 1 (1,3) |
| Teste de função pulmonar | |
| VEF ₁ (%) | 61,3 ± 22,9 |
| CVF (%) | 75,5 ± 24,1 |
| VEF ₁ /CVF (%) | 76,8 ± 19,4 |

Os valores são apresentados como média ± SD ou número (%). IMC: Índice de Massa Corporal; VEF₁: Volume expiratório forçado em 1 segundo; CVF: Capacidade vital forçada; VEF₁/CVF: relação entre volume expiratório forçado no primeiro segundo e capacidade vital forçada.

Tabela 2. Perfil de contaminação de nebulizadores domiciliares de pacientes com fibrose cística: tipo de fungo e bactéria segundo local de contaminação.

| Características | Máscara | | Copo | | Qualquer parte do equipamento | |
|---|-----------|-------------|-----------|-------------|-------------------------------|-------------|
| | N (%) | 95%CI | N (%) | 95%CI | N (%) | 95%CI |
| Qualquer contaminação | 45 (60,8) | 49,7 - 71,9 | 46 (62,2) | 51,2 - 73,2 | 53 (71,6) | 61,3 - 81,9 |
| Contaminação bacteriana | 35 (47,3) | 35,9 - 58,7 | 37 (50,0) | 38,6 - 61,4 | 42 (56,8) | 45,5 - 68,1 |
| Bactérias Gram-negativas ^a | 25 (71,4) | 56,4 - 86,4 | 23 (62,2) | 46,6 - 77,8 | 36 (85,7) | 75,1 - 96,3 |
| <i>Pseudomonas</i> spp. ^a | 5 (14,3) | 2,7 - 25,9 | 9 (24,3) | 10,5 - 38,1 | 13 (31,0) | 17,0 - 45,0 |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> não-mucoide ^a | -- | -- | 2 (5,4) | 0,0 - 12,7 | 2 (4,8) | 0,0 - 11,3 |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> mucoide ^a | -- | -- | -- | -- | -- | -- |
| Outros <i>Pseudomonas</i> ^a | 5 (14,3) | 2,7 - 25,9 | 7 (18,9) | 6,3 - 31,5 | 10 (23,8) | 10,9 - 36,7 |
| <i>Acinetobacter</i> spp. ^a | 8 (22,9) | 9,0 - 36,8 | 7 (18,9) | 6,3 - 31,5 | 9 (21,4) | 9,0 - 33,8 |
| <i>Stenotrophomonas</i> spp. ^a | 5 (14,3) | 2,7 - 25,9 | 4 (10,8) | 0,8 - 20,8 | 5 (11,9) | 2,1 - 21,7 |
| <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> ^a | 5 (14,3) | 2,7 - 25,9 | 4 (10,8) | 0,8 - 20,8 | 5 (11,9) | 2,1 - 21,7 |
| <i>Enterobacter</i> spp. ^a | 3 (8,6) | 0,0 - 17,9 | 4 (10,8) | 0,8 - 20,8 | 4 (11,9) | 2,1 - 21,7 |
| <i>Klebsiella</i> spp. ^a | 1 (2,9) | 0,0 - 8,5 | 4 (10,8) | 0,8 - 20,8 | 4 (9,5) | 0,6 - 18,4 |
| <i>Sphingobacterium</i> spp. ^a | 1 (2,9) | 0,0 - 8,5 | 1 (2,7) | 0,0 - 7,9 | 2 (4,8) | 0,0 - 11,3 |
| <i>Delftia</i> spp. ^a | 1 (2,9) | 0,0 - 8,5 | 2 (5,4) | 0,0 - 12,7 | 2 (4,8) | 0,0 - 11,3 |
| <i>Burkholderia</i> spp. ^a | -- | -- | 1 (2,7) | 0,0 - 7,9 | 1 (2,4) | 0,0 - 7,0 |
| Complexo <i>Burkholderia cepacia</i> ^a | -- | -- | 1 (2,7) | 0,0 - 7,9 | 1 (2,4) | 0,0 - 7,0 |
| Outros ^a | 12 (34,3) | 18,6 - 50,0 | 9 (24,3) | 10,5 - 38,1 | 15 (35,7) | 21,2 - 50,2 |
| <i>Chryseobacterium indologenes</i> ^a | 5 (14,3) | 2,7 - 25,9 | 4 (10,8) | 0,8 - 20,8 | 5 (11,9) | 2,1 - 21,7 |
| <i>Sphingomonas paucimobilis</i> ^a | 2 (5,7) | 0,0 - 13,4 | 1 (2,7) | 0,0 - 7,9 | 3 (7,1) | 0,0 - 14,9 |
| <i>Pantoea agglomerans</i> ^a | 1 (2,9) | 0,0 - 8,5 | 1 (2,7) | 0,0 - 7,9 | 2 (4,8) | 0,0 - 11,3 |
| <i>Aeromonas hydrophila</i> ^a | 1 (2,9) | 0,0 - 8,5 | -- | -- | 1 (2,4) | 0,0 - 7,0 |
| <i>Comamonas testosteroni</i> ^a | -- | -- | 1 (2,7) | 0,0 - 7,9 | 1 (2,4) | 0,0 - 7,0 |
| <i>Moraxella osloensis</i> ^a | 1 (2,9) | 0,0 - 8,5 | -- | -- | 1 (2,4) | 0,0 - 7,0 |
| <i>Rhizobium radiobacter</i> ^a | 1 (2,9) | 0,0 - 8,5 | 1 (2,7) | 0,0 - 7,9 | 1 (2,4) | 0,0 - 7,0 |
| <i>Serratia marcescens</i> ^a | 1 (2,9) | 0,0 - 8,5 | 1 (2,7) | 0,0 - 7,9 | 1 (2,4) | 0,0 - 7,0 |
| Bactérias Gram-positivas ^a | 10 (28,6) | 13,6 - 43,6 | 10 (27,0) | 12,7 - 41,3 | 17 (40,5) | 25,7 - 55,3 |
| <i>Staphylococcus</i> spp. ^a | 6 (17,1) | 4,6 - 29,6 | 7 (18,9) | 6,3 - 31,5 | 9 (21,4) | 9,0 - 33,8 |
| <i>Staphylococcus aureus</i> ^a | 2 (5,7) | 0,0 - 13,4 | 2 (5,4) | 0,0 - 12,7 | 2 (4,8) | 0,0 - 11,3 |
| <i>Staphylococcus aureus</i> resistente à coagulase oxacilina negativa ^a | 1 (2,9) | 0,0 - 8,5 | 1 (2,7) | 0,0 - 7,9 | 1 (2,4) | 0,0 - 7,0 |
| Outros <i>Staphylococcus</i> ^a | 3 (8,6) | 0,0 - 17,9 | 4 (10,8) | 0,8 - 20,8 | 6 (14,3) | 3,7 - 24,9 |
| <i>Micrococcus</i> spp. ^a | 4 (11,4) | 0,9 - 21,9 | 4 (10,8) | 0,8 - 20,8 | 6 (14,3) | 3,7 - 24,9 |
| <i>Bacillus</i> spp. ^a | 3 (8,6) | 0,0 - 17,9 | 4 (10,8) | 0,8 - 20,8 | 5 (11,9) | 2,1 - 21,7 |
| <i>Streptococcus</i> spp. ^a | -- | -- | 1 (2,7) | 0,0 - 7,9 | 1 (2,4) | 0,0 - 7,0 |
| Contaminação fúngica | 20 (27,0) | 16,9 - 37,1 | 28 (37,8) | 26,8 - 48,8 | 34 (45,9) | 34,5 - 57,3 |
| <i>Candida</i> spp. ^b | 11 (55,0) | 33,2 - 76,8 | 14 (50,0) | 31,5 - 68,5 | 18 (52,9) | 36,1 - 69,7 |
| <i>Candida</i> spp. não- <i>albicans</i> ^b | 9 (45,0) | 23,2 - 66,8 | 14 (50,0) | 31,5 - 68,5 | 16 (47,1) | 30,3 - 63,9 |
| <i>Candida albicans</i> ^b | 1 (5,0) | 0,0 - 14,6 | -- | -- | 1 (2,9) | 0,0 - 8,5 |
| <i>Candida</i> spp. ^b | 1 (5,0) | 0,0 - 14,6 | -- | -- | 1 (2,9) | 0,0 - 8,5 |
| Fungo contaminante ambiental ^b | 4 (20,0) | 2,5 - 37,5 | 8 (28,6) | 11,9 - 45,3 | 9 (26,5) | 11,7 - 41,3 |
| Outros ^b | 7 (35,0) | 14,1 - 55,9 | 7 (25,0) | 9,0 - 41,0 | 10 (29,4) | 14,1 - 44,7 |
| <i>Cladosporium</i> sp. ^b | 3 (15,0) | 0,0 - 30,6 | 3 (10,7) | 0,0 - 22,1 | 4 (11,8) | 1,0 - 22,6 |
| <i>Rhodotorula</i> spp. ^b | 3 (15,0) | 0,0 - 30,6 | 3 (10,7) | 0,0 - 22,1 | 4 (11,8) | 1,0 - 22,6 |
| <i>Aspergillus niger</i> ^b | -- | -- | 1 (3,6) | 0,0 - 10,5 | 1 (2,9) | 0,0 - 8,5 |
| <i>Penicillium</i> sp. ^b | 1 (5,0) | 0,0 - 14,6 | -- | -- | 1 (2,9) | 0,0 - 8,5 |

^aProporção calculada entre o número de máscaras (N = 35), copos (N = 37) e qualquer parte do nebulizador (N = 42) com contaminação bacteriana. ^bProporção calculada entre o número de máscaras (N = 20), copos (N = 28) e qualquer parte do nebulizador (N = 34) com contaminação bacteriana.

mais frequentes. *Candida* spp. foi o fungo mais frequentemente observado (52,9%; IC95%=36,1-69,7), seguido pelo fungo contaminante ambiental (26,5%;

IC95% = 11,7-41,3). Outros patógenos de interesse e com importante papel na prática clínica também foram isolados: *P. aeruginosa* não mucoide (4,8%; IC95% =

0,0-11,3), complexo *B. cepacia* (2,4%; IC95%=0,0-7,0), *S. maltophilia* (11,9%; IC95% = 2,1-21,7) e *S. aureus* (4,8%; IC95% = 0,0-11,3) - Tabela 2.

Características da higienização dos nebulizadores

Considerando as características do uso de nebulizadores, frequência de higienização e método empregado, 76 pacientes responderam às questões da entrevista. Os pacientes relataram o uso dos seguintes medicamentos no nebulizador: dornase alfa (N = 72; 94,7%), solução inalatória de tobramicina (N = 64; 84,2%), solução salina hipertônica (N = 17; 22,4%), colistina (N = 15; 19,7%), broncodilatador (N = 5; 6,6%) e solução salina isotônica (N = 1; 1,3%). Todos os pacientes relataram usar apenas uma droga durante cada nebulização.

Em relação à reposição de peças dos nebulizadores, a maioria dos pacientes não realizou no equipamento analisado (N = 48; 63,2%) e os motivos relatados foram: intervalo recomendado para troca não foi alcançado (N = 29; 60,4%); falta de conhecimento sobre a necessidade (N = 12; 25,0%); esquecimento (N = 2; 4,2%); e outras razões (N = 7; 14,6%). Para aqueles que relataram substituir pelo menos uma parte, o copo foi substituído em 85,7% (N = 24), mangueira em 64,3% (N = 18), máscara e filtro em 60,7% (N = 17) dos casos, outras partes em 7,1% (N = 2) e todas as partes em 21,4% (N = 6). Para os pacientes que substituíram todas as partes, metade o fez após mais de seis meses de uso.

Higienização regular foi relatada em 97,4% dos casos. Entre os que relataram higienização regular, o copo foi a parte mais citada (N = 74; 100,0%), seguido pela máscara 79,7% (N = 59), mangueira 50,0% (N = 37) e filtro 12,2% (N = 9). A maioria dos pacientes (71,1%) relatou realizar o processo de higienização após cada uso do nebulizador - Tabela 3.

Considerando cada etapa de higienização, 64 (86,5%) pacientes realizaram o processo de limpeza, 62 (83,8%) pacientes realizaram o processo de esterilização e 73 (96,0%) realizaram o processo de secagem. O processo de limpeza mais frequente observado foi ensaboamento e enxágue com água da torneira (N = 49; 76,6%). Uma ampla variedade de métodos de esterilização foi relatada e os mais frequentes foram imersão em água fervente (24,2%) e imersão em solução de hipoclorito (21,0%). Todo o processo de higienização, utilizando pelo menos um método de limpeza, esterilização e secagem, foi relatado pela maioria da amostra do estudo (70,3%) - Tabela 3.

Ainda como objetivo secundário do estudo, avaliou-se a associação entre escolaridade e dados demográficos dos pacientes e/ou cuidadores e a frequência de limpeza dos nebulizadores e não foram observadas diferenças significativas (dados não apresentados).

Relação entre limpeza de nebulizadores e contaminação por patógenos

A análise bivariada da associação entre a limpeza dos nebulizadores e uma cultura positiva para bactérias e/ou

fungos nas peças analisadas está descrita na Tabela 4. Observou-se diferença estatisticamente significativa na frequência de contaminação para o método de limpeza (somente água da torneira = 92,9% de contaminação vs. ensaboamento e enxágue sob água da torneira = 66,0% de contaminação; $p = 0,049$), realizando ou não esterilização (Sim = 66,7% de contaminação vs. não = 100,0% de contaminação; $p = 0,015$) e método de secagem (com um pano, toalhas de papel, ventilador/secador ou compressor/ar comprimido = 60,5% de contaminação vs. somente ao ar livre = 84,4% de contaminação; $p = 0,028$). Uma análise multivariada por regressão logística binária para os fatores associados à positividade da cultura foi realizada utilizando a estratégia passo a passo inverso. Para esta análise, qualquer contaminação no nebulizador e as variáveis relatadas na Tabela 4 foram incluídas. O uso apenas da água da torneira como método de limpeza aumentou 9 vezes a chance de contaminação (OR = 9,10; IC95% = 1,01-81,77; $p = 0,049$) quando comparado ao ensaboamento e enxágue sob água corrente. A secagem ao ar livre aumentou 4,87 vezes a chance de contaminação (OR = 4,87; IC95% = 1,10-21,61; $p = 0,038$) quando comparado com o uso de algum material, como pano, toalha de papel, ventilador/secador ou compressor/ar comprimido.

Como o processo de secagem do nebulizador realizado ao ar livre é uma prática recomendada, foi avaliada a frequência de uma limpeza inadequada (nenhuma ou apenas água da torneira) ou esterilização (nenhuma, hipoclorito de sódio ou solução de vinagre). Um método de limpeza inadequado foi observado em 26% da amostra (N = 7), uma esterilização inadequada em 40,7% (N = 11), métodos inadequados de limpeza e esterilização em 7,4% (N = 2) e métodos inadequados de limpeza ou desinfecção em 59,2% (N = 16).

DISCUSSÃO

Neste estudo brasileiro multicêntrico, uma alta prevalência de contaminação por nebulizador foi observada entre pacientes com FC cronicamente colonizados por *P. aeruginosa* sob terapia com antibióticos inalatórios. O papel dos nebulizadores domiciliares como fonte de contaminação para pacientes com FC tem sido estudado desde 1987,⁽⁸⁻¹⁴⁾ mas a quantidade de dados bons e representativos dentro dos pacientes brasileiros com FC é escassa. Além disso, uma alta taxa de não-conformidades foi observada no uso de nebulizadores por pacientes e cuidadores. Esta é uma questão importante, pois a limpeza inadequada do nebulizador tem sido associada à sua contaminação.⁽¹²⁾

Considerando a prevalência de contaminação em qualquer parte do dispositivo, estudos brasileiros anteriores encontraram estimativas de 25,0% a 57,5%, inferiores às encontradas no presente estudo 10,13. Essa diferença pode ser possivelmente atribuída a características clínicas distintas entre as populações, como a gravidade do comprometimento da função pulmonar e o comportamento dos pacientes. No

Tabela 3. Perfil de higienização dos nebulizadores domiciliares de pacientes com fibrose cística.

| Características | N (%) |
|---|------------|
| Nebulizador é regularmente higienizado | |
| Sim | 74 (97,4) |
| Não | 2 (2,6) |
| Partes do nebulizador geralmente higienizadas | |
| Máscara | 59 (79,7) |
| Copo | 74 (100,0) |
| Magueira | 37 (50,0) |
| Filtro | 9 (12,2) |
| Outro | 1 (1,4) |
| Higienização após cada uso | |
| Sim | 54 (71,1) |
| Não | 20 (26,3) |
| Não informado | 2 (2,6) |
| Duração de cada limpeza/esterelização | |
| Menos de 15 minutos | 44 (57,9) |
| Mais de 15 minutos | 30 (39,5) |
| Não informado | 2 (2,6) |
| Limpeza | 64 (86,5) |
| Apenas água da torneira | 15 (23,4) |
| Ensaboamento e enxágue com água da torneira | 49 (76,6) |
| Esterelização | 62 (83,8) |
| Imersão em água fervente | 15 (24,2) |
| Imersão em solução de hipoclorito de sódio | 13(21,0) |
| Imersão em água fervente e imersão em solução de hipoclorito de sódio | 11 (17,7) |
| Imersão em solução de vinagre | 5 (8,1) |
| Imersão em água fervente e imersão em álcool | 4 (6,5) |
| Imersão em água fervente, imersão em álcool e imersão em solução de vinagre | 1 (1,6) |
| Imersão em água fervente e imersão em solução de vinagre | 3 (4,8) |
| Imersão em álcool | 2 (3,2) |
| Imersão em solução de hipoclorito de sódio e microondas | 2 (3,2) |
| Imersão em água fervente, imersão em solução de hipoclorito de sódio e imersão em álcool | 2 (3,2) |
| Imersão em água fervente, imersão em solução de hipoclorito de sódio e imersão em solução de vinagre | 2 (3,2) |
| Imersão em água fervente, imersão em solução de hipoclorito de sódio, imersão em solução de vinagre e imersão em álcool | 1 (1,6) |
| Imersão em solução de hipoclorito de sódio e imersão em álcool | 1 (1,6) |
| Secagem | 73 (98,6) |
| Apenas ao tempo | 32 (43,8) |
| Com uma toalha | 20 (27,4) |
| Com papel-toalha | 19 (26,0) |
| Com ventilador/secador | 1 (1,4) |
| Com um compressor/ar comprimido | 1 (1,4) |
| Método de higienização | |
| Limpeza, esterelização e secagem | 52 (70,3) |
| Limpeza e secagem | 11 (14,9) |
| Esterelização e secagem | 10 (13,5) |
| Apenas limpeza | 1 (1,4) |

presente estudo, o cuidado adequado com nebulizadores foi analisado sistematicamente e uma baixa taxa de manejo adequado foi observada.

Bactérias foram os principais contaminantes patogênicos identificados nos dispositivos estudados (56,8% dos pacientes), principalmente os Gram-negativos. No entanto, a contaminação por fungos

também foi um achado relevante, uma vez que 40,5% dos pacientes estavam contaminados por grande variedade de espécies de fungos. A literatura atual, que abrange vários países, também mostrou uma ampla variedade de espécimes bacterianos com resultados heterogêneos, variando a maior prevalência entre bactérias Gram-positivas e Gram-negativas.

Tabela 4. Associação entre higienização dos nebulizadores e positividade da cultura.

| Características | Contaminação por fungos ou bactérias, pelo menos em uma parte do nebulizador | | p-value |
|---|--|--------------|---------|
| | Sim N (%) | Não N (%) | |
| Partes do nebulizador geralmente higienizadas ^a | | | |
| Máscara | 40 (70,2) | 17 (29,8) | 0,380 |
| Copo | 51 (71,8) | 20 (28,2) | 0,378 |
| Mangueira | 24 (66,7) | 12 (33,3) | 0,262 |
| Filtro | 5 (55,6) | 4 (44,4) | 0,221 |
| Outro | 1 (100,0) | 0 (--) | 0,536 |
| Duração de cada higienização | | | |
| Menos de 15 minutos | 31 (72,1) | 12 (27,9) | 0,951 |
| Mais de 15 minutos | 20 (71,4) | 8 (28,6) | |
| Higienização após cada uso | | | |
| Sim | 23 (45,1) | 28 (54,9) | 0,710 |
| Não | 8 (40,0) | 12 (60,0) | |
| Limpeza | | | |
| Sim | 44 (72,1) | 17 (27,9) | 0,839 |
| Não | 9 (75,0) | 3 (25,0) | |
| Método de limpeza | | | |
| Apenas água da torneira | 13 (92,9) | 1 (7,1) | 0,049 |
| Ensaboamento e enxágue em água da torneira | 31 (66,0) | 16 (34,0) | |
| Esterelização | | | |
| Sim | 40 (66,7) | 20 (33,3) | 0,015 |
| Não | 13 (100,0) | 0 (--) | |
| Método de esterelização | | | |
| Imersão em água fervente e/ou álcool e/ou microondas apenas ou em associação com hipoclorito de sódio e/ou solução de vinagre | 30 (69,8) | 13 (30,2) | 0,595 |
| Imersão em água sanitária e/ou solução de vinagre, sem outros métodos | 10 (62,5) | 6 (37,5) | |
| Secagem | | | |
| Sim | 50 (71,4) | 20 (28,6) | 0,277 |
| Não | 3 (100,0) | 0 (--) | |
| Método de secagem | | | |
| Com um pano, papel toalha, ventilador/secador ou compressor/ar comprimido | 23 (60,5) | 15 (39,5) | 0,028 |
| Ao ar livre | 27 (84,4) | 5 (15,6) | |
| Método de higienização | | | |
| Não há higienização | 2 (100,0) | 0 (--) | 0,197 |
| Limpeza, esterelização e secagem | 33 (66,0) | 17 (34,0) | |
| Apenas limpeza | 1 (100,0) | 0 (--) | |
| Limpeza e secagem | 10 (100,0) | 0 (--) | |
| Esterelização e secagem | 7 (70,0) | 3 (30,0) | |

^aComo as respostas não eram mutuamente exclusivas, cada opção foi analisada como uma variável dicotômica gerando diferentes valores de p.

Acinetobacter spp. e *Pseudomonas* spp. foram as bactérias Gram-negativas mais frequentemente relatadas e *Staphylococcus* spp., foi a bactéria Gram-positiva mais freqüente.⁽⁸⁻¹⁴⁾ Estudos brasileiros anteriores encontraram *Staphylococcus* spp. como o patógeno mais frequente contaminando nebulizadores.^(10,13) No presente estudo, a avaliação da contaminação por nebulização foi realizada em uma população significativamente maior, embora ainda pediátrica, mais velha do que em estudos

anteriores. Além disso, descreve-se bem a relação entre o aumento da colonização das vias aéreas por bactérias Gram-negativas em pacientes com FC com aumento da idade, associada a uma diminuição por Gram-positivos¹. Esse comportamento pode interferir na contaminação do nebulizador e pode explicar os diferentes resultados nesse campo.

A infecção pulmonar é a principal causa de morte em pacientes com FC, sendo a maioria dos casos associada à infecção crônica por *P. aeruginosa*.

Diversas fontes diferentes podem estar envolvidas na colonização das vias aéreas por *P. aeruginosa*, incluindo nebulizadores.^(12,14) Apesar das altas estimativas de *Pseudomonas* spp detectadas no presente estudo, a maioria dos casos foi relacionada a diferentes espécies de *P. aeruginosa*. A prevalência de *P. aeruginosa* na literatura varia de 0% a 38%⁸⁻¹⁴. Uma baixa frequência de contaminação por este patógeno em nossos dados provavelmente pode estar associada ao perfil específico de nossa amostra. A definição dos critérios de inclusão permitiu apenas pacientes com colonização crônica por *P. aeruginosa* no uso regular de antibióticos inalatórios anti-*Pseudomonas* que pudessem interferir no crescimento bacteriano mesmo no mês de descanso do tratamento.

A contaminação por fungos é menos explorada na literatura disponível e os espécimes encontrados não foram claramente avaliados em outros estudos.⁽⁸⁻¹⁴⁾ Em nossa amostra, *Candida* spp. foi o fungo mais encontrado. Outros estudos relataram contaminação por levedura, especificamente por *Candida albicans* (14,0%), o que também foi observado em nossa amostra (2,9%).^(10,12,13) Peckham et al. também realizaram um estudo para analisar especificamente a flora fúngica dos nebulizadores de pacientes adultos com FC e encontraram uma maior frequência de positividade (57,7%) do que o relatado em nosso estudo (45,9%).⁽²⁴⁾

Encontramos uma frequência consideravelmente maior de pacientes que relataram uma higienização regular do nebulizador em comparação com outras pesquisas.^(5,9,10,13) Diretrizes nacionais e internacionais enfatizam a necessidade de cuidados adequados com nebulizadores.^(16,17) As etapas de limpeza devem ser executadas com sabão detergente e água, a esterilização com água fervente, no micro-ondas, lava-louças, álcool ou peróxido de hidrogênio e secagem do equipamento ao tempo.⁽²⁷⁾ Uma alta porcentagem de pacientes relatou realizar todas as etapas propostas. No entanto, métodos não recomendados como limpeza com água da torneira, esterilização através do uso de hipoclorito de sódio ou solução de vinagre e uso de materiais para secagem foram frequentemente relatados. Essa discrepância entre a alta frequência de contaminação dos nebulizadores, apesar de uma alta taxa autorreferida de cuidados adequados dos dispositivos, aponta para a necessidade de melhor educação dos pacientes e dos cuidadores. É importante enfatizar que auto cobrança do cuidado com o nebulizador não necessariamente se transmite para o dia-a-dia. No entanto, neste estudo, observou-se um alto índice de ações de higienização não recomendadas, reforçando ainda mais a necessidade de melhorar o conhecimento nesta população. Por se tratar de um estudo multicêntrico, abrangendo diferentes regiões do país, consideramos esses dados como altamente relevantes, pois caracteriza um problema encontrado em todos os centros estudados e reflete um problema generalizado.

Observou-se uma maior frequência de contaminação entre os pacientes que limpam o nebulizador somente

com água da torneira, não esterilizam e secam ao ar livre. Estudos anteriores descobriram que apenas a limpeza após cada uso teve diferenças significativas.^(8,9) Hohenwarter et al. compararam diferentes métodos de esterilização a vapor e secagem e encontraram recontaminação apenas entre os equipamentos em que uma secagem ativa (como papel ou toalhas de algodão) foi realizada.⁶ Um modelo multivariado incluindo estas características foi construído e demonstrou que a limpeza apenas sob água corrente e a secagem ao ar livre foram os fatores que aumentaram a chance de contaminação.

A secagem ao ar livre é um método recomendado como categoria II de nível de evidência (apoiado por estudos clínicos e epidemiológicos sugestivos). Contudo, no presente estudo, foi associado com um aumento de 4,87 vezes a chance de contaminação. Para verificar se esta associação estava relacionada aos padrões de limpeza e desinfecção, foram avaliadas essas frequências entre nebulizadores contaminados que foram secos ao ar livre e a maioria dos pacientes relatou pelo menos um método inadequado de limpeza ou desinfecção (59,2%). Este estudo não foi projetado para testar uma hipótese e as recomendações disponíveis não são baseadas no nível de evidência mais alto, o que destaca a necessidade de se realizar mais estudos sobre cada componente específico do processo de higienização. Outro estudo brasileiro avaliou o efeito de uma instrução padronizada sobre limpeza e desinfecção de nebulizadores com base nas recomendações internacionais sobre a frequência de contaminação^(13,28) e após uma única intervenção educativa, foi observado um impacto significativo, reduzindo a frequência de contaminação em 43%¹³. A limpeza adequada dos nebulizadores pode ter impacto clínico, pois a falta de limpeza pode reduzir o desempenho do nebulizador e o equipamento pode se tornar uma fonte potencial de contaminação.⁽²⁹⁾

Existem algumas limitações em nosso estudo. Embora este fosse um estudo multicêntrico com centros de FC de diferentes regiões do Brasil, não foi possível abranger todos os estados do país. Outra limitação refere-se à solicitação de que os pacientes levassem seus nebulizadores para avaliação pelo pessoal da FC. Os pacientes não estavam cientes do objetivo do estudo antes de chegarem à clínica de FC, mas não podemos excluir a limpeza incomum antes da visita e o viés de informação devido ao medo de relatar atos conhecidos de má conduta à equipe do estudo. Além disso, nenhum agente viral foi testado neste estudo, embora a relevância da transmissão desse tipo de patógeno pelo nebulizador ainda não esteja clara. Finalmente, os dados da cultura de escarro dos pacientes não foram avaliados. Portanto, a relação entre contaminação das vias aéreas e nebulização no presente estudo não pôde ser determinada.

Em conclusão, alta prevalência de contaminação em nebulizadores de FC foi observada apesar dos relatos de elevada frequência de higienização do nebulizador. A maioria dos pacientes relatou técnicas erradas de limpeza, enfatizando que a equipe de FC deve estar

atenta a esse problema e deve intensificar os programas educacionais. A infecção das vias aéreas é uma das questões mais importantes na gestão da FC e várias estratégias devem ser estimuladas para evitá-la. O presente estudo destaca que os nebulizadores ainda são uma fonte potencial de infecção para pacientes com FC.

Portanto, um melhor conhecimento sobre essa área deve ser incentivado entre pacientes e cuidadores e/ou novas estratégias para o fornecimento de antibióticos inalatórios, como formulações de pó seco, devem ser implementadas.

AGRADECIMENTOS

Este estudo foi financiado pela Novartis Biociências S.A., Brasil, a assistência no desenvolvimento do estudo foi fornecida pela ANOVA e a preparação do manuscrito pela EUROTIALS Brasil. Os autores agradecem à equipe dos centros clínicos participantes (Adriana Della-Zuana, Licia Cristine Marinho França, Núbia Cardoso Peixoto, Patrícia Yuki Watanabe de Medeiros, Carla Cristina Souza Gomez e Maria Angela Ribeiro) e também da Novartis Biociências SA, Brasil (Glauimar Basaglia, Paula Simões Bruna Abreu Crippa, Nadine Cordeiro Pinho). Somos gratos aos pacientes e seus familiares pela participação no estudo.

REFERÊNCIAS

- Spoonhower KA, Davis PB. Epidemiology of cystic fibrosis. *Clin Chest Med.* 2016;37(1):1-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccm.2015.10.002>. PMID:26857763.
- Davies JC, Ebdon A-M, Orchard C. Recent advances in the management of cystic fibrosis. *Arch Dis Child.* 2014;99(11):1033-6. <http://dx.doi.org/10.1136/archdischild-2013-304400>. PMID:24996790.
- Raskin S, Pereira-Ferrari L, Reis FC, Abreu F, Marostica P, Rozov T, et al. Incidence of cystic fibrosis in five different states of Brazil as determined by screening of p.F508del, mutation at the CFTR gene in newborns and patients. *J Cyst Fibros.* 2008;7(1):15-22. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcf.2007.03.006>. PMID:17544945.
- Pressler T, Bohmova C, Conway S, Dumcius S, Hjelte L, Høiby N, et al. Chronic Pseudomonas aeruginosa infection definition: EuroCareCF Working Group report. *J Cyst Fibros.* 2011;10(Suppl 2):75-8. [http://dx.doi.org/10.1016/S1569-1993\(11\)60011-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1569-1993(11)60011-8). PMID:21658646.
- Jarvis S, Ind PV, Thomas C, Goonesekera S, Haffenden R, Abdolrasouli A, et al. Microbial contamination of domiciliary nebulisers and clinical implications in chronic obstructive pulmonary disease. *BMJ Open Respir Res.* 2014;1(1):e000018. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjresp-2013-000018>. PMID:25478172.
- Hohenwarter K, Prammer W, Aichinger W, Reyehler G. An evaluation of different steam disinfection protocols for cystic fibrosis nebulizers. *J Cyst Fibros.* 2016;15(1):78-84. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcf.2015.07.005>. PMID:26233897.
- Cystic Fibrosis Foundation. Patient registry 2011 – Annual data report. Bethesda: CFF; 2011
- Pitchford KC, Corey M, Highsmith AK, Perlman R, Bannatyne R, Gold R, et al. Pseudomonas species contamination of cystic fibrosis patients' home inhalation equipment. *J Pediatr.* 1987;111(2):212-6. [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476\(87\)80069-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476(87)80069-0). PMID:3612391.
- Blau H, Mussaffi H, Mei Zahav M, Prais D, Livne M, Czitron BM, et al. Microbial contamination of nebulizers in the home treatment of cystic fibrosis. *Child Care Health Dev.* 2007;33(4):491-5. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2214.2006.00669.x>. PMID:17584406.
- Brzezinski LX, Riedi CA, Kussek P, Souza HH, Rosário N. Nebulizers in cystic fibrosis: a source of bacterial contamination in cystic fibrosis patients? *J Bras Pneumol.* 2011;37(3):341-7. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132011000300010>. PMID:21755189.
- Rosenfeld M, Emerson J, Astley S, Joy P, Williams-Warren J, Standaert TA, et al. Home nebulizer use among patients with cystic fibrosis. *J Pediatr.* 1998;132(1):125-31. [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476\(98\)70497-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476(98)70497-4). PMID:9470013.
- Vassal S, Taamma R, Marty N, Sardet A, D'Athis P, Brémont F, et al. Microbiologic contamination study of nebulizers after aerosol therapy in patients with cystic fibrosis. *Am J Infect Control.* 2000;28(5):347-51. <http://dx.doi.org/10.1067/mic.2000.110214>. PMID:11029133.
- Della Zuana A, Garcia DO, Juliani RC, Silva LV Fo. Effect of an educational program for cystic fibrosis patients and caregivers has on the contamination of home nebulizers. *J Bras Pneumol.* 2014;40(2):119-27. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132014000200004>. PMID:24831395.
- Hutchinson GR, Parker S, Pryor JA, Duncan-skingle F, Hoffman PN, Hodson ME, et al. Home-use nebulizers: a potential primary source of burkholderia cepacia and other colistin-resistant, gram-negative bacteria in patients with cystic fibrosis. *J Clin Microbiol.* 1996;34(3):584-7. PMID:8904419.
- Burdge DR, Nakielna EM, Noble MA. Case-control and vector studies of nosocomial acquisition of Pseudomonas cepacia in adult patients with cystic fibrosis. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1993;14(3):127-30. <http://dx.doi.org/10.2307/30148475>. PMID:7683031.
- Athanazio RA, Silva-Filho LVRF, Vergara AA, Ribeiro AF, Riedi CA, Procianny EFA, et al. Brazilian guidelines for diagnosis and treatment of cystic fibrosis. *J Bras Pneumol.* 2017;43(3):219-45. <http://dx.doi.org/10.1590/s1806-37562017000000065>. PMID:28746534.
- Smyth AR, Bell SC, Bojcin S, Bryon M, Duff A, Flume P, et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. *J Cyst Fibros.* 2014;13(Suppl 1):23-42. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcf.2014.03.010>. PMID:24856775.
- Amies CR. A modified formula for the preparation of Stuart's Transport Medium. *Can J Public Health.* 1967;58(7):296-300. PMID:4859908.
- Van Pelt C, Verduin CM, Goessens WHF, Vos MC, Tümmler B, Segonds C, et al. Identification of Burkholderia spp. in the clinical microbiology laboratory: comparison of conventional and molecular methods. *J Clin Microbiol.* 1999;37(7):2158-64. PMID:10364579.
- Doern GV, Brogden-Torres B. Optimum use of selective plated media in primary processing of respiratory tract specimens from patients with cystic fibrosis. *J Clin Microbiol.* 1992;30(10):2740-2. PMID:1400978.
- Otto-Karg I, Jandl S, Müller T, Stirzel B, Frosch M, Hebestreit H, et al. Validation of Vitek 2 nonfermenting gram-negative cards and Vitek 2 version 4.02 software for identification and antimicrobial susceptibility testing of nonfermenting gram-negative rods from patients with cystic fibrosis. *J Clin Microbiol.* 2009;47(10):3283-8. <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.00505-09>. PMID:19710272.
- Marko DC, Saffert RT, Cunningham SA, Hyman J, Walsh J, Arbefeville S, et al. Evaluation of the Bruker Biotyper and Vitek MS matrix-assisted laser desorption/ionization-time of flight mass spectrometry systems for identification of nonfermenting gram-negative bacilli isolated from cultures from cystic fibrosis patients. *J Clin Microbiol.* 2012;50(6):2034-9. <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.00330-12>. PMID:22495666.
- Alby K, Gilligan PH, Miller MB. Comparison of matrix-assisted laser desorption/ionization-time of flight (maldi-tof) mass spectrometry platforms for the identification of gram-negative rods from patients with cystic fibrosis. *J Clin Microbiol.* 2013;51(11):3852-4. <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.01618-13>. PMID:23966494.
- Peckham D, Williams K, Wynne S, Denton M, Pollard K, Barton R. Fungal contamination of nebulizer devices used by people with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2016;15(1):74-7. PMID:26104996.
- Blyth CC, Harun A, Middleton PG, Sleiman S, Lee O, Sorrell TC, et al. Detection of occult scedosporium species in respiratory tract specimens from patients with cystic fibrosis by use of selective media. *J Clin Microbiol.* 2010;48(11):314-6. <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.01470-09>. PMID:19906904.
- Prevaes SMPJ, Winter-de Groot KM, Janssens HM, Piters WAAS, Trammer-Stranders GA, Wyllie AL, et al. Development of the nasopharyngeal microbiota in infants with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;193(5):504-15. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201509-1759OC>. PMID:26492486.
- Saiman L, Siegel JD, LiPuma JJ, Brown RF, Bryson EA, Chambers MJ, et al. Infection prevention and control guideline for cystic fibrosis: 2013 update. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2014;35(Suppl 1):1-67. <http://dx.doi.org/10.1086/676882>. PMID:25025126.
- Saiman L, Siegel J. Infection control in cystic fibrosis. *Clin Microbiol Rev.* 2004;17(1):57-71. <http://dx.doi.org/10.1128/CMR.17.1.57-71.2004>. PMID:14726455.
- Lester MK, Flume PA, Gray SL, Anderson D, Bowman CM. Nebulizer use and maintenance by cystic fibrosis patients: a survey study. *Respir Care.* 2004;49(12):1504-8. PMID:15571641.



Valores de referência para volumes pulmonares por pletismografia em uma amostra brasileira de adultos da raça branca

Thamine Lessa^{1,a}, Carlos Alberto de Castro Pereira^{2,b}, Maria Raquel Soares^{2,c}, Renato Matos^{3,d}, Virgínia Pacheco Guimarães^{4,e}, Giancarlo Sanches^{5,f}, Roberto Helou Rassi^{6,g}, Israel Maia^{7,h}

1. Laboratório de Função Pulmonar, Clínica AMO - Assistência Multidisciplinar em Oncologia, Salvador (BA) Brasil.
 2. Laboratório de Função Pulmonar, Centro Diagnóstico Brasil, São Paulo (SP) Brasil.
 3. Pneuma - Medicina Respiratória, Criciúma (SC) Brasil.
 4. Hospital Madre Teresa, Belo Horizonte (MG) Brasil.
 5. Instituto do Pulmão e Alergia, Maringá (PR) Brasil.
 6. Pulmonar - Clínica do Aparelho Respiratório, Goiânia (GO) Brasil.
 7. Laboratório de Função Pulmonar da Clínica Tórax, Florianópolis (SC) Brasil.
- a. <http://orcid.org/0000-0001-6301-6315>
b. <http://orcid.org/0000-0002-0352-9589>
c. <http://orcid.org/0000-0002-2242-2533>
d. <http://orcid.org/0000-0002-0429-6828>
e. <http://orcid.org/0000-0002-9557-4917>
f. <http://orcid.org/0000-0002-9486-762X>
g. <http://orcid.org/0000-0001-5153-537X>
h. <http://orcid.org/0000-0003-3467-5287>

RESUMO

Objetivo: Derivar valores de referência para brasileiros adultos brancos saudáveis que nunca fumaram e comparar os valores obtidos com os valores de referência derivados por Crapo e por Neder. **Métodos:** Equações de referência por regressões quantílicas foram derivadas em 122 homens e 122 mulheres, não obesos, em sete cidades do Brasil. A idade variou entre 21 e 92 anos nas mulheres e de 25 a 88 anos nos homens. Os volumes pulmonares foram medidos por pletismógrafo de corpo automatizados SensorMedics, de acordo com as recomendações da SBPT e ATS/ERS. Os limites inferior e superior, expressos pelo percentil 5 e 95, foram derivados por equações específicas. Os resultados foram comparados aos sugeridos por Crapo em 1982 e Neder em 1999. **Resultados:** Os valores medianos para a capacidade pulmonar total (CPT) foram influenciados apenas pela estatura nos homens, e pela estatura e idade nas mulheres. O volume residual foi influenciado pela idade e estatura em ambos os sexos. O peso se correlacionou diretamente com a capacidade inspiratória e inversamente com a capacidade residual funcional e com o volume de reserva expiratório em ambos os sexos. A CPT observada, comparada com os valores previstos pela equação de Neder, foi significativamente menor. Os valores médios foram semelhantes entre os dados do presente estudo e os de Crapo. **Conclusões:** Novos valores previstos para os volumes pulmonares foram obtidos em uma amostra de brasileiros de raça branca. Os valores diferem daqueles derivados por Neder, mas são semelhantes aos derivados por Crapo.

Descritores: Volumes pulmonares; Testes de função pulmonar; Valores de referência; Pletismografia pulmonar.

Recebido: 13 março 2018.

Aprovado: 23 setembro 2018.

Trabalho realizado em sete centros do Brasil: Clínica AMO, Salvador (BA) Brasil; Centro Diagnóstico Brasil, São Paulo (SP) Brasil; Pneuma-Medicina Respiratória, Criciúma (SC) Brasil; Hospital Madre Teresa, Belo Horizonte (MG) Brasil; Instituto do Pulmão e Alergia, Maringá (PR) Brasil; Pulmonar Clínica do Aparelho Respiratório, Goiânia (GO) Brasil; Clínica do Tórax, Florianópolis (SC) Brasil.

INTRODUÇÃO

As medidas dos volumes pulmonares estáticos na prática se referem à mensuração das várias capacidades e volumes pulmonares. As capacidades incluem: Capacidade residual funcional (CRF) - o volume de ar presente no pulmão ao final da expiração em volume corrente; Capacidade pulmonar total (CPT) - volume total de ar nos pulmões ao final de uma inspiração máxima; Capacidade vital (CV) - volume de ar totalmente expirado após inspiração máxima ou inspirado após expiração máxima; Capacidade inspiratória (CI) - volume de ar inspirado a partir do final de uma expiração normal.⁽¹⁾ Estas quatro capacidades

podem ser divididas em volumes, tendo particular interesse o volume de reserva expiratória (VRE), o volume máximo de gás que pode ser exalado a partir da CRF e o volume residual (VR) que é o volume de gás que permanece nos pulmões após expiração máxima.⁽¹⁾

A medida dos volumes pulmonares tem diversas aplicações clínicas. Redução da CPT estabelece a presença de restrição. Aparente restrição na espirometria (redução da CVF e VEF₁, com relação VEF₁/CVF na faixa prevista) em muitos casos não é confirmada por CPT reduzida. Esta combinação é denominada distúrbio inespecífico e é comumente observado em doenças obstrutivas com

Correspondência para:

Carlos Alberto de Castro Pereira. Laboratório de Função Pulmonar, Centro Diagnóstico Brasil, Av. Irai, 393, Conjunto 34, Moerna, CEP 04082-001, São Paulo, SP, Brasil. Tel.: 55 11 5543-8070. E-mail: pereirac@uol.com.br
Apoio financeiro: Nenhum.

fechamento de vias aéreas, na obesidade e doenças neuromusculares.⁽²⁾ Em pacientes com CPT reduzida, uma CVF desproporcionalmente reduzida, (CPT%-CVF% previsto > 10%), denominada recentemente como “padrão restritivo complexo”, aponta para entidades clínicas que resultam em esvaziamento pulmonar prejudicado, tais como doenças neuromusculares, obstrução oculta e doenças da parede torácica.⁽³⁾ Volumes pulmonares elevados, particularmente elevação do VR e da relação VR/CPT, são comuns na limitação ao fluxo aéreo, podendo ser o único achado anormal.^(4,5) O aprisionamento de ar é importante na avaliação de gravidade das doenças obstrutivas e na resposta ao tratamento. Em muitos casos, a redução do VR é observada em grau maior do que as mudanças observadas na espirometria.⁽⁶⁾ CRF reduzida às custas de redução do VRE é uma característica da obesidade.⁽⁷⁾ Aumento do VRE em obesos se correlaciona com redução da dispneia após cirurgia bariátrica.⁽⁸⁾ A CRF aumenta com o grau de obstrução ao fluxo aéreo, o que resulta em queda da CI. Relação CI/CPT < 25% prediz maior mortalidade em DPOC.⁽⁹⁾

Os valores de referência para os volumes pulmonares estáticos mostram notáveis diferenças entre diferentes autores.⁽¹⁰⁾ Estas diferenças podem se dever a vários fatores, como seleção dos indivíduos, diferenças metodológicas e técnicas, inclusão de diferentes grupos étnicos e tipos de equação utilizados para cálculo dos valores previstos. Na seleção da amostra, idealmente mais de 100 adultos de cada sexo para cada grupo étnico, com uma frequência de distribuição semelhante nas diversas faixas de idade devem ser incluídos.⁽¹⁰⁾

Muitos estudos sobre valores de referência são antigos, com inclusão de amostras pequenas.⁽¹¹⁾ No Brasil, valores de referência para os volumes pulmonares foram derivados por Neder et al.⁽¹²⁾ em 1999 em 50 homens e 50 mulheres de raças diversas e são usados em alguns centros. No Brasil, a equação de Crapo é também utilizada como referência para os volumes pulmonares, mas sua adequação à nossa população nunca foi testada.^(2,13)

O objetivo do presente estudo foi determinar valores de referência para os volumes pulmonares em uma amostra multicêntrica brasileira da raça branca e comparar aos resultados obtidos pelas equações de Neder e de Crapo.

MÉTODOS

Os dados foram obtidos em sete cidades brasileiras por pletismógrafos de corpo automatizados da mesma marca (SensorMedics, Yorba Linda, California) entre 2015 e 2017 (Centro Diagnóstico Brasil, São Paulo; Clínica AMO, Salvador; Hospital Madre Teresa, Belo Horizonte; Clínica Matos, Criciúma; e outros). Os indivíduos foram selecionados por convite verbal, sendo mais comumente acompanhantes ou familiares de pacientes ou funcionários das instituições do estudo. Os voluntários que aceitaram e consentiram em participar do estudo responderam inicialmente a um questionário

respiratório traduzido da American Thoracic Society/ Division of Lung Diseases, validado em nosso meio e, preenchidos os critérios de inclusão, assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.^(14,15)

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital Madre Teresa/Belo Horizonte, Minas Gerais, sob o número 1617108. O projeto não foi submetido para aprovação em todos os centros, no entanto a documentação completa de todos os centros envolvidos foi adicionada ao projeto aprovado.

Os critérios de inclusão do estudo foram:

- Idade acima de 20 anos no sexo feminino e 25 anos no sexo masculino;⁽¹⁶⁾
- Índice de Massa Corpórea (IMC) entre 18 e 30 kg/m²;
- Ausência de sintomas respiratórios significativos, doenças respiratórias atuais ou prévias, doenças cardíacas, cirurgia torácica prévia e exposição ocupacional relevante;⁽¹⁵⁾
- Não ter fumado durante toda a vida. Mulheres que cozinham em fogão a lenha, bem como pessoas expostas à fumaça de cigarro no quarto de dormir, foram excluídas;
- Cor autodeclarada como branca pelo indivíduo e confirmada pelos observadores.

Os exames foram realizados por técnicos ou médicos certificados em função pulmonar pela SBPT.

Os testes espirométricos seguiram as normas sugeridas pela Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT) e pelas diretrizes da ATS/ERS.^(1,17) Os volumes foram medidos em pletismógrafos SensorMedics de pressão variável equipados com um pneumotacógrafo de acordo com as normas propostas pela American Thoracic Society e European Respiratory Society.⁽¹⁸⁾ O sinal de volume foi calibrado com uma seringa de 3,0 L conectada ao pneumotacógrafo de acordo com as recomendações do fabricante, diariamente antes do início dos trabalhos. O transdutor de pressão de boca e as pressões e fluxos no pletismógrafo foram calibrados diariamente. Os parâmetros funcionais foram expressos em BTPS.⁽¹⁷⁾

Os procedimentos foram conduzidos na posição sentada com os indivíduos fazendo uso de grampo nasal. Após instruções detalhadas a respeito do teste, a porta do pletismógrafo foi fechada e o tempo para equilíbrio de temperatura aguardado.

O paciente foi então orientado a colocar a peça bucal e respirar calmamente até que um platô no nível endoexpiratório fosse atingido. Quando a respiração se encontrava ao nível da CRF, o obturador era fechado e o paciente instruído a arfar suavemente, em uma frequência entre 0,5 e 1,0 Hz. Os desenhos de pressão-fluxo foram registrados para cálculo da resistência das vias aéreas (não incluídas no presente estudo). Os gráficos de pressão-volume para determinação da CRF foram obtidos por meio do fechamento do obturador ao final de uma expiração normal. Após a abertura do obturador, o VRE e a capacidade vital inspiratória foram determinados. O VR foi obtido pela subtração do VRE da CRF, e a CPT foi computada como a soma

do VR e da CV. A capacidade inspiratória foi calculada pela CPT-CRF. Destes dados, a relação VR/CPT (%) foi calculada. O sistema registra quatro alças por manobra, e pelo menos três manobras foram realizadas em todos os testados, portanto, com 12 alças. Não preenchidos os critérios de aceitação, mais alças foram realizadas. Pelo menos três manobras com variabilidade da CRF $\leq 5\%$ em torno do valor médio e capacidade vital $\leq 0,15$ L foram obtidas. O valor final anotado foi o valor médio. Todas as curvas obtidas nos exames individuais foram enviadas e reanalisadas por um dos autores (CACP).

Foram excluídos testes de 46 casos (16%) que não preencheram os critérios de aceitação das curvas para inclusão. Os dados destes indivíduos não foram comparados aos incluídos.

Inicialmente, as variáveis de natureza numérica foram analisadas descritivamente, sendo apresentadas as medidas-resumo na forma de mediana e quartis (1º quartil, 3º quartil) e os níveis dessas variáveis foram comparados por sexo, utilizando-se o teste não paramétrico de Mann-Whitney.

Regressões quantílicas foram usadas para derivação dos valores de referência.⁽¹⁹⁾ As regressões quantílicas foram ajustadas (mediana, percentis 5 e 95) tendo, como variáveis dependentes, cada uma das variáveis funcionais e, como variáveis preditoras, a idade, estatura e peso, bem como termos quadráticos para a idade e estatura. Inicialmente, todas as variáveis preditoras foram incluídas no modelo. Em seguida, as variáveis não significantes a 5% foram excluídas uma a uma por ordem de significância (método retrógrado).

Os valores espirométricos foram comparados aos previstos para a população brasileira.⁽²⁰⁾

Diferenças entre os valores medianos observados e os médios previstos para a CPT, CV, VR e VR/CPT pelas equações de Neder et al.⁽¹²⁾ e Crapo et al.⁽¹³⁾ foram calculadas e a significância da diferença calculada por teste de t de uma amostra em ambos os sexos. As diferenças da CPT entre os valores previstos por Crapo e Neder e os observados na presente amostra foram desenhadas por gráficos e as diferenças calculadas por teste de t emparelhado.⁽²¹⁾

Como sugerido recentemente, para se aproximar de magnitude de efeito relevante em estudos observacionais e pela multiplicidade de comparações, o valor de *p* significativo foi considerado $< 0,005$, na comparação entre os valores encontrados no presente estudo e os calculados por Neder e Crapo.⁽²²⁾

As análises estatísticas foram realizadas com o uso dos softwares estatísticos Stata 12 e SPSS-22.

RESULTADOS

Foram incluídos no estudo 244 indivíduos (122 de cada sexo). Os indivíduos foram testados, por ordem decrescente, em São Paulo (62%), Salvador (13%), Criciúma (10%), Belo Horizonte (7%) e outros locais (8%).

A distribuição para os dados antropométricos é mostrada na Tabela 1. A idade no sexo masculino

variou de 25-88 anos e de 21 a 92 anos no sexo feminino. A mediana de estatura no sexo masculino foi de 173 cm (156-189 cm) e 160 cm (140-174 cm) no sexo feminino.

Os valores medianos e a dispersão para os dados funcionais principais, expressos pelos quartis 1 e 3, são mostrados na Tabela 2.

A Tabela 3 apresenta as estimativas dos modelos finais.

As comparações entre os valores observados para a CPT e os previstos pelas equações de Crapo e Neder são mostradas na Tabela 4 e Figura 1. Os valores previstos por Neder foram superiores aos encontrados no presente estudo. Para o sexo masculino, a média da diferença foi de 0,48 L e, para o sexo feminino, 0,31 L ($p < 0,001$, para ambos). As diferenças médias entre os valores previstos por Crapo e os encontrados no presente estudo para a CPT foram pequenas e não significantes: no sexo masculino, 0,12 L a mais pelos dados do presente estudo e, para o sexo feminino, 0,10 L a menos.

DISCUSSÃO

O presente estudo derivou por pletismografia novos valores previstos para os volumes pulmonares para indivíduos adultos que nunca fumaram, de raça branca, no Brasil.

A medida da CPT é essencial para o diagnóstico da presença de distúrbio restritivo. A CV pode estar reduzida em ambos, distúrbio restritivo e obstrutivo, no último, por aumento do volume residual. CPT elevada indica, em geral, perda da retração elástica dos pulmões, como ocorre no enfisema e em alguns casos de asma.⁽²³⁾ Além disso, a medida dos volumes pulmonares é essencial para interpretação de outros parâmetros funcionais, tais como a resistência das vias aéreas, que varia inversamente com o volume pulmonar.

Os fatores que determinam o tamanho normal dos pulmões incluem estatura, idade, sexo, massa corporal, altitude, grupo étnico e padrão de atividade física.⁽²⁴⁻²⁶⁾ O nível de inspiração máxima (CPT) é influenciado pela força desenvolvida pelos músculos inspiratórios, retração elástica dos pulmões e as propriedades elásticas do tórax e estruturas adjacentes. Grandes nadadores, mergulhadores e praticantes de remo podem ter aumento da CPT, pelo aumento da força muscular.⁽²⁷⁾

Considera-se que os valores previstos para a CPT são independentes da idade porque a redução na retração elástica pulmonar é compensada pelos efeitos combinados de perda da força muscular e aumento da rigidez da caixa torácica com o avançar da idade.⁽²⁷⁾ Isto negligencia o fato de que a gordura corporal, a qual, em média, aumenta com a idade, pode reduzir o volume pulmonar.⁽²⁷⁾ No presente estudo, apenas a estatura isoladamente influenciou a CPT nos homens; nas mulheres, o efeito da idade foi significativo, porém com efeitos opostos, como observado por outros.⁽²⁸⁾ As mulheres têm maior tendência a ganhar peso com a

Tabela 1. Distribuição da população de referência, sexo masculino e feminino, por faixas de idade, estatura e índice de massa corporal.

| Variável | Sexo feminino n = 122 | | Sexo masculino n = 122 | |
|--------------------------|-----------------------|------|------------------------|------|
| | n | % | n | % |
| Idade (anos) | | | | |
| 20-24 | 4 | - | - | - |
| 25-34 | 30 | 24,6 | 27 | 22,1 |
| 35-44 | 22 | 18,0 | 20 | 16,4 |
| 45-54 | 15 | 12,3 | 24 | 19,7 |
| 55-64 | 24 | 19,7 | 19 | 15,6 |
| 65-74 | 14 | 11,5 | 22 | 18,0 |
| ≥75 | 13 | 10,6 | 10 | 8,2 |
| Estatura (cm) | | | | |
| 140-154 | 29 | 23,8 | - | - |
| 155-164 | 65 | 53,3 | 15 | 12,3 |
| 165-174 | 28 | 22,9 | 61 | 50,0 |
| 175-184 | - | - | 40 | 32,8 |
| ≥ 185 | - | - | 6 | 4,9 |
| IMC (Kg/m ²) | | | | |
| 18-24 | 60 | 49,2 | 49 | 40,2 |
| 25-30 | 62 | 50,8 | 73 | 59,8 |

n = número; IMC = índice de massa corporal.

Tabela 2. Dados funcionais obtidos em mulheres e homens em uma amostra da população brasileira de raça branca.

| | Mulheres (n = 122) Md (Q1;Q3) | Homens (n = 122) Md (Q1;Q3) | p |
|----------------------------------|----------------------------------|--------------------------------|--------|
| CVF (L) | 3,30 (2,83 ;3,67) | 4,56 (4,00-5,11) | <0,005 |
| CVF % previsto | 99,8 ± 12,3 | 97,3 ± 10,0 | |
| VEF ₁ (L) | 2,65 (2,24; ; 3,03) | 3,62 (3,15 ; 406) | <0,005 |
| VEF ₁ % previsto | 99,0 ± 10,6 | 96,0 ± 9,2 | <0,005 |
| VEF ₁ /CVF% | 80,5 (77,0 ; 85,0) | 80,0 (75,0 ; 83,0) | <0,005 |
| VEF ₁ /CVF % previsto | 99,4 ± 5,5 | 98,9 ± 6,2 | <0,005 |
| CPT (L) | 4,81 (4,46 ; 5,24) | 6,71 (6,19 ; 7,14) | <0,005 |
| CV (L) | 3,33 (2,85 ; 3,69) | 4,65 (4,08 ; 5,22) | <0,005 |
| CI (L) | 2,35 (2,07 ; 2,62) | 3,27 (2,88 ; 3,56) | <0,005 |
| CRF (L) | 2,47 (2,07 ; 2,85) | 3,44 (2,95 ; 3,87) | <0,005 |
| VRE (L) | 0,87 (0,59 ; 1,08) | 1,36 (0,98 ; 1,76) | <0,005 |
| VR (L) | 1,59 (1,28 ; 1,89) | 1,98 (1,68 ; 2,32) | <0,005 |
| VR/CPT% | 33,00 (27,00 ; 39,00) | 31,00 (25,75 ; 34,25) | <0,005 |

CVF = Capacidade Vital Forçada; CVF% = CVF em % do predito; VEF₁ = Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo; VEF₁% = VEF₁ em % do predito, VEF₁/CVF% = Razão VEF₁/CVF (%); CPT = Capacidade Pulmonar Total; CV = Capacidade vital; CI = Capacidade Inspiratória; CRF = Capacidade Residual Funcional; VRE = Volume de Reserva Expiratório; VR = Volume Residual; VR/CPT% = Volume Residual/Capacidade Pulmonar Total (%).

idade e os homens maior tendência a perder retração elástica.⁽²⁷⁾ Em alguns estudos, a idade influenciou a CPT em homens e mulheres, em outros, apenas nas mulheres.^(12,13,28,29)

O volume de gás no final de uma expiração plena reflete um balanço entre a força dos músculos acessórios da expiração, a compressibilidade inerente da caixa torácica e o fechamento das vias aéreas.⁽²⁶⁾ Em adultos, o fator limitante do VR se torna a retração elástica diminuída; isto leva ao estreitamento e eventual fechamento das vias aéreas. Com o avanço da idade, a retração elástica pulmonar cai. Como resultado, o VR e a relação VR/CPT aumentam com a idade. Além da perda da retração elástica, o acúmulo de gordura

e a queda da força dos músculos respiratórios levam à redução da CV, a qual, portanto, é multifatorial.

A gordura constitui um componente importante do índice de massa corporal, mas este índice também inclui a massa livre de gordura, da qual o maior componente é muscular. No presente estudo, a CI se correlacionou diretamente com o peso, o que pode ser explicado pela correlação da massa muscular com o peso, e a CRF e o VRE se correlacionaram negativamente com o peso, provavelmente por efeito da deposição de maior gordura central, mesmo com a inclusão no estudo de indivíduos com IMC na faixa normal. Metade das mulheres e 65% dos homens no presente estudo tinham valores de IMC acima de 25, indicando sobrepeso.

Tabela 3. Estimativas dos modelos de regressões quantílicas para os percentis 5°, 50° e 95° das variáveis de volume e dispersão, segundo sexo.

| Variável | Mulheres | Homens |
|---------------|--|---|
| CPT | | |
| P5° | $-4,8007 + 0,0559 \times \text{Estatura}$ | $-10,7100 + 0,0946 \times \text{Estatura}$ |
| P50° | $-4,3419 + 0,065 \times \text{Idade} - 0,0007 \times \text{Idade}^2 + 0,0483 \times \text{Estatura}$ | $-6,1250 + 0,0742 \times \text{Estatura}$ |
| P95° | $-6,435 + 0,0755 \times \text{Estatura}$ | $-10,4536 + 0,0097 \times \text{Idade} + 0,1020 \times \text{Estatura}$ |
| CV | | |
| P5° | $22,9599 - 0,0002 \times \text{Idade}^2 - 0,2864 \times \text{Estatura} + 0,001 \times \text{Estatura}^2$ | $-5,2936 - 0,0158 \times \text{Idade} + 0,0580 \times \text{Estatura}$ |
| P50° | $-1,9753 - 0,0001 \times \text{Idade}^2 + 0,0353 \times \text{Estatura}$ | $-4,8522 - 0,0216 \times \text{Idade} + 0,0615 \times \text{Estatura}$ |
| P95° | $-4,7539 + 0,0391 \times \text{Idade} - 0,0005 \times \text{Idade}^2 + 0,0511 \times \text{Estatura}$ | $-6,5653 - 0,0117 \times \text{Idade} + 0,0729 \times \text{Estatura}$ |
| CI | | |
| P5° | $-3,1738 + 0,0313 \times \text{Estatura}$ | $-3,6500 + 0,0350 \times \text{Estatura}$ |
| P50° | $-0,8509 - 0,0001 \times \text{Idade}^2 + 0,0151 \times \text{Estatura} + 0,0162 \times \text{Peso}$ | $2,0383 - 0,0124 \times \text{Idade} + 0,0239 \times \text{Peso}$ |
| P95° | $-41,8650 + 0,0320 \times \text{Idade} - 0,0004 \times \text{Idade}^2 + 0,5434 \times \text{Estatura} - 0,0017 \times \text{Estatura}^2$ | $-3,7778 + 0,0287 \times \text{Estatura} + 0,0361 \times \text{Peso}$ |
| CRF | | |
| P5° | $-36,7215 + 0,0567 \times \text{Idade} - 0,0004 \times \text{Idade}^2 + 0,4603 \times \text{Estatura} - 0,0014 \times \text{Estatura}^2$ | $-3,5400 + 0,0500 \times \text{Estatura} - 0,0325 \times \text{Peso}$ |
| P50° | $-5,1544 + 0,0115 \times \text{Idade} + 0,0548 \times \text{Estatura} - 0,0264 \times \text{Peso}$ | $-5,0085 + 0,0617 \times \text{Estatura} - 0,0292 \times \text{Peso}$ |
| P95° | $-8,2273 + 0,0123 \times \text{Idade} + 0,0729 \times \text{Estatura} - 0,0137 \times \text{Peso}$ | $-4,2155 + 0,0171 \times \text{Idade} + 0,0444 \times \text{Estatura}$ |
| VRE | | |
| P5° | $-3,0705 + 0,0214 \times \text{Estatura}$ | $0,9174 - 0,0742 \times \text{Idade} + 0,0006 \times \text{Idade}^2 + 0,0001 \times \text{Estatura}^2$ |
| P50° | $-2,332 + 0,033 \times \text{Idade} - 0,0004 \times \text{Idade}^2 + 0,0208 \times \text{Estatura} - 0,0123 \times \text{Peso}$ | $-5,2651 - 0,0078 \times \text{Idade} + 0,052 \times \text{Estatura} - 0,0257 \times \text{Peso}$ |
| P95° | $-2,7024 + 0,0373 \times \text{Idade} - 0,0004 \times \text{Idade}^2 + 0,0298 \times \text{Estatura} - 0,0212 \times \text{Peso}$ | $2,2800$ |
| VR | | |
| P5° | $-56,8440 + 0,0205 \times \text{Idade} + 0,7111 \times \text{Estatura} - 0,0022 \times \text{Estatura}^2$ | $0,9767 + 0,0001 \times \text{Idade}^2$ |
| P50° | $-3,0184 + 0,0002 \times \text{Idade}^2 + 0,0257 \times \text{Estatura}$ | $0,4146 + 0,0153 \times \text{Idade} + 0,00003 \times \text{Estatura}^2$ |
| P95° | $-5,8251 + 0,0499 \times \text{Idade} - 0,0003 \times \text{Idade}^2 + 0,0448 \times \text{Estatura} - 0,0139 \times \text{Peso}$ | $2,2615 + 0,0002 \times \text{Idade}^2$ |
| VR/CPT | | |
| P5° | $10,3085 + 0,0041 \times \text{Idade}^2$ | $856,3949 + 0,0027 \times \text{Idade}^2 - 9,6007 \times \text{Estatura} + 0,0278 \times \text{Estatura}^2 - 0,1902 \times \text{Peso}$ |
| P50° | $23,9599 + 0,0033 \times \text{Idade}^2$ | $14,700 + 0,3000 \times \text{Idade}$ |
| P95° | $27,0370 + 0,3148 \times \text{Idade}$ | $1.021,9540 - 0,6122 \times \text{Idade} + 0,0086 \times \text{Idade}^2 - 11,1571 \times \text{Estatura} + 0,0318 \times \text{Estatura}^2$ |

CPT = Capacidade Pulmonar Total; P5° = percentil 5; P50° = percentil 50; P95° = percentil 95; CI = Capacidade Inspiratória; CRF = Capacidade Residual Funcional; VRE = Volume de Reserva Expiratório; VR = Volume Residual; VR/CPT% = Razão Volume residual/Capacidade Pulmonar Total (%).

Os valores derivados no presente estudo foram comparados aos valores sugeridos por Neder e Crapo.^(12,13) Crapo et al.⁽¹³⁾ avaliaram 122 indivíduos do sexo feminino e 123 do sexo masculino em Salt Lake City (altitude 1400m), todos mórmons.⁽¹³⁾ O método de seleção não foi descrito. Os volumes pulmonares podem ser maiores em habitantes nascidos em locais com mais de 1800 m de altitude, presumivelmente por maior crescimento pulmonar pela hipoxemia.⁽²⁷⁾ Portanto, este fator não deve ter influenciado os valores

observados no presente estudo e no de Crapo et al.⁽¹³⁾. Apenas dois indivíduos, do sexo masculino, tinham idade acima de 85 anos. A técnica utilizada foi a de respiração única por diluição de hélio, usada na medida da difusão do CO, o que pode subestimar a CPT.⁽³⁰⁾ As equações foram derivadas por regressão linear.

Como a CPT pode variar para mais ou para menos nas doenças respiratórias, testes bicaudais (2x EPE) foram usados por Crapo para estabelecer os limites de referência, o que resultou em ampla variação em torno

Tabela 4. Diferença entre valores previstos por Neder e Crapo e os valores atuais observados para diversos volumes pulmonares.

| Autor | Variável | Sexo | | | |
|------------------------------|-----------|-----------------------------|--------|-----------------------------|--------|
| | | Feminino | | Masculino | |
| | | Diferença média Autor-atual | p | Diferença média Autor-atual | p |
| Neder et al. ⁽¹²⁾ | CPT (L) | 0,24 | <0,005 | 0,52 | <0,005 |
| | CV (L) | 0,38 | <0,005 | 0,46 | <0,005 |
| | VR (L) | -0,14 | <0,005 | 0,05 | 0,22 |
| | VR/CPT(%) | -0,5 | 0,41 | -1,3 | 0,002 |
| Crapo et al. ⁽¹³⁾ | CPT (L) | 0,02 | 0,60 | -0,09 | 0,12 |
| | CV (L) | -0,10 | 0,008 | -0,04 | 0,33 |
| | VR (L) | 0,15 | <0,005 | -0,05 | 0,18 |
| | VR/CPT(%) | 2,3 | <0,005 | -0,5 | 0,26 |

CPT = Capacidade Pulmonar Total; CV = Capacidade Vital; VR = Volume Residual; VR/CPT% = Razão Volume Residual/ Capacidade Pulmonar Total (%).

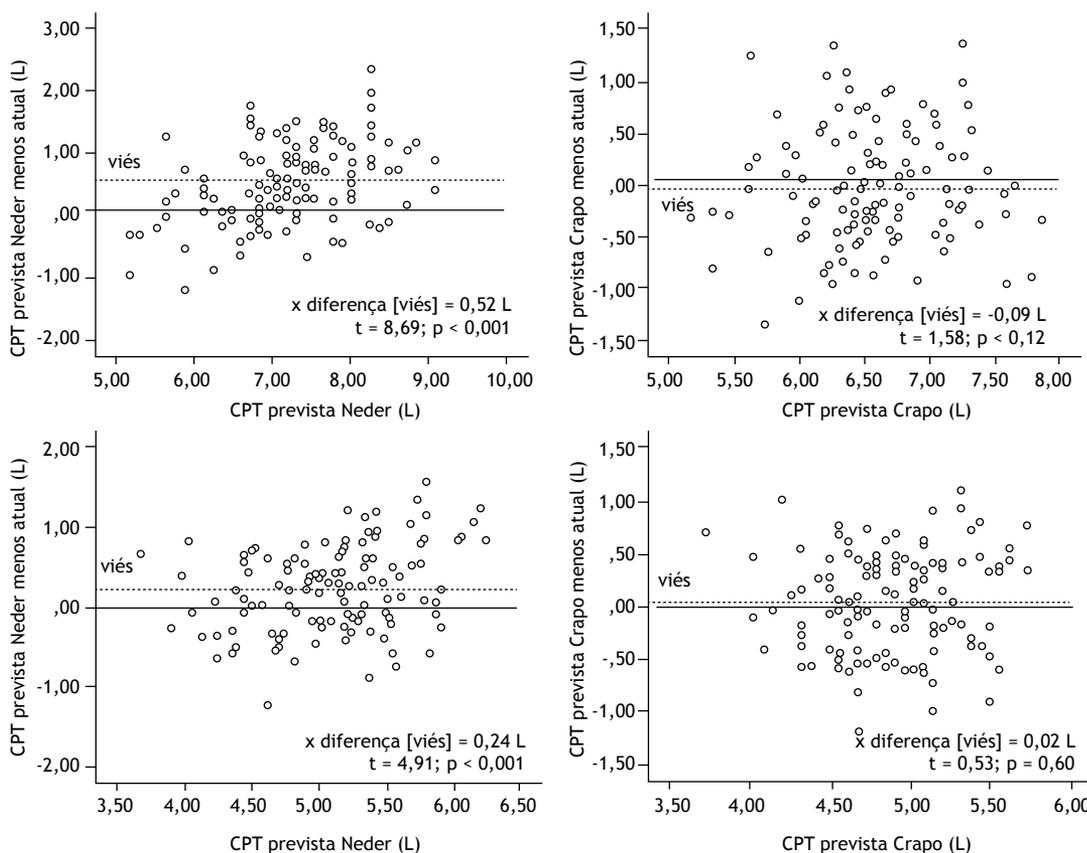


Figura 1. Diferença entre os valores obtidos na presente amostra e os previstos de Neder (à esquerda) e de Crapo (à direita) no sexo masculino (acima) e no sexo feminino (abaixo).

do valor previsto. Os limites da CPT seriam calculados somando-se ou se subtraindo 1,08 L aos previstos no sexo feminino e 1,61 L no sexo masculino. Entretanto, doenças pulmonares comuns apresentam tendência ou para aumento ou para diminuição da CPT, e o cálculo dos limites pelos percentis 5 e 95 é aceito.⁽²⁸⁾ Calculando-se os limites de 5% para a CPT no sexo masculino pelas equações de Crapo (previsto-1,30), o limite inferior seria de 80% do valor médio em comparação a 84% da mediana prevista pela equação

atual. No sexo feminino, estes valores seriam de 82% pela equação de Crapo e 86% pela equação atual. Portanto, no presente estudo, os limites inferiores são mais próximos do valor previsto, aumentando a sensibilidade para detecção de distúrbio restritivo.

Neder et al.⁽¹²⁾ derivaram valores de referência em 50 indivíduos de cada sexo, de 20-80 anos, selecionados ao acaso entre funcionários de um grande hospital em São Paulo. O perfil racial foi variável, com inclusão de 34 indivíduos de raça não branca. A raça tem um

efeito significativo sobre os volumes pulmonares.⁽³¹⁾ Obesos não foram excluídos. O método utilizado para determinação da CRF foi o de lavagem do N₂ por respirações múltiplas. Os testes foram realizados em um sistema Medical Graphics, sistema que fornece resultados maiores em comparação a outros sistemas de grande porte, o que pode explicar os elevados valores encontrados.⁽³²⁾

O padrão de atividade física e a composição corporal foram determinados e influenciaram os volumes pulmonares na análise univariada, mas não na multivariada.

Os valores foram derivados por equações lineares. Como mostrado na Tabela 4 e Figura 1, os valores de Neder et al.⁽¹²⁾ superestimam de modo relevante os valores para a CPT e para a CV, quando comparados ao presente estudo.

Regressões quantílicas foram utilizadas no presente estudo, como em outros estudos, sobre valores de referência para a função pulmonar.⁽³³⁾ No método linear clássico, por determinação da reta de mínimos quadrados, considera-se que a dispersão dos valores de *y* em torno da reta de regressão (resíduos) tenha distribuição normal, e que o mesmo erro ocorre para diferentes valores de *x*. Entretanto, as covariáveis podem influenciar a distribuição dos resíduos de diversas maneiras. Uma vantagem de usar a regressão quantílica para estimar a mediana, em vez da regressão de mínimos quadrados habitual para estimar a média, é que o resultado da regressão quantílica é mais robusto, em resposta aos *outliers*.^(19,34)

A comparação entre a atual equação e a de Crapo et al.⁽¹³⁾ e Neder et al.⁽¹²⁾ deve levar em conta que diferentes modelos de regressão foram utilizados, porém as diferenças não podem ser explicadas pelo modelo estatístico. Dados adicionais que devem ser considerados são o tipo de equipamento e os métodos utilizados, além dos critérios de seleção e o tamanho das amostras. Reavaliação cuidadosa dos critérios de aceitação das manobras foi aplicada no presente estudo por revisão de todos os casos.

O presente estudo apresenta limitações. A mais óbvia é a incerteza da extensão dos dados para a raça negra, importante no Brasil. O nível de atividade física dos participantes não foi avaliado. No presente estudo, voluntários foram convidados. Para a derivação de valores de referência para a função pulmonar, devem ser incluídos apenas indivíduos não fumantes e sem sintomas ou doenças cardiorrespiratórias. Para isto, um questionário epidemiológico respiratório validado deve ser aplicado. Preenchidas as condições referidas, o uso de voluntários para estabelecimento de valores de referência é válido.^(10,14) Metodologia muito semelhante ao presente estudo foi aplicada em diversos centros no Canadá, em voluntários, para obtenção de valores de referência para a função pulmonar, incluindo medida de volumes pulmonares.⁽³⁵⁾

Em resumo, o presente estudo derivou novos valores de referência para os volumes pulmonares por pletismografia em indivíduos de raça branca no Brasil. Os valores diferem dos previstos sugeridos por Neder e são próximos aos derivados por Crapo.

REFERÊNCIAS

- Pereira CAC, Neder JA. Diretrizes para testes de função pulmonar. *J Bras Pneumol*. 2002;28(Supl 3):1-238.
- Schultz K, D'Aquino LC, Soares MR, Gimenez A, Pereira CA. Lung volumes and airway resistance in patients with a possible restrictive pattern on spirometry. *J Bras Pneumol*. 2016;42(5):341-7. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37562016000000091>. PMID:27812633.
- Clay RD, Iyer VN, Reddy DR, Siontis B, Scanlon PD. The "complex restrictive" pulmonary function pattern: clinical and radiologic analysis of a common but previously undescribed restrictive pattern. *Chest*. 2017;152(6):1258-65. <http://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2017.07.009>. PMID:28728932.
- Elbehairy AF, Parraga G, Webb KA, Neder JA, O'Donnell DE. Mild chronic obstructive pulmonary disease: why spirometry is not sufficient! *Expert Rev Respir Med*. 2017;11(7):549-63. <http://dx.doi.org/10.1080/17476348.2017.1334553>. PMID:28548545.
- Vulterini S, Bianco MR, Pellicciotti L, Sidoti AM. Lung mechanics in subjects showing increased residual volume without bronchial obstruction. *Thorax*. 1980;35(6):461-6. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.35.6.461>. PMID:7434303.
- Newton MF, O'Donnell DE, Forkert L. Response of lung volumes to inhaled salbutamol in a large population of patients with severe hyperinflation. *Chest*. 2002;121(4):1042-50. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.121.4.1042>. PMID:11948031.
- Jones RL, Nzekwu MM. The effects of body mass index on lung volumes. *Chest*. 2006;130(3):827-33. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.130.3.827>. PMID:16963682.
- Boissière L, Perotin-Collard JM, Bertin E, Gaubil I, Diaz Cives A, Barbe C, et al. Improvement of dyspnea after bariatric surgery is associated with increased Expiratory Reserve Volume: a prospective follow-up study of 45 patients. *PLoS One*. 2017;12(9):e0185058. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0185058>. PMID:28931052.
- Casanova C, Cote C, de Torres JP, Aguirre-Jaime A, Marin JM, Pinto-Plata V, et al. Inspiratory-to-total lung capacity ratio predicts mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(6):591-7. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200407-867OC>. PMID:15591470.
- Stocks J, Quanjer PH. Reference values for residual volume, functional residual capacity and total lung capacity. *Eur Respir J*. 1995;8(3):492-506. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.95.08030492>. PMID:7789503.
- Goldman HI, Becklake MR. Respiratory function tests: normal values at median altitude and the prediction of normal results. *Am Rev Tuberc*. 1959;79(4):457-67. PMID:13650117.
- 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>. PMID:10412549.
- Crapo RO, Morris AH, Clayton PD, Nixon CR. Lung volumes in healthy nonsmoking adults. *Bull Eur Physiopathol Respir*. 1982;18(3):419-25. PMID:7074238.
- Ferris BG. Epidemiology standardization project: III. Recommended standardized procedures for pulmonary function testing. *Am Rev Respir Dis*. 1978;118(6 Pt 2):55-88. PMID:742764.
- Aguiar VAN, Beppu OS, Romaldini H, Ratto OR, Nakatani J. Validade de um questionário respiratório modificado (ATS-DLD-78) como instrumento de um estudo epidemiológico em nosso meio. *J Pneumol*. 1988;14(3):111-6.
- Burrows B, Cline MG, Knudson RJ, Taussig LM, Lehwitz MD. A descriptive analyses of the growth and decline of the FVC and FEV. *Chest*. 1983;83(5):717-24. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.83.5.717>. PMID:6839813.
- 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. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.05.00034805>. PMID:16055882.

18. Wanger J, Clausen JL, Coates A, Pedersen OF, Brusasco V, Burgos F, et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur Respir J*. 2005;26(3):511-22. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.05.00035005>. PMID:16135736.
19. Koenker R. Quantile regression. New York: Cambridge University Press; 2005. <http://dx.doi.org/10.1017/CBO9780511754098>.
20. Pereira CA, Sato T, Rodrigues SC. Novos valores de referência para espirometria forçada em brasileiros adultos de raça branca. *J Bras Pneumol*. 2007;33(4):397-406. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132007000400008>. PMID:17982531.
21. Marsh S, Aldington S, Williams M, Weatherall M, Shirtcliffe P, McNaughton A, et al. Complete reference ranges for pulmonary function tests from a single New Zealand population. *N Z Med J*. 2006;119(1244):U2281. PMID:17072356.
22. Ioannidis JPA. The proposal to lower P value thresholds to .005. *JAMA*. 2018;319(14):1429-30. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2018.1536>. PMID:29566133.
23. Gelb AF, Licuanan J, Shinar CM, Zamel N. Unsuspected loss of lung elastic recoil in chronic persistent asthma. *Chest*. 2002;121(3):715-21. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.121.3.715>. PMID:11888951.
24. Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC. Lung volumes and forced ventilatory flows. *Eur Respir J Suppl*. 1993;6(Suppl 16):5-40. <http://dx.doi.org/10.1183/09041950.005s1693>. PMID:8499054.
25. Cotes JE, Chinn DJ, Miller MR, editores. Lung function. 6th ed. Malden: Blackwell Publishing; 2006. Lung volumes; p. 111-7. <http://dx.doi.org/10.1002/9781444312829.ch10>.
26. Bancalari E, Clausen J. Pathophysiology of changes in absolute lung volumes. *Eur Respir J*. 1998;12(1):248-58. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.98.12010248>. PMID:9701447.
27. Cotes JE, Chinn DJ, Miller MR, editores. Lung function. 6th ed. Malden: Blackwell Publishing; 2006. Normal lung function from childhood to old age; p. 317-32.
28. Koch B, Friedrich N, Völzke H, Jörres RA, Felix SB, Ewert R, et al. Static lung volumes and airway resistance reference values in healthy adults. *Respirology*. 2013;18(1):170-8. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1843.2012.02268.x>. PMID:23279785.
29. Gutierrez C, Ghezzi RH, Abboud RT, Cosio MG, Dill JR, Martin RR, et al. Reference values of pulmonary function tests for Canadian Caucasians. *Can Respir J*. 2004;11(6):414-24. <http://dx.doi.org/10.1155/2004/857476>. PMID:15510249.
30. Hughes JM, Pride NB. Examination of the carbon monoxide diffusing capacity (DL(CO)) in relation to its KCO and VA components. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(2):132-9. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201112-2160CI>. PMID:22538804.
31. Cotes JE, Chinn DJ, Miller MR, editores. Lung function. 6th ed. Malden: Blackwell Publishing; 2006. Genetic diversity: reference values in non-caucasians; p. 366-81. <http://dx.doi.org/10.1002/9781444312829.ch27>.
32. Jensen RL, Teeter JG, England RD, White HJ, Pickering EH, Crapo RO. Instrument accuracy and reproducibility in measurements of pulmonary function. *Chest*. 2007;132(2):388-95. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.06-1998>. PMID:17573502.
33. Koch B, Schäper C, Ewert R, Völzke H, Obst A, Friedrich N, et al. Lung function reference values in different German populations. *Respir Med*. 2011;105(3):352-62. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2010.10.014>. PMID:21130637.
34. Gannoun A, Girard S, Guinot C, Saracco J. Reference curves based on non-parametric quantile regression. *Stat Med*. 2002;21(20):3119-35. <http://dx.doi.org/10.1002/sim.1226>. PMID:12369086.
35. Gutierrez C, Ghezzi RH, Abboud RT, Cosio MG, Dill JR, Martin RR, et al. Reference values of pulmonary function tests for Canadian Caucasians. *Can Respir J*. 2004;11(6):414-24. <http://dx.doi.org/10.1155/2004/857476>. PMID:15510249.



Efeitos do exercício nos sintomas do sono em pacientes com apneia obstrutiva do sono

Roberto Pacheco da Silva^{1,a}, Denis Martinez^{1,2,3,b},
Kelly Silveira da Silva Bueno^{1,c}, Jhoana Mercedes Uribe-Ramos^{2,d}

1. Programa de Pós-Graduação em Cardiologia e Ciências Cardiovasculares, Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS – Porto Alegre (RS) Brasil.
 2. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS – Porto Alegre (RS) Brasil.
 3. Divisão de Cardiologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS – Porto Alegre (RS) Brasil.
- a. <http://orcid.org/0000-0002-5580-0465>
b. <http://orcid.org/0000-0002-3578-0372>
c. <http://orcid.org/0000-0002-1357-5781>
d. <http://orcid.org/0000-0003-0907-3831>

Recebido: 12 março 2018.

Aprovado: 29 outubro 2018.

Estudo realizado na Divisão de Cardiologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre da Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS – Porto Alegre (RS) Brasil.

RESUMO

Objetivo: Investigar até que ponto o exercício está associado a sintomas em pacientes com apneia obstrutiva do sono (AOS) grave. **Métodos:** Foram incluídos indivíduos com um índice de apneia-hipopneia (IAH) > 30 eventos/h que completaram questionários de sono e exercício validados. Comparamos a frequência/pontuação de sintomas entre praticantes e não praticantes de exercícios, ajustados para os fatores de confusão habituais. **Resultados:** A amostra incluiu 907 não praticantes e 488 praticantes (idade média de 49 ± 14 anos; IAH médio, 53±20 eventos/h; 81% homens). Não praticantes e praticantes diferiram significativamente em termos de obesidade (72% vs. 54%), proporção média de sono em estágio de sono 3 com *non-rapid eye movement* (9 ± 8% vs. 11 ± 6%) e cansaço (78% vs. 68%). Os não praticantes tiveram uma maior frequência/pontuação de sintomas e uma pior qualidade do sono. O ajuste para exercício enfraqueceu as associações entre sintomas individuais e o IAH, indicando que o exercício tem um efeito atenuante. Nos modelos logísticos binários, o exercício foi associado a uma redução de aproximadamente 30% no escore > 2 no questionário ajustado¹ para cansaço; sono de má qualidade, sono não reparador e humor negativo ao despertar. Embora as chances de um escore >10 na Escala de Sonolência de Epworth ter sido menor nos praticantes, essa associação não resistiu ao ajuste para fatores de confusão. **Conclusões:** O exercício está associado a uma menor frequência/intensidade de sintomas em pacientes com AOS grave. Como até um terço dos pacientes com AOS grave pode se exercitar regularmente e, portanto, ser levemente sintomático, é importante não descartar um diagnóstico de AOS nesses pacientes.

Descritores: Síndromes da apneia do sono; Exercício, Sonolência; Polissonografia.

INTRODUÇÃO

Sonolência diurna excessiva e fadiga diurna são sintomas de apneia obstrutiva do sono (AOS).⁽¹⁾ A AOS contribui para a diminuição dos níveis de energia e motivação ao longo do dia.⁽²⁾ A motivação insuficiente é comumente relatada como causa de redução da participação em programas de exercícios.^(3,4) Aproximadamente um quarto dos pacientes com AOS moderada a grave é levemente sintomático.⁽⁵⁾ A manutenção de um programa regular de exercícios pode mitigar os sintomas de AOS.^(6,7) Um fator de confusão na associação exercício-AOS é a intensidade do exercício.⁽⁸⁾ Em um estudo anterior conduzido por nosso grupo, o exercício foi associado a um risco ajustado 34% menor de AOS grave.⁽⁹⁾

Uma proporção considerável de indivíduos com AOS se exercita. Foi relatado que 34% dos pacientes com AOS moderada a grave exercita-se regularmente,⁽⁸⁾ assim como 21% daqueles com AOS grave,⁽⁹⁾ indicando a relevância de se estudar a relação entre AOS e exercício.

Nós testamos a hipótese de que o exercício regular está associado à qualidade do sono e a sintomas de AOS

em pacientes com AOS grave. Examinamos o banco de dados de um laboratório de sono afiliado à universidade para investigar a relação entre atividade física e sintomas do sono em pacientes com AOS.

MÉTODOS

Esta foi uma análise de subgrupo retrospectiva de um estudo observacional transversal publicado anteriormente.⁽⁹⁾ Foram examinados dados relacionados a pacientes consecutivos, ≥ 18 anos de idade, que foram encaminhados ao nosso laboratório de sono entre março de 2013 e agosto de 2015 para a investigação de distúrbios do sono. No momento do estudo original, todos os participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido para o uso anônimo de seus dados.

Perguntas sobre a qualidade do sono, juntamente com questionários validados sobre sono,⁽¹⁰⁾ sonolência⁽¹¹⁾ e sintomas psicológicos,⁽¹²⁾ foram empregados para avaliar as variáveis de interesse antes da polissonografia. A qualidade do sono foi determinada com escalas tipo Likert, e o nível de atividade física foi avaliado pelo *International*

Endereço para correspondência:

Roberto Pacheco da Silva. Divisão de Cardiologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos, 2350, CEP 90035-903, Porto Alegre, RS, Brasil. Tel.: 55 51 3359-8289. Fax: 55 51 3022-2282.

E-mail: roberto.pacheco01@gmail.com

Apoio Financeiro: Nenhum.

¹ Uma versão reduzida do questionário de ronco (*Snoring*), cansaço (*Tiredness*), apneias observadas (*Observed apnea*), hipertensão arterial (*blood Pressure*), índice de massa corpórea (*Body mass index*), idade (*Age*), circunferência de pescoço (*Neck circumference*) e sexo (*Gender*).

Physical Activity Questionnaire (IPAQ – Questionário Internacional de Atividade Física).⁽¹³⁾ As ocupações dos participantes também foram categorizadas pelo nível de atividade física requerido.⁽¹⁴⁾ Além disso, a probabilidade de um diagnóstico de AOS foi avaliada com uma versão reduzida do questionário STOP-Bang, definido pelo acrônimo ronco (**S**noring), cansaço (**T**iredness), apneias observadas (**O**bserved apnea), hipertensão arterial (**b**lood **P**ressure), índice de massa corpórea (**B**ody mass index), idade (**A**ge), circunferência do pescoço (**N**eck circumference) e sexo (**G**ender).⁽¹⁵⁾ Para determinar o grau de sonolência diurna, foi aplicada a Escala de Sonolência de Epworth (ESE).⁽¹⁵⁾ Questionários incompletos e inconsistentes foram excluídos.

SINTOMAS DO SONO

Perguntas com respostas sim ou não

Todos os pacientes foram entrevistados pelos pesquisadores. Durante as entrevistas, os pacientes responderam quatro perguntas: "Você se considera mais sonolento que outras pessoas?"; "Você costuma ter dificuldade em iniciar o sono?"; "Você costuma ter dificuldade em manter o sono?"; e "Você costuma acordar sentindo-se cansado?" — em um formato sim/não.

Escala Likert

Usando uma escala Likert de 0-10 pontos, os pacientes responderam às perguntas "Como você avalia sua qualidade de sono?" e "Como você avalia seu humor?" — uma pontuação de 0 indicando o pior (qualidade do sono ou humor) e uma pontuação de 10 indicando o melhor. A qualidade do sono, avaliada pelos pacientes, foi dicotomizada, sendo um escore ≤ 5 , classificado como má qualidade do sono e um escore > 5 classificado como qualidade do sono satisfatória. As pontuações em outra pergunta — "Como você classifica seu nível de cansaço ao acordar?" também variavam de 0 (nada cansado) a 10 (o mais cansado possível).

Questionário STOP-Bang

O questionário STOP-Bang⁽¹⁵⁾ leva em consideração os seguintes sinais e sintomas de AOS: ronco; cansaço; apneia observada; hipertensão; índice de massa corpórea $> 35 \text{ kg/m}^2$; idade > 50 anos; circunferência do pescoço $> 40 \text{ cm}$; e sexo masculino. O questionário é composto por oito perguntas com respostas sim ou não, e um sim é igual a um escore 0. A pontuação total, portanto, varia de 0 a 8 e escores mais altos indicam uma maior probabilidade de diagnóstico de AOS. Um escore ≥ 3 está associado a uma alta sensibilidade para a detecção de AOS e um escore de 5 a 8 está associado a uma alta probabilidade de AOS moderada a grave. Como o índice de massa corpórea, a idade e o sexo foram variáveis de controle nos modelos multivariados, analisamos apenas a parcela STOP e não incluímos o escore Bang nas comparações.

ESE

A ESE é um questionário autoaplicável, desenvolvido em 1991, que avalia a probabilidade de o indivíduo adormecer em oito situações diferentes.⁽¹⁶⁾ A escala tem uma pontuação máxima de 24 pontos e uma pontuação > 10 é considerada indicativa de sonolência diurna excessiva.

Atividade física

A atividade física foi avaliada com uma versão abreviada do IPAQ para adultos jovens e de meia-idade, traduzida para o português e validada para uso no Brasil.⁽¹³⁾ O IPAQ foi proposto por um grupo de consenso internacional com representantes de 25 países, incluindo o Brasil, sob os auspícios da Organização Mundial de Saúde.⁽¹⁷⁾ O IPAQ é um questionário autoaplicável composto por 8 perguntas que estimam o tempo gasto semanalmente em diferentes tipos de atividade física no mínimo moderada e ser fisicamente inativo (ficar sentado). Com base nas respostas do IPAQ, os pacientes foram classificados como praticantes ou não praticantes de exercício. Indivíduos que relataram no mínimo 10 minutos de atividade física de intensidade moderada ou alta por dia foram classificados como praticantes. O exercício foi classificado, pelo tipo, como treinamento de força, treinamento de resistência ou treinamento combinado (como praticar um esporte). A intensidade do exercício foi classificada em moderada ou vigorosa. Exercício moderado foi definido como aquele que fez o participante respirar um pouco mais forte que o normal. Exercício vigoroso foi definido como aquele que fez o participante respirar muito mais forte que o normal. A frequência de exercícios foi registrada em dias por semana, duração do exercício em minutos por dia e tempo sentado em horas por dia. Os participantes que não preencheram o critério de ≥ 10 min de atividade física de intensidade moderada ou alta pelo menos uma vez por semana foram classificados como não praticantes. Questionários incompletos ou inconsistentes foram excluídos.

Atividade ocupacional

Empregamos *Physical Demands - Strength Rating from the Dictionary of Occupational Titles* (Demandas Físicas - Classificação de Força do Dicionário de Títulos Ocupacionais)⁽¹⁸⁾ para descrever os requisitos de esforço de cada ocupação. A classificação é baseada no envolvimento do trabalhador em atividades como ficar em pé, andar, sentar, levantar, carregar, empurrar e puxar. Por analogia com o IPAQ, no qual apenas níveis moderados e vigorosos de exercício são considerados para classificar uma pessoa como fisicamente ativa, os participantes que realizavam trabalho sedentário ou leve foram classificados como inativos, enquanto os que realizaram trabalho médio, pesado ou muito pesado foram classificados como ativos.

Polissonografia

Os indivíduos foram submetidos à polissonografia durante a noite, conforme descrito anteriormente.⁽¹⁹⁾

Resumidamente, os dados foram registrados aproximadamente das 23:00 às 07:00. Foram registrados eletroencefalogramas (eletrodos C4-A1, F4-A1 e O2-A1), eletrocardiogramas (eletrodo D1 ou V4 modificado), eletrooculogramas esquerdo e direito (eletrodo A1) e eletromiogramas submentonianos. O fluxo aéreo foi medido através de uma cânula nasal ligada a um transdutor de pressão (Ultima PT2 Dual; Braebon Medical Corp., Kanata, Canadá). O esforço respiratório foi avaliado por pletismografia de indutância respiratória (Ultima Q-RIP; Braebon Medical Corp.) e saturação de oxigênio por oximetria de pulso (XPOD; Nonin Medical, Inc., Plymouth, MN, EUA). Os registros foram feitos em temperatura ambiente entre 22°C e 26°C. A pontuação do sono seguiu as regras da *American Academy of Sleep Medicine* de 2012.⁽²⁰⁾

Apneia foi definida como uma queda no fluxo aéreo $\geq 90\%$ do valor basal por ≥ 10 s; hipopneia foi definida como uma queda no fluxo aéreo $\geq 50\%$ do valor basal por ≥ 10 s, acompanhada por dessaturação de oxigênio arterial $\geq 3\%$ ou despertar. O índice de apneia-hipopneia (IAH) foi calculado dividindo-se o número total de eventos de apneia e hipopneia pelo total de horas de sono. Durante a noite, o ronco foi avaliado, pelos técnicos, de 0 a 10 em uma escala arbitrária. Essa classificação foi reconciliada com o rastreamento de ronco durante uma noite inteira pelo médico revisor. Os pacientes diagnosticados com distúrbios respiratórios diferentes de AOS foram excluídos. Foram incluídos os registros de polissonografia com no mínimo 4 h de sono e indicativos de AOS grave, definida como IAH ≥ 30 eventos/h. Na noite do estudo, técnicos treinados pesavam os pacientes, além de medir a pressão arterial, a circunferência do pescoço e a circunferência da cintura. Os pacientes foram classificados como hipertensos se sua pressão arterial fosse $\geq 140/90$ mmHg ou se tivessem sido previamente diagnosticados ou tratados para hipertensão.

Análise estatística

Os dados foram analisados utilizando o pacote *Predictive Analytics Software*, versão 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA). Variáveis contínuas com distribuição normal são apresentadas como média e desvio-padrão. As diferenças entre os grupos foram calculadas usando testes t de Student para amostras independentes. Nas análises univariadas, a regressão logística binária foi usada para determinar se os sintomas e escores de AOS estavam significativamente associados às variáveis de interesse nível de atividade física (não praticantes versus praticantes) e atividade ocupacional (inativos vs. ativos) — ou com fatores de confusão bem conhecidos, como sexo masculino, índice de massa corpórea > 30 kg/m² e idade > 48 anos. Nas análises multivariadas, o IAH, a idade, a saturação mínima de oxigênio, a idade e a qualidade do sono foram analisados como variáveis contínuas ou dicotômicas, sendo essas últimas dicotomizadas na mediana. Como variável dicotômica, o cansaço foi baseado nas respostas dos participantes na porção

STOP do questionário STOP-Bang. Devido às inúmeras comparações e ao grande tamanho da amostra, apenas os resultados com uma probabilidade $< 1\%$ de erro tipo I foram considerados significativos.

RESULTADOS

A partir de um banco de dados de 5.984 estudos do sono, obtivemos os prontuários completos de 1.395 pacientes não tratados com AOS grave (Figura 1). A Tabela 1 exhibe as características da amostra de acordo com o status do exercício. Os praticantes diferiram dos não praticantes em relação às características antropométricas. No entanto, a prevalência de comorbidades foi semelhante entre os dois grupos.

As características de treinamento dos praticantes são mostradas na Tabela S1 (suplemento online no site do JBP). Uma pequena proporção dos praticantes (1,6%) relatou pior qualidade do sono nas noites seguintes ao dia em que se exercitaram. As taxas de um resultado positivo do sono após o exercício foram semelhantes entre homens e mulheres, entre pacientes mais jovens e mais velhos, e entre pacientes com IMC < 30 kg/m² e aqueles com IMC ≥ 30 kg/m².

O maior tamanho de efeito entre todas as variáveis polissonográficas e de sintomas de sono, conforme indicado pelo d de Cohen, foi o do exercício para o IAH (Tabela 2). Diferenças significativas entre praticantes e não praticantes também foram evidentes para outros marcadores de gravidade da AOS, como saturação mínima de oxigênio, tempo em uma saturação de oxigênio inferior a 90% e intensidade do ronco. A duração do sono estágio 3 com *non-rapid eye movement* foi maior no grupo praticante, assim como do sono com *rapid eye movement*. A frequência de sintomas e as pontuações dos sintomas foram menores entre os praticantes do que entre os não praticantes; o escore

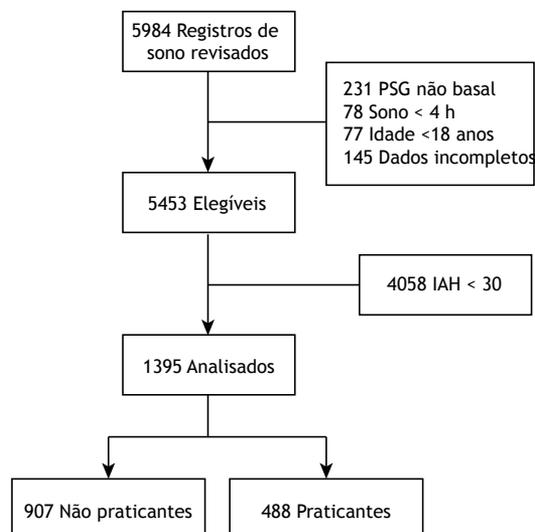


Figura 1. Fluxograma do processo de seleção de registros. PSG: polissonografia; e IAH: índice de apneia-hipopneia (eventos/hora).

Tabela 1. Características dos participantes, pelo status de exercício físico.^a

| Características | Exercícios regulares | | p* |
|---|----------------------|------------------|---------|
| | Não (n = 907) | Sim (n = 488) | |
| Sexo masculino | 730 (80,5) | 396 (81,1) | 0,41 |
| Idade (anos) | 48 ± 14 | 50 ± 14 | 0,03 |
| Índice de massa corpórea (kg/m ²) | 34,6 ± 7,4 | 31,3 ± 5,3 | < 0,001 |
| Índice de massa corpórea > 30 kg/m ² | 649 (71,6) | 262 (53,7) | < 0,001 |
| Circunferência do pescoço (cm) | 41,6 ± 4,8 | 40,5 ± 4,6 | < 0,001 |
| Circunferência da cintura (cm) | 108 ± 17 | 104 ± 16 | < 0,001 |
| Frequência cardíaca (bpm) | 85 ± 13 | 82 ± 13 | < 0,001 |
| Pressão arterial sistólica (mmHg) | 140 ± 19 | 139 ± 19 | 0,29 |
| Pressão arterial diastólica (mmHg) | 84 ± 13 | 82 ± 13 | 0,03 |
| Tempo sentado por dia (h) | 5,9 ± 2,7 | 5,7 ± 2,4 | 0,23 |
| Tabagismo (prévio ou atual) | 315 (34,7) | 157 (32,2) | 0,18 |
| Comorbidades | | | |
| Hipertensão | 538 (59,3) | 264 (54,1) | 0,06 |
| Diabetes | 29 (3,2) | 14 (2,9) | 0,44 |
| Insuficiência cardíaca | 10 (1,1) | 8 (1,6) | 0,27 |
| Asma | 21 (2,3) | 7 (1,4) | 0,18 |
| Infarto do miocárdio | 25 (2,8) | 15 (3,1) | 0,43 |
| Bronquite crônica | 8 (0,9) | 4 (0,8) | 0,58 |
| Enfisema | 5 (0,6) | 4 (0,8) | 0,39 |
| Insuficiência renal | 2 (0,2) | 1 (0,2) | 0,72 |
| Câncer | 7 (0,8) | 6 (1,2) | 0,28 |
| Doença arterial | 15 (1,7) | 5 (1,0) | 0,24 |
| Acidente vascular cerebral | 10 (1,1) | 7 (1,4) | 0,38 |
| Distúrbio mental | 31 (3,4) | 14 (2,9) | 0,35 |
| Outras doenças crônicas | 5 (0,6) | 3 (0,6) | 0,57 |

^aDados apresentados como média ± desvio padrão ou como n (%). *Não praticantes vs. praticantes (teste t de Student); significativo em p ≤ 0,01.

STOP teve o maior tamanho de efeito para os sintomas. Quinze pacientes tiveram uma pontuação de 0 na porção STOP do questionário STOP-Bang. Entre os indivíduos obesos e não obesos, em termos das frequências de todos os sintomas e todos os escores de sintomas, a única diferença significativa encontrada foi que a proporção de pacientes com hipertensão foi maior entre os pacientes que eram obesos do que entre aqueles que não eram. Entre os não praticantes sete sintomas ou escores de sintomas foram significativamente diferentes entre os pacientes obesos e não obesos, sendo os primeiros consistentemente mais cansados e sonolentos que os segundos. Hipertensão foi relatada com menor frequência na porção STOP do questionário STOP-Bang do que foi observado no exame físico/anamnese (Tabela 1). Essa discrepância foi observada com mais frequência entre os praticantes de exercício.

A associação de exercício com onze sintomas e escores de sintomas que foram significativamente diferentes entre praticantes e não praticantes, como mostrado na Tabela 2, foi testada posteriormente em um modelo logístico binário. Entre essas onze variáveis, seis permaneceram significativas, embora com pequenos tamanhos de efeito (*odds ratios*) após ajuste para idade > 48 anos, sexo masculino, obesidade, ocupação ativa e IAH > 43 eventos/h (Tabela 3).

A Figura 2 mostra as análises univariadas, nas quais as seis variáveis de qualidade do sono que foram significativamente diferentes entre praticantes e não praticantes foram incluídas como variáveis dependentes em uma regressão logística binária para testar sua associação com o exercício como variável independente. Cinco dessas variáveis dependentes permaneceram significativamente associadas ao exercício após ajuste para idade > 48 anos, sexo masculino, obesidade, ocupação ativa e IAH > 43 eventos/h, com os praticantes mostrando uma redução de aproximadamente 30% nas chances de ter um sintoma de sono ou pontuação de sintomas desfavorável. Houve uma associação entre um escore Esse > 10 e exercício. No entanto, essa associação não resistiu ao ajuste (Figura 2). O escore da ESE correlacionou-se fracamente com um IAH > 43 eventos/h ($\rho = 0,22$; $p < 0,001$). Embora idade e IAH também tenham sido testados como variáveis contínuas, as versões dicotomizadas em mediana foram utilizadas na figura para fins de visualização, pois os resultados foram semelhantes. Devido à alta colinearidade com o IAH, a saturação mínima de oxigênio não foi incluída nos modelos.

Para determinar se a gravidade do IAH tinha uma relação dose-resposta com a frequência de sintomas e escores de sintomas, dividimos a amostra em

Tabela 2. Características objetivas e subjetivas do sono, pela prática de exercícios físicos.^a

| Características | Não praticantes (n = 907) | Praticantes (n = 488) | Tamanho do efeito* | p [†] |
|--|------------------------------|--------------------------|--------------------|----------------|
| Variáveis polissonográficas (ordenadas pelo tamanho do efeito) | | | | |
| Índice de apneia-hipopneia (eventos/hora) | 56 ± 21 | 48 ± 17 | 0,42 | < 0,001 |
| Escore de ronco (UA) ^b | 6,7 ± 1,9 | 6,1 ± 1,8 | 0,32 | < 0,001 |
| TB90% (min) | 50 ± 52 | 36 ± 43 | 0,29 | < 0,001 |
| Sono N3 (%) | 9 ± 8 | 11 ± 8 | 0,25 | < 0,001 |
| Menor saturação de oxigênio (%) | 75 ± 10 | 77 ± 9 | 0,21 | < 0,001 |
| Sono REM (%) | 11 ± 6 | 12 ± 6 | 0,17 | 0,006 |
| Tempo total de sono (min) | 396 ± 53 | 395 ± 53 | 0,02 | 0,64 |
| Eficiência do sono (%) | 86 ± 10 | 86 ± 11 | 0,00 | 0,57 |
| Sono N1 (%) | 6 ± 3 | 6 ± 3 | 0,00 | 0,03 |
| Sintomas e pontuações | | | | |
| Pontuação total STOP | 3,0 ± 0,9 | 2,7 ± 1,0 | 0,32 | < 0,001 |
| Pontuação total STOP > 2 | 664 (73,2) | 304 (62,3) | 0,28 | < 0,001 |
| Roncar alto | 814 (89,7) | 426 (87,3) | 0,13 | 0,09 |
| Frequentemente cansado | 703 (77,5) | 332 (68,0) | 0,27 | < 0,001 |
| Apneias observadas | 687 (75,7) | 349 (71,5) | 0,12 | 0,07 |
| Pressão alta | 475 (52,4) | 216 (44,3) | 0,18 | 0,004 |
| Escore de qualidade do sono (UA) ^b | 5,5 ± 2,4 | 6,0 ± 2,2 | 0,26 | < 0,001 |
| Sono não reparador | 580 (63,9) | 263 (53,9) | 0,23 | < 0,001 |
| Mais sonolento que outras pessoas | 515 (56,8) | 229 (46,9) | 0,22 | < 0,001 |
| Dificuldade em iniciar o sono | 315 (34,7) | 168 (34,4) | 0,01 | 0,97 |
| Dificuldade em manter o sono | 384 (42,3) | 185 (37,9) | 0,10 | 0,07 |
| Escore de humor (UA) ^b | 5,6 ± 2,6 | 6,1 ± 2,5 | 0,20 | < 0,001 |
| Escore de baixa energia ao acordar (UA) ^c | 2,7 ± 1,7 | 2,4 ± 1,2 | 0,20 | < 0,001 |
| Escore Total na Escala de Sonolência de Epworth ^d | 13 ± 6 | 12 ± 5 | 0,18 | 0,002 |
| Escore na Escala de Sonolência de Epworth > 10 | 600 (66,2) | 288 (59,0) | 0,17 | 0,005 |
| Escore na Escala de Sonolência de Stanford (UA) ^c | 2,5 ± 1,3 | 2,3 ± 1,3 | 0,15 | 0,07 |
| Escore para sentir-se deprimido (UA) ^e | 0,56 ± 1 | 0,59 ± 1,1 | 0,03 | 0,62 |
| Escore para acordar tarde (UA) ^b | 2,5 ± 2,7 | 2,5 ± 2,7 | 0,00 | 0,93 |

UA: unidades arbitrárias; TB90%: tempo com saturação de oxigênio abaixo de 90%; N3: estágio de sono 3 com *non-rapid eye movement*; REM: movimento rápido dos olhos; N1: estágio de sono 1 com *rapid eye movement*; e STOP: Ronco (*Snoring*), Cansaço (*Tiredness*), Apneia Observada (*Observed apnea*), Pressão Arterial Elevada (*high blood Pressure*).
^aDados apresentados como média ± desvio padrão ou como n (%); ^bEscala de 0-10; ^cEscala de 0 a 7; ^dEscala de 0 a 24; ^eEscala de 0-4. *d de Cohen. † Não-praticantes vs. praticantes (teste t de Student); significativo em p ≤ 0,01.

cinco categorias de IAH (Tabela 4). Proporções significativamente menores de exercícios moderados e vigorosos, para todos os tipos de exercícios, foram observadas apenas entre os pacientes com um IAH > 70 eventos/h. Dos pacientes na categoria IAH > 70 eventos/h, apenas 7,8% relataram exercitar-se vigorosamente. Além disso, 22,3% desses pacientes tinham um escore ESE normal. Diferenças significativas entre as categorias de IAH em termos de frequência de sintomas e escores de sintomas foram observadas apenas para os pacientes na categoria de IAH de 60-70 eventos/h, e essas diferenças foram pequenas. Uma única pergunta ("Você se considera mais sonolento que outras pessoas?") também mostrou uma associação significativa, embora fraca, com as subcategorias de gravidade do IAH (gama = 0,25; p para tendência < 0,001). É surpreendente que apenas 89,4% dos pacientes da amostra tenham respondido "sim" à pergunta sobre ronco da porção STOP do questionário

STOP-Bang, e que alguns poucos pacientes na categoria IAH > 70 eventos/h tenham respondido "não".

DISCUSSÃO

O presente estudo fornece dados que ressaltam a dificuldade de detectar AOS com base em seus sintomas, mesmo nos casos mais graves. Além disso, quantificamos as diferenças na frequência dos sintomas e nos escores de sintomas entre praticantes e não praticantes de exercícios. Alterações nos sintomas induzidas pelo exercício podem reduzir a sensibilidade dos instrumentos de rastreamento, embora a magnitude desse efeito não possa ser determinada em nosso estudo. Nossos resultados sugerem que o exercício reduz a frequência de sintomas do sono e o escore de sintomas em aproximadamente 30% em pacientes com AOS, uma associação que resistiu ao ajuste para fatores de confusão como sexo, idade e índice de massa corpórea.

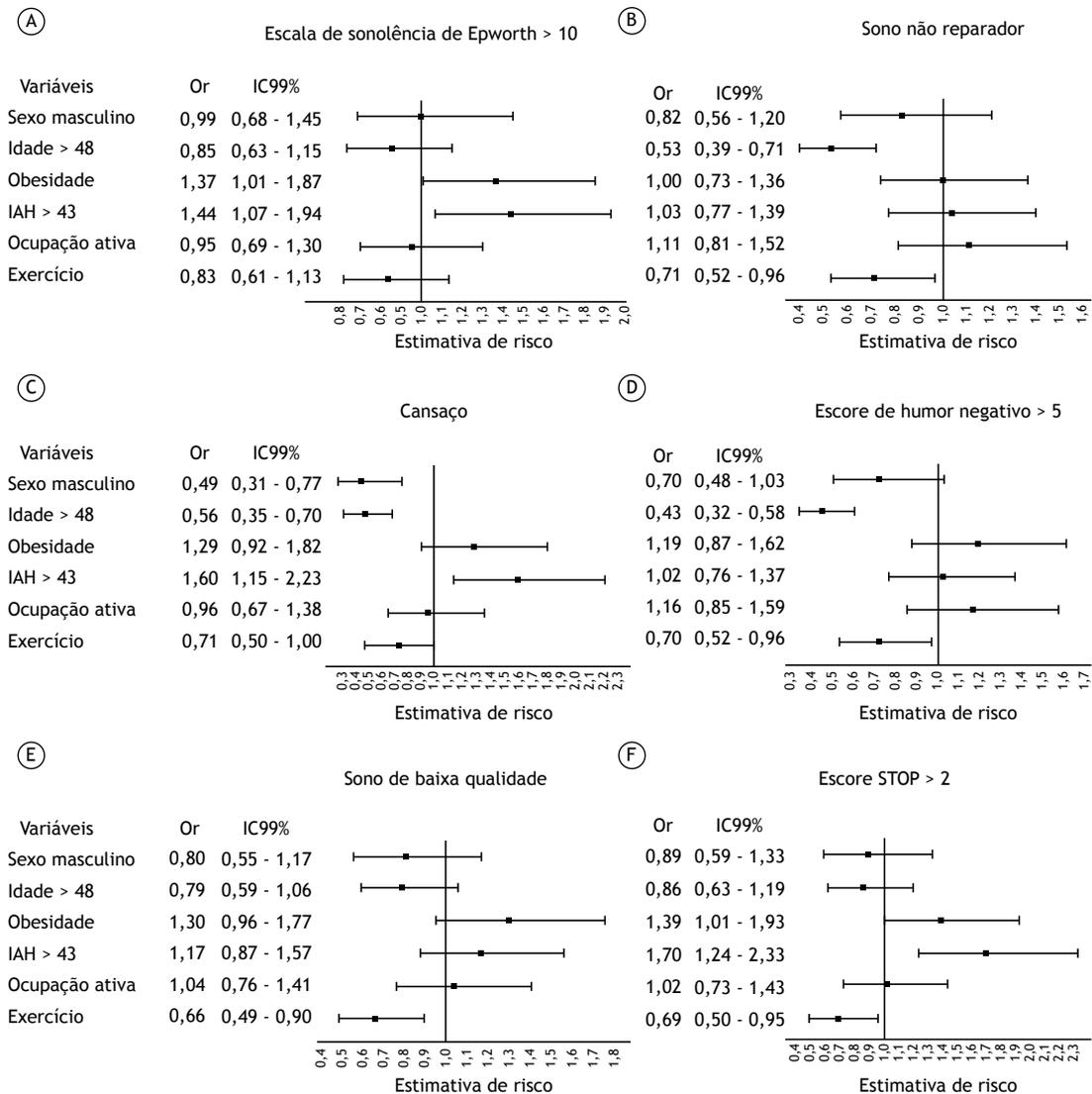


Figura 2. Forest plots dos modelos logísticos binários estimando a *odds ratio* para seis variáveis dependentes. Os seguintes sintomas ou escores dicotomizados estão incluídos: a) escore na escala de sonolência de Epworth > 10; b) cansaço; c) má qualidade do sono (escore ≤ 5 na escala de qualidade do sono); d) sono não reparador; e) escore de humor negativo > 5; e f) escore > 2 pontos no questionário de ronco, cansaço, apneia observada e pressão arterial elevada (STOP). As variáveis de interesse, exercício regular (não praticantes vs. praticantes) e atividade ocupacional (inativos vs. ativos) foram ajustadas para um índice de apneia-hipopneia > 43 eventos/h e para os fatores de confusão idade > 48 anos, sexo masculino e obesidade (índice de massa corpórea > 30 kg/m²). Dos sintomas e escores listados acima, o único que não apresentou associação significativa com o exercício regular foi escore > 10 na escala de sonolência de Epworth.

Não encontramos nenhuma relação entre nível de atividade física ocupacional e qualquer dos sintomas de sono estudados, indicando que o exercício regular não é comparável ao trabalho duro em termos das possíveis repercussões para os sintomas de AOS. É plausível que um maior nível de atividade física ocupacional possa ser responsável por sintomas mais intensos de fadiga, contrariando os efeitos positivos de exercícios ocasionais. Em nossa amostra, no entanto, essa suposição pode ser descartada, uma vez que nossas análises multivariadas confirmaram a falta de associação entre o nível de atividade física ocupacional e os sintomas testados.

Mesmo após os sintomas de AOS serem reconhecidos por um paciente, pode levar anos até que o mesmo seja diagnosticado e tratado.^(21,22) Os pacientes frequentemente subnotificam seus sintomas, e a qualidade do sono raramente é especificamente avaliada durante uma consulta clínica. Nesse contexto, o exercício pode contribuir para retardar o diagnóstico.

A sonolência é um sintoma presumido, mas inespecífico, de AOS. A fraca correlação entre sonolência e gravidade da AOS limita a utilidade da ESE na triagem da AOS.⁽²³⁾ Em nossa amostra de pacientes com AOS grave, o escore ESE correlacionou-se apenas fracamente com um IAH > 43 eventos/h. A pergunta "Você se

Tabela 3. Análise univariada e multivariada da associação do exercício com sintomas e escores de sintomas, por ordem de tamanho do efeito, conforme indicado pela *odds ratio* ajustada.

| Variável dependente | Sintomas | Regressão logística binária (IC99%) | |
|---------------------|--|-------------------------------------|-------------------------------|
| | | Modelo 1 (Univariada) | Modelo 2 (Ajustada*) |
| Sem exercício | Score de qualidade do sono (UA, 0-10) | 0,91 [†] (0,86-0,97) | 0,93 [†] (0,87-0,99) |
| | Score para humor matutino (UA, 0-10) | 0,98 (0,90-1,04) | 0,97 (0,90-1,04) |
| | Escala de Sonolência de Epworth (0-24) | 1,03 [†] (1,01-1,06) | 1,02 (0,99-1,05) |
| | Baixa energia ao acordar (0-7) | 1,16 [†] (1,04-1,30) | 1,16 [†] (1,03-1,30) |
| | Escala de Sonolência de Epworth > 10 | 1,36 [†] (1,01-1,83) | 1,21 (0,89-1,65) |
| | Score no questionário STOP (0-4) | 1,34 [†] (1,15-1,57) | 1,21 [†] (1,03-1,42) |
| | Mais sonolento que outras pessoas | 1,48 [†] (1,11-1,99) | 1,31 (0,96-1,77) |
| | Pressão alta | 1,39 [†] (1,04-1,85) | 1,35 (0,98-1,87) |
| | Sono não reparador | 1,51 [†] (1,12-2,03) | 1,44 [†] (1,06-1,96) |
| | Score no questionário STOP > 2 | 1,69 [†] (1,24-2,31) | 1,45 [†] (1,05-2,01) |
| | Frequentemente cansado | 1,65 [†] (1,19-2,28) | 1,51 [†] (1,08-2,12) |

UA: unidades arbitrárias; e STOP: Ronco (*Snoring*), Cansaço (*Tiredness*), Apneia Observada (*Observed apnea*), Pressão Arterial Elevada (*high blood Pressure*). *Ajustado para idade > 48 anos, sexo masculino, obesidade, ocupação ativa e índice de apneia-hipopneia > 43 eventos/h. [†]Efeito significativo.

Tabela 4. Descrição do exercício e escore de sintomas por estratos do índice de apneia-hipopneia grave.^{a,b}

| Variável | IAH 30-40 | IAH 40-50 | IAH 50-60 | IAH 60-70 | IAH > 70 | p para tendência* |
|---|--------------------------|---------------------------|-------------------------|--------------------------|-------------------------|-------------------|
| | (n = 505) | (n = 244) | (n = 194) | (n = 174) | (n = 269) | |
| Frequência de exercícios (dias/semana) | 3,2 ± 1,4 [†] | 2,9 ± 1,2 [†] | 2,9 ± 1,6 [†] | 3,0 ± 1,4 [†] | 3,5 ± 1,5 [†] | 0,06 |
| Intensidade do Exercício | | | | | | |
| Moderado | 146 (34) [†] | 60 (28) [†] | 52 (30) [†] | 38 (23) [†] | 29 (12) [‡] | < 0,001 |
| Vigoroso | 79 (22) [†] | 34 (18) [†] | 18 (13) ^{†,‡} | 10 (7) [‡] | 21 (9) [‡] | < 0,001 |
| Tipo de exercício | | | | | | |
| Força | 51 (15) [†] | 21 (12) ^{†,‡} | 10 (8) ^{†,‡} | 9 (7) ^{†,‡} | 11 (5) [‡] | < 0,001 |
| Resistência | 62 (18) [†] | 28 (16) [†] | 19 (13) ^{†,‡} | 17 (12) ^{†,‡} | 16 (7) [‡] | < 0,001 |
| Combinado | 108 (28) [†] | 44 (23) ^{†,‡} | 40 (24) ^{†,‡} | 22 (15) ^{†,§} | 22 (9) [§] | < 0,001 |
| Score STOP total | 2,7 ± 1,0 [†] | 2,9 ± 0,9 [†] | 2,8 ± 0,9 [†] | 3,2 ± 0,8 [†] | 3,1 ± 0,8 [‡] | < 0,001 |
| Roncar alto | 433 (85) [†] | 215 (89) ^{†,‡} | 172 (89) ^{†,‡} | 165 (94) [‡] | 255 (95) [‡] | < 0,001 |
| Frequentemente cansado | 346 (68) [†] | 172 (71) [†] | 142 (74) ^{†,‡} | 150 (86) [§] | 225 (84) ^{†,§} | < 0,001 |
| Apneia observada | 329 (65) [†] | 188 (78) [‡] | 148 (77) [‡] | 146 (83) [‡] | 255 (84) [‡] | < 0,001 |
| Pressão alta | 240 (47) [†] | 125 (51) [†] | 86 (44) [†] | 100 (57) [†] | 140 (52) [†] | 0,09 |
| Qualidade do sono (UA) ^c | 5,9 ± 2,2 [†] | 6,0 ± 2,1 [†] | 5,8 ± 2,2 [†] | 5,5 ± 2,6 ^{†,‡} | 4,9 ± 2,5 [†] | < 0,001 |
| Sono não reparador | 304 (60) [†] | 143 (59) [†] | 114 (59) [†] | 110 (63) [†] | 172 (64) [†] | 0,22 |
| Mais sonolento que outras pessoas | 233 (46) [†] | 113 (47) [†] | 104 (54) ^{†,‡} | 107 (61) ^{†,§} | 187 (70) [§] | < 0,001 |
| Humor negativo ao acordar (UA) ^c | 5,9 ± 2,5 ^{†,‡} | 5,9 ± 2,4 ^{†,‡} | 6 ± 2,5 [†] | 5,5 ± 2,6 ^{†,‡} | 5,2 ± 2,7 [†] | 0,001 |
| Baixa energia ao acordar (UA) ^d | 2,6 ± 1,4 [†] | 2,5 ± 1,3 [†] | 2,5 ± 1,2 [†] | 2,7 ± 1,3 [†] | 2,8 ± 1,3 [†] | 0,26 |
| Escala de Sonolência de Epworth | 11,4 ± 5,1 [†] | 12,1 ± 5,3 ^{†,‡} | 11,5 ± 5,1 [†] | 13,2 ± 5,3 [‡] | 15,0 ± 5,4 [§] | < 0,001 |
| Escala de Sonolência de Epworth > 10 | 269 (58) [†] | 154 (63) [†] | 108 (58) [†] | 121 (69) ^{†,‡} | 209 (78) [‡] | < 0,001 |

IAH: índice de apneia-hipopneia (eventos/h); STOP: Ronco (*Snoring*), Cansaço (*Tiredness*), Apneia Observada (*Observed apnea*), Pressão Arterial Elevada (*high blood Pressure*); e UA: unidades arbitrárias. ^aDados apresentados como média ± desvio padrão ou como n (%); ^bDevido a arredondamentos e questionários incompletos, os percentuais nem sempre somam 100%; ^cEscala de 0-10; ^dEscala de 0 a 7. *ANOVA ou teste do qui-quadrado; significativo em p ≤ 0,01; ^{†,‡,§}Os símbolos diferentes representam subgrupos significativamente diferentes do teste post-hoc de Bonferroni com nível alfa de 0,01.

considera mais sonolento que outras pessoas?” mostrou uma associação significativa, embora fraca, com as subcategorias de gravidade do IAH. No entanto, uma diferença no escore ESE entre essas subcategorias só foi observada para a categoria IAH de 60-70 eventos/h. Mesmo na categoria IAH > 70 eventos/h, 22,0% dos pacientes ainda apresentavam um escore ESE normal.

O diagnóstico e o tratamento da AOS são tipicamente tardios.⁽²¹⁾ Em praticantes de exercício, esse atraso

pode ser maior se combinado a um relato assertivo de exercício intenso. Isso é de interesse clínico particular, uma vez que pacientes com AOS grave podem estar em maior risco de eventos cardiovasculares caso se envolvam em exercícios vigorosos. Dos indivíduos na categoria IAH > 70 eventos/h, apenas uma pequena proporção relatou exercícios vigorosos. No entanto, o critério para exercícios vigorosos é subjetivo. Respirar “muito mais que o normal” pode ser alcançado por

esses pacientes em níveis mais baixos de esforço do que por um indivíduo sem AOS.

Até onde sabemos, não houve estudos prévios sobre os sintomas de pacientes com AOS grave e seu comprometimento com programas de exercícios. Da mesma forma, uma revisão sistemática comissionada⁽²⁴⁾ concluiu que “há incerteza sobre a precisão ou a utilidade clínica de todos os instrumentos potenciais de triagem” em pessoas assintomáticas. O exercício pode contribuir para essa incerteza. Estudos que indicam que o exercício reduz sintomas como dor, cansaço, sonolência, humor negativo e qualidade do sono⁽²⁵⁻²⁸⁾ corroboram indiretamente nossos achados.

Embora alguns estudos de higiene do sono tenham recomendado evitar o exercício noturno, nossos dados sugerem o contrário. Apenas uma pequena proporção dos praticantes de exercício relatou pior qualidade do sono após se exercitar na noite anterior. Isso está de acordo com evidências de uma meta-análise sobre o efeito do exercício noturno sobre o sono.⁽²⁹⁾ Considerando dados de uma meta-análise de estudos intervencionais,⁽²⁹⁾ é plausível que o exercício melhore a qualidade do sono em geral e esteja associado a menor gravidade da AOS mesmo em um grupo restrito à AOS grave. Nossos resultados não são suficientemente robustos para serem conclusivos, e estudos adicionais são necessários para confirmar nossos achados.

No presente estudo, houve diferenças significativas entre praticantes e não praticantes em termos de sono em estágio 3 *non-rapid eye movement* e *non-rapid eye movement*, embora nenhuma dessas variáveis tenha sido incluída nas análises multivariadas. A inclusão dessas variáveis nos modelos não alterou as associações entre sintomas e exercícios.

Nosso estudo tem algumas limitações. Devido ao desenho transversal do estudo, não podemos inferir quaisquer aspectos causais da relação AOS-exercício. A validade externa dos resultados é limitada devido à amostragem exclusiva de pacientes com AOS grave de uma população submetida à polissonografia em um laboratório do sono. Embora isso limite a generalização dos dados para a população geral de pacientes com AOS, decidimos estudar apenas casos graves para obter um grupo em que os sintomas fossem mais intensos do que na AOS leve a moderada. Embora a AOS leve seja comum,^(30,31) afetando até um terço da população geral,⁽³²⁾ os pacientes apresentam menos sintomas ou são assintomáticos nos estágios iniciais da doença.⁽³³⁾ Um motivo adicional para incluir

apenas casos de AOS grave no presente estudo é que as consequências cardiovasculares da AOS,⁽³⁴⁾ que poderiam prejudicar a capacidade de se exercitar, são mais frequentemente observadas nos casos de AOS moderada a grave.⁽³⁾ A amostra ser derivada de pacientes encaminhados para um laboratório do sono em geral representa um viés de seleção, reduzindo também a validade externa dos resultados. Outra limitação é que a atividade física e os sintomas do sono foram avaliados através de questionários, uma vez que tais instrumentos introduzem um viés de mensuração. Em geral, estudos avaliando as propriedades métricas de questionários de atividade física indicam que sua qualidade é insuficiente para permitir uma estimativa confiável do nível de exercícios quando comparados a acelerômetros.^(35,36) Apesar dessas restrições, o IPAQ tem um nível aceitável de confiabilidade. Ele é conveniente, além de ser amplamente utilizado em cenários clínicos e em estudos transversais em que o viés introduzido será o mesmo em todos os grupos. No entanto, o IPAQ pode não ser adequado para estudos de intervenção devido à baixa reprodutibilidade.⁽³⁷⁾ Na medicina do sono, o questionário STOP-Bang é uma ferramenta comum na triagem da AOS, apesar de sua acurácia baixa a moderada. Analisamos a porção STOP isoladamente e não incluímos o escore Bang nas comparações, porque o índice de massa corpórea, a idade e o gênero foram variáveis de controle nos modelos multivariados.

A força do presente estudo é que os dados avaliados foram derivados de testes de polissonografia noturna realizados em laboratório. O poder estatístico de nossos resultados (> 99%) e a escolha de um limite crítico de 1% para a probabilidade de um erro tipo I corroboram a validade interna do estudo. O uso do tamanho do efeito para indicar a relevância clínica de um achado aumenta a adequação das análises estatísticas.

Este relato indica que pacientes com AOS grave geralmente se exercitam e que o exercício regular está associado a sintomas menos frequentes e menos intensos, independentemente de fatores de confusão. Comparado a não praticantes de exercícios físicos, os praticantes parecem ser menos propensos a reclamar de má qualidade do sono e podem, portanto, ser mais frequentemente ignorados pelos médicos por não atenderem aos critérios para um diagnóstico de AOS. Como até um terço dos pacientes com AOS grave pode praticar exercícios regularmente, é importante considerar os praticantes como casos potenciais de AOS, mesmo que sejam apenas levemente sintomáticos.

REFERÊNCIAS

1. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders. 2nd ed. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2005.
2. Yang EH, Hla KM, McHorney CA, Havighurst T, Badr MS, Weber S. Sleep apnea and quality of life. *Sleep*. 2000;23(4):535-41. <https://doi.org/10.1093/sleep/23.4.1g>
3. Butner KL, Hargens TA, Kaleth AS, Miller LE, Zedalis D, Herbert WG. Association of Obstructive Sleep Apnea Severity with Exercise Capacity and Health-related Quality of Life. *N Am J Med Sci*. 2013;5(6):362-6. <https://doi.org/10.4103/1947-2714.114168>
4. Hargens TA, Kaleth AS, Edwards ES, Butner KL. Association between sleep disorders, obesity, and exercise: a review. *Nat Sci Sleep*. 2013;5:27-35. <https://doi.org/10.2147/NSS.S34838>
5. Ye L, Pien GW, Ratcliffe SJ, Björnsdottir E, Arnardottir ES, Pack AI, et al. The different clinical faces of obstructive sleep apnoea: a cluster analysis. *Eur Respir J*. 2014;44(6):1600-7. <https://doi.org/10.1183/09031936.00032314>
6. Bonardi JMT, Lima LG, Campos GO, Bertani RF, Moriguti JC, Ferrioli

- E, et al. Effect of different types of exercise on sleep quality of elderly subjects. *Sleep Med.* 2016;25:122-129. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2016.06.025>
7. Karimi S, Soroush A, Towhidi F, Makhsofi BR, Karimi M, Jamehshorani S, et al. Surveying the effects of an exercise program on the sleep quality of elderly males. *Clin Interv Aging.* 2016;11:997-1002. <https://doi.org/10.2147/CIA.S106808>
 8. Simpson L, McArdle N, Eastwood PR, Ward KL, Cooper MN, Wilson AC, et al. Physical Inactivity Is Associated with Moderate-Severe Obstructive Sleep Apnea. *J Clin Sleep Med.* 2015;11(10):1091-9. <https://doi.org/10.5664/jcsm.5078>
 9. da Silva RP, Martinez D, Pedroso MM, Righi CG, Martins EF, Silva LMT, et al. Exercise, Occupational Activity, and Risk of Sleep Apnea: A Cross-Sectional Study. *J Clin Sleep Med.* 2017;13(2):197-204. <https://doi.org/10.5664/jcsm.6446>
 10. Chung F, Subramanyam R, Liao P, Sasaki E, Shapiro C, Sun Y. High STOP-Bang score indicates a high probability of obstructive sleep apnoea. *Br J Anaesth.* 2012;108(5):768-75. <https://doi.org/10.1093/bja/aes022>
 11. Hoddes E, Dement WC, Zarcone V. Cross-validation of the Stanford sleepiness scale (SSS). *Sleep Res.* 1972;1(1):91.
 12. Derogatis LR. Symptom Checklist-90-R (SCL-90-R): administration, scoring, and procedures manual. 3rd ed. National Computer Systems, editor. Minneapolis, MN: National Computer Systems; 1994.
 13. Matsudo S, Araujo T, Matsudo V, Andrade D, Andrade E, Oliveira L, et al. Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ): estudo de validade e reprodutibilidade no Brasil. *Rev Bras Atividade Fisica e Saude.* 2001;6(2):5-18.
 14. United States Department of Labor. Office of Administrative Law Judges. Washington, DC: U.S. Department of Labor; [cited 2018 Mar 12]. Dictionary of Occupational Titles, Appendix C. 4th ed. Rev 1991 [about 12 screens]. Available from: <http://www.oalj.dol.gov/PUBLIC/ DOT/REFERENCES/DOTAPPC.HTM>
 15. Bynton G, Vahabzadeh A, Hammoud S, Ruzicka DL, Chervin RD. Validation of the STOP-BANG Questionnaire among Patients Referred for Suspected Obstructive Sleep Apnea. *J Sleep Disord Treat Care.* 2013;2(4).
 16. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep.* 1991;14(6):540-5. <https://doi.org/10.1093/sleep/14.6.540>
 17. Craig CL, Marshall AL, Sjöström M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sport Exerc.* 2003;35(8):1381-95. <https://doi.org/10.1249/01.MSS.0000078924.61453.FB>
 18. United States Department of Labor. Office of Administrative Law Judges. Washington, DC: U.S. Department of Labor; [cited 2018 Mar 12]. Dictionary of Occupational Titles. 4th ed. Rev 1991 [about 4 screens]. Available from: <https://www.oalj.dol.gov/LIBDOT.HTM>
 19. Cassol CM, Martinez D, da Silva FABS, Fischer MK, Lenz M do CS, Bós AJG. Is sleep apnea a winter disease?: meteorologic and sleep laboratory evidence collected over 1 decade. *Chest.* 2012;142(6):1499-1507. <https://doi.org/10.1378/chest.11-0493>
 20. Berry R, Richard B, Gottlieb D. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: Rules, terminology and technical specifications. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2012.
 21. Rahaghi F, Basner RC. Delayed Diagnosis of Obstructive Sleep Apnea: Don't Ask, Don't Tell. *Sleep Breath.* 1999;3(4):119-124. <https://doi.org/10.1007/s11325-999-0119-z>
 22. Redline S, Baker-Goodwin S, Bakker JP, Epstein M, Hanes S, Hanson M, et al. Patient Partnerships Transforming Sleep Medicine Research and Clinical Care: Perspectives from the Sleep Apnea Patient-Centered Outcomes Network. *J Clin Sleep Med.* 2016;12(7):1053-8. <https://doi.org/10.5664/jcsm.5948>
 23. Gus M, Gonçalves SC, Martinez D, De Abreu Silva EO, Moreira LB, Fuchs SC, et al. Risk for Obstructive Sleep Apnea by Berlin Questionnaire, but not daytime sleepiness, is associated with resistant hypertension: a case-control study. *Am J Hypertens.* 2008;21(7):832-5. <https://doi.org/10.1038/ajh.2008.184>
 24. Jonas DE, Amick HR, Feltner C, Weber RP, Arvanitis M, Stine A, et al. Screening for Obstructive Sleep Apnea in Adults: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA.* 2017;317(4):415-433. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.19635>
 25. Mork PJ, Vik KL, Moe B, Lier R, Bardal EM, Nilsen TIL. Sleep problems, exercise and obesity and risk of chronic musculoskeletal pain: the Norwegian HUNT study. *Eur J Public Health.* 2014;24(6):924-9. <https://doi.org/10.1093/eurpub/ckt198>
 26. Kline CE, Crowley EP, Ewing GB, Burch JB, Blair SN, Durstine JL, et al. The effect of exercise training on obstructive sleep apnea and sleep quality: a randomized controlled trial. *Sleep.* 2011;34(12):1631-40. <https://doi.org/10.5665/sleep.1422>
 27. Hong S, Dimsdale JE. Physical activity and perception of energy and fatigue in obstructive sleep apnea. *Med Sci Sports Exerc.* 2003;35(7):1088-92. <https://doi.org/10.1249/01.MSS.0000074566.94791.24>
 28. Kline CE, Ewing GB, Burch JB, Blair SN, Durstine JL, Davis JM, et al. Exercise training improves selected aspects of daytime functioning in adults with obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med.* 2012;8(4):357-65. <https://doi.org/10.5664/jcsm.2022>
 29. Kubitz KA, Landers DM, Petruzzello SJ, Han M. The effects of acute and chronic exercise on sleep: A meta-analytic review. *Sports Med.* 1996;21(4):277-91. <https://doi.org/10.2165/00007256-199621040-00004>
 30. Phillipson EA. Sleep apnea—a major public health problem. *N Engl J Med.* 1993;328(17):1271-3. <https://doi.org/10.1056/NEJM199304293281712>
 31. Senaratna CV, Perret JL, Lodge CJ, Lowe AJ, Campbell BE, Matheson MC, et al. Prevalence of obstructive sleep apnea in the general population: A systematic review. *Sleep Med Rev.* 2017;34:70-81. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2016.07.002>
 32. Tufik S, Santos-Silva R, Taddei JA, Bittencourt LR. Obstructive sleep apnea syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. *Sleep Med.* 2010;11(5):441-6. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2009.10.005>
 33. Guerrero A, Embid C, Isetta V, Farre R, Duran-Cantolla J, Parra O, et al. Management of sleep apnea without high pretest probability or with comorbidities by three nights of portable sleep monitoring. *Sleep.* 2014;37(8):1363-73. <https://doi.org/10.5665/sleep.3932>
 34. Somers VK, White DP, Amin R, Abraham WT, Costa F, Culebras A, et al. Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council on Cardiovascular Nursing. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(8):686-717. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.05.002>
 35. van Poppel MN, Chinapaw MJ, Mokkink LB, van Mechelen W, Terwee CB. Physical activity questionnaires for adults: a systematic review of measurement properties. *Sports Med.* 2010;40(7):565-600. <https://doi.org/10.2165/11531930-000000000-00000>
 36. Dyrstad SM, Hansen BH, Holme IM, Anderssen SA. Comparison of self-reported versus accelerometer-measured physical activity. *Med Sci Sports Exerc.* 2014;46(1):99-106. <https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e3182a0595f>
 37. Minetto MA, Motta G, Gorji NE, Lucini D, Biolo G, Pigozzi F, et al. Reproducibility and validity of the Italian version of the International Physical Activity Questionnaire in obese and diabetic patients. *J Endocrinol Invest.* 2018;41(3):343-349. <https://doi.org/10.1007/s40618-017-0746-3>



Pediatric Asthma Control and Communication Instrument: tradução e adaptação transcultural para a língua portuguesa falada no Brasil

Thayla Amorim Santino^{1,a}, João Carlos Alchieri^{2,b},
Raquel Emanuele de França Mendes^{1,c}, Ada Cristina Jácome^{1,d},
Tácio Zaildo de Moraes Santos^{1,e}, Linda Kahn-D'Angelo^{3,f},
Cecilia M. Patino^{4,g}, Karla Morganna Pereira Pinto de Mendonça^{1,h}

1. Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia, Universidade Federal do Rio Grande do Norte – UFRN – Natal (RN) Brasil.
 2. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Norte – UFRN – Natal (RN) Brasil.
 3. Zuckerberg College of Health Sciences, University of Massachusetts Lowell, Lowell (MA) USA.
 4. Department of Preventive Medicine, Keck School of Medicine, University of Southern California, Los Angeles (CA) USA.
- a. <http://orcid.org/0000-0002-5514-762X>
b. <http://orcid.org/0000-0002-4150-8519>
c. <http://orcid.org/0000-0003-2226-5096>
d. <http://orcid.org/0000-0002-5498-3108>
e. <http://orcid.org/0000-0002-9495-7078>
f. <http://orcid.org/0000-0003-2050-5893>
g. <http://orcid.org/0000-0001-5742-2157>
h. <http://orcid.org/0000-0001-5734-3707>

Submetido: 30 maio 2018.
Aprovado: 10 janeiro 2019

Trabalho realizado na Universidade Federal do Rio Grande do Norte – UFRN – Natal (RN) Brasil.

INTRODUÇÃO

A asma é uma doença pulmonar crônica que afeta aproximadamente entre 1 e 18% da população em diferentes países.⁽¹⁾ No Brasil, a asma é um grave problema de saúde pública que atinge principalmente crianças e adolescentes.⁽²⁾ Além disso, é observada uma elevada prevalência da asma considerando a população pediátrica brasileira, sendo essa superior a 20%.⁽²⁾

O controle da asma está relacionado com a ocorrência de manifestações relacionadas à doença.^(1,3) A *Global Initiative for Asthma* (GINA) recomenda que a avaliação do controle clínico seja realizada com a utilização de instrumentos no formato de questionários.⁽¹⁾ Entretanto, esses devem sempre fornecer uma interpretação dos resultados de forma válida, confiável, precisa e equivalente.⁽⁴⁾

Endereço para correspondência:

Karla Morganna Pereira Pinto de Mendonça. Departamento de Fisioterapia, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Avenida Senador Salgado Filho, 3000, Caixa Postal 1524, Campus Universitário, Lagoa Nova, CEP 59072-970, Natal, RN, Brasil.

Tel.: 55 84 3342-2022. E-mail: karlamorganna@hotmail.com

Apoio financeiro: Thayla Amorim Santino recebeu bolsa do programa de mestrado da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) – Código de financiamento 001.

RESUMO

Objetivo: Realizar a tradução e a adaptação transcultural do *Pediatric Asthma Control and Communication Instrument* (PACCI) para o contexto da população brasileira, e assegurar a validade de conteúdo e equivalência semântica da versão adaptada.

Métodos: A versão do PACCI para a língua portuguesa falada no Brasil foi desenvolvida de acordo com a metodologia mais comumente utilizada, que incluiu as seguintes etapas: tradução; síntese da tradução; revisão de um pesquisador nativo de língua inglesa; tradução reversa; síntese da tradução reversa; revisão de um pesquisador nativo de língua inglesa; apreciação do autor do questionário original; revisão por especialista em língua portuguesa; revisão do comitê multiprofissional de especialistas para verificar a concordância dos itens, considerando a clareza e a adequação dos itens ao contexto cultural; desdobramento cognitivo; e desenvolvimento da versão final. O desdobramento cognitivo foi realizado com 31 pais/responsáveis por crianças e adolescentes de 1-21 anos, com diagnóstico clínico de asma de acordo com a *Global Initiative for Asthma*, com o objetivo de verificar a compreensão e a clareza dos itens na população-alvo. **Resultados:** O comitê multiprofissional de especialistas indicou que os itens do questionário se apresentaram claros e compreensíveis, com valores de kappa superiores a 0,61, indicando concordância substancial. Considerando o procedimento de desdobramento cognitivo, os pais/responsáveis não apresentaram dificuldades de compreensão (concordância > 0,90) não havendo necessidade de modificações da versão final em português. **Conclusões:** O PACCI apresenta-se adequadamente traduzido e transculturalmente adaptado para uso na população brasileira.

Descritores: Inquéritos e questionários; Tradução; Asma; Criança; Adolescente.

Dentre os questionários disponíveis para avaliar o controle clínico da asma pediátrica, alguns já se encontram validados para uso na população brasileira, tais como *Childhood Asthma Control Test*,⁽⁵⁾ *Asthma Control Test*,⁽⁶⁾ *Asthma Control Questionnaire*⁽⁷⁾ e *Control of Allergic Rhinitis and Asthma Test for Children*.⁽⁸⁾ Contudo, nenhum desses questionários anteriormente citados foi desenvolvido para avaliar crianças com idade inferior a 4 anos. Além disso, esses questionários⁽⁵⁻⁸⁾ foram desenvolvidos para utilização em faixas etárias restritas. Essa característica pode dificultar a utilização desses instrumentos como medidas de avaliação em estudos que envolvam participantes de uma ampla faixa etária.

Diante disso, Okelo et al.⁽⁹⁾ desenvolveram o questionário *Pediatric Asthma Control and Communication Instrument* (PACCI). Esse questionário foi desenvolvido para a avaliação multidimensional do controle clínico da asma de

crianças e adolescentes de 1 a 21 anos. O questionário contém 12 questões, sendo uma questão discursiva que busca melhorar a comunicação entre os pais/responsáveis e o profissional de saúde. A proposta do PACCI é disponibilizar um instrumento simples, baseado no autorrelato dos pais/responsáveis, de fácil uso e interpretação, inclusive para indivíduos com baixo nível de escolaridade.⁽⁹⁾

O PACCI é subdividido em cinco domínios: direção (1 item), incômodo (1 item), risco (3 itens), adesão (1 item) e controle (5 itens).⁽⁹⁾ O domínio controle possui três possibilidades de escore: baseado na soma dos itens (0 a 19 pontos); índice de problema, sendo cada item uma variável dicotômica (0 a 5 pontos); e por categorias (controlado ou não controlado), a partir da orientação de cores da opção de resposta selecionada que se encontra mais à direita do instrumento. Os demais domínios apresentam escores categóricos.

Desse modo, visando suprir as lacunas atualmente encontradas em relação às ferramentas disponíveis para a avaliação do controle clínico da asma pediátrica, o presente estudo teve por objetivo realizar a tradução para o português e a adaptação transcultural para uso do PACCI no Brasil.

MÉTODOS

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Rio Grande do Norte (Processo no. 1.808.185). Todos os participantes assinaram previamente os termos de consentimento livre e esclarecido e de assentimento livre e esclarecido. Trata-se de um estudo metodológico exploratório baseado nas recomendações internacionalmente propostas em vários estudos.⁽¹⁰⁻¹³⁾

As etapas foram compreendidas em: 1) autorização do autor do questionário original; 2) tradução: o questionário foi traduzido para a língua portuguesa, de forma independente, por dois tradutores (1 e 2) nativos com fluência na língua inglesa, sendo um especialista na área de conhecimento relacionada ao instrumento e outro não especialista; 3) síntese das traduções: consenso entre os tradutores 1 e 2 e o comitê revisor (pesquisadores responsáveis pelo estudo) sobre as versões traduzidas, com o objetivo de formular uma única versão; 4) envio de um relatório para o autor do instrumento original para apreciação e obtenção da aprovação das etapas 2 e 3; 5) tradução reversa: retradução da síntese das traduções para a língua inglesa por dois tradutores (3 e 4) nativos da língua inglesa e fluentes na língua portuguesa que desconheciam o questionário original; 6) síntese da tradução reversa: consenso entre os tradutores 3 e 4 e o comitê revisor sobre as versões retraduzidas, com o objetivo de formular uma única versão. Nessa etapa, foi incluída a participação de um pesquisador externo nativo de país de língua inglesa com o objetivo de comparar a versão traduzida para o inglês com a versão original, visando verificar a equivalência semântica; 7) envio de relatório para o autor do instrumento

original para apreciação e obtenção da aprovação das etapas 5 e 6; 8) apreciação por um revisor de língua portuguesa para verificar a adequação dos itens em relação à norma culta padrão da língua; 9) revisão por um comitê multiprofissional de especialistas para verificar a concordância dos itens considerando a clareza e a adequação dos itens ao contexto cultural; 10) desdobramento cognitivo: com a aprovação dos itens pelos especialistas, foi realizado o teste de compreensão do questionário em sua versão pré-final na população-alvo; e 11) envio de relatório para o autor do instrumento original para apreciação e obtenção da aprovação da versão final em português. O processo de tradução e adaptação transcultural descrito acima pode ser visualizado na Figura 1.

A equivalência semântica entre as versões original e traduzida, considerando o novo contexto cultural, foi alcançada nas etapas descritas anteriormente. Para assegurar a validade de conteúdo, foi formado um comitê multiprofissional de especialistas composto por médicos pediatras e pneumologistas, fisioterapeutas, pesquisadores com experiência no processo de tradução e adaptação transcultural de questionários e indivíduos leigos representantes da população-alvo (pais/responsáveis por crianças e adolescentes com asma), totalizando o número de 9 participantes. Para a avaliação da concordância, foi utilizado o método Delphi⁽¹⁴⁾ por meio da plataforma virtual SurveyMonkey®. Os especialistas avaliaram os itens e as opções de resposta da versão em português do PACCI. O grau de concordância foi calculado por meio do teste de kappa, considerando os valores de concordância propostos por Landis e Koch.⁽¹⁵⁾

O desdobramento cognitivo foi realizado com uma amostra composta por 31 pais/responsáveis por crianças e adolescentes de 1 a 21 anos com diagnóstico clínico de asma de acordo com a GINA.⁽¹⁾ Após esclarecimentos quanto ao objetivo e procedimentos do estudo, o questionário foi aplicado no formato de entrevista. O entrevistador leu as questões, sem explicá-las, podendo repetir a leitura se necessário; em seguida, os participantes eram questionados quanto à compreensão e clareza de cada pergunta. Caso o item estivesse pouco claro, o participante era incentivado a sugerir possíveis modificações para tornar o item mais compreensível. Caso um item obtivesse um entendimento menor que 90%,⁽¹⁶⁾ as etapas anteriores de revisão pelo comitê multiprofissional de especialistas e desdobramento cognitivo seriam refeitas para aquele item com o objetivo de assegurar maior nível de clareza.

Os dados foram analisados utilizando o pacote estatístico IBM SPSS Statistics, versão 22.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, EUA). A análise de dados consistiu em análise descritiva, com medidas de frequência absolutas e relativas, medidas de tendência central e dispersão. Para a análise do grau de concordância entre os especialistas foi utilizado o teste de kappa.

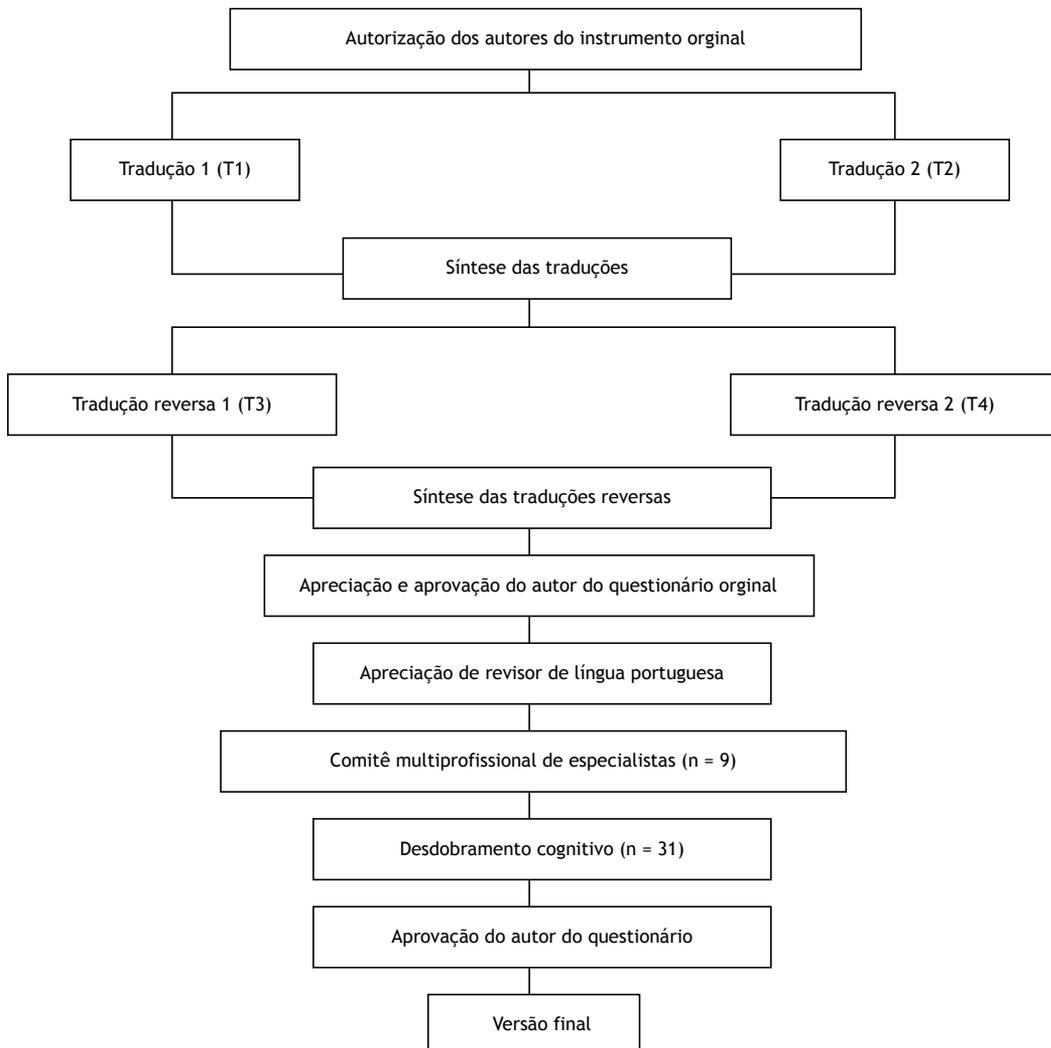


Figura 1. Etapas do processo de tradução e adaptação transcultural do instrumento *Pediatric Asthma Control and Communication Instrument* para o português falado no Brasil.

RESULTADOS

Durante as etapas de tradução e adaptação transcultural descritas anteriormente foram necessários alguns ajustes para assegurar a compreensão e uma adequada adaptação transcultural do questionário, considerando seus itens e opções de resposta. Após cada etapa, um relatório contendo os possíveis ajustes foi submetido à apreciação do autor da versão original; a partir disso, as alterações necessárias foram realizadas mediante aprovação do mesmo. Desse modo, é possível garantir que a intenção e o conceito dos itens originais foram integralmente preservados na versão adaptada para a língua portuguesa.

Dos 9 participantes do comitê multiprofissional de especialistas, 3 eram pais/responsáveis por crianças/adolescentes com asma, 2 eram médicos pediatras, 2 eram fisioterapeutas da área da fisioterapia respiratória, 1 era médico pneumologista e 1 era pesquisador com experiência metodológica no processo de tradução

e adaptação transcultural. Considerando a titulação dos profissionais de saúde, 3 e 3 possuíam mestrado e doutorado, respectivamente. O tempo de atuação profissional variou de 7 a 31 anos. Os pais/responsáveis que participaram desse comitê possuíam distintos níveis de escolaridade (ensino médio, ensino superior e pós-graduação).

Em diversos trechos, o questionário original utiliza o termo "your child"; entretanto, em oposição à tradução literal "sua criança", optou-se por utilizar o termo "seu(sua) filho(a)". Esse ajuste foi considerado adequado devido ao instrumento também ser destinado aos pais/responsáveis de adolescentes.

No instrumento original, os itens de 1 a 5 iniciam com a seguinte sentença: "Since your child's last visit to this doctor's office, has your child."; entretanto, essa foi ajustada para: "Desde a última consulta médica de seu(sua) filho(a), ele(a)."; tornando o item mais simples e compreensível no novo contexto cultural.

Em adição, o termo “este consultório médico” poderia tornar o item inadequado, dependendo do local de aplicação do mesmo. No item 4 o termo “hospitalized” foi substituído por “internado”, visto que o termo é mais utilizado e mais adequado ao contexto. No item 5, a oração “Used prednisone (Orapred, steroid pill, steroid liquid or steroid syrup) for asthma?” foi modificada para “Usou prednisona/prednisolona (comprimidos de corticoide ou cortisona, corticoide líquido, corticoide xarope ou injeção de corticoide) para sua asma?”. Semelhantemente à versão em português para adultos do instrumento *Asthma Control and Communication Instrument* (ACCI),⁽¹⁷⁾ foi adicionada ao item 5 a explanação “Essa pergunta não se refere a sua bombinha de uso diário”. Desse modo, o comitê revisor propôs esta adequação com o propósito de deixar claro que o item não se refere ao corticoide inalatório de uso diário, e sim, ao uso de corticoides orais e injetáveis utilizados em períodos de exacerbação de sintomas. No item 9 o termo “asthma attack” foi substituído por “crises de asma”, visto que o termo “ataques de asma” é pouco utilizado pela população brasileira.

Nos itens 6, 7, 8 e 9 da versão original estão disponíveis alguns exemplos com o objetivo de auxiliar ou direcionar as respostas obtidas durante a aplicação do questionário. Na versão final em português, esses exemplos foram reformulados considerando o contexto da população brasileira, conforme citados a seguir: 1) o item 6 cita os medicamentos de uso diário frequentemente utilizados no controle da asma na população norte-americana e, desse modo, outros medicamentos substituíram os pouco conhecidos ou não disponíveis para o uso na população no Brasil. O item apresentava as seguintes medicações “Advair, Asmanex, Budesonide, Dulera, Flovent, QVAR, Pulmicort, Singulair and Symbicort”, sendo modificado para “Seretide spray e Diskus (Fluticasona e Salmeterol), Oximax (Mometasona), Budesonida, Formoterol, Fluticaps (Fluticasona), Clenil spray e A (beclometasona), Montelukast e Symbicort/Alenia (Formoterol e Budesonida)”; 2) o item 7 possui exemplos de sintomas da asma que foram traduzidos com pouca divergência, exceto pelos termos “shortness of breath”, “sputum (spit, mucous, phlegm when coughing)”, “wheezy or whistling sound in the chest”. Após a análise do comitê revisor, esses sintomas foram respectivamente traduzidos como “falta de ar”, “escarro (expectoração, muco, catarro ao tossir)” e “chiado ou sibilo (assobio) no peito”. 3) No item 8 em sua versão original há exemplos das seguintes formas ou medicamentos de alívio: “Albuterol/Proventil/Proair/Ventolin /Xopenex via Inhaler/Spray/Pump or Machine/Nebulizer”. Na tentativa de simplificar o item e citar medicamentos ou formas de administração relacionados ao uso comum da população brasileira, o exemplo foi alterado para “Salbutamol/Aerolin/Berotec/Bombinha/Inalador/Nebulização”. Tal formato também foi escolhido por apresentar semelhança com o item existente no questionário em sua versão em português para adultos, o ACCI.⁽¹⁸⁾

Apenas duas opções de resposta foram ajustadas, referentes aos itens 2 e 10. As opções de resposta do item 2 originalmente descritas como “Not bothered/Somewhat bothered/Very bothered” foram ajustadas para “Nem um pouco incomodado/Um pouco incomodado/Muito incomodado”. Considerando as opções de resposta referentes ao item 10, o item possuía como opções “Not at all/Slightly/Moderately/Very much/Completely”, sendo ajustadas para “Nem um pouco/Levemente/Moderadamente/Muito/Completamente”.

Considerando a análise da concordância entre os participantes do comitê multiprofissional de especialistas, foi observado que todos os itens e opções de resposta do questionário apresentaram valores de kappa superiores a 0,61, indicando uma concordância substancial. Desse modo, não houve necessidade da realização de uma segunda rodada de discussões.

Para o processo de desdobramento cognitivo do questionário em sua versão pré-final, foram entrevistados 31 pais/responsáveis, sendo 26 (83,9%) do sexo feminino. A faixa etária dos responsáveis variou de 26 a 60 anos. A maioria dos participantes do desdobramento cognitivo era responsável por crianças com idade entre 2 e 15 anos, sendo a maioria de 5 a 11 anos (54,8%), eutróficas (71,4%), com asma moderada (56,7%) e parcialmente controlada (72,4%). A amostra contou ainda com representantes de todos os níveis de escolaridade, entre ensino fundamental incompleto e superior completo, e representantes de variados estratos econômicos, de acordo com os Critérios de Classificação Econômica Brasil⁽¹⁸⁾ da Associação Brasileira de Empresas e Pesquisa.

Quanto à avaliação sobre a clareza e a compreensão dos itens do questionário realizada por meio dos pais/responsáveis, todos os itens foram aprovados com um nível de compreensão e clareza superior a 90%. Dessa forma, não foram registradas dificuldades de compreensão em qualquer um dos itens e nenhuma sugestão indicando a necessidade de modificações dos mesmos.

DISCUSSÃO

O presente estudo demonstrou que a versão para português falado no Brasil do PACCI foi considerada adequada e apresentou-se transculturalmente adaptada, visto que as instruções, opções de resposta e itens foram considerados claros e compreensíveis pela população-alvo.

Da mesma forma que outros questionários específicos que avaliam a qualidade de vida, a exemplo do *Asthma Quality of Life Questionnaire*⁽¹⁹⁾ e o *Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire*,⁽²⁰⁾ o PACCI foi desenvolvido em conjunto com o instrumento ACCI,⁽²¹⁾ que avalia o controle clínico da asma em adultos. O ACCI, por sua vez, já se encontra traduzido e adaptado para o uso na população brasileira.⁽¹⁷⁾ Dessa forma, a partir do ACCI,⁽¹⁷⁾ foi possível considerar aspectos relevantes reportados durante o processo de adaptação transcultural que poderiam ser relevantes para o PACCI,

visto que ambos apresentam algumas semelhanças em sua estrutura e itens.

Com o propósito de realizar uma adequada adaptação transcultural e assegurar que o construto seja apropriadamente avaliado na nova população, o desdobramento cognitivo da versão em português do Brasil do PACCI foi realizado com a participação de indivíduos representantes da população-alvo provenientes de diversos níveis de escolaridade e de condição socioeconômica. Até o momento, existem disponíveis quatro instrumentos que avaliam o controle clínico da asma pediátrica traduzidos para o português.^(5,7,8,22) Entretanto, este foi o único estudo que envolveu representantes dos diversos estratos sociais e de diferentes níveis de escolaridade, considerando assim a grande diversidade observada na população brasileira. De forma semelhante, os autores da versão brasileira do ACCI,⁽¹⁷⁾ originalmente desenvolvido para avaliar o controle clínico de adultos com asma, mencionaram a participação de indivíduos com diversos níveis de escolaridade no estudo de tradução do referido instrumento. Entretanto, tais autores não mencionaram se aquela versão do ACCI levou em consideração a diversidade socioeconômica da população para a qual o instrumento foi traduzido e adaptado transculturalmente.⁽¹⁷⁾

O questionário PACCI difere em diversos aspectos dos outros instrumentos especificamente pediátricos^(5,7,8,22) hoje disponíveis. Primeiramente, o PACCI é o único questionário desenvolvido especificamente para a avaliação do controle clínico da asma em crianças e adolescentes em uma ampla faixa etária, diferentemente do que é visto no questionário *Childhood Asthma Control Test*, por exemplo, que abrange apenas crianças de 4 a 11 anos.⁽⁵⁾ O PACCI ainda apresenta uma particularidade em relação às possibilidades de escore, podendo se adequar às necessidades da situação, visto que apresenta três formas de escore e ainda permite a classificação do controle clínico segundo a GINA.⁽¹⁾ Além disso, esse instrumento pode favorecer a comunicação médico-paciente devido à presença de uma questão aberta que incentiva a comunicação dos pais/responsáveis acerca de qualquer preocupação sobre a asma do seu filho.⁽⁹⁾

Outra característica que diferencia o PACCI dos demais questionários atualmente disponíveis para a população brasileira é o fato de ele ser baseado no relato dos pais/responsáveis.⁽⁹⁾ O uso de instrumentos autoaplicáveis na população pediátrica apresenta dificuldades relativas à validade e confiabilidade das respostas fornecidas devido à limitação da compreensão das crianças. Por outro lado, o relato de adolescentes fornece uma medida mais acurada do que o relato dos próprios pais/responsáveis. Entretanto, para os adolescentes, é preciso considerar os aspectos emocionais e sociais inerentes ao seu estágio de desenvolvimento. Desse modo, o relato dos pais pode ser útil, principalmente em relação à sintomas e ao impacto da doença.⁽²³⁾

A GINA preconiza que a avaliação do controle da asma seja composta por dois domínios, sendo esses

controle de sintomas e risco futuro.^(1,24) Os questionários atualmente disponíveis focam apenas no controle de sintomas.⁽²⁴⁾ Entretanto, o PACCI contém perguntas que incluem aspectos relacionados aos fatores de risco futuros, tornando o instrumento mais completo que outros em relação às recomendações para a avaliação do controle clínico da asma. O presente estudo também se mostra relevante visto que o processo de tradução e adaptação transcultural de instrumentos é o passo inicial para disponibilizar um instrumento para uso em uma população com outra cultura e idioma.^(11,13,25) Caso um instrumento seja submetido a processos incorretos ou incompletos de adaptação transcultural, poderão surgir interpretações equivocadas dos resultados, seja de forma individual, seja ao comparar os resultados da administração do mesmo questionário em diversos países.⁽²⁶⁾

A metodologia proposta no presente estudo vem sendo bastante utilizada e pode ser considerada como um aspecto importante para tornar o estudo mais robusto. O perfil dos tradutores incluídos no processo e a inclusão de representantes da população-alvo na fase do comitê multiprofissional de especialistas devem ser considerados com o objetivo de assegurar uma boa equivalência semântica, conceitual e contextual entre as versões.⁽²⁷⁻³⁰⁾ Entretanto, estudos anteriores relacionados à tradução e adaptação transcultural de questionários específicos para a avaliação do controle clínico da asma pediátrica não descrevem se esses aspectos foram considerados relevantes.⁽⁵⁻⁷⁾

Similarmente aos estudos prévios de tradução e adaptação transcultural dos questionários que avaliam o controle clínico da asma para a população brasileira,^(5,8) o desdobramento cognitivo da versão brasileira do PACCI não foi realizado de modo multicêntrico. Dessa forma, sugere-se que estudos futuros possam comparar os índices de compreensão e clareza do instrumento também em amostras oriundas de outras regiões brasileiras, visto que o Brasil é um país territorialmente grande e com distintas características regionais. Entretanto, durante o processo de adaptação transcultural do instrumento foi evitada a utilização de termos regionais na tentativa de assegurar a validade de conteúdo dessa versão do PACCI durante sua utilização nas demais regiões do Brasil. Outro aspecto que poderia ser mencionado como limitação para o presente estudo foi a ausência de pais/responsáveis de crianças e adolescentes que compreendessem toda a faixa etária proposta (1-21 anos de idade). No entanto, acredita-se que este aspecto não impactou os resultados do presente estudo, visto que a compreensão dos respondentes acerca da nova versão do PACCI certamente não seria influenciada pela idade de seus filhos.

Em conclusão, foi possível verificar que a versão para o português falado no Brasil do PACCI apresentou-se adaptada transculturalmente (anexo disponível no site do JBP: http://jornaldepneumologia.com.br/detalhe_anexo.asp?id=66). Além disso, encontra-se semanticamente equivalente ao instrumento original

é aplicável ao contexto brasileiro. A versão adaptada também apresenta fácil compreensão e administração, independentemente do nível de escolaridade e de condição socioeconômica do respondente.

REFERÊNCIAS

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy For Asthma Management and Prevention. Bethesda: Global Initiative for Asthma; 2017.
2. Solé D, Camelo-Nunes IC, Wandalsen GF, Mallozi MC. Asthma in children and adolescents in Brazil: contribution of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Rev Paul Pediatr.* 2014;32(1):114-25. <https://doi.org/10.1590/S0103-05822014000100018>
3. British Thoracic Society; Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British guideline on the management of asthma. Edinburgh: Scottish Intercollegiate Guidelines Network; 2016.
4. Pernambuco L, Espelt A, Magalhães HV Junior, Lima KC. Recommendations for elaboration, transcultural adaptation and validation process of tests in Speech, Hearing and Language Pathology. *Codas.* 2017;29(3):e20160217. <https://doi.org/10.1590/2317-1782/20172016217>
5. Oliveira SG, Sarria EE, Roncada C, Stein RT, Pitrez PM, Mattiello R. Validation of the Brazilian version of the childhood asthma control test (c-ACT). *Pediatr Pulmonol.* 2016;51(4):358-63. <https://doi.org/10.1002/ppul.23318>
6. Roxo JP, Ponte EV, Ramos DC, Pimentel L, D'Oliveira Júnior A, Cruz AA. Portuguese-language version of the Asthma Control Test: validation for use in Brazil. *J Bras Pneumol.* 2010;36(2):159-66. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132010000200002>
7. Leite M, Ponte EV, Petroni J, D'Oliveira Júnior A, Pizzichini E, Cruz AA. Evaluation of the asthma control questionnaire validated for use in Brazil. *J Bras Pneumol.* 2008;34(10):756-63. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132008001000002>
8. Amaral R, Carneiro AC, Wandalsen G, Fonseca JA, Sole D. Control of Allergic Rhinitis and Asthma Test for Children (CARATKids): Validation in Brazil and cutoff values. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2017;118(5):551-556.e2. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2017.02.007>
9. Okelo SO, Eakin MN, Patino CM, Teodoro AP, Bilderback AL, Thompson DA, et al. The pediatric Asthma Control and Communication Instrument asthma questionnaire: for use in diverse children of all ages. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132(1):55-62. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.01.007>
10. Guillemin F, Bombardier C, Beaton D. Cross-cultural adaptation of health-related quality of life measures: literature review and proposed guidelines. *J Clin Epidemiol.* 1993;46(12):1417-32. [https://doi.org/10.1016/0895-4356\(93\)90142-N](https://doi.org/10.1016/0895-4356(93)90142-N)
11. Beaton DE, Bombardier C, Guillemin F, Ferraz MB. Guidelines for the process of cross-cultural adaptation of self-report measures. *Spine (Phila Pa 1976).* 2000;25(24):3186-91. <https://doi.org/10.1097/00007632-200012150-00014>
12. Mokkink LB, Terwee CB, Patrick DL, Alonso J, Stratford PW, Knol DL, et al. The COSMIN study reached international consensus on taxonomy, terminology, and definitions of measurement properties for health-related patient-reported outcomes. *J Clin Epidemiol.* 2010;63(7):737-45. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.02.006>
13. Acquadro C, Conway K, Wolf B, Hareendran A, Mear I, Anfray C, et al. Development of a Standardized Classification System for the Translation of Patient-Reported Outcome (PRO) Measures Brief Measure of Psychological Well-Being. *Patient Rep Outcomes News.* 2008;39:5-7.
14. Powell C. The Delphi Technique: myths and realities. *J Adv Nurs.* 2003;41(4):376-82. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2648.2003.02537.x>
15. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics.* 1977;33(1):159-74. <https://doi.org/10.2307/2529310>
16. Reichenheim ME, Moraes CL. Operationalizing the cross-cultural adaptation of epidemiological measurement instruments [Article in Portuguese]. *Rev Saude Publica.* 2007;41(4):665-73.
17. Tavares MGS, Brümmer CF, Nicolau GV, Melo JT Jr, Nazário NO, Steidle LJM, et al. Translation and cultural adaptation of a specific instrument for measuring asthma control and asthma status: the Asthma Control and Communication Instrument. *J Bras Pneumol.* 2017;43(4):264-9. <https://doi.org/10.1590/s1806-37562016000000182>
18. Kamakura W, Mazzon JA. Socioeconomic stratification criteria and classification tools in Brazil [Article in Portuguese]. *Rev Adm Empres.* 2016;56(1):55-70. <https://doi.org/10.1590/S0034-759020160106>
19. Juniper EF, Guyatt GH, Epstein RS, Ferrie PJ, Jaeschke R, Hiller TK. Evaluation of impairment of health related quality of life in asthma: development of a questionnaire for use in clinical trials. *Thorax.* 1992;47(2):76-83. <https://doi.org/10.1136/thx.47.2.76>
20. La Scala CS, Naspitz CK, Solé D. Adaptation and validation of the Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire (PAQLQ) in Brazilian asthmatic children and adolescents. *J Pediatr (Rio J).* 2005;81(1):54-60. <https://doi.org/10.2223/1283>
21. Patino CM, Okelo SO, Rand CS, Riekert KA, Krishnan JA, Thompson K, et al. The Asthma Control and Communication Instrument: a clinical tool developed for ethnically diverse populations. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122(5):936-43.e6. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2008.08.027>
22. Tavares MG, Pizzichini MM, Steidle LJ, Nazário NO, Rocha CC, Perraro MC, et al. The Asthma Control Scoring System: translation and cross-cultural adaptation for use in Brazil. *J Bras Pneumol.* 2010;36(6):683-92. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132010000600004>
23. Matza LS, Patrick DL, Riley AV, Alexander JJ, Rajmil L, Pheil AM, et al. Pediatric patient-reported outcome instruments for research to support medical product labeling: report of the ISPOR PRO good research practices for the assessment of children and adolescents task force. *Value Health.* 2013;16(4):461-79. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2013.04.004>
24. Reddel HK, Levy ML; Global Initiative for Asthma Scientific Committee and Dissemination and Implementation Committee. The GINA asthma strategy report: What's new for primary care? *NPJ Prim Care Respir Med.* 2015;25:15050. <https://doi.org/10.1038/nppjcr.2015.50>
25. Acquadro C, Bayles A, Juniper E. Translating patient-reported outcome measures: a multi-step process is essential. *J Bras Pneumol.* 2014;40(3):211-2. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132014000300002>
26. García-Gavín J, Pérez-Pérez L, Tinazzi I, Vidal D, McGonagle D. Spanish Cultural Adaptation of the Questionnaire Early Arthritis for Psoriatic Patients. *Actas Dermosifiliogr.* 2017;108(10):924-930. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2017.06.006>
27. Ramada-Rodilla JM, Serra-Pujadas C, Delclós-Cianchet GL. Cross-cultural adaptation and health questionnaires validation: revision and methodological recommendations [Article in Spanish]. *Salud Publica Mex.* 2013;55(1):57-66. <https://doi.org/10.1590/S0036-36342013000100009>
28. Sousa VD, Rojanasrirat W. Translation, adaptation and validation of instruments or scales for use in cross-cultural health care research: a clear and user-friendly guideline. *J Eval Clin Pract.* 2011;17(2):268-74. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2753.2010.01434.x>
29. Victal ML, Lopes MH, D'Ancona CA. Adaptation of the O'Leary-Sant and the PUF for the diagnosis of interstitial cystitis for the Brazilian culture [Article in Portuguese]. *Rev Esc Enferm USP.* 2013;47(2):312-9. <https://doi.org/10.1590/S0080-62342013000200006>
30. Jensen R, Cruz Dde A, Tesoro MG, Lopes MH. Translation and cultural adaptation for Brazil of the Developing Nurses' Thinking model. *Rev Lat Am Enfermagem.* 2014;22(2):197-203. <https://doi.org/10.1590/0104-1169.3232.2402>



Evolução temporal e fatores associados a asma e sibilância em escolares no Brasil

Gabriela Ávila Marques^{1,2,a}, Andrea Wendt^{2,b}, Fernando César Wehrmeister^{2,c}

1. Universidade Católica de Pelotas, Pelotas (RS) Brasil.
 2. Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas (RS) Brasil.
- a. <http://orcid.org/0000-0003-3935-5207>
b. <http://orcid.org/0000-0002-4640-2254>
c. <http://orcid.org/0000-0001-7137-1747>

Recebido: 28 maio 2018.

Aprovado: 23 setembro 2018.

Trabalho realizado no Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas (RS) Brasil.

RESUMO

Objetivo: Estimar a evolução da prevalência de asma e sibilância em escolares brasileiros nos anos de 2012 e 2015, bem como verificar fatores associados a ambas. **Métodos:** Estudo transversal utilizando dados da Pesquisa Nacional de Saúde do Escolar nos anos de 2012 e 2015. Para verificar a evolução das prevalências de asma e sibilância foi utilizada a regressão linear ponderada pelos quadrados mínimos da variância e apresentada a variação percentual anual (VPA). **Resultados:** Foi encontrada uma redução da prevalência de sibilância (de 23,2% em 2012 para 22,4% em 2015; VPA: -0,27). A prevalência de asma aumentou de 12,4% em 2012 para 16,0% em 2015 (VPA: 1,20). O maior aumento na prevalência de asma ocorreu na região Sul do país (VPA: 2,17). Ter fumado alguma vez na vida e ter ingerido álcool nos últimos 30 dias foram fatores que influenciaram tanto na prevalência de sibilância quanto na prevalência de diagnóstico referido de asma nos dois anos da pesquisa. **Conclusões:** Este estudo evidenciou o aumento na prevalência de asma nos últimos anos. Esses dados ressaltam a importância de melhoria das estratégias e políticas de saúde voltadas para o controle da asma.

Descritores: Asma/epidemiologia; Sons respiratórios; Estudantes.

INTRODUÇÃO

A asma é considerada uma doença crônica não transmissível (DCNT) cujos sintomas surgem precocemente em praticamente metade dos casos.⁽¹⁾ Dentre os sintomas, o mais comum é o sibilho, que ocorre devido ao quadro de broncoespasmo e obstrução das vias aéreas.⁽²⁾ Embora episódios como tosse, aperto no peito e sibilância sejam importantes para a caracterização dessa doença, não há regras para a presença desses sintomas, dificultando assim o diagnóstico da doença.⁽³⁾ O *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC) registrou uma prevalência média mundial de 14,1% para os sintomas de asma em adolescentes de 13 a 14 anos, sendo encontradas prevalências maiores do que 20% na América Latina.⁽⁴⁾

No Brasil, a prevalência de asma já era considerada uma das mais altas em 1998,^(5,6) e essa estimativa parece continuar aumentando. Em crianças e adolescentes avaliados no período entre 1998 e 2008, houve um aumento na prevalência de asma na zona urbana de 8,6% (1998) para 9,1% (2008) e, na zona rural, de 4,9% para 5,9% nos mesmos anos.⁽⁷⁾ Dessa maneira, é importante que sejam identificados os fatores associados para uma melhor compreensão dessa doença. Esses fatores estão ligados a condições ambientais, sociodemográficas e de estilo de vida.⁽⁸⁾

A asma também pode influenciar negativamente a qualidade de vida, resultando em custos diretos e indiretos à população, através de consultas médicas, utilização de medicamentos e internações, além da

perda de produtividade, absenteísmo ao trabalho/escola e mortalidade precoce.⁽⁹⁻¹³⁾ No Brasil, houve uma diminuição de 36% no número de hospitalizações entre 2008 e 2013, sendo as regiões Norte, Nordeste e Sudeste as que apresentaram as maiores taxas. O custo das internações chegou a quase 170 milhões de dólares americanos naquele período.⁽¹⁴⁾ Uma revisão sistemática encontrou o valor de 733 dólares americanos por pessoa ao ano despendidos com hospitalizações e medicamentos para o tratamento da asma.⁽¹⁵⁾

Frente a esse cenário, é importante que haja um monitoramento da asma, assim como dos seus fatores de risco, visando uma melhor elaboração de estratégias e políticas de saúde, uma vez que essa doença pode ser combatida ainda no nível primário de atenção em saúde.⁽¹⁶⁾ Assim, o objetivo do presente estudo foi estimar a prevalência de asma e sibilância (chiado no peito) em escolares nos anos de 2012 e 2015, bem como verificar fatores associados a ambas.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo transversal utilizando dados da Pesquisa Nacional de Saúde do Escolar (PeNSE) nos anos de 2012 e 2015. A PeNSE é um inquérito de base escolar realizado pelo Ministério da Saúde em parceria com o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, cujo objetivo é fornecer informações a respeito da saúde do adolescente. O inquérito contempla diversos aspectos (socioeconômicos, contexto familiar, hábitos alimentares, prática de atividade física etc.). Para

Endereço para correspondência:

Gabriela Ávila Marques. Centro de Pesquisas Epidemiológicas, Universidade Federal de Pelotas, Rua Marechal Deodoro, 1160, 3º piso, Caixa Postal 464, Centro, CEP 96020-220, Pelotas, RS, Brasil.
Tel./Fax: 55 53 3284-1300. E-mail: gabriamarques@gmail.com
Apoio Financeiro: Nenhum.

mensurar os aspectos em questão, a pesquisa utilizou questionários autoaplicados e de simples compreensão para os adolescentes.

A PeNSE teve sua primeira edição no ano de 2009 (incluindo apenas escolares das capitais brasileiras), seguida de mais dois inquéritos nos anos de 2012 e 2015. Foram utilizados dados desses dois últimos inquéritos, pois a amostra foi expandida para outros municípios além das capitais.^(17,18) Participaram da PeNSE, em 2012 e 2015, escolares do ensino fundamental de escolas públicas e privadas situadas nas zonas urbanas e rurais de todo o território nacional. A população-alvo da PeNSE foi formada por escolares do 9º ano do ensino fundamental (antiga 8ª série) porque os adolescentes pertencentes a esse período já possuem autonomia razoável para responder o questionário autoaplicado. A amostra de estudantes foi composta por alunos de escolas das 26 capitais e do Distrito Federal, assim como de municípios selecionados entre os demais.^(17,18)

O presente estudo utilizou como desfechos a ocorrência de asma na vida e de chiado no peito nos últimos 12 meses através das seguintes questões: a) "Você teve asma alguma vez na vida?" (sim/não); e b) "Nos últimos 12 meses, você teve chiado (ou piado) no peito?" (sim/não). As variáveis independentes foram as seguintes: sexo (feminino/masculino); idade (≤ 13 anos, 14 anos ou ≥ 15 anos); cor de pele (branca, preta, parda, amarela ou indígena); escolaridade materna (sem instrução, ensino fundamental completo, ensino fundamental incompleto, ensino médio completo, ou ensino superior ou mais). Também foi mensurado o fumo do adolescente através da pergunta: "Alguma vez na vida, você já fumou cigarro, mesmo uma ou duas tragadas?" (sim/não), assim como o fumo dos pais através das questões: "Algum de seus pais ou responsáveis fuma?" (nenhum deles, só meu pai ou responsável do sexo masculino, só minha mãe ou responsável do sexo feminino, meu pai e minha mãe ou responsáveis, ou não sei). O consumo de álcool nos últimos 30 dias foi mensurado através da questão: "Nos últimos 30 dias, em quantos dias você tomou pelo menos um copo ou uma dose de bebida alcoólica?" Para o presente estudo foi considerada a ingestão de pelo menos uma dose de álcool nos últimos 30 dias (sim/não). Além disso, foi construído um índice econômico através da análise de componentes principais com os seguintes bens: telefone fixo, telefone celular, computador, internet, automóvel, motocicleta e número de banheiros com chuveiro no domicílio. Também foi levado em conta ter empregada doméstica. Posteriormente, esse índice foi dividido em quintis, sendo o primeiro quintil o mais economicamente pobre.

Quanto à análise estatística do presente estudo, inicialmente foi realizada uma descrição da amostra nos dois anos de pesquisa, na qual foram apresentadas as prevalências de asma e de sibilância e seus respectivos IC95%. Também foram apresentadas análises brutas e ajustadas para ambos os desfechos nos dois anos da pesquisa, utilizando-se a regressão de Poisson e seus

respectivos IC95% para estimar razões de prevalências (RP). Na análise ajustada, as associações entre variáveis independentes e desfechos foram ajustadas para todas as demais variáveis.

Para avaliar a evolução da asma e de sibilância nos anos de 2012 e 2015, foi utilizada regressão linear ponderada pelos quadrados mínimos da variância, sendo apresentada a variação percentual anual (VPA) para cada desfecho em cada uma das regiões brasileiras e em todo país. Todas as análises foram conduzidas com o pacote estatístico Stata, versão 12.1 (StataCorp LP, College Station, TX, EUA) e utilizando o comando *svy*, que considera o desenho do estudo.

A PeNSE foi aprovada pelo Conselho de Ética em Pesquisas do Ministério da Saúde sob o parecer no. 192/2012 (CONEP/MS Registro no. 16805 de 27/03/2012). A participação dos estudantes foi voluntária; eles foram informados que tinham liberdade para não participar ou deixar de responder parte ou todo o questionário. Todas as informações do aluno, bem como as da escola, foram coletadas e mantidas em sigilo.

RESULTADOS

A amostra de escolares pesquisados nos anos de 2012 e 2015 foi composta por 109.104 e 102.072 indivíduos, respectivamente. As características da amostra, tanto em 2012 como em 2015, estão apresentadas nas Tabelas 1 e 2. Em ambos os anos, a maioria dos estudantes era do sexo feminino (52,2% em 2012 e 51,3% em 2015), com 14 anos de idade (45,6 e 51,0% em 2012 e 2015, respectivamente) e de cor da pele parda (42,2% em 2012 e 43,1% em 2015). Nos dois anos, cerca de 20% relatou ter fumado e de 25% ter consumido álcool nos últimos 30 dias.

A Figura 1 apresenta as prevalências de sibilância em 2012 e 2015. No Brasil, a sibilância reduziu de 23,2% para 22,4% em 2015 (VPA: $-0,27$). Observando-se a evolução da sibilância em cada uma das regiões, somente as regiões Norte e Centro-Oeste apresentaram reduções significativas, com VPA de $-0,47$ e $-0,43$, respectivamente.

A Figura 2 apresenta a evolução da asma (relatada na vida) nos dois períodos (2012 e 2015). No Brasil, houve um aumento de 12,4% para 16,0% na prevalência de asma (VPA: 1,2). Somente a região Centro-Oeste não apresentou mudança significativa na prevalência de asma. As demais regiões apresentaram aumentos significativos, sendo esse maior na região Sul (VPA: 2,17).

A Tabela 3 descreve a razão de prevalência dos fatores associados à sibilância nos anos de 2012 e 2015. Após os ajustes, no ano de 2012, os fatores ser menina (RP = 1,16; IC95%: 1,12-1,21), ter maior índice econômico (RP = 1,20; IC95%: 1,11-1,29), ter fumado alguma vez na vida (RP = 1,39; IC95%: 1,33-1,45) e ter ingerido álcool nos últimos 30 dias (RP = 1,28; IC95%: 1,33-1,45) indicaram associações positivas com a maior prevalência de sibilância. Quanto à idade, indivíduos mais velhos apresentaram menores

Tabela 1. Descrição da amostra da Pesquisa Nacional da Saúde do Escolar em 2012 e 2015.

| Variáveis | 2012 n (%) | 2015 n (%) |
|----------------------------|----------------|---------------|
| Sexo | | |
| Masculino | 52.015 (47,8) | 49.290 (48,7) |
| Feminino | 57.089 (52,2) | 52.782 (51,3) |
| Idade, anos | | |
| ≤ 13 | 22.443 (22,9) | 17.260 (18,3) |
| 14 | 50.900 (45,6) | 51.611 (51,0) |
| ≥ 15 | 35.761 (31,6) | 33.201 (30,7) |
| Cor da pele | | |
| Branca | 37.674 (36,8) | 33.775 (36,2) |
| Preta | 14.513 (13,4) | 12.849 (13,4) |
| Parda | 48.237 (42,2) | 46.935 (43,1) |
| Amarela/indígena | 8.611 (7,6) | 8.405 (7,4) |
| Escolaridade materna | | |
| Sem instrução | 7.371 (10,1) | 5.531 (7,4) |
| Fundamental completo | 25.951 (32,2) | 18.217 (26,5) |
| Fundamental incompleto | 156.975 (18,1) | 12.299 (17,1) |
| Médio completo | 28.244 (28,8) | 23.359 (30,9) |
| Superior | 13.036 (10,9) | 17.232 (18,1) |
| Índice econômico | | |
| 1º quintil | 21.725 (21,4) | 22.634 (20,7) |
| 2º quintil | 23.821 (22,2) | 19.320 (18,1) |
| 3º quintil | 22.738 (21,2) | 22.383 (22,6) |
| 4º quintil | 32.056 (29,7) | 29.022 (32,4) |
| 5º quintil | 8.249 (5,6) | 8.239 (6,3) |
| Fumo na vida | | |
| Não | 86.113 (80,4) | 83.158 (81,6) |
| Sim | 22.784 (19,6) | 18.723 (18,4) |
| Álcool nos últimos 30 dias | | |
| Não | 80.905 (73,9) | 79.364 (76,2) |
| Sim | 27.763 (26,1) | 22.597 (23,8) |
| Fumo dos pais | | |
| Nenhum | 76.809 (70,2) | 75.098 (73,2) |
| Apenas um | 24.138 (24,2) | 20.562 (22,3) |
| Ambos | 5.022 (5,6) | 3.800 (4,5) |
| TOTAL | 109.704 (100) | 102.072 (100) |

prevalências do desfecho. No ano de 2015, os fatores associados foram semelhantes; porém, um dos pais fumar (RP = 1,15; IC95%: 1,09-1,21) ou ambos (RP = 1,24; IC95%: 1,13-1,37) também esteve associado a maior prevalência de sibilância.

A Tabela 4 descreve a prevalência dos fatores associados à asma nos anos de 2012 e 2015. Após os ajustes, no ano de 2012, permaneceram associados à asma os seguintes fatores: cor de pele amarela ou indígena (RP = 1,16; IC95%: 1,05-1,28), maior escolaridade materna (RP = 1,25; IC95%: 1,11-1,40), maior índice econômico (RP = 1,27; IC95%: 1,14-1,42), fumo alguma vez na vida (RP = 1,38; IC95%: 1,30-1,47) e ingestão de álcool nos últimos 30 dias (RP = 1,23; IC95%: 1,16-1,30). Em 2015, as associações foram semelhantes; porém, a cor de pele não foi associada ao desfecho, mas ter pais fumantes sim (RP = 1,16; IC95%: 1,00-1,35).

DISCUSSÃO

Os resultados do presente estudo apontaram a redução da prevalência de sibilância de 23,2%, em 2012, para 22,4%, em 2015. Já os dados relacionados à asma indicaram o aumento da prevalência dessa DCNT quando comparada nos mesmos períodos (VPA: 1,2). Nesse sentido, os principais fatores associados à sibilância em 2012 foram relacionados ao sexo, à idade e ao nível econômico. Além desses, ter fumado alguma vez na vida e ingerido álcool nos últimos 30 dias também influenciaram a prevalência da sibilância e do diagnóstico referido de asma nos dois anos.

Uma das possíveis explicações para o aumento da prevalência da doença mas a diminuição do sintoma é a diferença entre o período recordatório da sibilância e da asma. Além disso, a sibilância é um sintoma utilizado como *proxy* da doença em estudos epidemiológicos,

Tabela 2. Distribuição da prevalência de sibilância e de asma na Pesquisa Nacional da Saúde do Escolar em 2012 e 2015.

| Variáveis | 2012 | | 2015 | |
|-----------------------------------|-------------------------|-------------------|-------------------------|-------------------|
| | Sibilância % (IC95%) | Asma % (IC95%) | Sibilância % (IC95%) | Asma % (IC95%) |
| Sexo | | | | |
| Masculino | 21,4 (20,8-22,0) | 12,8 (12,4-13,3) | 19,2 (18,5-19,8) | 15,6 (15,0-16,1) |
| Feminino | 24,9 (24,3-25,4) | 12,1 (11,7-12,5) | 25,4 (24,7-26,1) | 16,5 (15,9-17,0) |
| Idade, anos | | | | |
| ≤ 13 | 23,6 (22,7-24,5) | 11,7 (11,1-12,4) | 24,0 (22,7-25,3) | 16,7 (15,6-17,8) |
| 14 | 23,4 (22,8-24,0) | 12,3 (11,9-12,7) | 22,5 (21,8-23,1) | 15,7 (15,1-16,2) |
| ≥ 15 | 22,6 (21,9-23,3) | 13,1 (12,6-13,7) | 21,2 (20,4-22,0) | 16,2 (15,5-16,9) |
| Cor da pele | | | | |
| Branca | 23,3 (22,7-24,0) | 12,6 (12,1-13,2) | 22,3 (21,5-23,1) | 16,1 (15,4-16,8) |
| Preta | 22,7 (21,6-23,8) | 12,0 (11,1-12,8) | 20,5 (19,2-21,7) | 16,0 (14,9-17,1) |
| Parda | 23,1 (22,5-23,7) | 12,0 (11,6-12,5) | 22,7 (22,0-23,4) | 15,7 (15,1-16,3) |
| Amarela/indígena | 24,2 (22,7-25,6) | 14,2 (13,1-15,4) | 24,2 (22,5-25,9) | 17,8 (16,3-19,3) |
| Escolaridade materna | | | | |
| Sem instrução | 22,7 (21,3-24,1) | 12,6 (11,5-13,6) | 21,3 (19,5-23,0) | 14,6 (13,0-16,1) |
| Fundamental completo | 23,1 (22,3-23,9) | 11,8 (11,2-12,3) | 23,1 (22,0-24,2) | 15,7 (14,8-16,7) |
| Fundamental incompleto | 23,8 (22,8-24,9) | 12,3 (11,6-13,1) | 23,7 (22,3-25,1) | 16,4 (15,2-17,6) |
| Médio completo | 23,9 (23,0-24,7) | 13,5 (12,9-14,1) | 24,3 (23,2-25,3) | 17,3 (16,4-18,1) |
| Superior | 26,3 (25,0-27,7) | 16,6 (15,6-17,8) | 23,2 (22,0-24,4) | 19,1 (18,0-20,3) |
| Índice econômico | | | | |
| 1º quintil | 20,9 (20,1-21,7) | 11,1 (10,5-11,7) | 19,7 (18,8-20,6) | 13,6 (12,9-14,4) |
| 2º quintil | 22,6 (21,8-23,5) | 12,3 (11,7-12,9) | 22,2 (21,1-23,2) | 16,3 (15,4-17,2) |
| 3º quintil | 23,2 (22,3-24,1) | 11,8 (11,1-12,4) | 22,6 (21,6-23,6) | 16,2 (15,3-17,0) |
| 4º quintil | 25,0 (24,2-25,8) | 13,1 (12,5-13,7) | 24,0 (23,1-25,0) | 16,4 (15,7-17,2) |
| 5º quintil | 25,6 (24,0-27,2) | 17,1 (15,7-18,4) | 22,7 (20,9-24,4) | 20,3 (18,5-22,0) |
| Fumo na vida | | | | |
| Não | 21,1 (20,7-21,6) | 11,4 (11,1-11,7) | 20,6 (20,1-21,1) | 15,0 (14,5-15,4) |
| Sim | 31,7 (30,7-32,7) | 16,7 (15,9-17,4) | 30,3 (29,0-31,6) | 20,8 (19,8-21,9) |
| Álcool nos últimos 30 dias | | | | |
| Não | 20,9 (20,5-21,4) | 11,4 (11,0-11,7) | 20,4 (19,8-20,9) | 14,9 (14,5-15,4) |
| Sim | 29,7 (28,9-30,5) | 15,4 (14,8-16,1) | 28,8 (27,8-29,9) | 19,6 (18,7-20,5) |
| Fumo dos pais | | | | |
| Nenhum | 22,5 (22,0-22,9) | 12,2 (11,8-12,5) | 21,1 (20,5-21,6) | 15,5 (15,0-16,0) |
| Apenas um | 24,8 (23,9-25,7) | 12,6 (12,0-13,2) | 25,2 (24,1-26,3) | 17,0 (16,1-17,9) |
| Ambos | 24,8 (23,0-26,7) | 13,8 (12,4-15,2) | 28,3 (25,7-31,0) | 14,5 (16,2-20,8) |
| TOTAL | 23,2 (22,8-23,6) | 12,4 (12,1-12,7) | 22,4 (21,9-22,8) | 16,0 (15,6-16,4) |

especialmente no período compreendido entre a infância e a adolescência, e difere do diagnóstico de asma, porque esse depende de um profissional médico para avaliar a presença ou não da doença. O aumento observado nesse desfecho pode estar relacionado com o melhor acesso aos serviços de saúde observado no Brasil, especialmente na atenção básica.⁽¹⁹⁻²¹⁾ Por outro lado, a diminuição da sibilância em 2015 pode estar relacionada a um melhor controle da doença, com oferta de medicamentos para asma de forma gratuita através do programa Farmácia Popular no ano anterior.⁽²²⁾

Desde 1960 há evidências do aumento da prevalência da asma e ainda hoje suas causas não foram totalmente compreendidas.⁽²³⁾ Um estudo publicado em 2009 que utilizou dados provenientes do ISAAC evidenciou a alta prevalência de asma na América Latina, alegando que

essa estava associada a mecanismos compreendidos como sociais e biológicos por estarem relacionados à condição economicamente desfavorável e à urbanização, além da exposição a substâncias alergênicas, irritantes e poluentes.⁽²⁰⁾ No presente estudo, foi encontrada uma associação positiva entre maior nível econômico e maior prevalência de sibilância e asma, podendo isso ser explicado por uma melhor condição financeira familiar mais favorável que, por sua vez, influencia positivamente o acesso aos serviços de saúde e o diagnóstico. Além disso, a maior escolaridade materna pode estar relacionada com mais informações sobre a doença e, assim, a qualidade do relato nesse grupo ser maior.⁽²⁴⁾ A menor escolaridade materna está associada à menor renda e ao acesso limitado aos serviços de saúde, o que impacta na falta de medicamentos e tratamento dessa doença.^(10,25,26)

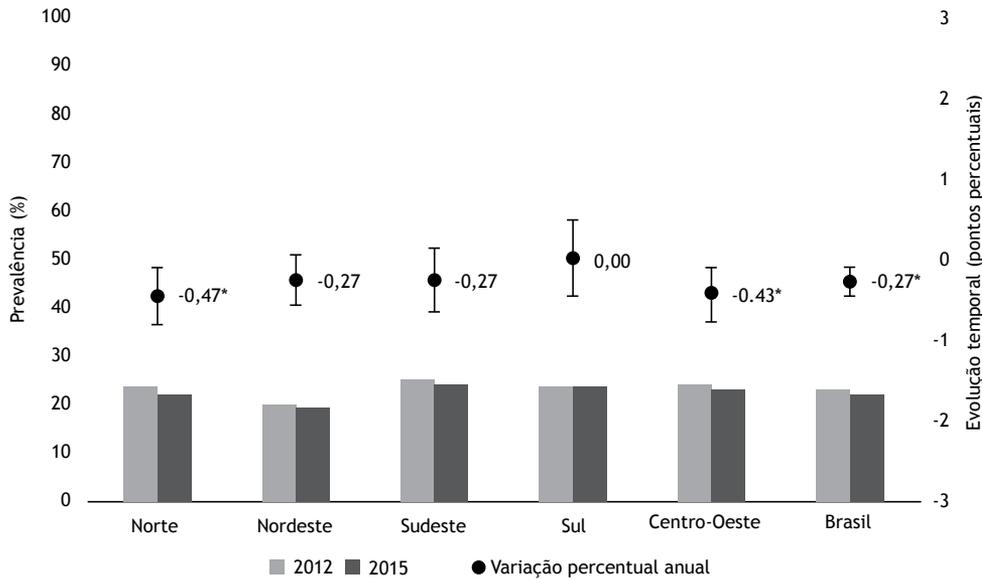


Figura 1 . Prevalências de sibilância em 2012 e 2015 de acordo com as regiões do Brasil.

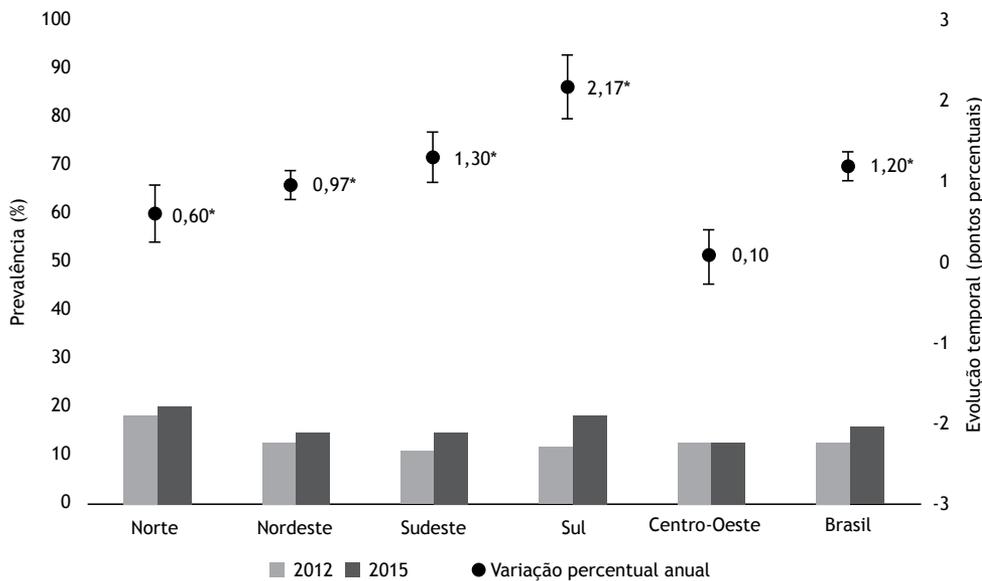


Figura 2. Prevalências de asma em 2012 e 2015 de acordo com as regiões do Brasil.

Seguindo essa lógica, ter a cor de pele amarela ou indígena também demonstrou ser um fator associado à asma no ano de 2012. Devido à discriminação, as minorias étnicas possuem menos acesso a bens, oportunidades e serviços de saúde. Assim, grupos que vivem uma situação de marginalidade socioeconômica, caracterizada por sua inserção periférica nas cidades brasileiras e péssimas condições de abrigo e moradia, possuem maior suscetibilidade a doenças em geral, incluindo a asma.^(27,28)

Em relação aos mecanismos biológicos, a sibilância foi mais prevalente em meninas e em indivíduos mais jovens. Um grupo de autores⁽⁷⁾ que estudou indivíduos na faixa etária infantil, entre zero e 9 anos, encontrou

maiores prevalências de diagnóstico de asma no sexo masculino, possivelmente devido às desvantagens fisiológicas, como as menores taxas de fluxo respiratório, assim como a maior concentração de IgE (anticorpos específicos para alérgenos) em meninos dessa faixa etária.^(7,29) Assim, uma das possíveis explicações é que o risco de desenvolver o sintoma e a doença reduz no final da infância para meninos, e, portanto, a doença passa a ser mais prevalente no sexo feminino durante a adolescência.⁽³⁰⁾

A exposição a substâncias alergênicas, irritantes e poluentes pode estar associada à maior prevalência de asma.⁽²⁾ No presente estudo, ter fumado alguma vez na vida e ter ingerido álcool também foram fatores

Tabela 3. Razões de prevalência brutas e ajustadas dos fatores associados à sibilância. Pesquisa Nacional da Saúde do Escolar, 2012 e 2015.

| Variáveis | 2012 | | | | 2015 | | | |
|----------------------------|---------------------|---------|---------------------|---------|---------------------|---------|---------------------|---------|
| | Bruta | p | Ajustada | p | Bruta | p | Ajustada | p |
| Sexo | | < 0,001 | | < 0,001 | | < 0,001 | | < 0,001 |
| Masculino | - | | - | | - | | - | |
| Feminino | 1,16 (1,12-1,20) | | 1,16 (1,12-1,21) | | 1,32 (1,27-1,38) | | 1,31 (1,25-1,37) | |
| Idade, anos | | 0,130 | | 0,001 | | 0,001 | | < 0,001 |
| ≤ 13 | - | | - | | - | | - | |
| 14 | 0,99 (0,95-1,04) | | 0,97 (0,93-1,02) | | 0,94 (0,88-0,99) | | 0,92 (0,86-0,98) | |
| ≥ 15 | 0,96 (0,91-1,01) | | 0,92 (0,87-0,96) | | 0,88 (0,83-0,94) | | 0,85 (0,79-0,91) | |
| Cor da pele | | 0,410 | | 0,371 | | 0,003 | | 0,021 |
| Branca | - | | - | | - | | - | |
| Preta | 0,97 (0,92-0,13) | | 1,00 (0,94-1,06) | | 0,92 (0,85-0,98) | | 0,95 (0,89-1,03) | |
| Parda | 0,99 (0,95-1,03) | | 1,01 (0,97-1,06) | | 1,01 (0,97-1,07) | | 1,04 (0,99-1,09) | |
| Amarela/indígena | 1,04 (0,97-1,11) | | 1,06 (1,00-1,14) | | 1,08 (1,00-1,17) | | 1,08 (1,00-1,17) | |
| Escolaridade materna | | < 0,001 | | 0,107 | | 0,077 | | 0,532 |
| Sem instrução | - | | - | | - | | - | |
| Fundamental completo | 1,02 (0,95-1,09) | | 0,99 (0,92-1,06) | | 1,08 (0,98-1,19) | | 1,02 (0,93-1,13) | |
| Fundamental incompleto | 1,05 (0,97-1,13) | | 1,01 (0,94-1,10) | | 1,11 (1,01-1,23) | | 1,04 (0,94-1,15) | |
| Médio completo | 1,05 (0,98-1,13) | | 1,00 (0,93-1,08) | | 1,14 (1,04-1,25) | | 1,06 (0,96-1,17) | |
| Superior | 1,16 (1,07-1,26) | | 1,08 (0,99-1,18) | | 1,09 (0,99-1,20) | | 1,01 (0,91-1,13) | |
| Índice econômico | | < 0,001 | | < 0,001 | | < 0,001 | | < 0,001 |
| 1º quintil | - | | - | | - | | - | |
| 2º quintil | 1,08 (1,03-1,14) | | 1,07 (1,01-1,13) | | 1,13 (1,06-1,20) | | 1,12 (1,05-1,19) | |
| 3º quintil | 1,11 (1,05-1,17) | | 1,10 (1,04-1,16) | | 1,15 (1,08-1,22) | | 1,15 (1,08-1,22) | |
| 4º quintil | 1,20 (1,14-1,26) | | 1,18 (1,12-1,24) | | 1,22 (1,15-1,30) | | 1,22 (1,15-1,30) | |
| 5º quintil | 1,23 (1,14-1,32) | | 1,20 (1,11-1,29) | | 1,15 (1,05-1,26) | | 1,17 (1,06-1,29) | |
| Fumo na vida | | < 0,001 | | < 0,001 | | < 0,001 | | < 0,001 |
| Não | - | | - | | - | | - | |
| Sim | 1,50 (1,44-1,56) | | 1,39 (1,33-1,45) | | 1,47 (1,40-1,54) | | 1,35 (1,28-1,42) | |
| Álcool nos últimos 30 dias | | < 0,001 | | < 0,001 | | < 0,001 | | < 0,001 |
| Não | - | | - | | - | | - | |
| Sim | 1,42 (1,37-1,47) | | 1,28 (1,33-1,45) | | 1,42 (1,35-1,48) | | 1,25 (1,19-1,32) | |
| Fumo dos pais | | < 0,001 | | 0,05 | | < 0,001 | | < 0,001 |
| Nenhum | - | | - | | - | | - | |
| Apenas um | 1,10 (1,06-1,15) | | 1,06 (1,01-1,10) | | 1,20 (1,14-1,26) | | 1,15 (1,09-1,21) | |
| Ambos | 1,11 (1,02-1,19) | | 1,04 (0,96-1,13) | | 1,34 (1,22-1,48) | | 1,24 (1,13-1,37) | |

associados à asma em 2012 e em 2015, assim como ter um ou ambos os pais fumantes. Um estudo realizado

com crianças hispânicas que viviam no sudoeste dos EUA encontrou uma associação positiva da exposição

Tabela 4. Razões de prevalência brutas e ajustadas dos fatores associados à asma. Pesquisa Nacional da Saúde do Escolar, 2012 e 2015.

| Variáveis | 2012 | | | | 2015 | | | |
|----------------------------|---------------------|---------|---------------------|---------|---------------------|---------|---------------------|---------|
| | Bruta | p | Ajustada | p | Bruta | p | Ajustada | p |
| Sexo | | 0,012 | | 0,273 | | 0,032 | | 0,004 |
| Masculino | - | | - | | - | | - | |
| Feminino | 0,94 (0,90-0,99) | | 0,97 (0,92-1,02) | | 1,56 (1,00-1,11) | | 1,09 (1,03-1,15) | |
| Idade, anos | | 0,003 | | 0,174 | | 0,219 | | 0,203 |
| ≤ 13 | - | | - | | - | | - | |
| 14 | 1,05 (0,98-1,12) | | 1,01 (0,94-1,08) | | 0,94 (0,87-1,01) | | 0,94 (0,86-1,02) | |
| ≥ 15 | 1,12 (1,05-1,20) | | 1,06 (0,99-1,15) | | 0,97 (0,90-1,05) | | 0,97 (0,89-1,07) | |
| Cor da pele | | 0,002 | | 0,024 | | 0,069 | | 0,141 |
| Branca | - | | - | | - | | - | |
| Preta | 0,95 (0,88-1,03) | | 1,01 (0,93-1,10) | | 0,99 (0,92-1,08) | | 1,03 (0,94-1,14) | |
| Parda | 0,95 (0,90-1,01) | | 1,02 (0,96-1,08) | | 0,98 (0,92-1,04) | | 1,02 (0,96-1,09) | |
| Amarela/indígena | 1,12 (1,03-1,23) | | 1,16 (1,05-1,28) | | 1,11 (1,01-1,22) | | 1,14 (1,02-1,27) | |
| Escolaridade materna | | < 0,001 | | < 0,001 | | < 0,001 | | 0,002 |
| Sem instrução | - | | - | | - | | - | |
| Fundamental completo | 0,94 (0,85-1,03) | | 0,92 (0,84-1,02) | | 1,08 (0,96-1,22) | | 1,02 (0,90-1,16) | |
| Fundamental incompleto | 0,98 (0,88-1,09) | | 0,97 (0,87-1,08) | | 1,13 (0,99-1,28) | | 1,06 (0,93-1,21) | |
| Médio completo | 1,07 (0,98-1,18) | | 1,05 (0,94-1,16) | | 1,18 (1,05-1,33) | | 1,11 (0,98-1,26) | |
| Superior | 1,32 (1,19-1,47) | | 1,25 (1,11-1,40) | | 1,31 (1,17-1,48) | | 1,23 (1,07-1,40) | |
| Índice econômico | | < 0,001 | | < 0,001 | | < 0,001 | | < 0,001 |
| 1º quintil | - | | - | | - | | - | |
| 2º quintil | 1,11 (1,03-1,19) | | 1,08 (1,00-1,17) | | 1,19 (1,10-1,29) | | 1,22 (1,11-1,34) | |
| 3º quintil | 1,06 (0,98-1,15) | | 1,03 (0,95-1,12) | | 1,19 (1,10-1,28) | | 1,20 (1,10-1,31) | |
| 4º quintil | 1,18 (1,10-1,26) | | 1,09 (1,01-1,19) | | 1,20 (1,12-1,29) | | 1,16 (1,06-1,27) | |
| 5º quintil | 1,54 (1,40-1,69) | | 1,27 (1,14-1,42) | | 1,49 (1,34-1,64) | | 1,36 (1,20-1,53) | |
| Fumo na vida | | < 0,001 | | < 0,001 | | < 0,001 | | < 0,001 |
| Não | - | | - | | - | | - | |
| Sim | 1,46 (1,38-1,54) | | 1,38 (1,30-1,47) | | 1,39 (1,31-1,48) | | 1,25 (1,16-1,35) | |
| Álcool nos últimos 30 dias | | < 0,001 | | < 0,001 | | < 0,001 | | < 0,001 |
| Não | - | | - | | - | | - | |
| Sim | 1,36 (1,29-1,43) | | 1,23 (1,16-1,30) | | 1,31 (1,24-1,39) | | 1,17 (1,09-1,25) | |
| Fumo dos pais | | 0,045 | | 0,360 | | 0,001 | | 0,042 |
| Nenhum | - | | - | | - | | - | |
| Apenas um | 1,03 (0,98-1,10) | | 0,99 (0,93-1,06) | | 1,10 (1,03-1,17) | | 1,07 (0,99-1,15) | |
| Ambos | 1,14 (1,02-1,26) | | 1,08 (0,96-1,22) | | 1,19 (1,05-1,35) | | 1,16 (1,00-1,35) | |

à fumaça de cigarro em locais com menos circulação de ar com asma.⁽³¹⁾ Segundo diretrizes brasileiras para

o manejo da asma,⁽³²⁾ o tabagismo dificulta o controle da asma e parar de fumar melhora a qualidade de vida

dos indivíduos, reduzindo assim os custos causados por essa DCNT ao sistema de saúde. Não apenas o tabaco mas também a cocaína, a heroína e o álcool influenciam negativamente o manejo da asma, exacerbando os sintomas da doença.

Os dados do presente estudo mostram que houve uma redução na prevalência da sibilância no Brasil, especialmente na região Norte (VPA: $-0,27$); no entanto, a prevalência de asma referida aumentou nessa mesma região apesar de existir maior cobertura em 2015 que em 2012 dos programas públicos de saúde suplementar e da Estratégia Saúde da Família.⁽²¹⁾ Um estudo, ao comparar o a região Norte com as demais, também encontrou uma maior prevalência em relação ao diagnóstico médico de asma nessa região (13,5%; IC95%: 12,7-14,2).⁽²⁴⁾ O sintoma de sibilância também diminuiu na região Centro-Oeste, e a prevalência de asma não apresentou diferença estatisticamente significativa. Outros autores⁽²¹⁾ descreveram um aumento de 8,5 pontos percentuais de 1998 a 2013, já que as prevalências foram de 21,6% e 30,1%, respectivamente, nos atendimentos realizados por intermédio de planos de saúde privados naquela região, fato que poderia ser traduzido como melhores condições dos tratamentos de saúde na rede privada, apesar do também incremento da participação do Sistema Único de Saúde.

Além da região Norte, as regiões Nordeste, Sudeste e Sul também apresentaram aumentos da prevalência de asma na vida. Segundo a *American Thoracic Society*, o clima e a temperatura podem ser considerados irritantes que desencadeiam a asma.⁽³³⁾ Para indivíduos asmáticos, locais com variação grande de temperatura e áreas com altos índices de poluição podem ser prejudiciais.^(34,35) Um estudo⁽³⁶⁾ concluiu que as alterações climáticas podem alterar os padrões climáticos locais, como as temperaturas máximas e mínimas, além da precipitação da chuva e das tempestades, repercutindo assim negativamente nas doenças alérgicas, o que poderia explicar o aumento da prevalência de asma em regiões climaticamente distintas. Além disso, segundo um estudo com dados de todo o Brasil,⁽³⁷⁾ as temperaturas mais baixas, frequentemente encontradas na região Sul, predispõem à menor circulação de ar devido aos longos períodos que os indivíduos passam em ambientes fechados, propiciando o aumento de processos alérgicos e infecções respiratórias. Também foi encontrada uma associação positiva entre a prevalência de asma ativa e a privação de água na região Nordeste.⁽³⁸⁾

Fatores de risco como o fumo, consumo de álcool e exposição a alérgenos são considerados importantes para o melhor manejo e tratamento da asma.⁽³⁹⁾ Assim, apesar do aumento na prevalência da doença, a diminuição do seu principal sintoma sugere um manejo razoavelmente positivo do sistema de saúde.

Cabe destacar como limitações do presente estudo a diferença no tempo recordatório das questões sobre asma (alguma vez na vida) e sibilância (nos últimos 12 meses). Além disso, a PeNSE é uma pesquisa de base escolar realizada em todo território nacional como foco em diversos aspectos da saúde do adolescente. Sendo assim, a realização de diagnósticos médicos ou mais perguntas para a definição de asma para toda a população em estudo pode ter sido logisticamente inviável e tais informações podem não ter sido coletadas. Ademais, o fato de o questionário ser autoaplicado pode introduzir erros referentes ao entendimento do adolescente quanto a questões ou a erros de preenchimentos. Essas limitações podem dificultar a comparação com outros estudos com foco em doenças respiratórias, como o ISAAC, que descreve, além da prevalência, a gravidade de asma, rinite e eczema e contém mais informações sobre fatores de risco para as doenças em questão.^(4,5) Por outro lado, como pontos fortes do presente estudo, destacam-se a amostragem representativa dos escolares no país e a continuidade no monitoramento da asma, o que pode contribuir para a melhoria das estratégias de controle da doença. Em estudos de base populacional, perguntas autorreferidas, apesar de suas limitações, têm sido utilizadas como bom *proxy* para avaliar sibilância e, conseqüentemente, asma.

Nossos resultados sugerem a redução da prevalência de sibilância contrastada com o aumento da prevalência de asma nos períodos analisados. Mecanismos sociais e biológicos, como condição economicamente desfavorável, acesso limitado aos serviços de saúde (e conseqüentemente pior diagnóstico), falta de medicamentos e tratamento, além da urbanização, clima e temperatura, podem levar à maior prevalência da doença. Esse aumento, por sua vez, repercute negativamente na qualidade de vida e eleva os custos em saúde através de consultas médicas, utilização de medicamentos, frequência de internações, perda de produtividade e absenteísmo ao trabalho/escola, além da mortalidade precoce. Assim, uma maior compreensão dos fatores associados ao aumento da prevalência da asma é essencial para a criação de estratégias e políticas de saúde.

REFERÊNCIAS

1. Barreto ML, Ribeiro-Silva Rde C, Malta DC, Oliveira-Campos M, Andreazzi MA, Cruz AA. Prevalence of asthma symptoms among adolescents in Brazil: National Adolescent School-based Health Survey (PeNSE 2012). *Rev Bras Epidemiol*. 2014;17 Suppl 1:106-15. <https://doi.org/10.1590/1809-4503201400050009>
2. Martinez JA. Not all that wheezes is asthma! *J Bras Pneumol*. 2013;39(4):518-20. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132013000400017>
3. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o manejo da asma - 2012. *J Bras Pneumol*. 2012;38(Suppl 1):S1-S46.
4. Lai CK, Beasley R, Crane J, Foliaki S, Shah J, Weiland S; et al. Global variation in the prevalence and severity of asthma symptoms: phase three of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax*. 2009;64(6):476-83. <https://doi.org/10.1136/thx.2008.106609>

5. Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Eur Respir J*. 1998;12(2):315-35. <https://doi.org/10.1183/09031936.9.8.12020315>
6. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. *Lancet*. 1998;351(9111):1225-32. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(97\)07302-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(97)07302-9)
7. 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>
8. Muiño A, Menezes AM, Reichert FF, Duquia RP, Chatkin M. Wheezing phenotypes from birth to adolescence: a cohort study in Pelotas, Brazil, 1993-2004 [Article in Portuguese]. *J Bras Pneumol*. 2008;34(6):347-55. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132008000600003>
9. Terzano C, Cremonesi G, Girbino G, Ingrassia E, Marsico S, Nicolini G, et al. 1-year prospective real life monitoring of asthma control and quality of life in Italy. *Respir Res*. 2012;13:112. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-13-112>
10. Braman SS. The global burden of asthma. *Chest*. 2006;130(1 Suppl):4S-12S. https://doi.org/10.1378/chest.130.1_suppl.4S
11. Pitzre PM, Stein RT. Asthma in Latin America: the dawn of a new epidemic. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2008;8(5):378-83. <https://doi.org/10.1097/ACI.0b013e32830fb911>
12. Brasília Itália C. S. Ache; Kahan B, Fiterman J. Prevalence of asthma symptoms and treatment of children and adolescents from 2 to 14 years of age in Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil. *J Bras Pneumol*. 2005;31(2):103-10. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132005000200004>
13. Araújo DV, Mesquita ET. Economia da saúde: ferramenta para tomada de decisão em medicina. *Rev SOCERJ*. 2003;16(4):258-61.
14. Cardoso TA, Roncada C, Silva ERD, Pinto LA, Jones MH, Stein RT, et al. 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/s18063756201600000352>
15. Stibulov R, Lopes da Silva N, Maia SC, Carvalho-Netto E, Angelini L. Cost of severe asthma in Brazil-systematic review. *J Asthma*. 2016;53(10):1063-70. <https://doi.org/10.3109/02770903.2016.1171338>
16. Nedel FB, Facchini LA, Martín-Mateo M, Vieira LAS, Thumé E. Family Health Program and ambulatory care-sensitive conditions in Southern Brazil. *Rev Saude Publica*. 2008;42(6):1041-52. <https://doi.org/10.1590/S0034-89102008000600010>
17. Penna G. Pesquisa Nacional da Saúde do Escolar (PeNSE). *Cienc Saude Colet*. 2012;15(Suppl 2):3006. <https://doi.org/10.1590/S1413-81232010000800001>
18. Brasil. Instituto Brasileiro de Geografia e Pesquisa (IBGE) [homepage on the Internet]. Rio de Janeiro: IBGE; [updated 2016; cited 2018 Sep 1]; Pesquisa Nacional de Saúde do Escolar (PeNSE) 2015. [Adobe Acrobat document, 131p.]. Available from: <https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv97870.pdf>
19. Facchini LA, Piccini RX, Tomasi E, Thumé E, Silveira DS, Siqueira FV, et al. Performance of the PSF in the Brazilian South and Northeast: institutional and epidemiological Assessment of Primary Health Care [Article in Portuguese]. *Cienc Saude Colet*. 2006;11(3):669-81. <https://doi.org/10.1590/S1413-81232006000300015>
20. Cooper PJ, Rodrigues LC, Cruz AA, Barreto ML. Asthma in Latin America : a public health challenge and research opportunity. *Allergy*. 2009;64(1):5-17. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2008.01902.x>
21. Viacava F, Bellido JG. Health, access to services and sources of payment, according to household surveys *Cien Saude Colet*. 2016;21(2):351-70. <https://doi.org/10.1590/1413-8123201512.19422015>
22. da Silva RM, Caetano R. "Farmácia Popular do Brasil" Program: characterization and evolution between 2004 and 2012. *Cienc Saude Colet*. 2015;20(10):2943-56. <https://doi.org/10.1590/1413-812320152010.17352014>
23. Beasley R, Crane J, Lai CK, Pearce N. Epidemiology and genetics of asthma Prevalence and etiology of asthma. 2000;105(2):S466-S472. [https://doi.org/10.1016/S0091-6749\(00\)90044-7](https://doi.org/10.1016/S0091-6749(00)90044-7)
24. Kuschnir FC, Gurgel RQ, Solé D, Costa E, Felix MM, de Oliveira CL, et al. ERICA: Prevalence of asthma in Brazilian adolescents. *Rev Saude Publica*. 2016;50 Suppl 1:13s. <https://doi.org/10.1590/s01518-8787.2016050006682>
25. Chong Neto HJ, Rosário NA, Solé D; Latin American ISAAC Group. Asthma and Rhinitis in South America: How Different They are From Other Parts of the World. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2012;4(2):62-7. <https://doi.org/10.4168/air.2012.4.2.62>
26. Mallol J, Solé D, Baeza-Bacab M, Aguirre-Camposano V, Soto-Quiros M, Baena-Cagnani C, et al. Regional variation in asthma symptom prevalence in Latin American children. *J Asthma*. 2010;47(6):644-50. <https://doi.org/10.3109/02770901003686480>
27. Coimbra CE Jr, Santos RV. Health, minorities and inequality: some webs of inter-relations, emphasizing indigenous peoples in Brazil [Article in Portuguese]. *Cien Saude Colet*. 2000;5(1):125-32. <https://doi.org/10.1590/S1413-81232000000100011>
28. Chor D, Lima CR. Epidemiologic aspects of racial inequalities in health in Brazil [Article in Portuguese]. *Cad Saude Publica*. 2005;21(5):1586-94. <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2005000500033>
29. Sears MR, Burrows B, Flannery EM, Herbison GP, Holdaway MD. Atopy in childhood. I. Gender and allergen related risks for development of hay fever and asthma. *Clin Exp Allergy*. 1993;23(11):941-8. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.1993.tb00279.x>
30. Fuhlbrigge AL, Jackson B, Wright RJ. Gender and asthma. *Immunol Allergy Clin N Am*. 2002;22(4):753-89. [https://doi.org/10.1016/S0889-8561\(02\)00022-X](https://doi.org/10.1016/S0889-8561(02)00022-X)
31. Gonzales M, Malcoe LH, Myers OB, Espinoza J. Risk factors for asthma and cough among Hispanic children in the southwestern United States of America, 2003-2004. *Rev Panam Salud Publica*. 2007;21(5):274-81. <https://doi.org/10.1590/S1020-49892007000400002>
32. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. IV Diretrizes Brasileiras para o Manejo da Asma. *J Bras Pneumol*. 2006;32(Suppl 7):S447-S474. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132006001100002> <https://doi.org/10.1590/S1806-37132006001100002>
33. Maslan J, Mims JW. What is asthma? Pathophysiology, demographics, and health care costs. *Otolaryngol Clin North Am*. 2014;47(1):13-22. <https://doi.org/10.1016/j.otc.2013.09.010>
34. Evans SE, Scanlon PD. Current practice in pulmonary function testing. *Mayo Clin Proc*. 2003;78(6):758-63; quiz 763. <https://doi.org/10.4065/78.6.758>
35. Taketomi EA, Marra SMG, Segundo GRS. Fisioterapia em asma: efeito na função pulmonar e em parâmetros imunológicos. *Fit Perform J*. 2005;4(2):97-100. <https://doi.org/10.3900/fpj.4.2.97.p>
36. D'Amato GD, Vitale C, Rosario N, Neto HJC, Chong-Silva DC, Mendonça F, et al. Climate change, allergy and asthma, and the role of tropical forests. *World Allergy Organ J*. 2017;10(1):11. <https://doi.org/10.1186/s40413-017-0142-7>
37. Wehrmeister FC, Peres KG Regional inequalities in the prevalence of asthma diagnosis in children: an analysis of the Brazilian National Household Sample Survey, 2003 [Article in Portuguese]. *Cad Saude Publica*. 2010;26(9):1839-52. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X2010000900017>
38. Franco JM, Gurgel R, Sole D, Lúcia França V, Brabin B; Brazilian ISAAC Group. Socio-environmental conditions and geographical variability of asthma prevalence in Northeast Brazil. *Allergol Immunopathol*. 2009;37(3):116-21. [https://doi.org/10.1016/S0301-0546\(09\)71722-7](https://doi.org/10.1016/S0301-0546(09)71722-7)
39. Chatkin MN, Menezes AM. Prevalence and risk factors for asthma in schoolchildren in southern Brazil. *J Pediatr (Rio J)*. 2005;81(5):411-6. <https://doi.org/10.2223/JPED.1393>



Tradução do questionário de qualidade de vida para pacientes adultos com discinesia ciliar primária no Brasil

Ana Paula Lima de Queiroz^{1,a}, Rodrigo Abensur Athanazio^{2,b},
Mary Anne Kowal Olm^{3,c}, Bruna Rubbo^{4,5,d}, Yuri Reis Casal^{1,e},
Jane Lucas^{4,5,f}, Laura Behan^{4,5,6,g}

1. Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Salvador (BA) Brasil.
 2. Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração – InCor – Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
 3. Departamento de Patologia, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
 4. Primary Ciliary Dyskinesia Centre, NIHR Biomedical Research Centre, University of Southampton, Southampton, United Kingdom.
 5. University Hospital Southampton NHS Foundation Trust, Southampton, United Kingdom.
 6. School of Applied Psychology, University College Cork, Cork, Ireland.
- a. <http://orcid.org/0000-0002-4660-0090>
b. <http://orcid.org/0000-0002-9399-5275>
c. <http://orcid.org/0000-0001-9489-4655>
d. <http://orcid.org/0000-0002-1629-8601>
e. <http://orcid.org/0000-0002-0488-5307>
f. <http://orcid.org/0000-0001-8701-9975>
g. <http://orcid.org/0000-0002-0748-6141>

RESUMO

A discinesia ciliar primária (DCP) é uma doença genética de origem comumente autossômica recessiva. Caracteriza-se clinicamente por infecções respiratórias de repetição; porém, a repercussão na qualidade de vida desses pacientes deve ser levada em consideração. Estudos têm demonstrado um importante impacto da doença nesse quesito, mas ainda faltam marcadores de qualidade de vida específicos para DCP. Nesse sentido, foi desenvolvido o questionário de qualidade de vida em pacientes com DCP. O presente comunicado versa sobre o processo de tradução do questionário desenvolvido no Reino Unido para o português falado no Brasil através de uma parceria entre pesquisadores do Brasil e Reino Unido e sua posterior aplicação a pacientes brasileiros.

Descritores: Qualidade de vida; Síndrome de Kartagener; Inquéritos e questionários.

Recebido: 15 outubro 2017.

Aprovado: 2 maio 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.

A discinesia ciliar primária (DCP) é uma doença genética de origem comumente autossômica recessiva. Caracteriza-se por infecções respiratórias de repetição devido ao funcionamento inadequado do aparato mucociliar, havendo frequentes sintomas logo após o nascimento.⁽¹⁾ A tríade dextrocardia, bronquiectasia e rinossinusite crônica é conhecida como síndrome de Kartagener. *Situs inversus* está presente em até 50% dos pacientes com DCP devido ao movimento anormal do cílio nodal, responsável pela orientação direita-esquerda durante o desenvolvimento embrionário.⁽²⁾

O espectro clínico da DCP é amplo; porém, a suspeição clínica diante da ausência de defeitos de lateralidade permanece baixa. A apresentação clínica inclui síndrome da angústia respiratória neonatal, evoluindo com rinossinusite, otite média crônica, pneumonia recorrente e desenvolvimento de bronquiectasias. Nesse contexto,

é esperado que a DCP tenha um impacto significativo na qualidade de vida dos pacientes e seus familiares.⁽³⁾

Estudos sobre aspectos psicológicos e cognitivos de pacientes com DCP têm colaborado para um melhor entendimento dos aspectos psicossociais nesses pacientes. Um dos estudos pioneiros nessa área⁽⁴⁾ mostrou, através do uso de questionários, que crianças com DCP apresentaram significativamente maiores escores de internalização de problemas, somatização das queixas e sintomas de ansiedade e depressão quando comparados a um grupo controle. Angústia parental e estresse materno também foram significativamente maiores nos pais dos pacientes com DCP.⁽⁴⁾

Em outro estudo,⁽⁵⁾ questionários foram aplicados a 78 pacientes, com média de idade de 9,4 anos, diagnosticados com DCP. Concluiu-se que pacientes com maior carga de tratamento apresentaram pior qualidade de vida. Com

Endereço para correspondência:

Rodrigo Abensur Athanazio. Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração – InCor – Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, Avenida Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44, CEP 05403-900, São Paulo, SP, Brasil.
Tel.: 55 11 2661-5695. E-mail: rathanazio@yahoo.com.br
Apoio financeiro: Nenhum.

o passar do tempo, eles se tornaram cada vez menos interessados no tratamento da doença, com declínio da aderência terapêutica. Portanto, o diagnóstico precoce com um melhor plano terapêutico faz-se muito necessário, incluindo um melhor conhecimento dos médicos sobre a doença e medidas que estimulem a aderência aos tratamentos propostos.⁽⁵⁾

Uma recente revisão sistemática⁽⁶⁾ sobre o impacto psicossocial da DCP identificou 14 estudos conduzidos nos EUA e em diversos países europeus. A revisão demonstrou que há diminuição da qualidade de vida com o passar dos anos em pacientes com DCP, com um importante impacto físico (limitação nas atividades diárias), emocional (frustração, ansiedade e estresse) e social (estigmatização) nas vidas desses pacientes.⁽⁶⁾

A falta de marcadores de qualidade de vida específicos para a DCP levou ao desenvolvimento do questionário de qualidade de vida em pacientes com discinesia ciliar primária (QOL-PCD) para crianças e adultos.^(7,8) O questionário foi desenvolvido através de entrevistas individuais e em grupo, incluindo especialistas, pacientes e pais de pacientes com DCP. Posteriormente, o questionário foi aprimorado durante a condução de entrevistas cognitivas. O instrumento contém 37, 43, 41 e 48 itens nas versões pediátrica, adolescente, cuidadores e adultos, respectivamente. A validação em inglês do QOL-PCD para adultos foi publicada recentemente, sendo um importante passo para a utilização do mesmo no ambiente clínico e em pesquisas.⁽⁹⁾

O objetivo do presente comunicado breve foi apresentar o processo de tradução do inglês para o português falado no Brasil do QOL-PCD, realizado através de uma parceria entre pesquisadores brasileiros e ingleses do centro de referência em DCP da Universidade

de Southampton, Reino Unido. São descritos aqui o processo de tradução e aplicação do questionário. Com isso, esperamos fornecer um instrumento em português para a avaliação psicossocial dos pacientes com DCP no Brasil e conseqüente melhor assistência integral àqueles que vivem com a doença, assim como a disponibilização de uma importante ferramenta de pesquisa para essa população.

O QOL-PCD foi inicialmente traduzido do inglês para português (*forward translation*) separadamente por dois pesquisadores com fluência em inglês e cuja língua materna é o português falado no Brasil. Posteriormente, houve uma discussão entre ambos e um dos pesquisadores envolvidos na idealização do questionário original. Nessa discussão, foi levado em consideração o significado das traduções em português em comparação com o significado original em inglês até que um acordo fosse obtido e uma versão refletindo esse acordo foi produzida. Feito isso, outro pesquisador, fluente em inglês e cuja língua materna também é português, sem acesso ao questionário original, traduziu a versão em português para o inglês (*backward translation*). Houve nova discussão entre aqueles que realizaram a *forward translation*, *backward translation* e a idealizadora do questionário original em inglês com o intuito de que a tradução fosse o mais fidedigna possível à versão original. Nesse processo, foram consideradas variações culturais entre o Brasil e o Reino Unido, as quais fizeram ser necessárias alterações na versão brasileira para a adequação à realidade sociocultural do país, resultando em quatro questionários traduzidos em português para aplicação em crianças, adolescentes, adultos e cuidadores dos pacientes (Figura 1).

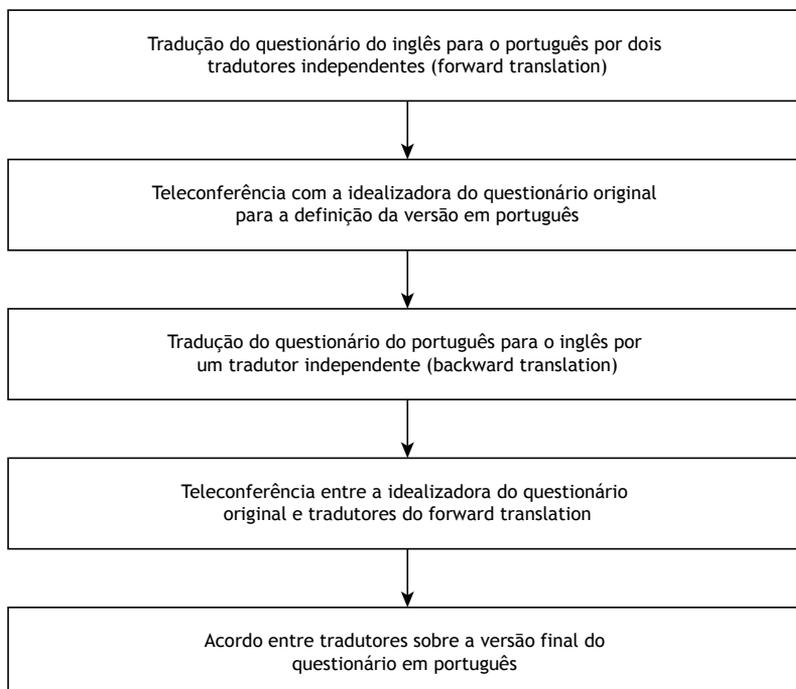


Figura 1. Algoritmo do processo de tradução do questionário do inglês para o português.

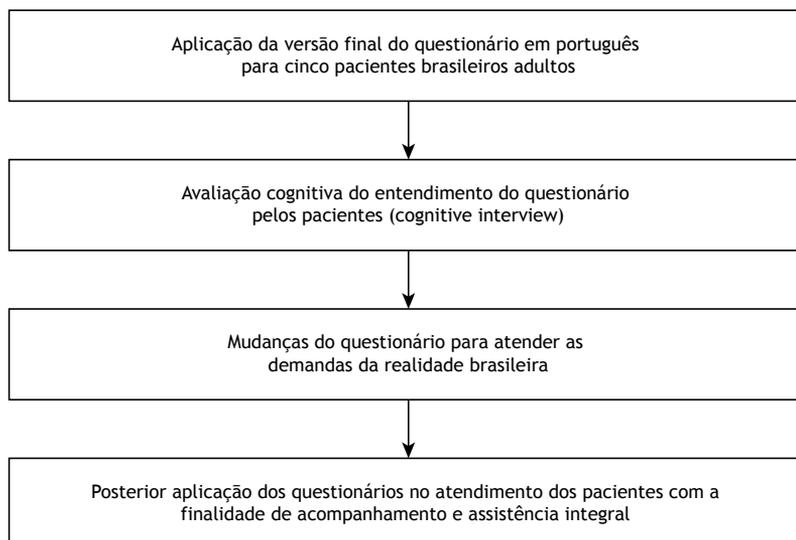


Figura 2. Algoritmo da aplicação do questionário, entrevista cognitiva e formato final do questionário de qualidade de vida para pacientes com discinesia ciliar primária.

O QOL-PCD para adultos inclui perguntas acerca de três domínios: I) qualidade de vida no dia a dia do paciente; II) escola, trabalho ou atividades diárias; e III) sintomas. Os questionamentos englobam como o paciente se sente no dia a dia, de que forma é afetado pela doença e por seu tratamento, com ou sem limitações de suas atividades diárias. As possibilidades de respostas variam conforme o bloco de perguntas se refira, por exemplo, à frequência ou intensidade do que fora perguntado. Assim, quanto mais frequente e maior repercussão o sintoma apresentar na vida do paciente, pior será a qualidade de vida do paciente. O questionário na íntegra pode ser acessado no suplemento on-line (Apêndice 1) no site do JBP (http://jornaldepneumologia.com.br/detalhe_anexo.asp?id=59).

Exemplos de perguntas realizadas podem ser vistos abaixo:

- "Na última semana, com que frequência você se sentiu cansado/preocupado/cheio de energia/exausto/triste?"

- "Atualmente, quanto tempo por dia você passa fazendo o seu tratamento? Seu tratamento tornou suas atividades diárias mais difíceis de serem realizadas?"

- "Pensando no seu estado de saúde na última semana, indique o quão verdadeiro é cada uma das frases para você: 'Eu me sinto confortável ao tossir na frente de outras pessoas'; 'Eu me sinto preocupado por estar em contato com pessoas doentes'; 'Sinto-me sozinho'"

Os questionários voltados para pacientes adultos com DCP foram aplicados no ambulatório de bronquiectasias da Universidade de São Paulo. Todos os participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido para participação no estudo. Após responderem ao questionário, seguindo o protocolo de validação do questionário fora do Reino Unido, questões foram aplicadas a um grupo de cinco pacientes através da

chamada "entrevista cognitiva" (*cognitive interview*). Num formato de entrevista individual, objetivou-se avaliar como os pacientes brasileiros processam as questões e as opções de resposta quanto a clareza e objetividade das mesmas. Assim, foi possível avaliar a compreensão dos pacientes ao lerem as perguntas e se o significado era compatível com o que foi inicialmente idealizado pelos pesquisadores. Através desse processo, foi possível alterar instruções dadas no cabeçalho, perguntas e opções de respostas, conforme o entendimento dos pacientes de acordo com a realidade brasileira (Figura 2).

Exemplos de questionamentos feitos na *cognitive interview* após os pacientes terem respondido ao protótipo do questionário foram:

- *Quão claras são as escolhas para as respostas? Há algum modo melhor de perguntar isso?*

- *Há alguma questão que não se aplica para você ou que não tem ocorrido com você? Se sim, quais são?*

- *Há alguma pergunta que parece confusa ou difícil de responder? Se sim, quais são?*

- *Nós nos esquecemos de alguma coisa importante?*

Diante dos resultados da entrevista cognitiva, o ponto de vista dos pacientes com DCP diante do QOL-PCD foi levado em consideração. Uma nova discussão entre os pesquisadores envolvidos levou a novas adaptações no questionário de forma a atender da melhor forma possível a demanda brasileira.

Pesquisadores e clínicos que desejem usar os questionários com finalidade clínica ou de pesquisa devem contatar os detentores dos direitos autorais (Jane Lucas, Margaret Leigh, Alexandra Quittner ou Sharon Dell; por favor, enviar e-mail para jlucas1@soton.ac.uk) para um acordo entre as partes; uma vez que a permissão tenha sido fornecida, o uso dos questionários é isento de custos.

Em conclusão, o processo de tradução e finalização do QOL-PCD em português seguiu uma abordagem sistemática em um processo interativo, em colaboração com os pesquisadores que idealizaram o instrumento em inglês. Acreditamos que esse comunicado é fundamental para a disseminação da aplicação tanto do processo de tradução como do instrumento em si. Dessa forma, apresentamos a

versão final em português do QOL-PCD para adultos (Apêndice 1; http://jornaldepneumologia.com.br/detalhe_anexo.asp?id=59). O uso desse questionário é importante para o seguimento adequado dos pacientes com DCP do ponto de vista clínico e também como desfecho de eficácia em pesquisas tanto de intervenções terapêuticas como as relacionadas à evolução natural da doença.

REFERÊNCIAS

1. Lucas JS, Burgess A, Mitchinson HM, Moya E, Williamson M, Hogg C. Diagnosis and management of primary ciliary dyskinesia. *Arch Dis Child*. 2014; 0:1-7.
2. Knowles MR, Daniels LA, Davis SD, Zariwala MA, Leigh MW. Primary ciliary dyskinesia. Recent advances in diagnostic, genetics and characterization of clinical disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(8):913-922..
3. Fretzayas A, Moustaki M. Clinical spectrum of primary ciliary dyskinesia. 2016. *World J Clin Pediatr*. 5(1):57-62.
4. Carotenuto M, Esposito M, Di Pasquale F, De Stefano S, Santamaria F. Psychological, cognitive and maternal stress assessment in children with primary ciliary dyskinesia. *World J Pediatr*. 2013;9(4):312-317.
5. Pifferi M, Bush A, Di Cicco M, Pradal U, Ragazzo V, Macchia P et al. Health-related quality of life and unmet needs in patients with primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J*. 2010;35:787-794..
6. Behan L, Rubbo B, Lucas JS, Dunn Galvin A. The patient's experience of primary ciliary dyskinesia: a systematic review.. *Qual Life Res*. 2017; 26(9): 2265–2285.
7. Lucas JS, Behan L, Dunn Galvin A, Alpern A, M. Morris A, P. Carroll M et al. A quality-of-life measure for adults with primary ciliary dyskinesia: QOL-PCD. *Eur Respir J*. 2015;46:375-383..
8. Dell SD, Leigh MW, Lucas JS, Ferkol TW, Knowles MR, Alpern A et al. Primary ciliary dyskinesia: first health-related quality-of-life measures for pediatric patients. *Ann Am Thorac Soc*. 2016;13(10):1726-1735
9. Behan L, Leigh MW, Dell SD, Dunn Galvin A, Quittner AL, Lucas JS. Validation of a health-related quality of life instrument for primary ciliary dyskinesia (QOL-PCD). *Thorax*. 2017;72(9):832-839.



Atualização na abordagem do tabagismo em pacientes com doenças respiratórias

Maria Penha Uchoa Sales^{1,a}, Alberto José de Araújo^{2,b}, José Miguel Chatkin^{3,c}, Irma de Godoy^{4,d}, Luiz Fernando Ferreira Pereira^{5,e}, Maria Vera Cruz de Oliveira Castellano^{6,f}, Suzana Erico Tanni^{4,g}, Adriana Ávila de Almeida^{7,h}, Gustavo Chatkin^{3,i}, Luiz Carlos Córrea da Silva^{8,j}, Cristina Maria Cantarino Gonçalves^{9,k}, Clóvis Botelho^{12,13,l}, Ubiratan Paula Santos^{14,m}, Carlos Alberto de Assis Viegas^{15,n}, Maristela Rodrigues Sestelo^{16,o}, Ricardo Henrique Sampaio Meireles^{10,11,p}, Paulo César Rodrigues Pinto Correa^{17,q}, Maria Eunice Moraes de Oliveira^{18,r}, Jonatas Reichert^{19,s}, Mariana Silva Lima^{6,t}, Celso Antonio Rodrigues da Silva^{20,u}

1. Hospital de Messejana Dr. Carlos Alberto Studart, Fortaleza (CE) Brasil.
2. Núcleo de Estudos e Tratamento do Tabagismo, Instituto de Doenças do Tórax, Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ – Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
3. Escola de Medicina, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul – PUCRS – Porto Alegre (RS) Brasil.
4. Disciplina de Pneumologia, Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista – UNESP – Botucatu (SP) Brasil.
5. Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte (MG) Brasil.
6. Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
7. Instituto Nacional de Pesquisas Espaciais, São José dos Campos (SP) Brasil.
8. Pavilhão Pereira Filho da Santa Casa, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS) Brasil.
9. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
10. Faculdade de Medicina, Universidade Estácio de Sá, Rio de Janeiro, (RJ), Brasil.
11. Instituto Estadual de Doenças do Tórax Ary Parreiras - IETAP - Secretaria Estadual de Saúde do Rio de Janeiro, Niterói (RJ) Brasil.
12. Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Mato Grosso, Cuiabá (MT) Brasil.
13. Centro Universitário de Várzea Grande – UNIVAG – Várzea Grande (MT) Brasil.
14. Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração – InCor – Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
15. Faculdade de Medicina, Universidade de Brasília, Brasília (DF) Brasil.
16. Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Salvador (BA) Brasil.
17. Escola de Medicina, Universidade Federal de Ouro Preto, Ouro Preto (MG) Brasil.
18. Hospital Conceição, Porto Alegre (RS) Brasil.
19. Secretaria de Saúde do Paraná – SESA-PR – Curitiba (PR) Brasil.
20. Secretaria de Saúde do Distrito Federal – SESA-PR – Brasília (DF) Brasil.

Recebido: 1 outubro 2018.

Aprovado: 29 outubro 2018.

Trabalho realizado no Hospital de Messejana Dr. Carlos Alberto Studart, Fortaleza (CE) Brasil.

Endereço para correspondência:

Maria da Penha Uchoa Sales. Rua Gothardo Moraes, 155/1002A, CEP 60177-340, Fortaleza, CE, Brasil.

Tel.: 55 85 99909-8728. E-mail: puchoasales152@gmail.com

Apoio financeiro: Nenhum.

- a. <http://orcid.org/0000-0002-4226-6216>; b. <http://orcid.org/0000-0001-7159-1395>; c. <http://orcid.org/0000-0002-4343-025X>; d. <http://orcid.org/0000-0002-6588-5626>; e. <http://orcid.org/0000-0002-1377-2072>; f. <http://orcid.org/0000-0002-1982-4590>; g. <http://orcid.org/0000-0002-2587-2759>; h. <http://orcid.org/0000-0003-3226-8231>; i. <http://orcid.org/0000-0001-6928-5647>; j. <http://orcid.org/0000-0003-2964-1453>; k. <http://orcid.org/0000-0002-1299-0596>; l. <http://orcid.org/0000-0002-2646-2639>; m. <http://orcid.org/0000-0003-4919-884X>; n. <http://orcid.org/0000-0002-0801-6299>; o. <http://orcid.org/0000-0003-0961-4474>; p. <http://orcid.org/0000-0002-9916-2987>; q. <http://orcid.org/0000-0001-7108-0640>; r. <http://orcid.org/0000-0003-4012-8220>; s. <http://orcid.org/0000-0003-4461-7582>; t. <http://orcid.org/0000-0002-5438-3428>; u. <http://orcid.org/0000-0001-8842-5393>

RESUMO

O tabagismo é o maior responsável pelas doenças respiratórias (DR). Os efeitos nocivos do tabaco sobre o aparelho respiratório se iniciam ainda intraútero e influenciam as respostas imunológicas ao longo da infância e vida adulta. Os tabagistas com DR possuem peculiaridades que podem dificultar a cessação tabágica, tais como maior grau de dependência e de abstinência de nicotina; níveis mais elevados de monóxido de carbono exalado; motivação e autoeficácia baixas; maior preocupação com ganho ponderal; e elevada prevalência de ansiedade e depressão. Além disso, requerem tratamento mais intensivo e prolongado. É necessário esclarecer sempre o paciente sobre o fato de que parar de fumar será a única medida que irá reduzir a progressão das DR e melhorar sua qualidade de vida, independentemente do tempo e da gravidade da doença. Os médicos devem sempre oferecer o tratamento de cessação tabágica. O tratamento ambulatorial ou hospitalar deve ser multidisciplinar, baseado em intervenções comportamentais e farmacoterapia, sendo eficaz e custo-efetivo, dobrando as chances de sucesso.

Descritores: Doenças respiratórias/terapia; Doenças respiratórias/tratamento farmacológico; Tabagismo/epidemiologia, Abandono do uso do tabaco; Aconselhamento; Neoplasias pulmonares.

INTRODUÇÃO

O tabagismo é a principal causa de morte evitável no mundo e é responsável por 7 milhões de óbitos anuais, 890 mil desses associados ao tabagismo passivo.⁽¹⁾ No Brasil, morrem 156 mil pessoas por ano por doenças relacionadas ao tabaco.⁽²⁾ No mundo, há cerca de 1,1 bilhões de tabagistas que vivem, em sua maioria, em países de baixa e média renda, onde a carga da doença e mortalidade por tabaco é maior.⁽¹⁾

A prevalência do tabagismo no Brasil tem caído de forma notável, conforme demonstra a série histórica de 2006-2017 da pesquisa “Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico” (Vigitel), com redução de 48,2% (de 19,5% para 10,1%).⁽³⁾ Em 2017, a pesquisa Vigitel revelou 10,1% de tabagistas (13,2% nos homens e 7,5% nas mulheres) no país, o que ainda representa 18,2 milhões de fumantes com idade acima de 18 anos.^(3,4)

A Convenção-Quadro para o Controle do Tabaco⁽⁵⁾ inclui a oferta para o tratamento da dependência nicotínica como uma das seis políticas mais custo-efetivas do pacote MPOWER, um acrônimo que significa **M**onitoring tobacco use (monitorar o uso do tabaco); **P**rotecting people from tobacco smoke (proteger as pessoas da fumaça do tabaco); **O**ffering help to quit tobacco use (oferecer ajuda para abandonar o uso do tabaco); **W**arning about the dangers of tobacco (alertar sobre os perigos

do tabaco); *Enforcing bans on tobacco advertising* (fazer cumprir a proibição da propaganda do tabaco) e *Raising taxes on tobacco products* (aumentar os impostos dos produtos do tabaco).⁽⁶⁾ Apesar dos esforços bem-sucedidos com as políticas antitabaco no Brasil, incluindo a oferta de tratamento no Sistema Único de Saúde,^(7,8) há subgrupos de tabagistas com comorbidades relevantes que têm maior dificuldade na cessação tabágica, como os pacientes com DPOC, o que exige esforço adicional na oferta e estratégias dos programas de cessação.⁽⁹⁾

Os tabagistas portadores de doenças crônicas não transmissíveis relacionadas ao uso de tabaco precisam ser tratados com a máxima eficácia, porque, se continuarem fumando, a progressão dessas doenças levará a enormes prejuízos para suas vidas, com incapacidade e mortalidade precoces.^(10,11)

A abordagem deve ser direcionada para as mudanças comportamentais, sendo a motivação e o desejo de parar os catalisadores desse processo, apoiada por farmacoterapia eficaz, conforme recomendam as principais diretrizes.⁽¹²⁻¹⁴⁾ Os médicos devem estar preparados para tratar esses pacientes, particularmente quando esses já apresentam pneumopatias crônicas.

Os objetivos do presente artigo foram revisar e avaliar as principais evidências do impacto à saúde decorrentes do consumo de tabaco nas doenças respiratórias e alertar o médico, particularmente o pneumologista, de que é preciso priorizar o tratamento do tabagismo na assistência aos pneumopatas.^(8,15,16)

METODOLOGIA

A estratégia de busca escolhida foi o método denominado revisão integrativa da literatura científica, cujo propósito é o de realizar buscas por palavras-chave, assim como reunir artigos, revisões sistemáticas e relatórios técnicos, de modo a resumir os resultados e evidências acerca de um tema específico.⁽¹⁷⁻¹⁹⁾

Para a presente revisão foram formuladas as seguintes questões de pesquisa:

- Quais são as evidências do aconselhamento na cessação do tabagismo nos pacientes com doenças respiratórias?
- Quais são as evidências da farmacoterapia na cessação do tabagismo nos pacientes com doenças respiratórias?

A seleção dos 176 artigos foi efetuada a partir da busca on-line na Biblioteca Virtual em Saúde, SciELO e MEDLINE/PubMed. Foram utilizados os seguintes descritores controlados através de palavras-chave: tabagismo; dependência a nicotina; efeitos à saúde respiratória; farmacoterapia na cessação; aconselhamento na cessação; doença pulmonar obstrutiva crônica; asma; tuberculose; e pneumoconiose.

AVALIAÇÃO CLÍNICA DO TABAGISTA

Os tabagistas com doenças respiratórias apresentam maior necessidade e urgência em parar de fumar; por

isso, os médicos precisam assumir um papel proativo no sentido de encorajar e oferecer tratamento para a cessação tabágica. Essa abordagem deve ser realizada em conjunto com o tratamento da doença de base. Para tanto, os médicos necessitam ser capacitados, tanto no manejo da farmacoterapia quanto nas técnicas cognitivo-comportamentais.^(13,15)

Desde a primeira visita, o médico deve esclarecer o paciente do fato que parar de fumar será a única medida que resultará na redução do declínio da função pulmonar, melhora da resposta terapêutica e redução da frequência de exacerbações. Essa abordagem deve ser multidisciplinar e alcançar todos os níveis da assistência em saúde, seja ambulatorial, seja hospitalar.^(20,21)

A população com doenças respiratórias possui peculiaridades que podem dificultar a cessação tabágica, tais como maior grau de dependência e de sintomas de abstinência; motivação e autoeficácia baixas; excessiva preocupação com ganho ponderal; e elevada prevalência de distúrbio psiquiátrico. Além disso, ela requer tratamento mais intensivo e prolongado.^(21,22)

Identificar os fatores preditores e conhecer as técnicas para a cessação tabágica são fundamentais na abordagem do tabagista. A motivação prediz a frequência de tentativas e o grau de dependência prediz o desfecho dessas tentativas. O uso concomitante de álcool e de múltiplas drogas são fatores dificultadores da cessação.^(23,24)

O tabagista deve ser submetido à avaliação clínica completa antes de iniciar o tratamento (Quadro 1).^(10,13) Os objetivos da anamnese são, dentre outros, analisar o perfil tabágico do paciente; seu grau de motivação, dependência e autoeficácia; sua experiência em tentativas prévias de cessação tabágica; as doenças associadas ao tabagismo; as contraindicações para as medicações específicas; e suas crenças e preferências.^(10,25) O médico deve realizar um exame físico completo e solicitar exames de acordo com a demanda e a disponibilidade local.⁽²³⁾ Os resultados da espirometria e de exames de imagem podem ser úteis na motivação para parar de fumar.^(24,26,27)

Conhecer o grau de dependência tabágica é importante para guiar o tratamento (Quadro 2). O instrumento mais utilizado é o Teste de Fagerström para Dependência à Nicotina.⁽²⁸⁾ Em 2012, o teste foi renomeado para Teste de Fagerström para Dependência aos Cigarros.⁽²⁹⁾ O modelo transteórico de Prochaska e DiClemente é o mais utilizado para avaliar o grau de motivação para a cessação tabágica, sendo útil para programar a tentativa da cessação tabágica (Quadro 3).⁽³⁰⁾

EVIDÊNCIAS ATUAIS DA EFETIVIDADE DO ACONSELHAMENTO E DA FARMACOTERAPIA

Aconselhamento cognitivo-comportamental

Após identificar o grau de dependência tabágica de cada paciente, a principal e subsequente ação é o

Quadro 1. Anamnese tabágica e exame clínico inicial: o que valorizar?

| História tabágica | Informações e testes na anamnese e avaliação inicial |
|--|---|
| Idade e carga tabágica | Idade ao início de consumo regular de tabaco; número de cigarros/dia; frequência de uso; tempo total de tabagismo em anos-maço |
| Tipos de uso de nicotina | Cigarro convencional; artesanal; bali; mascado; rapé, narguilé; e-cigarros; tabaco aquecido; charuto; cachimbo |
| Tentativas, tratamentos, abstinência e desfechos | Nº de tentativas e tratamentos prévios com ou sem sucesso; sintomas de abstinência; recaídas e prováveis causas |
| Fatores associados: gatilhos para fumar | Comportamentais (café, bebida, após refeições, dirigir etc.); emocionais (estresse, discussão, ansiedade, depressão etc.); ambientais (conviver com fumantes em casa, trabalho ou lazer) |
| Exposição ao fumo passivo | Tabagismo passivo: secundário e terciário |
| Grau de dependência | Teste de Fagerström de Dependência de Nicotina |
| Nível de motivação | Estágio motivacional: modelo de Prochaska e DiClementi; escala de autoeficácia: prontidão, importância e confiança |
| Avaliação de ansiedade e depressão | Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão; Inventário de Becker para Ansiedade e Depressão |
| Comorbidades clínicas que interfiram no curso ou manejo do tratamento | Lesões orais; úlcera péptica; diabetes; hipertensão arterial; cardiopatias; pneumopatias; nefropatia; hepatopatia; câncer; história de convulsão; epilepsia; acidente vascular encefálico; alergias (cutânea, respiratória, medicamentosa); dermatopatias |
| Comorbidades psiquiátricas que interfiram no curso ou manejo do tratamento | Ansiedade; depressão; distúrbio bipolar; transtorno do pânico; esquizofrenia; transtorno déficit de atenção e hiperatividade; anorexia nervosa; bulimia; compulsão (alimentar, compra, jogo patológico) |
| Consumo de álcool e/ou outras drogas psicoativas | Questionário CAGE; escala AUDIT; padrão de uso de álcool; abstinência alcoólica recente; padrão de uso de maconha, crack, cocaína e outras drogas |
| Atividade física e peso corporal | Prática de atividade física regular; sedentarismo; índice de massa corpórea |
| Medicamentos em uso que podem interferir no tratamento | Antidepressivos; inibidores da MAO; carbamazepina; fenitoína; barbitúricos; antipsicóticos; cimetidina; pseudoefedrina; hipoglicemiantes orais; insulina; corticoides sistêmicos; teofilina |
| Situações que demandam cautela no uso de fármacos | Adolescentes; mulheres grávidas ou nutrízes; idosos; casos de infarto agudo do miocárdio e AVE recentes; arritmia grave; uso de psicotrópicos; insuficiência renal crônica (hemodiálise) |
| Antecedentes familiares | Histórico de tabagismo nos familiares; convivência com familiares fumantes em casa |
| Exame físico | Completo, identificando sintomatologia de doença pregressa ou atual, limitado ao protocolo terapêutico a ser proposto |
| Exames complementares | Rotina básica: radiografia de tórax; espirometria; eletrocardiograma; hemograma; bioquímica sérica e urinária; testes úteis na avaliação e seguimento: monóxido de carbono no ar expirado e cotinina (sérica, salivar ou urinária) |

Baseado em informações de Reichert et al.⁽¹²⁾ e Fiore et al.⁽¹³⁾ CAGE: Cut down, Annoyed, Guilty, and Eye-opener; AUDIT: *Alcohol Use Disorders Identification Test*; MAO: monoaminoxidase; e AVE: acidente vascular encefálico.

aconselhamento breve para a cessação do tabagismo e a programação de visitas para o acompanhamento, com consultas mais prolongadas.⁽³¹⁾

Sabe-se que a autoeficácia e a autoestima afetam a capacidade de a pessoa parar de fumar; portanto, conselhos construtivos devem ser direcionados para tratar as questões de motivação para deixar de fumar e para prevenir a recaída.⁽³¹⁾ Sempre que possível, o médico deve individualizar o tratamento para a cessação do tabagismo, discutindo a relação com o ato de fumar e as razões pelas quais o indivíduo segue fumando, assim como as opções terapêuticas disponíveis (suporte psicológico e farmacológico).^(10,13)

No aconselhamento, o médico deve ter empatia, conhecer as estratégias de cessação tabágica e ajudar o tabagista já nessa fase inicial. Deve-se abordar os efeitos negativos do tabagismo e os benefícios

de sua cessação.⁽³¹⁾ No protocolo de atendimento é fundamental estabelecer a data de cessação; identificar as situações de risco para fumar e treinar habilidades para enfrentá-las; explicar os sintomas de abstinência; e acompanhar o paciente de forma bem próxima por meio de consultas médicas, chamadas telefônicas, e-mails, WhatsApp e SMS.^(23,30,31) O médico deve informar sobre possíveis complicações do tratamento e benefícios da cessação. Além disso, reduzir as crenças fatalistas e abordar a depressão melhoram a autoeficácia, a autoestima e o sentimento de controle sobre o tratamento.⁽³¹⁾

Nos pacientes com asma ou DPOC é possível aumentar a motivação usando resultados dos exames espirométricos.^(24,26,27) No câncer de pulmão, a postura empática, positiva e direta é fundamental: "Uma das melhores coisas que você pode fazer para combater o

Quadro 2. Avaliação da dependência tabágica: Teste de Fagerström de Dependência de Nicotina.

| |
|--|
| 1. Durante quanto tempo, logo após acordar, você fuma o primeiro cigarro? (3) Dentro de 5 min. (2) Entre 6-30 min. (1) Entre 31-60 min. (0) Após 60 min. |
| 2. Para você é difícil não fumar em lugares proibidos? (1) Sim (0) Não |
| 3. Qual dos cigarros que fuma durante o dia lhe dá mais satisfação? (1) O primeiro da manhã (0) Os outros |
| 4. Quantos cigarros você fuma por dia? (0) Menos de 10 (1) De 11 a 20 (2) De 21 a 30 (3) Mais de 31 |
| 5. Você fuma mais frequentemente pela manhã? (1) Sim (0) Não |
| 6. Você fuma mesmo doente, quando precisa ficar na cama a maior parte do tempo? (1) Sim (0) Não |
| Total de pontos: [0-2]: muito baixa; [3-4]: baixa; [5]: média; [6-7]: elevada; [8-10]: muito elevada |

Adaptado de Heatherston et al.⁽²⁸⁾

Quadro 3. Estágios de mudança comportamental.

| | |
|------------------------------------|--|
| Estágio | Situação em que o paciente se encontra e estratégias motivacionais no aconselhamento |
| Pré-contemplação | Ainda não há intenção de parar em um futuro previsível (em 6 meses), nem mesmo uma crítica envolvendo o comportamento de fumar Aconselhamento: o paciente deve ser orientado a conhecer os riscos de fumar |
| Contemplação | Há conscientização de que fumar é um problema, há ambivalência quanto à perspectiva de mudança, pretende parar dentro de 6 meses Aconselhamento: o paciente está receptivo à informação para mudar o comportamento |
| Preparação ou determinação | Prepara-se para interromper o tabagismo, frequentemente no próximo mês, e está determinado, Aconselhamento: o paciente planeja ativamente a escolha do Dia “D” como estratégia para realizar a mudança de comportamento |
| Ação | Para de fumar: o indivíduo toma a atitude que o leva a concretizar a mudança de comportamento desejada Aconselhamento: o paciente modifica o comportamento e interrompe o tabagismo |
| Manutenção ou prevenção da recaída | Neste estágio pode ocorrer a finalização do processo de mudança ou a recaída Aconselhamento: o paciente deve aprender estratégias para resistir aos gatilhos para fumar e prevenir a recaída |

Adaptado de Prochaska & DiClemente.⁽³⁰⁾

câncer de pulmão é parar de fumar. Eu posso ajudar você”. Os fumantes com tuberculose melhoram a qualidade de vida quando alocados no protocolo terapêutico *Directly Observed Treatment, Short Course* (DOTS, tratamento diretamente observado de curta duração) associado ao suporte para a cessação tabágica. Para esses pacientes são indicadas a intervenção breve no momento do diagnóstico e a manutenção do apoio comportamental mensal durante todo o tratamento da tuberculose.⁽³²⁾

ABORDAGEM FARMACOLÓGICA

Os estudos mostram que, nos pacientes com DPOC, a intervenção farmacológica associada ao aconselhamento comportamental intensivo apresenta efetividade com alta qualidade de evidência através de resultados agrupados em uma meta-análise — risco relativo (RR) = 2,53; IC95%: 1,83-3,50.⁽³³⁾ Em relação à monoterapia, as chances de cessação comparadas ao placebo duplicam com o uso da bupropiona (RR = 2,03; IC95%: 1,26-3,28), mais que duplicam com o uso da terapia de reposição de nicotina (TRN) — RR = 2,60; IC95%: 1,29-5,24 — e triplicam com o uso da vareniclina (RR = 3,34; IC95%: 1,88-5,92).⁽³³⁾

Em relação ao uso da nortriptilina, fármaco de segunda linha, não há superioridade na cessação em relação ao placebo em pacientes com DPOC.⁽³⁴⁾ Nos tabagistas com asma, a taxa de cessação é baixa e há ainda poucos estudos. Os possíveis motivos podem incluir a associação ao não desejo de parar de fumar e outros fatores, como depressão, baixo nível socioeconômico e baixa escolaridade.⁽³⁵⁾ Um ensaio clínico randomizado (ECR) envolvendo pacientes com asma mostrou que não houve diferença na cessação tabágica com o uso de vareniclina em comparação ao de placebo (RR= 1,25; IC95%: 0,38-4,14).⁽³⁶⁾

Com o uso de TRN, bupropiona ou vareniclina, como com qualquer outro medicamento, podem ocorrer eventos adversos; portanto, todos os pacientes em uso de fármacos para a cessação tabágica devem ser monitorados. Os Quadros 4 e 5 apresentam os fármacos de primeira linha na cessação do tabagismo e suas principais características.

Tratamento estendido e combinado

Os dados da literatura ainda são escassos para recomendar a utilização de vareniclina de forma estendida. Um estudo observacional aberto, com

Quadro 4. Mecanismo de ação, absorção, metabolismo, apresentação e posologia recomendada dos medicamentos de primeira linha na cessação do tabagismo.

| Medicamento | | Características |
|----------------------------------|-------------------|---|
| Terapia de reposição de nicotina | Mecanismo de ação | Atua nos receptores nicotínicos no nucleus accumbens, na área tegumentar ventral no sistema nervoso central |
| | Absorção | Lenta: adesivo transdérmico (75% da dose é absorvida), durante 24 h, pico plasmático em 40 min, níveis séricos estabilizam entre 8-10 h. Rápida: goma e pastilha (50% da dose é absorvida), atinge pico plasmático em 20 min |
| | Metabolismo | Nicotina é metabolizada em cotinina no fígado; pequena eliminação renal de forma inalterada. Apenas 5% se liga a proteínas plasmáticas |
| | Apresentação | Adesivo ^a : 21, 14 e 7 mg, caixa com 7 unidades Goma de mascar ^a : 2 e 4 mg, caixa com 30 unidades Pastilha ^a : 2 e 4 mg, cartela com 4 ou caixa com 36 unidades |
| | Posologia padrão | Adesivo: dependência moderada/alta (15-20 cigarros/dia): 21 mg/dia por 4 semanas, seguido por 14 mg/dia por 4 semanas e 7 mg/dia por 2-4 semanas Goma e pastilha: 2 mg a cada 1-2 h/4 semanas, seguido por 2 mg a cada 2-4 h/4 semanas e 2 mg a cada 4-8 h/2-4 semanas. Máximo: 20 por dia. Dose de 4 mg nas primeiras 4 semanas em indivíduos com dependência elevada/muito elevada |
| Bupropiona | Mecanismo de ação | Bloqueio da recaptção neuronal da dopamina, noradrenalina, e serotonina. |
| | Absorção | Rápida pelo sistema digestório, atingindo pico plasmático em 3 h, permanecendo elevado na insuficiência renal |
| | Metabolismo | Meia-vida de 21 h. A metabolização é hepática, principalmente pela isoenzima CYP2B6, que pode ser afetada por diversas drogas. Liberação lenta pelos rins (87%). Muitas interações medicamentosas (ver Quadro 5) |
| | Apresentação | Comprimidos de cloridrato de bupropiona 150 mg; caixas com 30 ou 60 comprimidos |
| | Posologia padrão | 1 comprimido 150 mg pela manhã, após o desjejum, nos 3 primeiros dias, seguido por 1 comprimido 150 mg pela manhã e à tarde, por 12 semanas |
| Vareniclina | Mecanismo de ação | Agonista parcial dos receptores nicotínicos $\alpha 4\beta 2$ (compete com a nicotina nos receptores e libera dopamina) e na recaptção neuronal de dopamina |
| | Absorção | Absorção quase total após a administração oral e com alta disponibilidade sistêmica. Pico máximo em 3 h e estado de equilíbrio em 4 dias. |
| | Metabolismo | Mínimo. Eliminação renal (92%) e excretada de forma inalterada |
| | Apresentação | Comprimidos de tartarato de vareniclina de 0,5 mg e 1 mg, caixas com 11 comprimidos de 0,5 mg + 154 comprimidos de 1 mg |
| | Posologia padrão | 1 ^a semana: 1 comprimido de 0,5 mg por 3 dias, seguido de 1 comprimido de 0,5 mg duas vezes/dia por 4 dias 2 ^a a 12 ^a semana: 1 comprimido de 1 mg duas vezes/dia. |

Baseado em Reichert et al.⁽¹²⁾; Fiore et al.⁽¹³⁾; Jiménez-Ruiz et al.⁽²²⁾; van Eerd et al.⁽³³⁾; Cahill et al.⁽³⁶⁾; *European Network for Smoking and Tobacco Prevention*⁽³⁷⁾; Ministério da Saúde do Brasil⁽³⁸⁾; e *National Comprehensive Cancer Network*.⁽³⁹⁾ ^aFormulações disponíveis no Brasil.

pacientes com DPOC grave a muito grave e que utilizaram vareniclina por 24 semanas, mostrou que a taxa de abstinência foi de 17,7%, avaliada pela análise de intenção de tratamento.⁽⁴⁰⁾ Por outro lado, quando foram avaliados os estudos que incluíram fumantes com características gerais, houve uma demonstração de efetividade de tratamento em relação aos dados agrupados de quatro ECR, envolvendo 2.170 indivíduos (RR = 3,64; IC95%: 2,81-4,72).⁽³²⁾

Não foram identificados ECR com a utilização de doses reduzidas de vareniclina em pacientes com doenças respiratórias. Existem apenas quatro ECR (total de 1.266 indivíduos) que mostraram, agrupados, que a vareniclina foi efetiva mesmo em doses inferiores

àquelas recomendadas para a população de fumantes em geral (RR = 2,08; IC95%: 1,56-2,78).⁽³³⁾ Um estudo retrospectivo envolvendo mais de 14.000 pacientes com diagnóstico de DPOC, com ou sem comorbidades cardiovasculares ou psiquiátricas associadas, mostrou que o uso de bupropiona ou de vareniclina não aumentou o risco de eventos cardiovasculares ou neuropsiquiátricos em seis meses, se comparado aos pacientes sem DPOC que utilizaram TRN.⁽⁴¹⁾

A combinação de duas formas de TRN apresenta a mesma efetividade quando comparada à vareniclina (OR = 1,06; IC95%: 0,75-1,48).⁽⁴²⁾ Uma meta-análise com dados agrupados de dois ECR com 787 indivíduos no total mostrou que a combinação de vareniclina

Quadro 5. Modo de usar, precauções, efeitos adversos, contraindicações, eficácia e associações dos medicamentos de primeira linha na cessação do tabagismo.

| Medicamento | Características | Pontos a considerar |
|----------------------------------|--|---|
| Terapia de reposição de nicotina | Prescrição | Receituário comum |
| | Modo de usar | Início: recomenda-se começar na data marcada para a cessação; terapia pré-cessação, avaliar caso a caso Adesivo: aplicar no tronco, toda manhã, em áreas sem pelos e não expostas ao sol; rodízio dos locais; manter o adesivo por 24 h; não precisa tirar para o banho Goma: mascar até sentir gosto e/ou formigamento; em seguida deixar a goma entre a gengiva e a bochecha; voltar a mascar por 20-30 min Pastilha: movê-la lentamente de um lado para outro na boca, sem chupar, mastigar ou engolir; dissolve na cavidade oral entre 20-30 min |
| | Precauções | Evitar bebidas cítricas e alimentos por 15-30 min após o uso de goma de mascar ou pastilha de nicotina |
| | Efeitos adversos | Adesivo: eritema e infiltração da derme no local da aplicação, sialorreia, náuseas, vômitos, diarreia e insônia Goma: lesões de gengiva, sialorreia, gosto desagradável, amolecimento dental, náuseas, vômitos, dispepsia, soluços, dores na ATM Pastilha: soluços, sialorreia, gosto desagradável, dispepsia |
| | Contraindicações | Na presença de DCV ou doença cardiovascular grave e/ou aguda (< 15 dias), discutir com o especialista e avaliar risco-benefício Evitar o uso de goma ou pastilha de nicotina em pacientes com úlcera péptica ativa ou dor na ATM Grávidas/nutrizes: pesar risco-benefício de uso em menor dose que a inalada com uso de tabaco; preferir goma ou pastilha ao adesivo |
| | Eficácia | Risco relativo de sucesso: 2,60 (IC95%: 1,29-5,24) |
| | Associação | Uso combinado de adesivo com pastilha ou goma Associação com bupropiona ou vareniclina em casos mais difíceis |
| Bupropiona | Prescrição | Receituário branco especial, em duas vias. |
| | Modo de usar | Iniciar 7 dias antes do dia marcado para cessar o tabagismo Tomar o 2º comprimido à tarde, pelo menos, 8 h após o 1º comprimido |
| | Precauções | Evitar, se possível, tomar o 2º comprimido após as 17 h para reduzir a insônia. Se tiver gastrite, usar protetor gástrico e não tomar em jejum Evitar uso se a hipertensão arterial sistêmica não for controlada |
| | Efeitos adversos | Reduz reflexos (pior desempenho em tarefas que requerem habilidade motora) Boca seca, insônia, tontura, cefaleia, agitação, ansiedade, tremores |
| | Contraindicações e interações medicamentosas | Possui muitas interações medicamentosas Relativas: uso nocivo de álcool; uso de carbamazepina, barbitúricos, fenitoína, antipsicóticos, antidepressivos, cimetidina, teofilina, corticoides sistêmicos, hipoglicemiantes orais e insulina Absolutas: epilepsia e convulsões (inclusive febril), abstinência alcoólica recente, DCV, bulimia, anorexia nervosa, pânico, uso de inibidores da MAO nos últimos 14 dias, idade < 16 anos, grávidas e nutrizes |
| | Eficácia | Risco relativo de sucesso = 2,03 (IC95%: 1,26-3,28) |
| | Associação | Associação com terapia de reposição de nicotina e/ou vareniclina em casos mais difíceis |
| Vareniclina | Prescrição | Receituário comum |
| | Modo de usar | Iniciar 7 dias antes do dia marcado para cessar o tabagismo Comprimidos de 0,5 mg somente na 1ª semana + 1 mg duas vezes/dia por 11 semanas |
| | Precauções | A biodisponibilidade não é afetada pela alimentação nem pelo horário da administração, pode tomar após as refeições |
| | Efeitos adversos | Mais comuns: náuseas (33%), raro necessitar a retirada; sonhos vívidos Alguns pacientes relatam tontura, boca seca, sonolência e flatulência Pode se associar a humor depressivo, ideação suicida e descontrolo de distúrbios psiquiátricos, embora também possam ocorrer pela abstinência |
| | Contraindicações e interações medicamentosas | Poucas interações medicamentosas Uso com cautela em tabagistas com distúrbios psiquiátricos graves (surto psicótico, ideação ou tentativa de suicídio etc.): discutir com o psiquiatra |
| | Eficácia | Risco relativo = 3,35 (IC95%: 1,89-5,92) |
| | Associação | Associação: vareniclina com terapia de reposição de nicotina e/ou bupropiona em casos mais difíceis |

Baseado em Reichert et al.⁽¹²⁾; Fiore et al.⁽¹³⁾; Jiménez-Ruiz et al.⁽²²⁾; van Eerd et al.⁽³³⁾; Cahill et al.⁽³⁶⁾; *European Network for Smoking and Tobacco Prevention*⁽³⁷⁾; Ministério da Saúde do Brasil⁽³⁸⁾; e *National Comprehensive Cancer Network*.⁽³⁹⁾ ATM: articulação temporomandibular; DCV: doença cerebrovascular; e MAO: monoaminoxidase.

com TRN (adesivo) foi mais eficaz quando comparada com o uso de vareniclina isolada (OR = 1,62; IC95%: 1,18-2,23).⁽⁴³⁾

TABAGISMO E DOENÇAS RESPIRATÓRIAS

Asma e uso de tabaco

A asma é uma doença fenotipicamente heterogênea, que resulta de interações complexas entre fatores ambientais e genéticos. A exposição à fumaça ambiental de tabaco (FAT), tanto no período pré-natal quanto após o nascimento, está associada a um maior risco de se desenvolver sintomas semelhantes aos da asma na infância.^(44,45)

Em uma revisão sistemática com meta-análise,⁽⁴⁴⁾ demonstrou-se que a exposição à FAT pré ou pós-natal foi associada a um aumento de 30% a 70% no risco de sibilância incidente, com maior efeito do tabagismo passivo materno pós-natal na sibilância em crianças ≤ 2 anos (OR = 1,70; IC95%: 1,24-2,35) e aumento de 21% a 85% na asma incidente, com efeito mais forte do tabagismo materno pré-natal na asma em crianças com idade ≤ 2 anos (OR = 1,85; IC95%: 1,35-2,53).

Outra revisão sistemática com meta-análise⁽⁴⁵⁾ demonstrou que a exposição pré-natal ao tabagismo materno foi associada a um risco aumentado de sibilância em crianças < 6 anos de idade (OR = 1,36; IC95%: 1,19-1,55) e de chiado ou asma em crianças ≥ 6 anos de idade (OR = 1,22; IC95%: 1,03-1,44). Um grupo de autores⁽⁴⁶⁾ mostrou que as exposições pós-natais ao tabagismo materno ou paterno, respectivamente, foram associadas à sibilância em crianças < 6 anos de idade (OR = 1,21; IC95%: 1,13-1,31; e OR = 1,30; IC95%: 1,13-1,51), embora muitas vezes fosse impossível separar o papel da exposição pós-natal do da exposição pré-natal.

O seguimento de algumas coortes mostrou aumentos nas chances de asma incidente após a cessação do uso de tabaco.⁽⁴⁷⁻⁴⁹⁾ Em uma dessas coortes o tabagismo continuado ao longo do acompanhamento também aumentou significativamente o risco de asma incidente.⁽⁴⁷⁾

Ainda não há estudos disponíveis que tenham avaliado a mortalidade de asma atribuível ao tabagismo ou a fração de asma atribuível ao tabagismo ativo e/ou passivo no Brasil. Em 2013, 2.047 pessoas morreram por asma no Brasil (5 óbitos/dia), com mais de 120 mil hospitalizações por asma.⁽⁵⁰⁾ Nos asmáticos tabagistas, fumar se associa a um acelerado declínio da função pulmonar⁽⁵¹⁾ e a menor resposta à corticoterapia inalatória e sistêmica.⁽⁵²⁻⁵⁵⁾ Além disso, esses pacientes têm menor chance de controlar a doença: asmáticos fumantes apresentam maior frequência de episódios de agudização e maior número de hospitalizações por exacerbações da doença.⁽⁵⁶⁻⁵⁹⁾

Desde os anos 1970 já é reconhecida a associação entre o uso de maconha e piora dos sintomas de asma.⁽⁶⁰⁻⁶²⁾ Fumar maconha também causa exacerbações da asma brônquica e aparecimento de sintomas

compatíveis com asma.⁽⁶⁰⁻⁶⁴⁾ A exposição involuntária à fumaça da maconha leva a inalação de substâncias tóxicas, o que piora os sintomas da asma.⁽⁶⁵⁾ Assim, os indivíduos com asma ou hiper-reatividade brônquica devem evitar fumar tabaco ou maconha, ou serem expostos passivamente às suas fumaças.

A cessação do tabagismo reduz os sintomas da asma e permite atingir melhor controle da doença.^(66,67) Algumas evidências sugerem que os portadores de asma que são fumantes teriam menor probabilidade de parar de fumar do que os fumantes sem asma.^(68,69)

Em todo paciente com asma ou hiper-reatividade brônquica, o médico deve indagar o status do tabagismo. No aconselhamento deve enfatizar:

- Asmáticos ou indivíduos com hiper-reatividade brônquica devem evitar fumar ou ficar expostos passivamente à fumaça de produtos de tabaco ou maconha
- Os não fumantes devem ser aconselhados a não iniciar o tabagismo
- Fumantes de tabaco ou de maconha devem ser informados a respeito das dificuldades e/ou riscos de manterem o uso desses produtos fumígenos e receber apoio para a cessação do tabagismo e da maconha

Os principais benefícios da cessação do tabagismo incluem a melhora do controle da asma, a redução das exacerbações e do declínio funcional, além da melhora da resposta terapêutica.

DPOC e uso de tabaco

A DPOC é uma doença inflamatória multissistêmica que resulta da interação entre fatores genéticos e ambientais. Embora a fumaça do cigarro persista como a maior causa da doença, em algumas regiões, a inalação da fumaça da queima de biomassa, as exposições ocupacionais e a poluição atmosférica também têm papel relevante.⁽⁷⁰⁻⁷⁴⁾

A carga tabágica tem relação com o desenvolvimento, a progressão e a gravidade da DPOC e usualmente é avaliada pela carga tabágica em anos-maço. Contudo, a duração do tabagismo em anos, além de ser mais fácil para a avaliação, pode ter melhor correlação com o risco de desenvolvimento e progressão da doença.⁽⁷⁵⁾

A prevalência da DPOC varia de acordo com os fatores de riscos e critérios funcionais e analíticos; seu subdiagnóstico ultrapassa a 70%.^(76,77) A prevalência da DPOC no mundo e no Brasil é estimada em 12% e 15,8%, respectivamente.^(70,78) Como a idade e o tabagismo têm efeito cumulativo, estima-se que 50% dos fumantes desenvolverão a doença ao longo da vida.^(79,80)

A DPOC já é a terceira causa de morte no mundo. Um estudo realizado em capitais brasileiras constatou que 65% das mortes atribuíveis ao tabaco são devido a DPOC, doença isquêmica cardíaca, câncer de pulmão e doença cerebrovascular.⁽⁸¹⁾ Em outro estudo brasileiro que comparou as taxas de mortalidade entre 1990 e 2015, constatou-se que houve redução de 31% na taxa de DPOC (de 64,5 para 44,5/100.000 habitantes) e de apenas 2,1% na taxa de câncer de pulmão. Nesse

mesmo período, houve redução de 36,1% na taxa de anos de vida perdidos por morte ou incapacidade.⁽⁸²⁾

Os pacientes com DPOC costumam omitir de seus médicos que continuam fumando, mesmo quando suas informações sobre o hábito de fumar são confrontadas com medidas de monóxido de carbono ou de cotinina.⁽⁸³⁾ Os fumantes com DPOC têm maior carga tabágica, maior grau de dependência e recebem mais orientações sobre os riscos e a necessidade de cessar o tabagismo do que os fumantes sem DPOC.^(20,84)

A motivação para cessar o tabagismo difere pouco entre os pacientes com e sem DPOC. Contudo, a autoeficácia é menor em fumantes com DPOC, em parte devido à elevada frequência de ansiedade e depressão.^(20,70,84) Em uma coorte dinamarquesa de fumantes com DPOC os fatores relacionados com a menor chance de cessação foram idade < 65 anos; obstrução leve ao fluxo aéreo; classificação A da *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*, pontuação reduzida na escala de *Medical Research Council* e baixo nível socioeconômico. Naquela coorte, a depressão não piorou a taxa de cessação tabágica, como foi demonstrado em outro estudo.⁽⁸⁵⁾

A cessação do tabagismo é a única intervenção que altera a história natural da DPOC.^(20,70,71) Os fumantes com DPOC são mais questionados sobre o tabagismo e recebem mais orientações e tratamento do que os fumantes sem DPOC.⁽⁸⁶⁾ Por outro lado, quando eles não são incentivados e encaminhados para programas de cessação, mantêm seus hábitos tabágicos quase inalterados por vários anos.⁽⁸⁷⁾ O Quadro 6 sumariza as recomendações terapêuticas e os benefícios na cessação do tabagismo nos pacientes com DPOC.

Câncer de pulmão e uso de tabaco

A fumaça do cigarro contém mais de 7.000 compostos.⁽⁹³⁾ Segundo avaliação da Agência

Internacional de Pesquisa em Câncer, mais de 60 agentes são considerados carcinogênicos em animais de laboratórios, dos quais, em 12 deles, há evidências suficientes de carcinogenicidade para humanos.^(94,95) Há uma forte correlação entre o consumo de cigarros ao longo da vida e as alterações genéticas que levam à perda do mecanismo de supressão tumoral (metilação do DNA e as alterações de microRNA).^(71,96-98) O tabagismo ativo e o fumo passivo são responsáveis por mais de 90% dos casos de câncer de pulmão, com relação direta entre o aumento do risco de câncer e o consumo de tabaco calculado em anos-maço.^(71,97)

Estudos brasileiros revelaram elevadas incidência e mortalidade de câncer atribuíveis ao tabagismo, particularmente os de pulmão, cavidade oral e laringe.^(99,100) Um estudo que avaliou a fração de câncer atribuída a fatores de risco modificáveis no Brasil estimou que, até 2020, a fração atribuível de carga de câncer de pulmão relacionada ao tabagismo na população será de 83,28% em homens e de 64,80% em mulheres.^(100,101)

Uma revisão sistemática⁽¹⁰²⁾ de estudos com portadores de câncer de pulmão com tumores não pequenas células, em estágio inicial, e que seguíram fumando mostrou RR = 2,94 e IC95%: 1,15-7,54 para mortalidade por todas as causas e RR = 1,86 e IC95%: 1,01-3,41 para recidiva. Nos portadores de tumores de pequenas células, com doença limitada e que persistiram fumando, o risco relativo de mortalidade por todas as causas (RR = 1,86; IC95%:1,33-2,59); para um segundo tumor primário (RR = 4,31; IC95%: 1,09-16,98); e para recidiva (RR = 1,26; IC95%: 1,06-1,50). A sobrevida dos pacientes com tumores não pequenas células com idade ≥ 65 anos foi de 33% para aqueles que continuaram fumando e de 70% para aqueles que pararam de fumar. A sobrevida em 5 anos no grupo com tumores pequenas células foi

Quadro 6. Recomendações na abordagem e benefícios da cessação no tabagista com DPOC.

| Descrição | Recomendações |
|------------------------|---|
| Consulta | Todos os pacientes com DPOC devem ser questionados se fumam, incentivados a parar de fumar e encaminhados para programas de cessação tabágica |
| Início do tratamento | A intervenção para a cessação modifica o curso natural da DPOC Iniciar o tratamento para a cessação como integrante do tratamento da DPOC |
| Abordagem terapêutica | Combinar aconselhamento comportamental com fármacos de primeira linha (terapia de reposição de nicotina, bupropiona e vareniclina) é a abordagem mais eficaz Pacientes com maior dificuldade para cessar o uso de tabaco podem se beneficiar do uso de mais de um medicamento e/ou doses altas de adesivo de nicotina |
| Benefícios da cessação | Benefícios nos pacientes com DPOC variam de acordo com a idade, a gravidade e as comorbidades Principais benefícios: Desaceleração da redução progressiva do VEF ₁ Redução das exacerbações e hospitalizações Redução dos sintomas respiratórios e melhora da qualidade de vida Redução das limitações para as atividades diárias Melhora da capacidade para a realização de atividades físicas Melhora do controle das comorbidades Melhora da resposta aos broncodilatadores e corticoides inalatórios |

Baseado em Jiménez-Ruiz et al.⁽²⁰⁾; Jiménez-Ruiz et al.⁽²²⁾ van Eerd et al.⁽³³⁾; *Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease*⁽⁷⁰⁾; *U.S. Department of Health and Human Services*⁽⁷¹⁾; Bai et al.⁽⁸⁸⁾; Tonnesen et al.⁽⁸⁹⁾; Godtfredsen et al.⁽⁹⁰⁾; Anthonisen et al.⁽⁹¹⁾; e Anthonisen et al.⁽⁹²⁾

de 29% entre fumantes e de 63% nos que pararam de fumar.⁽¹⁰²⁾

O tabagista com câncer convive com pressões médicas, familiares e pessoais para a cessação tabágica e sente culpa pelo surgimento da doença, embora deseje parar na maioria dos casos. A ameaça de morte e de sofrimentos físicos e psíquicos, assim como os desafios futuros, dificulta a tomada de decisão de alguns pacientes e impulsionam outros para a cessação. O pensamento distorcido de ser tarde para abandonar o cigarro atrapalha o processo.⁽¹⁰³⁾

Um mesmo paciente oscila entre momentos de alta ou baixa autoeficácia para deixar de fumar. É preciso sensibilidade do médico para observar a diferença e promover uma abordagem individualizada com foco nos benefícios da cessação tabágica, o que possibilitará melhores resultados no desfecho do tratamento.⁽¹⁰³⁻¹⁰⁵⁾ Cerca de 50% dos fumantes diagnosticados com câncer permanecem fumando.⁽¹⁰⁶⁾ Os fumantes com câncer de pulmão apresentam maior motivação para deixar de fumar do que a população geral; contudo, podem exigir cuidados mais intensivos e abrangentes.⁽¹⁰³⁾

O tabagismo é um fator prognóstico independente, o único sob controle direto do paciente. As taxas de abstinência são elevadas logo após conhecer o diagnóstico, mas as de recaída também. O tratamento e a prevenção da recaída são imperativos desde

a primeira consulta.⁽¹⁰³⁾ O Quadro 7 sumariza as principais recomendações na abordagem do tratamento do tabagismo, assim como enfatiza os benefícios da cessação durante a terapêutica oncológica.

Tuberculose e uso de tabaco

Em 2016, 10,4 milhões de pessoas adoeceram e 1,7 milhões morreram devido à tuberculose; mais de 95% dos óbitos por tuberculose ocorreram em países de baixa e média renda.⁽¹¹⁰⁾ O Brasil encontra-se entre os 22 países que concentram 80% dos casos de tuberculose no mundo. Segundo o Ministério da Saúde, houve 4.374 mortes por tuberculose no Brasil em 2014.⁽¹¹¹⁾ Tanto a tuberculose quanto o tabagismo são mais comuns nas populações de países de baixa a média renda. Segundo a Organização Mundial da Saúde, mais de 20% da incidência global de tuberculose pode ser atribuída ao tabagismo.⁽¹¹²⁾

Há um século, o tabagismo já era identificado como um fator de risco para a tuberculose.⁽¹¹³⁾ Na última década, vários estudos vêm demonstrando uma significativa associação entre exposição à fumaça do tabaco e tuberculose, após ajuste para outros fatores de risco.⁽¹¹⁴⁾ Há evidências da associação de tabagismo (ativo e passivo) com tuberculose ativa, assim como com a resposta terapêutica, recaídas e mortalidade por tuberculose.^(71,112,114-116) Esses efeitos parecem ser

Quadro 7. Recomendações na abordagem dos tabagistas com câncer de pulmão.

| Descrição | Recomendação |
|----------------------------------|---|
| Consulta | Todos os pacientes devem ser questionados se fumam |
| Prontuário | Inserir em destaque no prontuário como mais um sinal vital ^a |
| Início do tratamento | Tratamento quando iniciado no pré-operatório melhora as taxas de cessação Iniciar o tratamento para cessação como integrante do tratamento do câncer |
| Abordagem terapêutica | Aconselhamento isolado é indicado apenas quando a farmacoterapia é contraindicada ou recusada pelo paciente O tratamento farmacológico, em geral, é similar ao da população geral Farmacoterapia de 1ª linha associada ao aconselhamento é custo-efetiva e deve ser oferecida, inclusive para fumantes em rastreamento Pacientes submetidos a quimioterapia e/ou radioterapia devem receber aconselhamento e farmacoterapia |
| Terapia de reposição de nicotina | Terapia de reposição de nicotina pré-cessação e aconselhamento apresentam melhores resultados Considerar a terapia combinada; terapia estendida, e doses maiores de terapia de reposição de nicotina |
| Bupropiona | Adesivos: o uso é desaconselhável na doença enxerto-hospedeiro Goma/pastilha: pode acentuar a mucosite após quimioterapia É indicada em pacientes com sintomas depressivos Pode inativar o tamoxifeno e é contraindicada em metástases no sistema nervoso central |
| Vareniclina | Pode exacerbar o sintoma de náusea durante a quimioterapia |
| Benefícios da cessação | Maiores chances de sobrevida, menor risco de recidiva e de incidência de 2º tumor primário relacionado ao tabaco Melhores resposta e eficácia dos tratamentos propostos, da qualidade de vida e do controle da dor, além de elevação da autoestima Menores riscos de complicações cirúrgicas (embolia pulmonar, deiscência de suturas e infecções) e complicações da radioterapia e da quimioterapia Reduz o risco de desenvolver ou agravar outras doenças relacionadas ao tabaco |

Baseado em: Álvares et al.⁽⁹⁸⁾; Cinciripini et al.⁽¹⁰⁵⁾; Gritz et al. 2014⁽¹⁰⁶⁾; American Society of Clinical Oncology⁽¹⁰⁷⁾; Shields et al.⁽¹⁰⁸⁾; e Koshariis et al.⁽¹⁰⁹⁾ ^aAumenta a taxa de intervenção de médicos e de outros profissionais de saúde para a cessação.

independentes de outros fatores de risco de tuberculose, como o alcoolismo e condições socioeconômicas.^(71,112,114)

A fumaça do tabaco prejudica a defesa pulmonar através de mudanças estruturais, e alterações celulares e da resposta imune. Fumar compromete a integridade do epitélio das vias respiratórias, altera o *clearance* mucociliar e reduz a capacidade fagocitária dos macrófagos alveolares, o que aumenta a probabilidade de que o *Mycobacterium tuberculosis* atinja os alvéolos, onde se inicia a infecção por tuberculose.^(71,117-121) Alguns estudos sugerem que o aumento da suscetibilidade à tuberculose pulmonar se deva à redução de imunoglobulinas circulantes e da relação CD4/CD8, ambas causadas pela fumaça do tabaco.^(71,122-126)

O tabagismo passivo aumenta tanto o risco de infecção por tuberculose quanto à ocorrência da tuberculose ativa, especialmente em crianças. Esse risco pode estar aumentado em nove vezes em crianças e jovens menores de 15 anos, mesmo sem contato com tuberculose pulmonar no domicílio. Existe uma forte relação dose-resposta entre o risco de tuberculose e o número de cigarros aos quais as crianças são expostas por dia.^(127,128) Adultos não tabagistas expostos à fumaça de tabaco em ambientes fechados também apresentam um risco aumentado de desenvolver tuberculose pulmonar.⁽¹²⁹⁾ Comparados aos não fumantes, os tabagistas com tuberculose apresentam risco aumentado de manifestações clínicas mais severas; mortalidade; retardo na negatificação do escarro; falência no tratamento; recaída da tuberculose; resistência a medicamentos tuberculostáticos; lesões cavitárias; maior positividade no escarro; e sequelas mais extensas.^(71,114,115,124,130-133)

Os tabagistas portadores de tuberculose ativa mas sem história anterior de tuberculose apresentam um risco de morte nove vezes maior por tuberculose quando comparados a portadores de tuberculose que nunca fumaram.⁽¹³⁴⁾

O controle do tabagismo é uma importante estratégia para reduzir o número de pacientes infectados com o bacilo da tuberculose e também de pessoas que irão desenvolver a doença. Para tanto, torna-se fundamental aconselhar e apoiar os fumantes com tuberculose a cessar o tabagismo. Os tabagistas com tuberculose, quando param de fumar, reduzem o risco de morte por tuberculose em cerca de 65% em comparação com os que continuam a fumar.⁽¹³⁴⁾ A Organização Mundial da Saúde recomenda que os programas de controle da tuberculose e do tabagismo trabalhem de forma integrada para que o tratamento do tabagismo seja oferecido a todo paciente com tuberculose.^(112,114,115)

Doenças respiratórias ambientais e uso de tabaco

O tabagismo, a poluição do ar ambiental e a poluição intradomiciliar são fatores de risco que ocupam, respectivamente, o segundo (7,13 milhões de mortes/ano), o sexto (4,3 milhões de mortes/ano) e o oitavo

(2,6 milhões de mortes/ano) lugares no ranking para a mortalidade global.⁽¹³⁵⁾ No Brasil, a poluição do ar ambiental ocupa o 11º lugar no ranking.⁽¹³⁶⁾

As doenças relacionadas a material particulado, gases e agentes cancerígenos ocorrem em virtude do estresse oxidativo, inflamação pulmonar e sistêmica e lesão no DNA. As principais doenças relacionadas com a exposição a poluentes ambientais são as doenças cardiovasculares isquêmicas, neoplasias, DPOC e infecções respiratórias.⁽¹³⁷⁾

Segundo estimativas da Organização Mundial da Saúde para 2016, a poluição do ar ambiental e a poluição intradomiciliar, no Brasil, foram responsáveis, respectivamente, por mais de 51,8 mil e 14,1 mil mortes, com taxa de mortalidade padronizada de 24 e de 7 óbitos/100 mil habitantes.⁽¹³⁸⁾ Um grupo de autores, estimando o material particulado inalado em 12 mg/cigarro e a exposição à poluição do ar entre 13-30 µm³ de ar/dia, avaliaram que há riscos para câncer de pulmão, doenças cardiovasculares e doenças pulmonares.⁽¹³⁹⁾

Outro grupo de autores encontrou menores valores da função pulmonar em mulheres fumantes e não fumantes que moravam em ambientes com maiores níveis de poluição em relação aos controles. A exposição de fumantes à FAT aumenta o risco de câncer de pulmão, evidenciando um efeito aditivo entre os riscos.⁽¹⁴⁰⁾

Não foram identificadas diferenças entre o perfil de fumantes e as doenças relacionadas à poluição do ar. Embora ainda não seja conhecido o impacto isolado da cessação de tabagismo em indivíduos expostos à poluição, a proibição de fumar em ambientes fechados teve um relevante impacto na redução da morbidade e mortalidade. Uma meta-análise com 44 estudos revelou importantes reduções na hospitalização e em óbitos por doenças respiratórias.⁽¹⁴¹⁾ Esse fato permite inferir que as pessoas vivendo numa mesma cidade, sem mudanças dos níveis de poluição, poderiam se beneficiar da redução da exposição à FAT. O mesmo vale para o impacto da cessação do tabagismo na redução das doenças respiratórias observada em estudos de coorte.⁽¹⁴²⁾

Doenças respiratórias ocupacionais e uso de tabaco

A dupla exposição, ao tabaco e ocupacional, tem relação somativa de efeitos deletérios e, algumas vezes, sinérgicas, potencializando as agressões às vias aéreas e ao interstício pulmonar. A inibição do *clearance* mucociliar e as demais alterações nas vias aéreas resultam em maior retenção de partículas inaladas, bem como facilita a agressão por gases, névoas ou vapores químicos inalados. A inflamação e a toxicidade no DNA de ambas as exposições podem aumentar o risco de adoecimento.^(97,143,144)

Os ambientes de trabalho são importantes fatores de risco para morbidade e mortalidade globais, sendo estimados em 1,53 milhões o número de óbitos/ano e em 75,93 milhões o número de anos de vida perdidos

por morte ou incapacidade provocados pelos diversos riscos ocupacionais.⁽¹⁴⁵⁾ Segundo dados da carga global de doenças em 2016, a exposição à fumaça ambiental do tabaco nos ambientes de trabalho, isoladamente, esteve associada a 433,2 mil óbitos, com maior impacto na mortalidade por doenças isquêmicas cardiovasculares (252 mil), seguido por DPOC (52 mil) e câncer de pulmão (44,4 mil).⁽¹⁴⁶⁾

A prevalência de fumantes entre os trabalhadores varia com o tipo de empresa e de atividade desempenhada pelos mesmos, sendo menor em trabalhadores da saúde e educação e mais elevada em trabalhadores da indústria, serviços de limpeza, mineração e construção.⁽¹⁴⁷⁾ Nesses últimos grupos de trabalhadores, a prevalência é mais alta do que na população geral, com taxas encontradas, comparando a prevalência populacional com a dos trabalhadores, de 40,2% vs. 53,2% na China,⁽¹⁴⁸⁾ 43,0% vs. 66,3% na Turquia⁽¹⁴⁹⁾ e 15,1% vs. 49,8% no Brasil.⁽¹⁵⁰⁾ Essas altas taxas revelam o impacto do tabagismo entre os menos escolarizados e com menor renda, que integram a força de trabalho em atividades mais insalubres ou exposta a maiores riscos nos ambientes de trabalho.

A cessação de tabagismo reduz o risco de morbidade e mortalidade, sendo maior o benefício quanto mais precoce for a idade da cessação.⁽¹⁵¹⁾ É recomendável que os serviços de saúde ocupacional das empresas, desde o ingresso do trabalhador, desenvolvam políticas para estimular e apoiar o trabalhador fumante e sua família a parar de fumar. Oferecer tratamento aos pacientes tabagistas deve ser um procedimento adotado nos serviços de atenção primária à população e nas empresas.⁽¹⁵²⁾

A realização de pesquisas com questionários breves para monitorar a relação saúde/doença, além de ajudar a detectar a necessidade de intervenções nos ambientes de trabalho, pode criar importantes momentos motivacionais, aumentando assim a chance de sucesso na cessação tabágica. Entre os diversos fatores motivadores da cessação apresentados por esses grupos de trabalhadores mais expostos e mais vulneráveis socialmente, destacam-se a presença de sintomas respiratórios ou de doença respiratória já estabelecida.⁽¹⁴⁹⁾

Doenças respiratórias intersticiais e uso de tabaco

Nos últimos anos, a preocupação com os malefícios do tabagismo começou a se concentrar no desenvolvimento das doenças pulmonares intersticiais (DPI), sendo três patologias consideradas etiológicamente ligadas ao tabagismo⁽¹⁵³⁾: DPI associada à bronquiolite respiratória; pneumonia intersticial descamativa; e histiocitose pulmonar de células de Langerhans.

Algumas doenças intersticiais são mais propensas a se desenvolver em fumantes, como a fibrose pulmonar idiopática e a DPI associada à artrite reumatoide.⁽¹⁵³⁾ Alguns indivíduos também podem desenvolver uma combinação de fibrose pulmonar e enfisema. Essa

associação é considerada um fenótipo distinto da fibrose pulmonar idiopática.⁽¹⁵⁴⁾

A identificação do papel do tabagismo nas DPI é importante porque a compreensão das vias patogênicas poderia permitir o desenvolvimento de novos medicamentos. Do ponto de vista clínico, o reconhecimento de um fenótipo relacionado ao tabagismo facilitaria o diagnóstico e o tratamento precoces.⁽¹⁵⁵⁾

Um grupo de autores⁽¹⁵⁶⁾ analisou quatro estudos de coorte prospectivos, com 11.691 participantes no total, e avaliou a mortalidade em indivíduos com anormalidades pulmonares intersticiais. As lesões foram associadas a maior carga tabágica em dois desses estudos e a maior taxa de mortalidade em todas as coortes.

As DPI relacionadas ao tabaco são menos reconhecidas, mas existe uma correlação causal bem definida, baseada em dados epidemiológicos. A cessação do tabagismo é a terapia fundamental para o controle desses pacientes, e sua abordagem requer a perfeita integração dos dados clínicos, funcionais, radiológicos e histopatológicos.

Doenças respiratórias infecciosas e uso de tabaco

A deposição dos agentes tóxicos da fumaça do tabaco nas vias aéreas afeta os mecanismos de defesa em múltiplos níveis: redução do transporte mucociliar, maior aderência bacteriana no epitélio respiratório; e aumento da permeabilidade vascular alveolar e epitelial.⁽¹⁵⁷⁾ Além disso, a contínua exposição ao tabaco associa-se a importantes modificações na microflora nasofaríngea, o que favorece a colonização por patógenos oportunistas.⁽¹⁵⁸⁾

Um estudo experimental demonstrou que a exposição crônica à FAT aumentou os níveis de citocinas inflamatórias e TNF- α nos pulmões, e prejudicou a imunidade adaptativa após infecção crônica ou imunização intranasal com a proteína recombinante P6 para *Haemophilus influenzae* em camundongos. Os autores concluíram que há evidências inequívocas de que a exposição à FAT possui efeitos em longo prazo que são prejudiciais sobre o microambiente inflamatório pulmonar, a imunidade à infecção e a resposta à vacinação.⁽¹⁵⁹⁾

Uma revisão sistemática mostrou que tabagistas tinham maior risco de contrair pneumonia bacteriana do que ex-fumantes — *hazard ratio* (HR, razão de risco) = 1,37; IC95%: 1,06-1,78 — e do que os não-fumantes — HR = 1,73; IC95%: 1,44-2,06.⁽¹⁶⁰⁾ A pneumonia e a influenza aumentam o risco de morbidade e mortalidade e, quando o indivíduo é fumante, elevam ainda mais os custos médico-sociais e previdenciários. Um estudo de 2017 demonstrou que a pneumonia é a terceira causa de adoecimento relacionado ao tabagismo no Brasil.⁽²⁾ Em síntese, de acordo com as evidências científicas, o Quadro 8 demonstra a exposição e riscos dos tabagistas.

Quadro 8. Recomendações na abordagem, riscos e benefícios da cessação em tabagistas com doenças respiratórias infecciosas.

| Descrição | Recomendação |
|-----------------------------|---|
| Consulta | Os pacientes devem ser incentivados a parar de fumar e ser encaminhados para programas de cessação |
| Riscos do tabagismo ativo | Elevado risco de pneumonite por vírus varicela-zoster Duas vezes maior risco de influenza, com pior evolução clínica Quatro vezes maior risco de pneumonia na DPOC Maior risco de pneumonia em portadores de HIV Duas vezes maior risco de pneumonia adquirida na comunidade O tabaco é fator de agravamento para outras infecções respiratórias |
| Riscos do tabagismo passivo | A exposição à fumaça ambiental do tabaco está associada com infecção e doença por tuberculose pulmonar |
| Abordagem terapêutica | Combinar o aconselhamento comportamental com medicamentos de 1ª linha |
| Benefícios da cessação | Cessaçao reduz o risco de infecções respiratórias, tanto para fumantes ativos quanto para os passivos, sobretudo crianças |

Baseado em Feldman,⁽¹⁶¹⁾ Murin et al.,⁽¹⁶²⁾ Lipsky et al.,⁽¹⁶³⁾ Wewers et al.,⁽¹⁶⁴⁾ Correa et al.,⁽¹⁶⁵⁾ e Bates et al.⁽¹⁶⁶⁾

Hospitalizados com doenças respiratórias e uso de tabaco

Estudos sobre a prevalência de tabagismo em pacientes hospitalizados no Brasil variaram entre 15% e 22%^(167,168) Em um estudo,⁽¹⁶⁹⁾ os autores encontraram uma prevalência de tabagismo de 25% entre pacientes internados em um hospital livre de tabaco, e 55% apresentavam sintomas de abstinência. Em uma revisão sistemática, encontrou-se de 15% a 27% de tabagistas entre pacientes hospitalizados.⁽¹⁷⁰⁾

A internação é uma janela de oportunidade para iniciar a abordagem antitabágica com grande chance de sucesso, principalmente se houver acompanhamento após a alta hospitalar.^(12,169) A abordagem do tabagista internado deve estar inserida na rotina hospitalar. Apesar de esse paciente apresentar muitas vezes uma motivação elevada e estar disponível, apenas uma minoria recebe tratamento para a cessação tabágica e a maior parte recai logo após a alta hospitalar.^(12,169)

A conduta recomendada é que seja oferecido aconselhamento durante a internação e seguimento por, pelo menos, quatro semanas, seja presencial, seja por contato telefônico. Em uma meta-análise⁽¹⁷¹⁾ com 50 estudos, concluiu-se que as abordagens intensivas seguidas por acompanhamento após a alta tiveram maior efetividade, pois as recaídas ocorrem principalmente durante o primeiro mês após a alta. Identificar a fissura e outros fatores que indiquem maior chance de fracasso, como a dependência ao álcool ou a outras drogas, permite que se possa individualizar o tratamento daqueles com maior risco de recaídas.

Foi avaliada a eficácia de um programa de cessação para hospitalizados por doença respiratória (doenças respiratórias) ou doença cardíaca e registrou-se que 31% dos pacientes com doenças respiratórias estavam abstinentes seis meses após alta hospitalar.⁽¹⁷²⁾ Os pacientes que receberam aconselhamento individual e medicação durante a internação e após a alta

apresentaram maior adesão ao tratamento, inclusive após a alta hospitalar.⁽¹⁷³⁾

O momento da internação deve ser transformado em oportunidade de cessação do tabagismo. Os tabagistas hospitalizados com doenças respiratórias devem ser orientados sobre os benefícios dessa cessação e avaliados quanto a seu grau de motivação e dependência para receber tratamento específico, o que é similar ao recomendado para pacientes com outras patologias. Programas com equipes treinadas em tabagismo apresentam boa relação custo-efetividade na abordagem dos tabagistas.⁽¹⁷⁴⁾ O acompanhamento após a alta, por pelo menos seis meses, melhora os desfechos e o sucesso da abstinência.^(170,175,176) A intervenção intensiva associada ao tratamento farmacológico para a cessação tabágica nos pacientes com doença respiratória, iniciado ainda durante a hospitalização, é eficaz, com grau de evidência de alta qualidade.⁽²²⁾

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Todos os pacientes com doenças respiratórias devem ser questionados se fumam, incentivados a parar de fumar e encaminhados para a cessação tabágica, independentemente de sua idade e estágio da doença. A cessação do tabagismo, com base na terapia cognitivo-comportamental e farmacoterapia, é a primeira medida a ser tomada no tratamento das pneumopatias e resulta em importantes benefícios, tais como redução das exacerbações e hospitalizações; redução dos sintomas respiratórios; melhora da qualidade de vida; redução das limitações para as atividades diárias; melhora do controle das comorbidades; melhora da resposta aos broncodilatadores e corticoides inalatórios; maiores chances de sobrevida; menor risco de recidiva e de incidência de segundo tumor primário relacionado ao tabaco; maior controle da dor; elevação da autoestima; e menores riscos de complicações da cirurgia, da radioterapia e da quimioterapia.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization [homepage on the Internet]. WHO, Geneva; Fact Sheet [updated 2018 Mar 9, cited 2018 Aug 26].

Tobacco [about 8 screens]. Available from: <http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/tobacco>

2. Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria; Instituto Nacional do Câncer; Fundação Oswaldo Cruz [homepage on the Internet], ACT Promoção da Saúde [updated 2017 May 31, cited 2018 Aug 26]. Carga de doença atribuível ao uso do tabaco no Brasil e potencial impacto do aumento de preços por meio de impostos [about 2 screens]. Available from <http://actbr.org.br/post/carga-de-doenca-atribuivel-ao-uso-do-tabaco-no-brasil-e-potencial-impacto-do-aumento-de-precos-por-meio-de-impostos/16952/>
3. Brasil. Ministério da Saúde [homepage on the Internet]. Brasília: o Ministério; c2018 [cited 2018 Aug 26]. Vigilância Brasil 2017–Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito. [Adobe Acrobat document, 132 p.]. Available from: http://bvsm.s.saude.gov.br/bvsm/publicacoes/vigil_brasil_2017_vigilancia_fatores_riscos.pdf
4. Brasil. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística [homepage on the Internet]. São Paulo: IBGE; c2018 [cited 2018 Aug 26]. Projeção da População do Brasil e das Unidades de Federação. Available from: <https://www.ibge.gov.br/apps/populacao/projecao/>
5. Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) [homepage on the Internet]. Rio de Janeiro: INCA; c2012 [cited 2018 Aug 26]. Convenção-quadro para o controle do tabaco: texto oficial, 2011. [Adobe Acrobat document, 58p]. Available from http://www.saude.pr.gov.br/arquivos/File/convencao_quadro_texto_oficial.pdf
6. World Health Organization. WHO Report on the Global Tobacco Epidemic, 2008: The MPOWER. Geneva: World Health Organization; 2008.
7. 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>
8. Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) [homepage on the Internet]. Rio de Janeiro: INCA; c2018 [cited 2018 Aug 26]. Programa Nacional de Controle do Tabagismo [about 5 screens]. Available from: http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/acoos_programas/site/home/nobrasil/programa-nacional-controle-tabagismo
9. Araujo AJ. Tratamento do tabagismo pode impactar a DPOC. *Pulmao RJ - Atualizações Temáticas*. 2009;1(1):20-33. http://www.sopterj.com.br/wp-content/themes/_sopterj_redesign_2017/_revista/atualizacao_tematica/03.pdf
10. Corrêa da Silva LC, Araújo AJ, Queiroz ÂM, Sales MD, Castellano MV; Comissão de Tabagismo da SBPT. Smoking control: challenges and achievements. *J Bras Pneumol*. 2016;42(4):290-298. http://www.jornaldepneumologia.com.br/detalhe_artigo.asp?id=2566
11. Schmidt MI, Duncan BB, Azevedo e Silva G, Menezes AM, Monteiro CA, Barreto SM, et al. Chronic non-communicable diseases in Brazil: burden and current challenges. *Lancet*. 2011;377(9781):1949-61. [cited 2018 Aug 26]. Available from: [https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736\(11\)60135-9.pdf](https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736(11)60135-9.pdf)
12. Reichert J, Araujo AJ, Gonçalves CM, Godoy I, Chatkin JM, Sales MP, et al. Smoking cessation guidelines–2008. *J Bras Pneumol*. 2008;34(10):845-80. http://jornaldepneumologia.com.br/detalhe_artigo.asp?id=817
13. Fiore MC, Jaén CR, Baker TB, Bailey WC, Benowitz NL, Curry SJ, et al. Treating Tobacco Use and Dependence: 2008 Update—Clinical practice guideline. Rockville: US Department of Health and Human Services; 2008. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK63952/>
14. Tonnesen P. Smoking cessation and COPD. *Eur Respir Rev*. 2013;22(127):37-43. <http://err.ersjournals.com/content/errev/22/127/37.full.pdf>
15. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Manual de Condutas e Práticas em Tabagismo. São Paulo: AC Farmacêutica; 2012.
16. Hoogendoorn M, Feenstra TL, Hoogenveen RT, Rutten-van Mölken MP. Long-term effectiveness and cost-effectiveness of smoking cessation interventions in patients with COPD. *Thorax*. 2010 Aug;65(8):711-8. <https://thorax.bmj.com/content/thoraxjnl/65/8/711.full.pdf>
17. Mendes KDS, Silveira RCCP, Galvão CM. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto & Contexto Enfermagem*. 2008;17(4):758-64.
18. Grant MJ, Booth A. A typology of reviews: an analysis of 14 review types and associated methodologies *Health Info Libr J*. 2009 Jun;26(2):91-108. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1471-1842.2009.00848.x>
19. Broome ME. Integrative literature reviews for the development of concepts. In: Rodgers BL, Knafel KA, editors. 2nd ed. *Concept Development in Nursing*. Philadelphia, PA: W. B. Saunders Co., 1993. p. 231-250.
20. Jiménez-Ruiz CA, Andreas S, Lewis KE, Tonnesen P, van Schayck, Hajek P, Tonstad S., et al. Statement on smoking cessation in COPD and other pulmonary diseases and in smokers with comorbidities who find it difficult to quit. *Eur Respir J*. 2015;46(1):61-79. <http://erj.ersjournals.com/content/46/1/61>
21. Arancibia F. Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica y Tabaquismo. *Rev Chil Enferm Respir*. 2017;33(3):225-229. https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-73482017000300225
22. Jiménez Ruiz CA, Buljbasich D, Riesco Miranda JA, Acuña Iscaray A, da Granda Orive JI, Chatkin JM, et al. Using PICO Methodology to Answer Questions About Smoking in COPD Patients. *Arch Bronconeumol*. 2017;53(11):622-628. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2017.04.012>
23. Ussher M, Kakar G, Hajek P, West R. Dependence and motivation to stop smoking as predictors of success of a quit attempt among smokers seeking help to quit. *Addict Behav*. 2016;53:175-80. <https://core.ac.uk/download/pdf/82759925.pdf>
24. Martín-Lujan F, Piñol-Moreno JLI, Martín-Vergara NM, Basora-Gallisa J, Pascual-Palacios I, et al. Effectiveness of a structured motivational intervention including smoking cessation advice and spirometry information in the primary care setting: the ESPITAP study. *BMC Public Health*. 2011;11:859. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3236011/pdf/1471-2458-11-859.pdf>
25. Hughes JR, Naumb S. Perceived role of motivation and self-efficacy in smoking cessation: A secondary data analysis. *Addict Behav*. 2016;61:58-61. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4943656/pdf/nihms791085.pdf>
26. Irizar-Aramburu MI, Martínez-Eizaguirre JM, Pacheco-Bravo, Diaz-Atienza M, Aguirre-Arratibel I, et al. Effectiveness of spirometry as a motivational tool for smoking cessation: a clinical trial, the ESPIMOAT study. *BMC Fam Pract*. 2013;14:185. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4028857/pdf/1471-2296-14-185.pdf>
27. Parker DR, Eltinge S, Rafferty C, Eaton CB, Clarke J, Goldman RE. Primary care providers' views on using lung age as an aid to smoking cessation counseling for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Lung*. 2015;193(3):321-7. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4433592/pdf/nihms673990.pdf>
28. Heatherton TF, Kozlowski LT, Frecker RC, Fagerström KO. The Fagerström Test for Nicotine Dependence: a revision of the Fagerström Tolerance Questionnaire. *Br J Addict*. 1991;86(9):1119-27. <https://pdfs.semanticscholar.org/74c8/dd44c488807e054a5e8711f6bc7b2fbaea.pdf>
29. Fagerström K. Determinants of tobacco use and renaming the FTND to the Fagerström Test for Cigarette Dependence. *Nicotine Tob Res*. 2012;14(1):75-8. <https://nicotinepolicy.info/documents/research/Fager%20Determinin%20Renaming%20FTND.pdf>
30. Prochaska JO, DiClemente CC. Transtheoretical therapy: Toward a more integrative model of change. *Psych Theor Res Pract*. 1982;19(3):276-88. <http://dx.doi.org/10.1037/h0088437>
31. Masefield S, Powell P, Jiménez-Ruiz C, Hajek P, Lewis K, Andreas S, et al. Recommendations to improve smoking cessation outcomes from people with lung conditions who smoke. *ERJ Open Res*. 2016;2(2). pii: 00009-2016. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5005168/>
32. Awaisu A, Nik Mohamed MH, Mohamad Noordin N, Abd Aziz N, Syed Sulaiman SA, Muttalif AR, et al. The SCIDOTS Project: evidence of benefits of an integrated tobacco cessation intervention in tuberculosis care on treatment outcomes. *Subst Abuse Treat Prev Policy*. 2011;6:26. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3196696/pdf/1747-597X-6-26.pdf>
33. van Eerd EAM, van der Meer RM, van Schayck OC, Kotz D. Smoking cessation for people with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;8:CD010744. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27545342>
34. Wagena EJ, Knipschild PG, Huibers MJ, Wouters EF, van Schayck CP. Efficacy of bupropion and nortriptyline for smoking cessation among people at risk for or with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med*. 2005;165(19):2286-92. <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/486760>
35. Chatkin JM, Dullius CR. The management of asthmatic smokers. *Asthma Res Pract*. 2016;2:10. <https://asthmapr.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s40733-016-0025-7>
36. Cahill K, Lindson-Hawley N, Thomas KH, Fanshawe TR, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane*

- Database Syst Rev. 2016;(5):CD006103. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27158893>
37. European Network for Smoking and Tobacco Prevention (ENSP) [homepage on the Internet]. Brussels: ENSP; c2016 [cited 2018 Sep 2]. ENSP Guidelines for treating tobacco dependence. [Adobe Acrobat document, 156 p.]. Available from: <http://elearning-ensp.eu/assets/English%20version.pdf>
 38. Brasil. Ministério da Saúde [homepage on the Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; c2015 [cited 2018 Sept 2]. Estratégias para cuidado da pessoa com doença crônica: o cuidado da pessoa tabagista. Cad Atenção Básica. 2015;40. [Adobe Acrobat document, 156 p.]. Available from: http://189.28.128.100/dab/docs/portaldab/publicacoes/caderno_40.pdf
 39. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) [homepage on the Internet]. Brussels: NCCN; c2017 [updated 2017 Aug 21; cited 2018 Sept 2]. Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Smoking Cessation. [Adobe Acrobat document, 66 p.]. Available from: http://oncolife.com.ua/doc/nccn/Smoking_Cessation.pdf
 40. Jiménez-Ruiz CA, García Rueda M, Martínez Muñoz MA, Sellarés J, Jiménez-Fuentes MA, Lázaro Asegurado L, et al. Varenicline in smokers with severe or very severe COPD after 24 weeks of treatment. A descriptive analysis: VALUE study. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2017;87(3):874. Available from: <https://www.monaldi-archives.org/index.php/macd/article/view/874/801>
 41. Kotz D, Viechtbauer W, Simpson CR, van Schayck OCP, West R, Sheikh A. Cardiovascular and neuropsychiatric risks of varenicline and bupropion in smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2017;72(10):905-911. Available from: <https://thorax.bmj.com/content/72/10/905>
 42. Cahill K, Stevens S, Perera R, Lancaster T. Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013(5):CD009329. Available from: <http://tobacco.cochrane.org/sites/tobacco.cochrane.org/files/public/uploads/UKNSCC%202015%20summaries-%20pharmacological.pdf>
 43. Chang PH, Chiang CH, Ho WC, Wu PZ, Tsai JS, Guo FR. Combination therapy of varenicline with nicotine replacement therapy is better than varenicline alone: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Public Health.* 2015;15:689. Available from: <http://bmcpublichealth.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s12889-015-2055-0>
 44. Burke H, Leonardi-Bee J, Hashim A, Pine-Abata H, Chen Y, Cook DG, et al. Prenatal and passive smoke exposure and incidence of asthma and wheeze: systematic review and meta-analysis. *Pediatrics.* 2012;129(4):735-44. <https://doi.org/10.1542/peds.2011-2196>
 45. Gilliland FD, Berhane K, Li YF, Rappaport EB, Peters JM. Effects of early onset asthma and in utero exposure to maternal smoking on childhood lung function. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167(6):917-24. <https://doi.org/10.1164/rccm.200206-616OC>
 46. Silvestri M, Franchi S, Pistorio A, Petecchia L, Rusconi F. Smoke exposure, wheezing, and asthma development: a systematic review and meta-analysis in unselected birth cohorts. *Pediatr Pulmonol.* 2015;50(4):353-62. <https://doi.org/10.1002/ppul.23037>
 47. Godtfredsen NS, Lange P, Prescott E, Osler M, Vestbo J. Changes in smoking habits and risk of asthma: a longitudinal population based study. *Eur Respir J.* 2001;18(3):549-54. <https://doi.org/10.1183/09031936.01.00100801>
 48. Polosa R, Knoke JD, Russo C, Piccolo G, Caponnetto P, Saravá M, et al. Cigarette smoking is associated with a greater risk of incident asthma in allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121(6):1428-34. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2008.02.041>
 49. Nakamura K, Nagata C, Fujii K, Kawachi T, Takatsuka N, Oba S, et al. Cigarette smoking and the adult onset of bronchial asthma in Japanese men and women. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2009;102(4):288-93. [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)60333-X](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)60333-X)
 50. Cardoso TA, Roncada C, Silva ERD, Pinto LA, Jones MH, Stein RT, et al. 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>
 51. Lange P, Parner J, Vestbo J, Schnohr P, Jensen G. A 15-year follow-up study of ventilatory function in adults with asthma. *N Engl J Med.* 1998;339(17):1194-200. <https://doi.org/10.1056/NEJM199810223391703>
 52. Zheng X, Guan W, Zheng J, Ye P, Liu S, Zhou J, et al. Smoking influences response to inhaled corticosteroids in patients with asthma: a meta-analysis. *Curr Med Res Opin.* 2012;28(11):1791-8. <https://doi.org/10.1185/03007995.2012.722991>
 53. Chalmers GW, Macleod KJ, Little SA, Thomson LJ, McSharry CP, Thomson NC. Influence of cigarette smoking on inhaled corticosteroid treatment in mild asthma. *Thorax.* 2002;57(3):226-30. <https://doi.org/10.1136/thorax.57.3.226>
 54. Lazarus SC, Chinchilli VM, Rollings NJ, Boushey HA, Cherniack R, Craig TJ, et al. Smoking affects response to inhaled corticosteroids or leukotriene receptor antagonists in asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175(8):783-90. <https://doi.org/10.1164/rccm.200511-1746OC>
 55. Chaudhuri R, Livingston E, McMahon AD, Thomson L, Borland W, Thomson NC. Cigarette smoking impairs the therapeutic response to oral corticosteroids in chronic asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168(11):1308-11. <https://doi.org/10.1164/rccm.200304-503OC>
 56. Boulet LP, FitzGerald JM, McIvor RA, Zimmerman S, Chapman KR. Influence of current or former smoking on asthma management and control. *Can Respir J.* 2008;15(5):275-9. <https://doi.org/10.1155/2008/725074>
 57. Thomson NC, Chaudhuri R. Asthma in smokers: challenges and opportunities. *Curr Opin Pulm Med.* 2009;15(1):39-45. <https://doi.org/10.1097/MCP.0b013e32831da894>
 58. Chaudhuri R, McSharry C, McCoard A, Livingston E, Hothersall E, Spears M, et al. Role of symptoms and lung function in determining asthma control in smokers with asthma. *Allergy.* 2008;63(1):132-5. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2007.01538.x>
 59. U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service. Centers for Disease Control. Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion. Office on Smoking and Health. The Health Benefits of Smoking Cessation—a report of the Surgeon General. DHHS Publication No. (CDC) 90-8416. Rockville (MD): CDC; 1990.
 60. Chopra GS. Studies on psycho-clinical aspects of long-term marijuana use in 124 cases. *Int J Addict.* 1973;8(6):1015-26. <https://doi.org/10.3109/10826087309033103>
 61. Chatkin JM, Zani-Silva L, Ferreira I, Zamel N. Cannabis-Associated Asthma and Allergies. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2019;56(2):196-206. <https://doi.org/10.1007/s12016-017-8644-1>
 62. Chatkin JM, Zabert G, Zabert I, Chatkin G, Jiménez-Ruiz CA, de Granda-Orive JI, et al. Lung Disease Associated with Marijuana Use. *Arch Bronconeumol.* 2017;53(9):510-515. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2017.03.019>
 63. Gaeta TJ, Hammock R, Spevack TA, Brown H, Rhoden K. Association between substance abuse and acute exacerbation of bronchial asthma. *Acad Emerg Med.* 1996; 3:1170-2. <https://doi.org/10.1111/j.1553-2712.1996.tb03386.x>
 64. Caponnetto P, Auditore R, Russo C, Alamo A, Campagna D, Demma S, et al. "Dangerous relationships": asthma and substance abuse. *J Addict Dis.* 2013;32(2):158-67. <https://doi.org/10.1080/10550887.2013.795469>
 65. Decuyper II, Faber MA, Sabato V, Brides CH, Hagendorens MM, Rihs HP, et al. Where there's smoke, there's fire: cannabis allergy through passive exposure. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5(3):864-865. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2016.10.019>
 66. McLeish AC, Zvolensky MJ. Asthma and cigarette smoking: a review of the empirical literature. *J Asthma.* 2010;47(4):345-61. <https://doi.org/10.3109/02770900903556413>
 67. Perret JL, Bonevski B, McDonald CF, Abramson MJ. Smoking cessation strategies for patients with asthma: improving patient outcomes. *J Asthma Allergy.* 2016;9:117-28. <https://doi.org/10.2147/JAA.S85615>
 68. Bush T, Zbikowski SM, Mahoney L, Deprey M, Mowery P, Cerutti B. State quitlines and cessation patterns among adults with selected chronic diseases in 15 states, 2005-2008. *Prev Chronic Dis.* 2012;9:E163. <https://doi.org/10.5888/pcd9.120105>
 69. McLeish AC, Johnson AL, Avallone KM, Zvolensky MJ. Evaluating the role of anxiety sensitivity in barriers to cessation and reasons for quitting among smokers with asthma. *Psychol Health Med.* 2016;21(2):236-47. <https://doi.org/10.1080/13548506.2015.1051058>
 70. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Updated 2018. Bethesda: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; 2018.
 71. U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service. Office of the Surgeon General [homepage on the Internet]. Rockville (MD): U.S. Department of Health and Human Services The Health Consequences of Smoking: 50 Years of Progress. A Report of the Surgeon General. Atlanta (GA): U.S. Department of Health

- and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health; 2014. [Adobe Acrobat document, 1081p.]. Available from: <https://www.surgeongeneral.gov/library/reports/50-years-of-progress/full-report.pdf>
72. Liu S, Zhou Y, Liu S, Chen X, Zou W, Zhao D, et al. Association between exposure to ambient particulate matter and chronic obstructive pulmonary disease: results from a cross-sectional study in China. *Thorax*. 2017;72(9):788-795. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-208910>
 73. Moreira MA, Barbosa MA, Jardim JR, Queiroz MC, Inácio LU. Doença pulmonar obstrutiva crônica em mulheres expostas à fumaça de fogão e lenha. *Rev Assoc Med Bras* (1992). 2013;59(6):607-13. <https://doi.org/10.1016/j.ramb.2013.09.001>
 74. Sana A, Somda SMA, Meda N, Boulard C. Chronic obstructive pulmonary disease associated with biomass fuel use in women: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open Respir Res*. 2018;5(1):e000246. <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2017-000246>
 75. Bahtt S, Kim Y, Harrington K, Lutz SM, Cho MH, DeMeo DL, et al. Smoking duration alone provides stronger risk estimates of chronic pulmonary obstructive disease than pack-years. *Thorax*. 2018;73(5):414-421. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2017-210722>
 76. Queiroz MC, Moreira MA, Rahabi MF. Underdiagnosis of COPD at primary health care clinics in the city of Aparecida de Goiânia, Brazil. *J Bras Pneumol*. 2012;38(6):692-9. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132012000600003>
 77. Moreira GL, Manzano BM, Gazzotti MR, Nascimento OA, Perez-Padilla R, Menezes AM, et al. PLATINO, a nine-year follow-up study of COPD in the city of São Paulo, Brazil: the problem of underdiagnosis. *J Bras Pneumol*. 2014;40(1):30-7. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132014000100005>
 78. Menezes AM, Perez-Padilla R, Jardim JR, Mui-o A, Lopez MV, Valdivia G, et al. Chronic obstructive disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet*. 2005;366(9500):1875-81. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67632-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67632-5)
 79. Lundbäck B, Lindberg A, Lindström M, et al. Not 15 but 50% of smokers develop COPD?—Report from the Obstructive Lung Disease in Northern Sweden Studies. *Respir Med*. 2003;97(2):155-22. <https://doi.org/10.1053/rmed.2003.1446>
 80. Rennard S, Vestbo J. COPD: the dangerous underestimate of 15%. *Lancet*. 2006;367(9518):1216-9. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)68516-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68516-4)
 81. Corrêa PC, Barreto SM, Passos VM. Smoking-attributable mortality and years of potential life lost in 16 Brazilian capitals, 2003: a prevalence-based study. *BMC Public Health*. 2009;9:206. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-9-206>
 82. de São José BP, Corrêa RA, Malta DC, Passos VMA, França EB, Teixeira RA, et al. Mortality and disability from tobacco-related diseases in Brazil, 1990 to 2015. *Rev Bras Epidemiol*. 2017;20(Suppl 1):75-89. <https://doi.org/10.1590/1980-5497201700050007>
 83. Stelmach R, Fernandes FL, Carvalho-Pinto RM, Athanzio RA, Rached SZ, Prado GF, et al. Comparison between objective measures of smoking and self-reported smoking status in patients with asthma or COPD: are our patients telling us the truth? *J Bras Pneumol*. 2015;41(2):124-32. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132015000004526>
 84. van Eard EA, van Rossem CR, Spijt MG, Wesseling G, van Schayck OC, Kotz D. Do we need tailored smoking cessation interventions for smokers with COPD? A comparative study of smokers with and without regarding factors associated with tobacco smoking. *Respiration*. 2015;90(3):211-9. <https://doi.org/10.1159/000398816>
 85. Tøttenborg SS, Thomsen RW, Johnsen SP, Nielsen H, Lange P. Determinants of Smoking Cessation in Patients With COPD Treated in the Outpatient Setting. *Chest*. 2016;150(3):554-62. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.05.020>
 86. Schauer GL, Wheaton AG, Malarcher AM, Croft JB. Health-care Provider Screening and Advice for Smoking Cessation Among Smokers With and Without COPD: 2009-2010 National Adult Tobacco Survey. *Chest*. 2016;149(3):676-84. <https://doi.org/10.1378/chest.14-2965>
 87. Martínez-González C, Casanova C, de-Torres JP, Marín JM, de Lucas P, Fuster A, et al. Changes and Clinical Consequences of Smoking Cessation in Patients With COPD: A Prospective Analysis From the CHAIN Cohort. *Chest*. 2018;154(2):274-285. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.02.007>
 88. Bai JW, Chen XX, Liu S, Yu L, Xu J. Smoking cessation affects the natural history of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;12:3323-3328. <https://doi.org/10.2147/COPD.S150243>
 89. Tønnesen P, Mikkelsen K, Bremann L. Nurse-conducted smoking cessation in patients with COPD using nicotine sublingual tablets and behavioral support. *Chest*. 2006;130(2):334-42. <https://doi.org/10.1378/chest.130.2.334>
 90. Godtfredsen NS, Vestbo J, Osler M, Prescott E. Risk of hospital admission for COPD following smoking cessation and reduction: a Danish population study. *Thorax*. 2002;57(11):967-72. <https://doi.org/10.1136/thorax.57.11.967>
 91. Anthonisen NR, Connet J, Murray RP. Smoking and lung function of Lung Health Study participants after 11 years. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(5):675-9. <https://doi.org/10.1164/rccm.2112096>
 92. Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, Manfreda J, Kanner RE, Connett JE, et al. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med*. 2005;142(4):233-9. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-142-4-200502150-00005>
 93. Drope J, Schluger N, editors [monograph on the Internet]. 6th ed. The Tobacco Atlas. Atlanta: American Cancer Society and Vital Strategies; 2018. [Adobe Acrobat document, 58p.]. Available from: https://tobaccoatlas.org/wp-content/uploads/2018/03/TobaccoAtlas_6thEdition_LoRes_Rev0318.pdf
 94. Rodgman A, Perfetti TA. Alphabetical Component Index. In: Rodgman A, Perfetti TA, editors. The Chemical Components of Tobacco and Tobacco Smoke. Boca Raton (FL): CRC Press; 2008. p. 1483-4. <https://doi.org/10.1201/9781420078848>
 95. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Tobacco smoke and involuntary smoking. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*. 2004;83:1-1438.
 96. Balogh EP, Dresler C, Fleury ME, Gritz ER, Kean TJ, Myers ML, et al. Reducing tobacco-related cancer incidence and mortality: summary of an institute of medicine workshop. *Oncologist*. 2014;19(1):21-31. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2013-0230>
 97. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. International Agency for Research on Cancer. Personal habits and indoor combustions. Volume 100 E. A review of human carcinogens. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*. 2012;100(Pt E):1-538.
 98. Álvarez FV, Trueba IM, Sanchis JB, López-Rodó LM, Rodríguez Suárez PM, de Cos Escuin JS, et al. Recommendations of the Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery on the diagnosis and treatment of non-small-cell lung cancer. *Arch Bronconeumol*. 2016;52 Suppl 1:2-62.
 99. Menezes AM, Horta BL, Oliveira AL, Kaufmann RA, Duquia R, Diniz A, et al. Attributed risk to smoking for lung cancer, laryngeal cancer and esophageal cancer [Article in Portuguese]. *Rev Saude Publica*. 2002;36(2):129-34. <https://doi.org/10.1590/S0034-89102002000200002>
 100. Araujo LH, Baldotto C, Castro G Jr, Katz A, Ferreira CG, Mathias C, et al. Lung cancer in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2018;44(1):55-64. <https://doi.org/10.1590/s1806-3756201700000135>
 101. Azevedo E Silva G, de Moura L, Curado MP, Gomes Fda S, Otero U, Rezende LF, et al. The Fraction of Cancer Attributable to Ways of Life, Infections, Occupation, and Environmental Agents in Brazil in 2020. *PLoS One*. 2016;11(2):e0148761. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0148761>
 102. 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>
 103. Karam-Hage M, Cinciripini PM, Gritz ER. Tobacco use and cessation for cancer survivors: An overview for clinicians. *CA Cancer J Clin*. 2014;64(4):272-90. <https://doi.org/10.3322/caac.21231>
 104. Sardari Nia P, Weyler J, Colpaert C, Vermeulen P, Van Marck E, Van Schil P. Prognostic value of smoking status in operated non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2005;47(3):351-9. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2004.08.011>
 105. Cinciripini P. Smoking Cessation in Patients with Cancer: Treatment Advances and the Oncologist's Role. *J Natl Canc Netw*. 2017;15(5):748-50. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2017.0091>
 106. Gritz ER, Toll BA, Warren GW. Tobacco use in the oncology setting: advancing clinical practice and research. [Internet] *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014;23(1):3-9. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-13-0896>
 107. American Society of Clinical Oncology [monograph on the Internet]. Tobacco Cessation Guide for Oncology Providers. Alexandria (VA):

- ASCO; 2012. [Adobe Acrobat document, 36p.]. Available from: https://moqc.org/wp-content/uploads/2017/08/ASCO_-_Tobacco-Cessation-Guide-for-Oncology-Providers.pdf
108. Shields PG, Herbst RS, Arenberg D, Benowitz NL, Bierut L, Luckart JB, et al. Smoking Cessation, Version 1.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2016;14(11):1430-1468. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2016.0152>
109. Koshiaris C, Aveyard P, Oke J, Ryan R, Szatkowski L, Stevens R, et al. Smoking cessation and survival in lung, upper aero-digestive tract and bladder cancer: cohort study *Br J Cancer*. 2017;117(8):1224-1232. <https://doi.org/10.1038/bjc.2017.179>
110. World Health Organization. Global tuberculosis report 2017. Geneva: World Health Organization; 2017.
111. Brasil. Ministério de Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Panorama da Tuberculose no Brasil: A mortalidade em números. Brasília: Ministério de Saúde; 2016. [Adobe Acrobat document, 128p.]. Available from: http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2016/outubro/15/panorama_tuberculose_brasil_mortalidade.pdf
112. World Health Organization. Fact Sheets on Tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2017. Available from: http://www.who.int/tb/publications/factsheet_global.pdf?ua=1
113. Webb G. The effect of the inhalation of cigarette smoke on the lungs: A clinical study. *Am Rev Tuberc*. 1918;2(1):25-7.
114. World Health Organization; International Union Against Tuberculosis and Lung Diseases. A WHO/The Union monograph on TB and tobacco control: joining efforts to control two related global epidemics. Geneva: WHO; 2007.
115. International Union Against Tuberculosis and Lung Diseases. Smoking Cessation and Smoke-free Environments for Tuberculosis Patients. Paris: International Union Against Tuberculosis and Lung Diseases; 2010.
116. Prasad R, Garg R, Singhal S, Dawar R, Agarwal GG. A case-control study of tobacco smoking and tuberculosis in India. *Ann Thorac Med*. 2009;4(4):208-10. <https://doi.org/10.4103/1817-1737.56007>
117. Bates MN, Khalakdina A, Pai M, Chang L, Lessa F, Smith KR. Risk of tuberculosis from exposure to tobacco smoke: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2007;167(4):335-42. <https://doi.org/10.1001/archinte.167.4.335>
118. Gajalakshmi V, Peto R, Kanaka TS, Jha P. Smoking and mortality from tuberculosis and other diseases in India: retrospective study of 43000 adult male deaths and 35000 controls. *Lancet*. 2003;362(9383):507-15. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)14109-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14109-8)
119. Slama K, Chiang CY, Enarson DA, Hassmiller K, Fanning A, Gupta P, et al. Tobacco and tuberculosis: a qualitative systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2007;11(10):1049-61.
120. Narasimhan P, Wood J, Macintyre CR, Mathai D. Risk factors for tuberculosis. *Pulm Med*. 2013;2013:828939. <https://doi.org/10.1155/2013/828939>
121. Soporì M. Effects of cigarette smoke on the immune system. *Nat Rev Immunol*. 2002;2(5):372-7. <https://doi.org/10.1038/nri803>
122. Wang H, Yu M, Ochanì M, Amella CA, Tanovic M, Susarla S, et al. Nicotinic acetylcholine receptor alpha7 subunit is an essential regulator of inflammation. *Nature*. 2003;421(6921):384-8. <https://doi.org/10.1038/nature01339>
123. Ernst JD. The immunological life cycle of tuberculosis. *Nat Rev Immunol*. 2012;12(8):581-91. <https://doi.org/10.1038/nri3259>
124. Feng Y, Kong Y, Barnes PF, Huang FF, Klucar P, Wang X, et al. Exposure to cigarette smoke inhibits the pulmonary T-cell response to influenza virus and Mycobacterium tuberculosis. *Infect Immun*. 2011;79(11):229-37. <https://doi.org/10.1128/IAI.00709-10>
125. Shang S, Ordway D, Henao-Tamayo M, Bail X, Oberley-Deegan R, Shanley C, et al. Cigarette smoke increases susceptibility to tuberculosis—evidence from in vivo and in vitro models. *J Infect Dis*. 2011;203(9):1240-8. <https://doi.org/10.1093/infdis/jir009>
126. Arcavi L, Benowitz NL. Cigarette smoking and infection. *Arch Intern Med*. 2004;164(20):2206-16. <https://doi.org/10.1001/archinte.164.20.2206>
127. Tipayamongkolgul M, Podhipak A, Chearskul S, Sunakorn P. Factors associated with the development of tuberculosis in BCG immunized children. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2005;36(1):145-50.
128. Altet-Gomez MN, Alcaide J, Plans P, Taberner JL, Salto E, Folguera LI, et al. Passive smoking and risk of pulmonary tuberculosis in children immediately following infection. A case-control study. *Tuber Lung Dis*. 1996;77(6):537-44. [https://doi.org/10.1016/S0962-8479\(96\)90052-0](https://doi.org/10.1016/S0962-8479(96)90052-0)
129. Ariyothai N, Podhipak A, Akarasewi P, Tornee S, Smith-Karn S, Thongprathum P. Cigarette smoking and its relation to pulmonary tuberculosis in adults. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2004;35(1):219-27.
130. Altet-Gómez MN, Alcaide J, Godoy P, Romero MA, Hernández del Rey I. Clinical and epidemiological aspects of smoking and tuberculosis: a study of 13,038 cases. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2005;9(4):430-6.
131. Thomas A, Gopi PG, Santha T, Chandrasekaran V, Subramani R, Selvakumar N, et al. Predictors of relapse among pulmonary tuberculosis patients treated in a DOTS programme in South India. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2005;9(5):556-61.
132. d'Arc Lyra Batista J, de Fátima Pessoa Militão de Albuquerque M, de Alencar Ximenes RA, Rodrigues LC. Smoking increases the risk of relapse after successful tuberculosis treatment. *Int J Epidemiol*. 2008;37(4):841-51. <https://doi.org/10.1093/ije/dyn113>
133. Cailleaux-Cesar M, Loredò C, Lapa e Silva JR, Conde MB. Impact of smoking on sputum culture conversion and pulmonary tuberculosis treatment outcomes in Brazil: a retrospective cohort study. *J Bras Pneumol*. 2018;44(2):91-105. <https://doi.org/10.1590/s1806-37562017000000161>
134. Wen CP, Chan TC, Chan HT, Tsai MK, Cheng TY, Tsai SP. The reduction of tuberculosis risks by smoking cessation. *BMC Infect Dis*. 2010;10:156. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-10-156>
135. 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):1345-1422. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32366-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32366-8)
136. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) [homepage on the Internet]. Seattle (WA): IHME; [cited 2018 Aug 26]. Brazil. [about 13 screens]. Available from: <http://www.healthdata.org/brazil>
137. Nemmar A, Holme JA, Rosas I, Schwarze PE, Alfaro-Moreno E. Recent Advances in particulate matter and nanoparticle toxicology: a review of the in vivo and in vitro studies. *Biomed Res Int*. 2013;2013:279371. <https://doi.org/10.1155/2013/279371>
138. World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: WHO; [updated 2018, cited 2016 Jun 1]. Air pollution [about 3 screens]. Available from: <http://www.who.int/airpollution/data/en/>
139. Pope CA 3rd, Burnett RT, Turner MC, Cohen A, Krewski D, Jerrett M, et al. Lung cancer and cardiovascular disease mortality associated with ambient air pollution and cigarette smoke: shape of the exposure-response relationships. *Environ Health Perspect*. 2011;119(11):1616-21. <https://doi.org/10.1289/ehp.1103639>
140. Nishinakagawa T, Senjyu H, Tanaka T, Asai M, Kotaki K, Yano Y, et al. Smoking aggravates the impaired pulmonary function of officially acknowledged female victims of air pollution of 40 years ago. *Tohoku J Exp Med*. 2014;234(2):151-60. <https://doi.org/10.1620/tjem.234.151>
141. Tan CE, Glantz SA. Association between smoke-free legislation and hospitalizations for cardiac, cerebrovascular, and respiratory diseases: a meta-analysis. *Circulation*. 2012;126(8):2177-83. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.121301>
142. Thun MJ, Carter BD, Feskanich D, Freedman ND, Prentice R, Lopez AD, Hartge P, Gapstur SM. 50-year trends in smoking-related mortality in the United States. *N Engl J Med*. 2013;368(4):351-64. <https://doi.org/10.1056/NEJMsa1211127>
143. Hessel PA, Gamble JF, Nicolich M. Relationship between silicosis and smoking. *Scand J Work Environ Health*. 2003;29(5):239-36. <https://doi.org/10.5271/sjweh.739>
144. Tse LA, Yu IT, Qiu H, Leung CC. Joint effects of smoking and silicosis on diseases to the lungs. *PLoS One*. 2014;9(8):e104494. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0104494>
145. GBD 2016 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017;390(10100):1151-1210. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32152-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32152-9)
146. GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017;390(10100):1211-1259. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32154-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32154-2)

147. Syamlal G, King BA, Mazurek JM. Tobacco Use Among Working Adults - United States, 2014-2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2017;66(42):1130-1135. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6642a2>
148. Qian QZ, Cao XK, Shen FH, Wang Q. Correlations of smoking with cumulative total dust exposure and cumulative abnormal rate of pulmonary function in coal-mine workers. *Exp Ther Med.* 2016;12(5):2942-2948. <https://doi.org/10.3892/etm.2016.3700>
149. Unalacak M, Altin R, Kart L, Tor M, Örnek T, Altunel H. Smoking prevalence, behavior and nicotine addiction among coal workers in Zonguldak, Turkey. *J Occup Health.* 2004;46(4):289-95. <https://doi.org/10.1539/joh.46.289>
150. Mana-Salicio VA, Botelho C, Silva AM, Salicio MA. Factors associated with alterations in lung function among workers in the ceramics industry [Article in Portuguese]. *Cien Saude Colet.* 2013;18(5):1353-1360. <https://doi.org/10.1590/S1413-81232013000500020>
151. Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ.* 2004;328(7455):1519. <https://doi.org/10.1136/bmj.38142.554479.AE>
152. Verbiest M, Brakema E, van der Kleij R, Sheals K, Allistone G, Williams S, et al. National guidelines for smoking cessation in primary care: a literature review and evidence analysis. *NPJ Prim Care Respir Med.* 2017;27(1):2. <https://doi.org/10.1038/s41533-016-0004-8>
153. Vassallo R. Diffuse lung diseases in cigarette smokers. *Semin Respir Crit Care Med.* 2012;33(5):533-42. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1325162>
154. Margaritopoulos GA, Harari S, Caminati A, Antoniou KM. Smoking-related idiopathic interstitial pneumonia: A review. *Respirology.* 2016;21(1):57-64. <https://doi.org/10.1111/resp.12576>
155. Margaritopoulos GA, Vasarmidi E, Jacob J, Wells AU, Antoniou KM. Smoking and interstitial lung diseases. *Eur Respir J.* 2015;24(137):428-35. <https://doi.org/10.1183/16000617.0050-2015>
156. Putman RK, Hatabu H, Araki T, Gudmundsson G, Gao W, Nishino M, et al. Association Between Interstitial Lung Abnormalities and All-Cause Mortality. *JAMA.* 2016;315(7):672-81. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0518>
157. Sundram FX. Clinical studies of alveolar-capillary permeability using technetium-99m DTPA aerosol. *Ann Nucl Med.* 1995;9(4):171-8. <https://doi.org/10.1007/BF03168397>
158. Feldman C, Anderson R. Cigarette smoking and mechanisms of susceptibility to infections of the respiratory tract and other organ systems. *J Infect.* 2013;67(3):169-84. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2013.05.004>
159. Bhat TA, Kalathil SG, Bogner PN, Miller A, Lehmann PV, Thatcher TH, et al. Secondhand Smoke Induces Inflammations and Impairs Immunity to Respiratory Infections. *J Immunol.* 2018;200(8):2927-2940. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1701417>
160. De P, Farley A, Lindson N, Aveyard P. Systematic review and meta-analysis: influence of smoking cessation on incidence of pneumonia in HIV. *BMC Med.* 2013;11:15. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-15>
161. Feldman S. Varicella-zoster virus pneumonitis. *Chest.* 1994;106(1 Suppl):22S-27S. https://doi.org/10.1378/chest.106.1_Supplement.22S
162. Murin S, Billelo KM. Respiratory tract Infections: another reason not to smoke. *Cleve Clin J Med.* 2005;72(10):916-20. <https://doi.org/10.3949/ccjm.72.10.916>
163. Lipsky BA, Boyco EJ, Inui TS, Koespels TD. Risk factors for acquiring pneumococcal Infections. *Arch Intern Med.* 1986;146(11):2179-85. <https://doi.org/10.1001/archinte.1986.00360230105016>
164. Wewers MD, Diaz PT, Wewers ME, Lowe MP, Nagaraja HN, Clanton TL. Cigarette smoking in HIV infection induces a suppressive inflammatory environment in the lung. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158(5 Pt 1):1543-9. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.158.5.9802035>
165. Correa 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. <https://doi.org/10.1590/1980-54972017000500014>
166. Bates MN, Khalakdina A, Pai M, Chang L, Lessa F, Smith KR. Risk of tuberculosis from exposure to tobacco smoke: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2007;167(4):335-42. <https://doi.org/10.1001/archinte.167.4.335>
167. Barreto RB, Pincelli M, Steinwandter R, Silva AP, Manes J, Steidle LJ. Smoking among patients hospitalized at a university hospital in the south of Brazil: prevalence, degree of nicotine dependence, and motivational stage of change. *J Bras Pneumol.* 2012 ;38(1):72-80. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132012000100011>
168. Corrêa AP. Prevalência e perfil tabágico de pacientes adultos internados em unidades cirúrgicas de um hospital universitário. [dissertation]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2014. 86p. Available from: <https://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/98548/000922413.pdf?sequence=1>
169. Rigotti NA, Clair C, Munafò MR, Stead LF. Interventions for smoking cessation in hospitalized patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(3):CD001837. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001837.pub2>
170. Jiménez-Ruiz CA, de Granda-Orive JI, Solano Reina S, Riesco-Miranda JA, de Higes-Martinez E, Pascual-Lledó JF, et al. Guidelines for the Treatment of Smoking in Hospitalized Patients. *Arch Bronconeumol.* 2017;53(7):387-394. <https://doi.org/10.1016/j.arbr.2017.05.008>
171. Rigotti NA, Clair C, Munafò MR, Stead LF. Interventions for smoking cessation in hospitalized patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(5):CD001837. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001837.pub3>
172. Garcia T, Andrade SADS, Biral AT, Bertani AL, Caram LMO, Cezare TJ, et al. Evaluation of smoking cessation treatment initiated during hospitalization in patients with heart disease or respiratory disease. *J Bras Pneumol.* 2018;44(1):42-48. <https://doi.org/10.1590/s1806-37562017000000026>
173. Jiménez-Ruiz CA, Andreas S, Lewis KE, Tonnesen P, van Schayck CP, Hajek P, et al. Statement on smoking cessation in COPD and other pulmonary diseases and in smokers with comorbidities who find it difficult to quit. *Eur Respir J.* 2015;46(1):61-79. <https://doi.org/10.1183/09031936.00092614>
174. Pederson LL, Wanklin JM, Lefcoe NM. The effects of counseling on smoking cessation among patients hospitalized with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized clinical trial. *Int J Addict.* 1991;26(1):107-19. <https://doi.org/10.3109/10826089109056242>
175. Ladapo JA, Jaffer FA, Weinstein MC, Froelicher ES. Projected cost-effectiveness of smoking cessation interventions in patients hospitalized with myocardial infarction. *Arch Intern Med.* 2011;171(1):39-45. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2010.479>
176. Regan S, Reyen M, Richards AE, Lockhart AC, Liebman AK, Rigotti NA. Nicotine replacement therapy use at home after use during a hospitalization. *Nicotine Tob Res.* 2012;14(7):885-9. <https://doi.org/10.1093/ntr/ntr244>



Ultrassonografia endobrônquica no câncer de esôfago - quando a endoscopia digestiva alta não é suficiente

Líliá Maia Santos^{1,2,a}, Márcia Jacomelli^{1,b}, Paulo Rogério Scordamaglio^{1,c},
Paulo Francisco Guerreiro Cardoso^{3,d}, Viviane Rossi Figueiredo^{1,e}

AO EDITOR:

A *endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration* (EBUS-TBNA, aspiração transbrônquica com agulha guiada por ultrassonografia endobrônquica) e a *endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration* (EUS-FNA, biópsia por aspiração com agulha fina guiada por ultrassonografia endoscópica) são técnicas minimamente invasivas, seguras e precisas para biopsiar massas e linfonodos hilares e mediastinais.⁽¹⁾ São consideradas técnicas complementares e a combinação das duas permite que se alcancem praticamente todas as cadeias linfonodais mediastinais, apresentando grande precisão para o estadiamento do câncer de pulmão e de esôfago.^(1,2)

O câncer de esôfago é a sexta principal causa de morte por câncer em todo o mundo, e a endoscopia digestiva alta (EDA) é o padrão ouro para seu diagnóstico.⁽³⁾ Embora a EUS-FNA seja usada principalmente para o estadiamento locorregional do câncer de esôfago — é o método padrão ouro para esse fim — a técnica pode ser usada para o diagnóstico de câncer de esôfago em casos em que haja grande suspeita de doença maligna do esôfago e a EDA não seja suficiente para o diagnóstico definitivo.⁽²⁻⁴⁾ Como são ambas realizadas através do esôfago, tanto a EUS-FNA como a EDA podem ser tecnicamente desafiadoras se houver estenose maligna do lúmen esofágico. Em virtude da proximidade entre o esôfago e a árvore traqueobrônquica, a EBUS-TBNA pode ser uma técnica diagnóstica alternativa em casos assim. Relatamos aqui um caso no qual a EBUS-TBNA foi usada para diagnosticar carcinoma de esôfago.

Uma mulher de 60 anos apresentava odinofagia, disfagia progressiva e perda de peso (10 kg) havia um mês. A TC de pescoço e tórax mostrou espessamento inespecífico e realce heterogêneo discreto na transição faringoesofágica (Figura 1A). A EDA mostrou uma lesão vegetante que obstruía parcialmente o lúmen esofágico e impedia a progressão do endoscópio. A biópsia da lesão revelou displasia epitelial escamosa de baixo grau. A broncoscopia flexível não mostrou lesões endobrônquicas ou sinais de compressão extrínseca. A tomografia por emissão de pósitrons revelou espessamento circunferencial do esôfago cervical causando estreitamento do lúmen esofágico (valor padronizado de captação: 9,6), além de linfonodos mediastinais subcentimétricos inespecíficos (valor padronizado de captação do linfonodo subcarinal:

2,2), sem nenhum sinal de invasão das estruturas adjacentes (Figura 1B).

Em virtude da proximidade entre a lesão e o esfíncter esofágico superior e como a estenose esofágica impedia a passagem do endoscópio para que se realizasse uma nova biópsia, realizou-se a EBUS-TBNA; a EBUS revelou uma lesão heterogênea com margens bem definidas, sem vasos na altura da subglote (Figura 1C), e os achados da TBNA com agulha de calibre 22 foram consistentes com carcinoma de células escamosas do esôfago.

As características clínicas marcantes do câncer de esôfago são disfagia progressiva e perda de peso.^(3,4) No entanto, pacientes com câncer de esôfago muitas vezes não apresentam sintomas ou apresentam poucos sintomas; a disfagia ocorre somente quando dois terços do lúmen esofágico são afetados, motivo pelo qual é comum que haja demora no diagnóstico e que o prognóstico seja ruim.⁽³⁻⁵⁾

O câncer de esôfago pode se apresentar na forma de uma área plana e sutil ou de uma massa que obstrui o lúmen.⁽³⁾ A EDA permite a análise detalhada do tumor e a obtenção de amostras de tecido.^(3,4) Pelo menos sete biópsias devem ser realizadas na área suspeita para que a amostragem seja adequada; não é suficiente realizar escovações apenas.^(3,4) Quando a EDA não é suficiente para o diagnóstico definitivo, deve-se considerar a EUS-FNA.⁽⁴⁾ No entanto, as sondas de EUS-FNA são tipicamente grossas e podem, portanto, ser um problema se houver estenose maligna.⁽⁴⁾ Além disso, embora a extensão local aos linfonodos e a invasão da parede esofágica sejam mais bem investigadas por meio de EUS-FNA,^(2,4) o estreitamento do lúmen esofágico pode impedir a progressão do endoscópio em até 30% dos casos,⁽⁵⁾ o que constitui um obstáculo ao diagnóstico e estadiamento em virtude da impossibilidade de coletar, por meio de biópsia, material representativo através do lúmen esofágico. Em casos assim, a EBUS-TBNA pode ser realizada através do esôfago (porque as sondas de EBUS-TBNA têm diâmetro menor) ou da árvore traqueobrônquica, sendo assim uma abordagem alternativa.^(2,5)

A EBUS-TBNA é indicada para o diagnóstico de lesões mediastinais adjacentes à árvore traqueobrônquica ou em contato direto com ela, permitindo a visualização de estruturas mediastinais como linfonodos, vasos e o próprio esôfago.⁽¹⁾ Para além do estadiamento mediastinal do

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

2. Serviço de Pneumologia, Hospitais da Universidade de Coimbra, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal.

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

a. <http://orcid.org/0000-0003-3215-4701>; b. <http://orcid.org/0000-0001-8657-458X>; c. <http://orcid.org/0000-0001-8971-5333>;

d. <http://orcid.org/0000-0003-0749-4165>; e. <http://orcid.org/0000-0002-9458-8153>

câncer do pulmão, a EBUS-TBNA tem sido considerada para o estadiamento do câncer do esôfago e como um método de diagnóstico de câncer de pulmão de localização central e linfadenopatia mediastinal e hilar benigna/maligna.^(1,2)

Garrido et al. descreveram o uso de EBUS apenas (isto é, sem biópsia) para avaliar a invasão traqueobrônquica em pacientes com estenose esofágica maligna.⁽⁵⁾ Demonstrou-se que a EBUS é altamente específica e sensível para detectar invasão traqueobrônquica, pois permite uma avaliação de alta resolução da camada mais externa da árvore traqueobrônquica.⁽⁴⁾ O uso de EBUS-TBNA com EUS-FNA tem demonstrado melhorar o estadiamento do câncer de esôfago através da amostragem de linfonodos que são mal avaliados ou não podem ser avaliados por meio de EUS-FNA, inclusive linfonodos peritumorais.^(1,2) A EBUS-TBNA contribui para o estadiamento do câncer de esôfago porque permite que se avaliem linfonodos paratraqueais direitos — muitas vezes difíceis de visualizar com EUS-FNA em virtude da interposição de ar da traquéia — e linfonodos hilares que não podem

ser alcançados pela EUS-FNA.^(1,2) Quando se coletam amostras dos linfonodos peritumorais por meio de EUS-FNA, há risco de contaminação dos espécimes por perfuração do tumor primário; isso pode ser evitado por meio de EBUS-TBNA realizada através da árvore traqueobrônquica.⁽²⁾

Pelo que sabemos, não há dados sobre a utilidade da EBUS-TBNA para o diagnóstico de câncer de esôfago por meio de amostragem realizada através da árvore traqueobrônquica. Nosso estudo contribui para a literatura porque relata o caso de uma paciente na qual a estenose esofágica maligna impediu a coleta de material representativo por meio de biópsia através do lúmen esofágico e o diagnóstico definitivo de câncer primário de esôfago foi feito por meio de EBUS-TBNA realizada através da árvore traqueobrônquica. Em virtude da proximidade entre a árvore traqueobrônquica e o esôfago, a colaboração entre o endoscopista gastrointestinal e o broncoscopista é intuitiva e desejada, a fim de melhorar a precisão do diagnóstico.

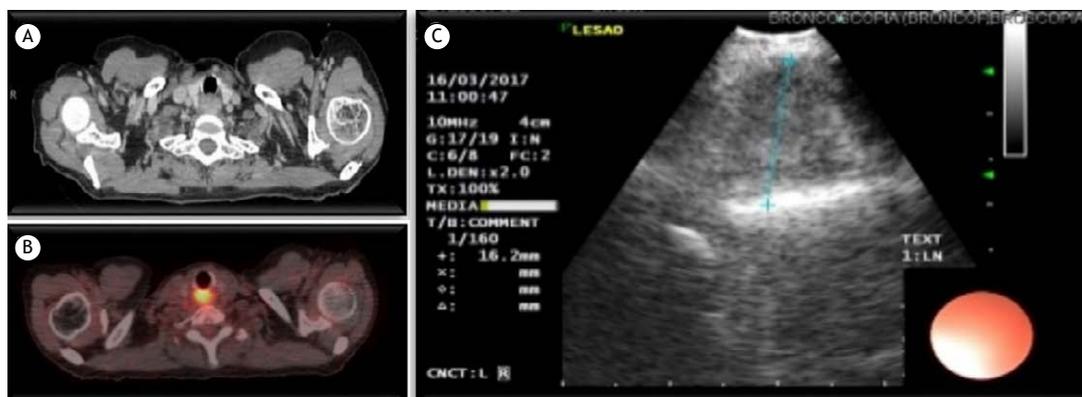


Figura 1. Em A, TC de pescoço e tórax mostrando espessamento inespecífico e realce heterogêneo discreto na transição faringo-esofágica. Em B, tomografia por emissão de pósitrons mostrando espessamento circunferencial do esôfago cervical causando estreitamento do lúmen esofágico (valor padronizado de captação: 9,6). Notar a ausência de sinais de invasão das estruturas adjacentes. Em C, ultrassonografia endobrônquica mostrando uma lesão heterogênea com margens bem definidas, sem vasos na altura da subglote, onde foi realizada a aspiração transtraqueal com agulha guiada por ultrassonografia endobrônquica.

REFERÊNCIAS

1. Vilman P, Frost Clementsen P, Colella S, Siemsen M, De Ieyn P, Dumonceau JM, et al. Combined endobronchial and esophageal endosonography for the diagnosis and staging of lung cancer. European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline, in cooperation with the European Respiratory Society (ERS) and the European Society of Thoracic Surgeons (ESTS). *Eur J cardiothorac Surg.* 2015;48(1):1-15. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezv194>
2. Liberman M, Hanna N, Duranceau A, Thiffault V, Ferraro P. Endobronchial ultrasonography added to endoscopic ultrasonography improves staging in esophageal cancer. *Ann Thorac Surg.* 2013;96(1):232-6: discussion 236-8. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2013.03.023>
3. Alsop BR, Sharma P. Esophageal Cancer. *Gastroenterol Clin North Am.* 2016;45(3):399-412. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2016.04.001>
4. Varghese TK Jr, Hofstetter WL, Rizk NP, Low DE, Darling GE, Watson TJ, et al. The society of thoracic surgeons guidelines on the diagnosis and staging of patients with esophageal cancer. *Ann Thorac Surg.* 2013;96(1):346-56. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2013.02.069>
5. Garrido T, Maluf-Filho F, Sallum RA, Figueiredo VR, Jacomelli M, Tedde M. Endobronchial ultrasound application for diagnosis of tracheobronchial tree invasion by esophageal cancer. *Clinics (Sao Paulo).* 2009;64(6):499-504. <https://doi.org/10.1590/S1807-5932200900600003>



Câncer de pulmão e doença pulmonar parenquimatosa em um paciente com neurofibromatose tipo 1

Alessandro Severo Alves de Melo^{1,a}, Sérgio Ferreira Alves Jr^{2,b},
Paulo de Moraes Antunes^{1,c}, Gláucia Zanetti^{2,d}, Edson Marchiori^{2,e}

AO EDITOR:

Uma mulher de 63 anos, não fumante e com neurofibromatose tipo 1 (NF1), foi encaminhada a nosso hospital. A paciente apresentava tosse havia 2 meses e uma opacidade no pulmão direito na radiografia de tórax (Figura 1A). O exame físico revelou múltiplos neurofibromas cutâneos e manchas do tipo café com leite principalmente no tronco. A TC de tórax mostrou um nódulo espiculado no lobo superior direito (Figura 1B), linfonodomegalia mediastinal e hilar direita, alterações enfisematosas e císticas no parênquima pulmonar e nódulos cutâneos (neurofibromas) na parede torácica (Figuras 1B, 1C e 1D). Lesões nodulares hipodensas (metástases) foram observadas no fígado. Os níveis de alfa-1 antitripsina estavam normais. Realizou-se uma biópsia pulmonar transbrônquica, com achados histopatológicos de adenocarcinoma. Fez-se o diagnóstico de adenocarcinoma pulmonar com doença pulmonar difusa relacionada com neurofibromatose, e a paciente

foi submetida à quimioterapia. O quadro piorou, e a paciente morreu 5 meses depois.

As manifestações pulmonares mais comuns da NF1 são doença pulmonar intersticial difusa e alterações enfisematosas, císticas e bolhosas no pulmão, com taxa de prevalência de 10-20%. Além disso, a NF1 pode aumentar a sensibilidade do pulmão à fumaça do cigarro e resultar em alterações semelhantes às do enfisema inicial. Portanto, além de ser um fator de risco de câncer de pulmão, o tabagismo pode ser um fator de risco de doença pulmonar intersticial em pacientes com NF1.^(1,2) Embora a NF1 seja a mais comum síndrome hereditária predisponente para neoplasia, particularmente tumores derivados da crista neural, não são comuns os relatos de associação entre NF1 e câncer de pulmão.⁽³⁾

Foram aventadas duas principais hipóteses para explicar a associação entre NF1 e câncer de pulmão.⁽⁴⁾ Uma delas está relacionada com o surgimento de tumores a partir de tecido cicatricial formado anteriormente ou bolhas causadas por fibrose intersticial.⁽⁴⁾ A outra está

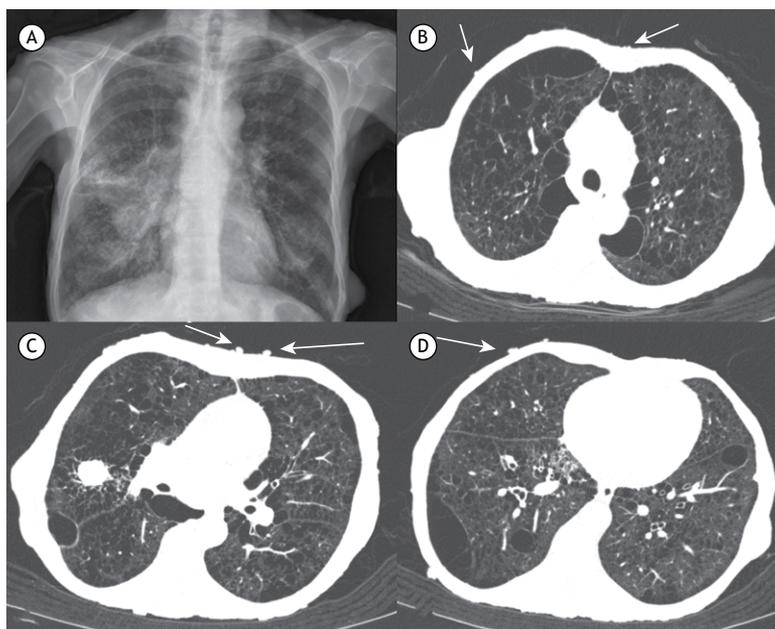


Figura 1. Em A, radiografia de tórax mostrando uma opacidade mal definida no pulmão direito e alargamento do mediastino, sugerindo a presença de linfonodomegalia. Notar os nódulos com densidade de partes moles na parede torácica e nos ombros. Em B, C e D, imagens de TC axial de tórax (janela pulmonar) mostrando alterações enfisematosas císticas predominantemente nos lobos superiores, além de um nódulo sólido com margens espiculadas no lobo superior direito. Notar os nódulos (neurofibromas) na parede torácica (setas).

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

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

a. <http://orcid.org/0000-0002-9536-6608>; b. <http://orcid.org/0000-0001-6249-450X>; c. <http://orcid.org/0000-0001-5070-7053>;

d. <http://orcid.org/0000-0003-0261-1860>; e. <http://orcid.org/0000-0001-8797-7380>

relacionada com deleções do cromossomo 17p, cuja prevalência é maior em certos pacientes com NF1.^(1,4) É importante mencionar que o gene supressor de tumor p53 localiza-se no braço curto do cromossomo 17.^(1,4) A inativação de p53 foi implicada no surgimento de carcinoma de pulmão de células pequenas em pacientes com NF1, e mutações de p53 foram encontradas em aproximadamente 50% dos pacientes com câncer pulmonar de células não pequenas.^(1,4) Esse risco aumentado de câncer de pulmão em pacientes com NF1 que nunca fumaram (como nossa paciente)

pode aumentar ainda mais com o uso de tabaco; já se demonstrou que a frequência de mutações de p53 é maior em fumantes que em indivíduos que nunca fumaram.⁽¹⁾ Como nossa paciente jamais fumara, o caso aqui relatado ressalta o papel da NF1 como fator de risco de câncer de pulmão e a necessidade de avaliar o comprometimento pulmonar em pacientes com NF1, principalmente aqueles com doença pulmonar intersticial conhecida, por meio de TC de tórax com baixa dose de radiação realizada em intervalos longos para que o câncer de pulmão seja detectado precocemente.

REFERÊNCIAS

1. Hsu A, Han S. Synchronous neuroendocrine tumor and non-small-cell lung cancer in neurofibromatosis type 1. *Clin Case Rep*. 2015;3(12):990-6. <https://doi.org/10.1002/ccr3.416>
2. Zamora AC, Collard HR, Wolters PJ, Webb WR, King TE. Neurofibromatosis-associated lung disease: a case series and literature review. *Eur Respir J*. 2007;29(1):210-4. <https://doi.org/10.1183/09031936.06.00044006>
3. Oikonomou A, Mikroulis D, Mintzopoulou P, Lukman L, Prassopoulos P. Lung cancer associated with neurofibromatosis type I. *Case Rep Radiol*. 2013;2013:869793. <https://doi.org/10.1155/2013/869793>
4. Shimizu E, Shinohara T, Mori N, Yokota J, Tani K, Izumi K, et al. Loss of heterozygosity on chromosome arm 17p in small cell lung carcinomas, but not in neurofibromas, in a patient with von Recklinghausen neurofibromatosis. *Cancer*. 1993;71(3):725-8. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19930201\)71:3<725::AID-CNCR2820710312>3.0.CO;2-F](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19930201)71:3<725::AID-CNCR2820710312>3.0.CO;2-F)



Resultado falso-negativo de tripsinogênio imunorreativo no teste de triagem neonatal: um problema relevante a considerar em crianças com doença pulmonar crônica

Magali Santos Lumertz^{1,a}, Thaianie Rispoli^{2,b}, Katiana Murieli da Rosa^{3,c}, Leonardo Araújo Pinto^{3,4,d}

AO EDITOR,

Sabe-se que é importante não só um adequado acompanhamento multidisciplinar especializado, mas também a realização do diagnóstico de modo precoce, a fim de se evitar ou retardar a evolução das complicações associadas à fibrose cística (FC). Para tanto, é fundamental a realização do teste de triagem neonatal (TTN) com a quantificação de *immunoreactive trypsinogen* (IRT, tripsinogênio imunorreativo).⁽¹⁾ Quando o TTN é realizado, muitos pacientes ainda são assintomáticos e, portanto, passíveis de intervenções profiláticas e terapêuticas mais precoces e eficazes.^(2,3) Entretanto, o IRT pode apresentar valores falso-positivos (FP), e, menos frequentemente, resultados falso-negativos (FN). Sendo o TTN um exame de triagem, a ocorrência desses resultados deve ser a menor possível. Na literatura médica conhecem-se mais fatores associados a valores FP do que a FN; há também mais estudos de seguimento do potencial impacto psicossocial de resultados FP na família e nas crianças, impacto esse que parece ocorrer até o esclarecimento da ausência da doença, sem afetá-los no longo prazo.⁽⁴⁾ Resultados FN podem ocorrer em lactentes que apresentaram íleo meconial (IM) — uma condição fortemente associada à FC — e nos que foram submetidos a testes com elevado valor de ponto de corte ou que realizaram a coleta tardiamente; ainda, esses resultados FN podem ser atribuídos a erros laboratoriais, como a eluição pouco eficiente da amostra de sangue seco no papel-filtro.^(5,6)

Em nosso centro de atendimento multidisciplinar terciário de FC identificamos quatro pacientes que apresentaram valores de IRT interpretados como FN (uma vez que os valores eram inferiores ao previsto pelo ponto de corte do TTN dos laboratórios). As características dos pacientes estão sumarizadas na Tabela 1. Os quatro pacientes eram de origem caucasiana e do sexo masculino, tendo dois deles apresentado IM ao nascimento e necessitado de ileostomia transitoriamente. Esses pacientes apresentaram valores de IRT no TTN de 98,7 ng/ml (coleta efetuada na primeira semana de vida) e de 88,5 ng/ml (exame realizado com aproximadamente um mês de vida). O valor de referência do laboratório era de 110 ng/ml. Ambos realizaram teste do suor e tiveram identificação genotípica, sendo realizado o diagnóstico de FC ainda antes da alta da internação neonatal. Já o terceiro paciente realizou o TTN aos 14 dias de vida, mas não foi

realizado o IRT, que não era coletado na rotina do sistema público de saúde estadual à época do nascimento dessa criança. Devido a infecções respiratórias de repetição já no primeiro ano de vida (e necessidade de internações hospitalares), além do baixo ganho pômbero-estatural, o médico assistente do paciente, que tinha ao redor de seis meses de idade, solicitou um TTN ampliado, cujo valor de IRT foi relatado como normal. Devido a um quadro de obstrução intestinal (e necessidade de laparotomia), além das demais alterações clínicas prévias, houve novamente a suspeita de FC e foi realizado o teste do suor, que confirmou o diagnóstico, sendo iniciado o acompanhamento ambulatorial especializado. O paciente era colonizado por *Staphylococcus aureus*, tendo já apresentado culturas positivas para *Pseudomonas aeruginosa* que posteriormente negativaram com o tratamento de erradicação. O quarto paciente realizou TTN aos seis dias de vida com resultado de IRT de 39,4 ng/ml (valor de referência do laboratório: 110 ng/ml). A equipe de pediatria solicitou, devido a déficit de crescimento, esteatorreia, tosse e sibilância recorrentes, o teste do suor (paciente com três anos de idade), cujo nível de cloreto foi de 118 mmol/l em uma amostra de 231 g.

Em países onde se realiza o rastreamento neonatal para FC⁽⁷⁾ existem diferentes estratégias adotadas, com suas respectivas vantagens e desvantagens. No Brasil, em estados onde já há TTN para FC, o protocolo utilizado é o da realização de exame diagnóstico (usualmente o teste do suor) quando da presença de dois IRT alterados (protocolo IRT/IRT). No estado do Rio Grande do Sul a mensuração do IRT foi incluída de modo universal ao TTN a partir de junho de 2012. Nos países desenvolvidos frequentemente são utilizadas estratégias que incluem avaliação genética, seja por meio de pesquisa de mutações mais frequentes do gene *CFTR*, que codifica a proteína reguladora da condutância transmembrana, seja pelo sequenciamento do gene (protocolo IRT/DNA).⁽⁸⁾ Além disso, alguns desses países voltaram a analisar a possibilidade de se utilizar protocolos que incluam a quantificação da proteína associada à pancreatite junto ao IRT no lugar da estratégia IRT/DNA, com resultados não inferiores como triagem.⁽⁹⁾

Apesar de o TTN identificar de 95% a 99% dos recém-nascidos com FC (dependendo do rastreamento utilizado), resultados FN para IRT podem causar atraso no diagnóstico,

1. Hospital São Lucas, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS) Brasil.

2. Programa de Pós-Graduação em Biologia Celular e Molecular, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS) Brasil.

3. Faculdade de Medicina, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS) Brasil.

4. Programa de Pós-Graduação em Pediatria e Saúde da Criança, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS) Brasil.

a. <http://orcid.org/0000-0001-9282-272X>; b. <http://orcid.org/0000-0003-4421-8995>; c. <http://orcid.org/0000-0001-7120-3022>;

d. <http://orcid.org/0000-0002-3906-5456>

Tabela 1. Características dos pacientes.

| Caso | Valor IRT/VR (ng/ml)* | Valor cloro suor (mmol/l) | Genótipo | Íleo meconial | Baixo ganho de peso pré-diagnóstico | Infecções respiratórias recorrentes | Uso de enzimas pancreáticas | Colonização bacteriana da via aérea |
|------|-----------------------|---------------------------|-----------------|---------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|
| 1 | 98,7/110 | 85 | F508del/R1162X | X | | | X | MRSA |
| 2 | 88,5/110 | 54 | F508del/F508del | X | | | X | SA |
| 3 | ^a | 111 | F508del/R1162X | | X | X | X | SA |
| 4 | 39,4/110 | 118 | F508del/F508del | | X | X | X | SA |

IRT: *immunoreactive trypsinogen* (tripsinogênio imunorreativo); VR: valor de referência; MRSA: *methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (*Staphylococcus aureus* resistente à meticilina); e SA: *Staphylococcus aureus*.
*Relato de IRT normal, sem confirmação dos valores.

especialmente se o pediatra não valorizar os sinais clínicos da doença ante a um resultado de teste de triagem dentro dos limites de normalidade.⁽¹⁰⁾ Deve-se lembrar que o IRT não é um teste diagnóstico,⁽⁵⁾ e, independentemente de seus resultados, o teste do suor deve ser realizado em qualquer paciente com suspeita clínica de FC, incluindo todos os pacientes com resultados negativos de IRT e com IM, assim como qualquer criança cujos pais são portadores de mutações associadas à FC.⁽¹⁰⁾ Dos quatro pacientes identificados em nosso centro, identificamos fatores associados a potenciais resultados FN em três: dois apresentaram IM, sendo aventada a possibilidade de FC e efetuado o seguimento diagnóstico; e um teve a realização de IRT fora do período adequado para sua interpretação como teste de triagem, realizando-o somente por volta dos seis meses de idade, quando já havia a presença de sintomas clínicos, o que levou a um equívoco na interpretação do resultado e consequente retardo diagnóstico. Em apenas um caso (IRT de 39,4 ng/ml) não foram identificados fatores associados ao resultado FN.

Um grupo de autores descreveu casos que apresentaram TTN com resultado FN, mesmo com a utilização de análise genética do *CFTR* como estratégia de rastreamento.⁽⁵⁾ Entretanto, no Brasil, um estudo⁽¹¹⁾ encontrou somente um caso de falha no TTN com resultado FN em um período de 30 meses no estado do Paraná, e um estudo envolvendo dois centros de triagem no estado de São Paulo relatou a ausência de falhas no TTN para FC em um período de quase dois anos.⁽¹²⁾

Dessa forma, por ser de amplo conhecimento que o TTN para FC permite intervenções terapêuticas mais precoces, é importante que o diagnóstico não seja feito somente se levando em consideração o resultado do IRT. Deve-se lembrar que todo paciente que apresente sinais e sintomas clínicos que levem a suspeita de FC, além daqueles que tiveram IM ou que possuem irmãos com FC, independentemente do resultado de IRT, devem realizar o teste do suor e/ou o sequenciamento do gene *CFTR*.

REFERÊNCIAS

- Crossley JR, Elliott RB, Smith PA. Dried-blood spot screening for cystic fibrosis in the newborn. *Lancet*. 1979;1(8114):472-4. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(79\)90825-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(79)90825-0)
- Stocks J, Thia LP, Sonnappa S. Evaluation and use of childhood lung function tests in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2012;18(6):602-8. <https://doi.org/10.1097/MCP.0b013e328358dfbe>
- Farrell PM, Kosorok MR, Rock MJ, Laxova A, Zeng L, Lai HC, et al. Early diagnosis of cystic fibrosis through neonatal screening prevents severe malnutrition and improves long-term growth. Wisconsin Cystic Fibrosis Neonatal Screening Study Group. *Pediatrics*. 2001;107(1):1-13. <https://doi.org/10.1542/peds.107.1.1>
- Hayeems RZ, Miller FA, Barg CJ, Bombard Y, Kerr E, Tam K, et al. Parent Experience With False-Positive Newborn Screening Results for Cystic Fibrosis. *Pediatrics*. 2016;138(3): pii: e20161052. <https://doi.org/10.1542/peds.2016-1052>
- Dunn CT, Skrypek MM, Powers AL, Laguna TA. The need for vigilance: the case of a false-negative newborn screen for cystic fibrosis. *Pediatrics*. 2011;128(2):e446-9. <https://doi.org/10.1542/peds.2010-0286>
- Kloosterboer M, Hoffman G, Rock M, Gershan W, Laxova A, Li Z, et al. Clarification of laboratory and clinical variables that influence cystic fibrosis newborn screening with initial analysis of immunoreactive trypsinogen. *Pediatrics*. 2009;123(2):e338-46. <https://doi.org/10.1542/peds.2008-1681>
- Southern KW. Determining the optimal newborn screening protocol for cystic fibrosis. *Thorax*. 2012;67(4):281-2. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2012-201589>
- Southern KW, Munck A, Pollitt R, Travert G, Zanolla L, Dankert-Roelse J, et al. A survey of newborn screening for cystic fibrosis in Europe. *J Cyst Fibros*. 2007;6(1):57-65. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2006.05.008>
- Sarles J, Giorgi R, Berthézène P, Munck A, Cheillan D, Dagorn JC, et al. Neonatal screening for cystic fibrosis: comparing the performances of IRT/DNA and IRT/PAP. *J Cyst Fibros*. 2014;13(4):384-90. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2014.01.004>
- Comeau AM, Accurso FJ, White TB, Campbell PW 3rd, Hoffman G, Parad RB, et al. Guidelines for implementation of cystic fibrosis newborn screening programs: Cystic Fibrosis Foundation workshop report. *Pediatrics*. 2007;119(2):e495-518. <https://doi.org/10.1542/peds.2006-1993>
- Santos GP, Domingos MT, Wittig EO, Riedi CA, Rosário NA. Neonatal cystic fibrosis screening program in the state of Paraná: evaluation 30 months after implementation [Article in Portuguese]. *J Pediatr (Rio J)*. 2005;81(3):240-4. <https://doi.org/10.2223/JPED.1345>
- Rodrigues R, Magalhaes PK, Fernandes MI, Gabetta CS, Ribeiro AF, Pedro KP, et al. Neonatal screening for cystic fibrosis in São Paulo State, Brazil: a pilot study. *Braz J Med Biol Res*. 2009;42(10):973-8. <https://doi.org/10.1590/S0100-879X2009005000017>



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

Capítulos de livros

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

Teses

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

Artigos publicados na internet

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

Homepages/endereços eletrônicos

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

Outras situações

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

Toda correspondência deve ser enviada para:

Prof. Dr. Rogério Souza

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

E-mail do Jornal Brasileiro de Pneumologia:

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



**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