



Jornal Brasileiro de **Pneumologia**

PUBLICAÇÃO OFICIAL DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Volume 45, Número 4
julho | agosto
2019

Volume 45, Número 4
julho | agosto
2019

DESTAQUE

**Consenso Brasileiro
de Bronquiectasias
não fibrocísticas**

**Biomarcadores na
pneumonia comunitária**

**Tomografia
computadorizada de
tórax na apneia do
sono**



XIV Curso Nacional de Doenças Intersticiais Pulmonares
V Jornada Paulista de Doenças Intersticiais Pulmonares

Grande Auditório - Centro de Convenções Rebouças, São Paulo/SP
13 e 14 de março de 2020



Jornal Brasileiro de **Pneumologia**

Publicação Contínua e Bimestral, J Bras Pneumol. v. 45, n. 4, julho/agosto 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

Marcelo 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 Bisceglji 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/jbnpne



ISI Web of KnowledgeSM

SCOPUS

SciELO
Brazil

INDEX COPERNICUS
INTERNATIONAL

latindex



SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

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

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

E- mail: sbpt@sbpt.org.br

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

Diretoria da SBPT (Biênio 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. Jamocy 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. 4, julho/agosto 2019

EDITORIAL

Reavaliação do papel da língua na apneia obstrutiva do sono

Michel Burihan Cahali

Razões para fumar ou motivos para deixar, eis a questão: aplicar a Escala Modificada Motivos para Fumar pode fazer a diferença na prática clínica?

Alberto José de Araújo

Biomarcadores na pneumonia adquirida na comunidade: podemos fazer melhor utilizando-os corretamente?

Otavio Tavares Ranzani, Luis Coelho, Antoni Torres

EDUCAÇÃO CONTINUADA: IMAGEM

Pneumomediastino

Edson Marchiori, Bruno Hochegger, Gláucia Zanetti

EDUCAÇÃO CONTINUADA: METODOLOGIA CIENTÍFICA

Relatos de caso: narrativas destacando experiências clínicas que contribuem para a prática e para futuros estudos

Cecilia Maria Patino, Juliana Carvalho Ferreira

EDUCAÇÃO CONTINUADA: FISIOLOGIA RESPIRATÓRIA

Por que nunca devemos ignorar a baixa capacidade de difusão pulmonar “isolada”

José Alberto Neder, Danilo Cortozi Berton, Denis E O'Donnell

ARTIGO ORIGINAL

Alterações nas vias aéreas superiores avaliadas por TC multidetectores durante a vigília e o sono em indivíduos saudáveis e em pacientes com apneia do sono durante eventos obstrutivos

Ula Lindoso Passos, Pedro Rodrigues Genta, Bianca Fernandes Marcondes, Geraldo Lorenzi-Filho, Eloisa Maria Mello Santiago Gebrim

Prevalência de tabagismo e motivos para continuar a fumar: estudo de base populacional

Simone Aparecida Vieira Rocha, Andréa Thives de Carvalho Hoepers, Tânia Sílvia Fröde, Leila John Marques Steidle, Emilio Pizzichini, Márcia Margaret Menezes Pizzichini

Proteína 3 contendo um domínio NACHT, porção C-terminal rica em repetições de leucina e de domínio pirina e LL-37: valor prognóstico de novos biomarcadores em pneumonia adquirida na comunidade

Chuanan Zhu, Yingfan Zhou, Jiabin Zhu, Ye Liu, Mengyi Sun

Deficiência e seus correlatos clínicos na hipertensão pulmonar medidos pelo World Health Organization Disability Assessment Schedule 2.0: um estudo prospectivo e observacional

Abílio Reis, Mário Santos, Inês Furtado, Célia Cruz, Pedro Sa-Couto, Alexandra Queirós, Luís Almeida, Nelson Rocha

Velhice extrema em um centro diagnóstico respiratório: frequência e qualidade técnica da espirometria

Saulo Maia d'Ávila Melo, Larissa Alves de Oliveira, José Lucas Farias Wanderley, Rodrigo dos Anjos Rocha

Sumário



Jornal Brasileiro de Pneumologia

Publicação Contínua e Bimestral, J Bras Pneumol. v. 45, n. 4, julho/agosto 2019

Malformações arteriovenosas pulmonares: características diagnósticas e de tratamento

William Salibe-Filho, Bruna Mamprim Piloto, Ellen Pierre de Oliveira, Marcela Araújo Castro, Breno Boueri Affonso, Joaquim Maurício da Motta-Leal-Filho, Edgar Bortolini, Mário Terra-Filho

Tradução e adaptação cultural do *Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer Module da European Organisation for Research and Treatment of Cancer* para avaliação da qualidade de vida relacionada à saúde em pacientes com câncer de pulmão no Brasil

Ana Paula Ramos Marinho, Gracielle Fin, Antuani Rafael Baptistella, Rudy José Nodari Júnior, Magnus Benetti

Calcificações torácicas na ressonância magnética: correlações com a tomografia computadorizada

Juliana Fischman Zampieri, Gabriel Sartori Pacini, Matheus Zanon, Stephan Philip Leonhardt Altmayer, Guilherme Watte, Marcelo Barros Evandra Durayski, Gustavo de Souza Portes Meirelles, Marcos Duarte Guimarães, Edson Marchiori, Arthur Soares Souza Junior, Bruno Hochhegger

Os níveis de pró-peptídeo natriurético cerebral N-terminal determinam o prognóstico de pneumonia adquirida na comunidade?

Evrím Eylem Akpınar, Derya Hoşgün, Serdar Akpınar, Can Ateş, Ayşe Baha, Esen Sayın Gülensoy, Nalan Ogan

COMUNICAÇÃO BREVE

Efeito do perfluorocarbono vaporizado sobre o estresse oxidativo no período de isquemia fria durante a preservação pulmonar

Renata Salatti Ferrari, Leonardo Dalla Giacomassa Rocha Thomaz, Lucas Elias Lise Simoneti, Jane Maria Ulbrich, Cristiano Feijó Andrade

ARTIGO ESPECIAL

Consenso brasileiro sobre bronquiectasias não fibrocísticas

Mônica Corso Pereira, Rodrigo Abensur Athanazio, Paulo de Tarso Roth Dalcin, Mara Rúbia Fernandes de Figueiredo, Mauro Gomes, Clarice Guimarães de Freitas, Fernando Ludgren, Ilma Aparecida Paschoal, Samia Zahi Rached, Rosemeri Maurici

CARTA AO EDITOR

Fluorescência com verde de indocianina para auxiliar na ligadura do ducto torácico por videotoroscopia

Benoit Jacques Bibas, Rafael Lucas Costa-de-Carvalho, Flavio Pola-dos-Reis, Leticia Leone Lauricella, Paulo Manoel Pêgo-Fernandes, Ricardo Mingarini Terra

Leiomioma metastático benigno pulmonar apresentando padrão de pequenos nódulos difusos

Jean-Michel Dossegger, Leonardo Hoehl Carneiro, Rosana Souza Rodrigues, Miriam Menna Barreto, Edson Marchiori

Exposição ocupacional a poeira: um risco à saúde subestimado?

Sandra Saleiro, Luís Rocha, João Bento, Luís Antunes, José Torres da Costa

IMAGENS EM PNEUMOLOGIA

Nódulo calcificado móvel na cavidade pleural: toracolitíase

Dante Luiz Escuissato, Gláucia Zanetti, Edson Marchiori

Sumário



Reavaliação do papel da língua na apneia obstrutiva do sono

Michel Burihan Cahali^{1,2,a}

Desde as primeiras descrições da apneia obstrutiva do sono (AOS), os pesquisadores têm feito um grande esforço para determinar onde ocorre o colapso das vias aéreas e qual é seu padrão na AOS. Desde a noção geral inicial de apneia das vias aéreas superiores⁽¹⁾ até as mais recentes classificações detalhadas dos padrões de colapso observados na endoscopia do sono induzido por droga (DISE, do inglês *drug-induced sleep endoscopy*),⁽²⁾ o complexo comportamento mecânico das vias aéreas superiores durante o sono em indivíduos com AOS tem sido um desafio, e compreendê-lo pode levar a avanços no tratamento médico e cirúrgico da AOS.

No presente número do JBP, Passos et al.⁽³⁾ apresentam os resultados da tomografia computadorizada multidetectores das vias aéreas de pacientes com AOS e indivíduos saudáveis (média do índice de apneia e hipopneia: 57,1 eventos/h e 2,2 eventos/h, respectivamente) durante a vigília e o sono natural monitorado. Neste último caso, todos os indivíduos do grupo controle mantiveram a respiração estável durante a aquisição das imagens, ao passo que as imagens do estado de sono dos indivíduos do grupo AOS foram adquiridas durante episódios de apneia ou hipopneia obstrutiva, confirmados por polissonografia. Da vigília ao sono, não houve redução significativa do espaço atrás da língua (espaço retrolingual) em nenhum dos dois grupos, embora tenha havido redução significativa do espaço atrás do palato mole (espaço retropalatal) no grupo AOS. Houve redução significativa das dimensões anteroposterior e lateral do espaço retropalatal.

A fim de compreender as alterações dinâmicas das vias aéreas que resultam em eventos obstrutivos, Passos et al.⁽³⁾ avaliaram as estruturas ao redor da faringe. Durante o sono, o volume da parede lateral da faringe aumentou significativamente no grupo AOS e não mudou no grupo controle. Em reconstruções sagitais, os autores mediram a distância língua-faringe, isto é, a distância entre o terço posterior da parte da língua que fica em frente ao palato mole (isto é, a porção oral da língua) e a parede posterior da faringe. Como essa distância diminuiu significativamente da vigília ao sono no grupo AOS, os autores sugeriram que o estreitamento retropalatal é causado pelo aumento da parede lateral da faringe associado ao deslocamento posterior da parte superior da língua.

Estudos com imagens das vias aéreas superiores obtidas durante o sono e polissonografia concomitante ainda são bastante raros na literatura.⁽⁴⁾ Portanto, Passos et al.⁽³⁾ devem ser parabenizados. Em seu estudo, as imagens foram obtidas durante o sono natural, e não por meio

de DISE. Além disso, os autores conseguiram quantificar as alterações dinâmicas do lúmen faríngeo e tecidos circunvizinhos por meio de tomografia computadorizada, um cenário quase perfeito para estudar o comportamento mecânico dos fatores responsáveis pela obstrução das vias aéreas superiores na AOS. Em virtude das informações fornecidas pelos autores, os papéis desempenhados por esses fatores precisam ser reavaliados.

As estruturas da faringe são integradas e consistem em múltiplas camadas de fibras musculares com diferentes origens, inserções e fusões.^(5,6) A mudança que ocorre no formato da faringe do estado de vigília ao estado de sono depende, em última análise, de interações complexas entre os tecidos da parede lateral da faringe, do palato mole e da língua, bem como do efeito da abertura da mandíbula, o qual não é insignificante.⁽⁷⁾ Consequentemente, os níveis de obstrução observados na DISE não necessariamente representam fontes independentes de obstrução. Por exemplo, o músculo palatofaríngeo conecta o palato mole à parede lateral da faringe e forma o pilar amigdaliano posterior, ao passo que o músculo palatoglosso liga o palato mole à parede lateral, formando o pilar amigdaliano anterior/arco palatoglosso, e se estende até a base lateral da língua. De fato, a parede lateral da faringe é o local de inserção do palato mole na faringe. Não é surpreendente, portanto, que Passos et al.⁽³⁾ tenham observado uma correlação significativa entre o aumento da parede lateral da faringe da vigília ao sono e o retroposicionamento do palato mole em todos os indivíduos estudados.

Passos et al.⁽³⁾ aventaram a hipótese de que, durante o sono, o deslocamento posterior da língua relaxa o arco palatoglosso e permite que a parede lateral se dobre e, consequentemente, que seu volume aumente, além de empurrar o palato mole para trás, o que resulta em estreitamento circunferencial da via aérea retropalatal. De acordo com essa hipótese, a língua é o principal mecanismo de obstrução e causa as alterações nas outras estruturas da faringe. Os dados apresentados no estudo de Passos et al.⁽³⁾ são tão detalhados que certamente podemos considerar um mecanismo completamente diferente. Não houve absolutamente nenhum estreitamento significativo do espaço retrolingual durante os eventos obstrutivos. Nos pacientes com AOS muito grave, nos quais a média do índice de massa corporal foi de 34,5 kg/m², a base da língua recuou uma média de apenas 1 mm da vigília ao sono obstruído! Como o arco palatoglosso está localizado precisamente nesse espaço, abaixo do nível do palato mole, parece improvável que a língua cause o dobramento da parede lateral, seja por meio

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

2. Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

a.  <http://orcid.org/0000-0002-5704-160X>

do relaxamento de suas interconexões, seja pelo empurro direto da parede lateral. É discutível o papel da porção oral da língua como causador de colapso retropalatal. Em todos os indivíduos estudados, o movimento retrógrado do palato mole do estado de vigília ao estado de sono correlacionou-se bem com o da porção oral da língua ($r = 0,77$), e a espessura do palato mole não se alterou significativamente no grupo AOS, o que sugere que esses tecidos se movem em sincronia em vez de se empurrarem. Por outro lado, o volume da gordura parafaríngea diminuiu significativamente durante o sono no grupo AOS, provavelmente em virtude da compressão causada pelo aumento das paredes laterais da faringe.

No estudo de Passos et al.,⁽³⁾ há evidências que indicam que o aumento das paredes laterais da

faringe é o principal mecanismo de obstrução na AOS, com influência direta no posicionamento do palato mole e um provável movimento de acomodação da parte superior da língua. Com base nessa proposta alternativa, o estudo nos ajuda a compreender, do ponto de vista mecânico, o motivo pelo qual se deve iniciar o tratamento com pressão positiva nas vias aéreas por meio de uma máscara nasal em vez de uma máscara oronasal.^(8,9) O estudo também ajuda a explicar a superioridade das técnicas cirúrgicas que reconstróem a parede lateral da faringe em relação às formas tradicionais de uvulopalatofaringoplastia.⁽¹⁰⁾ Parece-nos que a chave para futuros avanços nesse campo é esclarecer por que as paredes laterais da faringe aumentam durante o sono em indivíduos com AOS, mas não em indivíduos saudáveis.

REFERÊNCIAS

1. Guilleminault C, Tilkian A, Dement WC. The Sleep Apnea Syndromes. *Annu Rev Med.* 1976;27(1):465-84. <https://doi.org/10.1146/annurev.me.27.020176.002341>
2. De Vito A, Carrasco Llatas M, Ravesloot M, Kotecha B, De Vries N, Hamans E, et al. European position paper on drug-induced sleep endoscopy: 2017 Update. *Clin Otolaryngol.* 2018;43(6):1541-1552. <https://doi.org/10.1111/coa.13213>
3. Passos UL, Genta PR, Marcondes BF, Lorenzi-Filho G, Gebrim EMMS. State-dependent changes in the upper airway assessed by multidetector CT in healthy individuals and during obstructive events in patients with sleep apnea. *J Bras Pneumol.* 2019;45(4):20180264. <http://dx.doi.org/10.1590/1806-3713/e20180264>
4. Gobbi R, Baiardi S, Mondini S, Cerritelli L, Piccin O, Scaramuzzino G, et al. Technique and Preliminary Analysis of Drug-Induced Sleep Endoscopy With Online Polygraphic Cardiorespiratory Monitoring in Patients With Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2017;143(5):459-465. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2016.3964>
5. Olszewska E, Woodson BT. Palatal anatomy for sleep apnea surgery. *Laryngoscope Investig Otolaryngol.* 2019;4(1):181-187. <https://doi.org/10.1002/liv.2.238>
6. Cho JH, Kim JK, Lee HY, Yoon JH. Surgical anatomy of human soft palate. *Laryngoscope.* 2013;123(11):2900-4. <https://doi.org/10.1002/lary.24067>
7. Glupker L, Kula K, Parks E, Babler W, Stewart K, Ghoneima A. Three-dimensional computed tomography analysis of airway volume changes between open and closed jaw positions. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2015;147(4):426-34. <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2014.11.025>
8. Ebben MR, Milrad S, Dyke JP, Phillips CD, Krieger AC. Comparison of the upper airway dynamics of oronasal and nasal masks with positive airway pressure treatment using cine magnetic resonance imaging. *Sleep Breath.* 2016;20(1):79-85. <https://doi.org/10.1007/s11325-015-1187-x>
9. Andrade RGS, Viana FM, Nascimento JA, Drager LF, Moffa A, Brunoni AR, et al. Nasal vs Oronasal CPAP for OSA Treatment: a Meta-Analysis. *Chest.* 2018;153(3):665-674. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.10.044>
10. Cahali MB, Formigoni GG, Gebrim EM, Miziara ID. Lateral pharyngoplasty versus uvulopalatopharyngoplasty: a clinical, polysomnographic and computed tomography measurement comparison. *Sleep.* 2004;27(5):942-50.



Razões para fumar ou motivos para deixar, eis a questão: aplicar a Escala Modificada Motivos para Fumar pode fazer a diferença na prática clínica?

Alberto José de Araújo^{1,a}

O tabagismo segue liderando a interminável maratona de fatores de riscos que contribuem para a ocorrência de doenças crônicas não transmissíveis, sendo objeto para a implementação do plano de ação global de prevenção dessas doenças até 2020⁽¹⁾ e da Agenda do Desenvolvimento Sustentável 2030, ambos da Organização Mundial da Saúde.⁽²⁾

Como principal causa de doença evitável no mundo, o tabagismo é responsável direto por um sexto de todas as mortes no mundo e ainda mata oito milhões de pessoas a cada ano,⁽³⁾ sendo 156 mil no Brasil.⁽⁴⁾

Com a pressão exercida pela introdução de cigarros eletrônicos e cigarros aquecidos, novas ondas promovidas pela indústria do tabaco na internet e direcionadas a adolescentes e adultos jovens têm levado a uma epidemia de consumo de tabaco sem precedentes, detectada pelo *Food and Drug Administration* nos EUA em 2018.⁽⁵⁾ Isso poderá minar os esforços da Convenção-Quadro para o Controle do Tabaco da Organização Mundial da Saúde.^(6,7)

A despeito dos excelentes resultados das políticas de controle do tabagismo no Brasil através de um conjunto de medidas voltadas para a prevenção da iniciação tabágica e redução de seu consumo,⁽⁸⁾ há ainda 18 milhões de tabagistas que requerem uma abordagem para a cessação do tabagismo.⁽⁹⁾ O Brasil foi um dos países pioneiros na oferta de tratamento do tabagismo no Sistema Público de Saúde, previsto no artigo 14 da Convenção-Quadro para o Controle do Tabaco.⁽⁷⁾ As evidências científicas demonstram que a abordagem do tabagista requer, além de programas de intervenção custo-efetivos e baseados em aconselhamento comportamental associado à farmacoterapia,⁽¹⁰⁾ que se reconheçam os fatores de natureza física, emocional e comportamental que favorecem, condicionam, estimulam ou mantêm a dependência química de nicotina.⁽¹¹⁾ Entre esses fatores, é importante que o médico considere a percepção de riscos à saúde devido ao consumo de tabaco pelo tabagista e o quanto essa percepção pode favorecer a motivação para parar de fumar.

Além da tradicional escala de avaliação do grau de dependência introduzida por Karl Fagerström, outras escalas têm sido testadas e validadas para avaliar o contexto dos fatores relacionados a motivação, autoeficácia, níveis de ansiedade e depressão, razões para fumar e estágios para a mudança do comportamento.⁽¹²⁾

O treinamento para a aplicação da maioria dessas escalas é simples, e sua aplicação despense pouco tempo na avaliação clínica inicial do tabagista e permite conhecer

os fatores preditores e dificultadores na prevenção, cessação tabágica e manutenção da abstinência, além daqueles que mantêm o indivíduo oscilando na mudança comportamental, em estado de ambivalência.^(13,14)

Em geral, o tabagismo é descrito por muitos indivíduos como um meio para controlar seus sentimentos. Tomkins⁽¹⁵⁾ descreveu quatro características motivacionais básicas do comportamento dos fumantes: fumar para aumentar um efeito agradável/positivo; fumar para reduzir um efeito negativo; fumar como hábito ou sem buscar atenuar/aumentar algum efeito; ou fumar por ter dependência química. Essas características exigem que se trabalhe com afetos positivos e negativos. Com base nesse modelo, foi criada a *Reasons for Smoking Scale* (RSS, Escala Razões para Fumar), originalmente composta por 23 itens e seis subescalas: manejo, prazer, hábito/automatismo, estímulo, redução de tensão/relaxamento e dependência.^(16,17)

A *Modified Reasons for Smoking Scale* (MRSS)⁽¹⁸⁾ consiste em 21 questões e sete subescalas. A MRSS é uma escala amplamente aceita que oferece a oportunidade de uma avaliação mais integral do fumante e um perfil psicológico mais detalhado. Além disso, a MRSS é prática para uso porque é curta, não levando mais do que alguns minutos para ser preenchida.

A validade e a confiabilidade da MRSS foram confirmadas em versões traduzidas em alguns idiomas. Berlin et al.⁽¹⁸⁾ testaram a versão francesa do MRSS em fumantes do sexo masculino e feminino que participaram de um programa de cessação do tabagismo e que tinham grande intenção de parar. A versão holandesa da MRSS foi testada em homens e mulheres fumantes que também tinham uma grande intenção de parar.⁽¹⁹⁾ A versão brasileira foi testada por de Souza et al.⁽²⁰⁾ em doadores de sangue do sexo masculino e feminino e que não tinham intenção de parar de fumar.

A MRSS tem sido aplicada em estudos com subgrupos de tabagistas. Em um estudo longitudinal com 97 grávidas fumantes foram avaliados os fatores psicológicos e sociais possivelmente relacionados à interrupção do tabagismo durante a gravidez. A razão mais importante para se continuar fumando foi a redução da tensão emocional, seguida por prazer e dependência.⁽²¹⁾ Outros estudos relataram que grávidas tinham a percepção dos riscos à saúde do feto associados ao tabagismo, mas esse conhecimento foi insuficiente para motivá-las a parar de fumar.^(22,23) Um estudo sugeriu que a dependência da nicotina pode ser a barreira de saúde mais importante para a cessação do tabagismo durante a gravidez.⁽²⁴⁾

1. Núcleo de Estudos e Tratamento do Tabagismo, Instituto de Doenças do Tórax, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
a.  <http://orcid.org/0000-0001-7159-1395>

No presente número do JBP, Rocha et al.⁽²⁵⁾ realizaram um estudo de corte transversal, de base populacional, utilizando a escala MRSS da Universidade de São Paulo, validada para uso no Brasil,⁽²⁶⁾ e avaliaram os escores dos respectivos domínios da escala segundo variáveis demográficas (sexo, classe socioeconômica e escolaridade), carga tabágica (anos-maço), distúrbios de humor (ansiedade e depressão) e diagnóstico de DPOC por espirometria.

O estudo teve como foco principal a identificação de fatores envolvidos no consumo de tabaco com o

propósito de atuar na prevenção da dependência de nicotina e no aconselhamento para a cessação tabágica. Os autores destacaram a importância de informações sobre as razões que mantêm o indivíduo fumando, o que é um diferencial relevante em relação a outros estudos por desenvolver estratégias para a cessação do tabagismo.

Conhecer e aplicar a escala MRSS, portanto, faculta ao médico uma melhor abordagem do tabagismo. Essa é uma extraordinária ferramenta que permite avaliar as motivações para fumar.

REFERÊNCIAS

- World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneve: World Health Organization; [cited 2019 Jul 1]. Global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013-2020. 2013 [Adobe Acrobat document, 55p.]. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/94384/9789241506236_eng.pdf;jsessionid=2235D53FB5AE4D97B5EFA7D00118EF90?sequence=1
- World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneve: World Health Organization; [updated 2018 Dec 24; cited 2019 Jul 1]. Implementation of the 2030 Agenda for Sustainable Development: Report by the Director-General. 2018 [Adobe Acrobat document, 16p.]. Available from: https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB144/B144_11Rev1-en.pdf
- World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneve: World Health Organization; [updated 2019 Jul 29; cited 2019 Aug 4]. Tobacco. [about 9 screens]. Available from: <http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/tobacco>
- Pinto M, Bardach A, Palacios A, Biz A, Alcaraz A, Rodríguez B, et al. Carga de doença atribuível ao uso do tabaco no Brasil e potencial impacto do aumento de preços por meio de impostos [monograph on the Internet]. Buenos Aires: Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria; 2017. <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/17570/>
- McCausland K, Maycock B, Leaver T, Jancey J. The Messages Presented in Electronic Cigarette-Related Social Media Promotions and Discussion: Scoping Review. *J Med Internet Res*. 2019;21(2):e11953. <https://www.jmir.org/2019/2/e11953/pdf>
- Glantz SA, Bareham DW. E-Cigarettes: Use, Effects on Smoking, Risks, and Policy Implications. *Annu Rev Public Health*. 2018;39:215-235. <https://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev-publhealth-040617-013757>
- Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) [homepage on the Internet]. Rio de Janeiro: INCA [cited 2019 Jul 1]. Convenção-Quadro para Controle do Tabaco: Texto Oficial. 2015. [Adobe Acrobat document, 62p.]. Available from: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/convencao-quadro-para-controle-do-tabaco-texto-oficial.pdf>
- 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>
- Brasil. Ministério da Saúde [homepage on the Internet]. Brasília: Ministério da Saúde [cited 2019 Jul 1]. VIGITEL Brasil 2017–Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico. 2018 [Adobe Acrobat document, 132p.]. Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/vigitel_brasil_2017_vigilancia_fatores_riscos.pdf
- Reichert J, Araújo 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
- Coelho R. Quais são os principais comportamentos relacionados com o ato de fumar? In: Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Manual de Condutas e Práticas em Tabagismo. Rio de Janeiro: AC Farmacêutica; 2012.
- Halty L. Quais são os testes para aferir a dependência a nicotina? In: Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Manual de Condutas e Práticas em Tabagismo. Rio de Janeiro: AC Farmacêutica; 2012.
- Miller WR, Rollnick S. Motivational Interviewing: Helping People Change. 3rd ed. New York, NY: The Guilford Press; 2012.
- Marlatt GA, Donovan DM, editors. Relapse prevention: maintenance strategies in the treatment of addictive. 2nd ed. New York, NY: The Guilford Press; 2007.
- Tomkins SS. A psychological model for smoking behavior. *Am J Public Health Nations Health*. 1966;56(12):Suppl 56:17-20.
- Horn D, Waingrow S. Behavior and Attitudes Questionnaire. Bethesda: National Clearinghouse for Smoking and Health; 1966.
- Ikard F, Green DE, Horn D. A scale to differentiate between types of smoking as related to the management of affect. *Int J Addict*. 1969;4(4):649-659.
- Berlin I, Singleton EG, Pedarriosse AM, Lancrenon S, Rames A, Aubin HJ, Niaura R. The Modified Reasons for Smoking Scale: factorial structure, gender effects and relationship with nicotine dependence and smoking cessation in French smokers. *Addiction*. 2003;98(11):1575-83. <https://doi.org/10.1046/j.1360-0443.2003.00523.x>
- Boudrez H, De Bacquer D. A Dutch version of the Modified Reasons for smoking Scale: factorial structure, reliability and validity. *J Eval Clin Pract*. 2012;18(4):799-806. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2753.2011.01676.x>
- de Souza ES, Crippa JA, Pasian SR, Martinez JA. Factorial structure of the Brazilian version of the Modified Reasons for Smoking Scale [Article in Portuguese]. *Rev Assoc Med Bras* (1992). 2009;55(5):557-62.
- De Wilde KS, Tency I, Boudrez H, Temmerman M, Maes L, Clays E. The Modified Reasons for Smoking Scale: factorial structure, validity and reliability in pregnant smokers. *J Eval Clin Pract*. 2016;22(3):403-10. <https://doi.org/10.1111/jep.12500>
- Gilman S, Breslau J, Subramanian S, Hitsman B, Koenen K. Social factors, psychopathology, and maternal smoking during pregnancy. *Am J Public Health*. 2008;98(3):448-53. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2006.102772>
- da Motta Gde E, Echer IC, Lucena Ade F. Factors associated with smoking in pregnancy. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2010;18(4):809-15. <https://doi.org/10.1590/S0104-11692010000400021>
- De Wilde K, Trommelmans L, Laevens H, Maes L, Temmerman M, Boudrez H. Smoking patterns, depression, and sociodemographic variables among Flemish women during pregnancy and the postpartum period. *Nurs Res*. 2013;62(6):394-404. <https://doi.org/10.1097/NNR.0b013e3182a59d96>
- Rocha SAV, Hoepers ATC, Fröde TS, Steidle LJM, Pizzichini E, Pizzichini MIMM. Prevalence of smoking and reasons for continuing to smoke: a population-based study. *J Bras Pneumol*. 2019;45(4):e20170080. <https://doi.org/10.1590/1806-3713/e20170080>
- Souza ES, Crippa JA, Pasian SR, Martinez JA. University of São Paulo Reasons for Smoking Scale: a new tool for the evaluation of smoking motivation. *J Bras Pneumol*. 2010;36(6):768-78. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132010000600015>



Biomarcadores na pneumonia adquirida na comunidade: podemos fazer melhor utilizando-os corretamente?

Otavio Tavares Ranzani^{1,a}, Luis Coelho^{2,3,b}, Antoni Torres^{4,c}

INTRODUÇÃO

A pneumonia adquirida da comunidade (PAC) é responsável por grande parte da carga de doenças infecciosas mundialmente.⁽¹⁾ Embora o conhecimento científico sobre o diagnóstico e manejo da PAC tenha avançado consideravelmente, ainda há lacunas e aspectos a serem melhorados. A chegada dos biomarcadores gerou considerável entusiasmo no campo da medicina, e alguns biomarcadores têm sido amplamente testados na PAC. Aqui, discutimos o que pode ser feito para avançar na área, destacando o que devemos ter em mente ao utilizar biomarcadores para fins clínicos e de pesquisa (Figura 1).

IDEALMENTE, O QUE NECESSITAMOS DE UM BIOMARCADOR NA PAC?

Um biomarcador é uma característica biológica que é objetivamente medida e utilizada como indicador de um processo fisiológico ou patológico ou de uma resposta farmacológica a uma intervenção terapêutica.⁽²⁾ Idealmente, um biomarcador de infecção deve possuir características que facilitem o diagnóstico, o prognóstico e o acompanhamento. Isso significa que um biomarcador deve dar indicação da presença de uma infecção de maneira rápida e confiável, orientando a decisão de iniciar a antibioticoterapia, sempre como complemento à anamnese e à avaliação física. Além disso, à medida que a terapia leva a melhora clínica, os níveis do biomarcador devem refletir essa melhora e devem auxiliar na tomada de decisão quanto à duração da antibioticoterapia. No entanto, níveis persistentemente alterados do biomarcador devem levantar a suspeita de falha do tratamento ou de desenvolvimento de outra complicação infecciosa.⁽³⁾

Em infecções graves como a PAC, precisamos de biomarcadores que possam nos ajudar a identificar pacientes com maior risco de piores desfechos, os quais devem ser prontamente hospitalizados ou internados em UTI.⁽⁴⁾ Embora vários biomarcadores tenham sido estudados na PAC, nenhum demonstrou definitivamente ser útil para prever desfechos na PAC relatados pelos pacientes.

AVANÇOS RECENTES NA LITERATURA

Os biomarcadores, em sua maioria, são proteínas dinâmicas no corpo. Portanto, não podemos interpretar um nível de proteína C reativa (PCR) de 25 mg/l, por exemplo, sem considerar o ponto de partida determinado

como o início da infecção (ou seja, o estímulo para a *upregulation* do biomarcador pró-inflamatório), pois, em virtude da dinâmica da PCR, ele ainda pode ser baixo se o estímulo for recente. De fato, foi relatado que, no início do processo de infecção pulmonar (< 3 dias após o autorrelato do início dos sintomas), os níveis de PCR são menores, enquanto os níveis de procalcitonina são maiores, do que subsequentemente (\geq 3 dias após o autorrelato do início dos sintomas). Esse achado apresenta forte correlação com o que se sabe sobre a meia-vida desses biomarcadores, bem como sua resposta ao estímulo. São necessárias mais pesquisas nessa área, o que tem implicações diretas para o raciocínio clínico na interpretação de um exame de sangue.⁽⁴⁾ Até o momento, há apenas um estudo que avaliou a influência do tempo do início de sintomas ao se validar o valor inicial de um biomarcador para PAC, resultando em limitações na interpretação de estudos anteriores. Portanto, os clínicos têm que ter o cuidado de não confiar apenas nos biomarcadores ao decidir se devem ou não iniciar a antibioticoterapia.^(1,5)

O uso de novas moléculas ou métodos para avaliação da resposta inflamatória ou imune em pacientes com PAC está evoluindo. Neste número do JBP, Zhu et al.⁽⁶⁾ avaliaram duas novas moléculas como marcadores prognósticos na PAC: o *nucleotide-binding domain and leucine-rich repeat-containing family, pyrin domain-containing protein 3* (NLRP3); e o peptídeo leucina-leucina 37 (LL-37), fragmento do precursor da proteína catelicidina e regulador inflamatório. Os autores mostraram que os pacientes com PAC que tinham valores mais elevados de NLRP3 ou valores mais baixos de LL-37 tinham níveis séricos de PCR mais elevados e contagens de glóbulos brancos mais elevadas, bem como apresentavam maior gravidade (determinada por meio do *Pneumonia Severity Index*), e valores mais elevados de NLRP3 e valores mais baixos de LL-37 foram ambos associados a maior mortalidade em 30 dias nesses pacientes. Os autores argumentaram que esses poderiam ser novos alvos para o tratamento da PAC.

Outro achado recente que tem recebido considerável atenção é a incidência de complicações cardiovasculares após um episódio de PAC. Além disso, biomarcadores tradicionalmente utilizados em cardiologia têm sido aplicados na PAC. Avançando nesse campo, outro estudo neste número do JBP, realizado por Akpınar et al.,⁽⁷⁾ estudou o valor prognóstico do *N-terminal pro-B-type*

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

2. Unidade de Cuidados Intensivos Polivalente, Hospital de São Francisco Xavier, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, Lisboa, Portugal.

3. NOVA Medical School, Centro de Estudo de Doenças Crônicas – CEDOC – Universidade Nova de Lisboa, Lisboa, Portugal.

4. Department de Pulmonologia, Institut Clinic de Respiratori, Hospital Clinic of Barcelona, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS),

University of Barcelona, Barcelona, Spain.

a. <http://orcid.org/0000-0002-4677-6862>; b. <http://orcid.org/0000-0003-0701-3624>; c. <http://orcid.org/0000-0002-5649-7699>

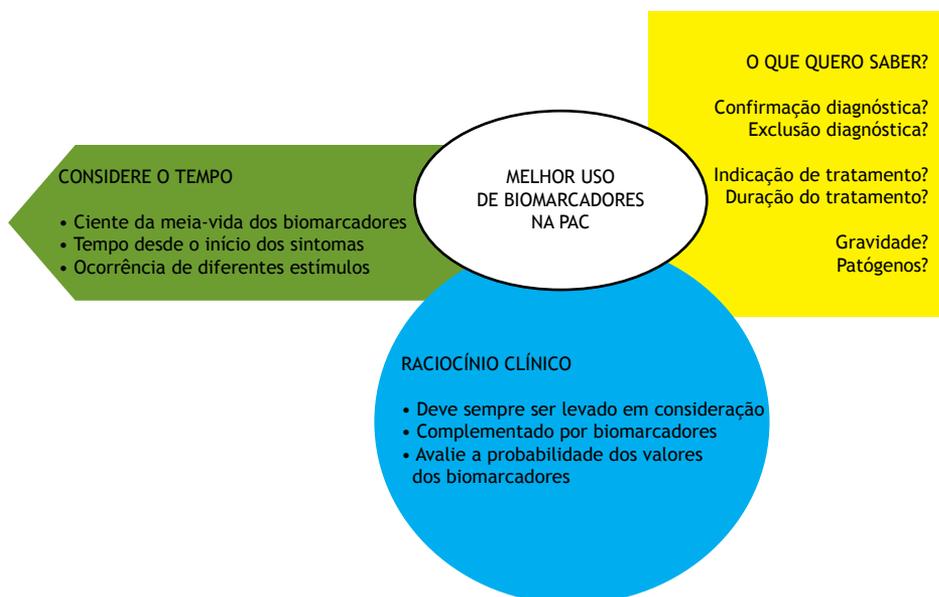


Figura 1. Como podemos melhorar o uso de biomarcadores na prática clínica e em pesquisas para pacientes com pneumonia adquirida na comunidade (PAC)? Três aspectos que clínicos e pesquisadores devem sempre considerar ao solicitar um teste de biomarcador ou interpretar seu resultado em um paciente com PAC.

natriuretic peptide (NT-proBNP) em pacientes com PAC hospitalizados e sem os principais fatores associados ao aumento do NT-proBNP, como insuficiência cardíaca, hipertensão pulmonar e lesão renal aguda. Os autores observaram que os níveis de NT-proBNP se correlacionaram com o *Pneumonia Severity Index* e com o *mental Confusion, Urea, Respiratory rate, Blood pressure, and age ≥ 65 years* (CURB-65). Também constataram que, após ajuste para potenciais fatores de confusão na análise multivariável, níveis mais elevados de NT-proBNP se associaram a piores desfechos, incluindo internação em UTI e mortalidade em 30 dias. Esse novo achado levanta a questão sobre onde os biomarcadores cardiovasculares poderiam ser utilizados para prever não apenas piores desfechos da PAC em geral, mas também complicações específicas, como eventos cardiovasculares. A previsão de eventos específicos poderia ter como alvo o subgrupo de pacientes que necessitam de medidas preventivas, como terapia antiplaquetária ou estabilização da placa aterosclerótica.⁽⁷⁾ Especificamente, em um modelo de pneumonia pneumocócica grave em babuínos, os autores observaram dano cardíaco direto que poderia explicar a elevação dos biomarcadores cardíacos na PAC.⁽⁸⁾

DEVEMOS RESSUSCITAR “VELHOS” BIOMARCADORES?

Como a PAC é comumente diagnosticada por clínicos, são necessários biomarcadores simples e acessíveis.

Em um estudo recente,⁽⁹⁾ foram utilizadas informações de hemogramas completos para identificar fenótipos da PAC e sua associação com o prognóstico. Por exemplo, a amplitude da distribuição de glóbulos vermelhos associou-se a pior prognóstico e necessidade de internação em UTI em diferentes populações de pacientes com PAC.⁽⁹⁾ Além disso, o fenótipo linfopênico da PAC, definido como < 724 linfócitos/ mm^3 no momento do diagnóstico, associou-se a maior mortalidade.⁽¹⁰⁾ São necessárias mais pesquisas sobre como implementar esse conhecimento para melhorar a tomada de decisões clínicas, bem como sobre como incorporá-las às ferramentas prognósticas, como o CURB-65, em pacientes com PAC.⁽¹¹⁾

Em conclusão, precisamos utilizar métodos apropriados para a aplicação clínica de escores. As avaliações usuais por sensibilidade, especificidade e curva ROC não são suficientes. Devemos utilizar nomogramas, análise de probabilidades pré- e pós-teste e análise de curva de decisão.⁽¹²⁾ Além disso, a medição repetida das concentrações de biomarcadores, com avaliação das variações relativas, antes e durante a antibioticoterapia, pode ser mais informativa do que um único valor. Portanto, a identificação de padrões de resposta em alguns biomarcadores pode ajudar a diferenciar entre evolução clínica favorável e desfavorável.⁽³⁾ Isso pode ser útil para a individualização da duração da antibioticoterapia ou a identificação precoce de pacientes com risco de complicações da PAC.

REFERÊNCIAS

- Prina E, Ranzani OT, Torres A. Community-acquired pneumonia. *Lancet*. 2015;386(9998):1097-108.
- Biomarkers Definitions Working G. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther*. 2001;69(3):89-95.
- Coelho LM, Salluh JI, Soares M, Bozza FA, Verdeal JC, Castro-Faria-Neto HC, et al. Patterns of c-reactive protein RATIO response in severe community-acquired pneumonia: a cohort study. *Crit Care*.

- 2012;16(2):R53.
4. Mendez R, Menendez R, Cilloniz C, Amara-Elori I, Amaro R, Gonzalez P, et al. Initial Inflammatory Profile in Community-acquired Pneumonia Depends on Time since Onset of Symptoms. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;198(3):370-8.
 5. Dupuy AM, Philippart F, Pean Y, Lasocki S, Charles PE, Chalumeau M, et al. Role of biomarkers in the management of antibiotic therapy: an expert panel review: I - currently available biomarkers for clinical use in acute infections. *Ann Intensive Care.* 2013;3(1):22.
 6. Zhu C, Zhou Y, Zhu J, Liu Y, Sun M. NACHT domain-, Leucine-Rich-Repeat and PYD-containing Protein 3 and LL-37: prognostic value of new biomarkers in community-acquired pneumonia. *J Bras Pneumol.* 2019;45(4):e20190001.
 7. Akpınar EE, Hoşgün D, Akpınar S, Ateş C, Baha A, Gülensoy ES, et al. Does N-terminal pro-brain natriuretic peptide predict the prognosis of community acquired pneumonia? *J Bras Pneumol.* 2019;45(4):e20180417.
 8. Reyes LF, Restrepo MI, Hinojosa CA, Soni NJ, Anzueto A, Babu BL, et al. Severe Pneumococcal Pneumonia Causes Acute Cardiac Toxicity and Subsequent Cardiac Remodeling. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;196(5):609-20.
 9. Ge YL, Liu CH, Rana MA, Zhu XY, Wang N, Xu J, et al. Elevated Red Blood Cell Distribution Width Combined White Blood Cell in Peripheral Blood Routine Have a Better Sensitivity than CURB-65 Scores in Predicting ICU Admission and Mortality in Adult Community-Acquired Pneumonia Patients. *Clin Lab.* 2019;65(3).
 10. Bermejo-Martin JF, Cilloniz C, Mendez R, Almansa R, Gabarrus A, Ceccato A, et al. Lymphopenic Community Acquired Pneumonia (L-CAP), an Immunological Phenotype Associated with Higher Risk of Mortality. *EBioMedicine.* 2017;24:231-6.
 11. Yamamoto S, Yamazaki S, Shimizu T, Takeshima T, Fukuma S, Yamamoto Y, et al. Prognostic utility of serum CRP levels in combination with CURB-65 in patients with clinically suspected sepsis: a decision curve analysis. *BMJ Open.* 2015;5(4):e007049.
 12. Ranzani OT, Prina E, Menendez R, Ceccato A, Cilloniz C, Mendez R, et al. New Sepsis Definition (Sepsis-3) and Community-acquired Pneumonia Mortality. A Validation and Clinical Decision-Making Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;196(10):1287-97.



Pneumomediastino

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

Paciente masculino, 23 anos, procurou a emergência queixando-se de dor retroesternal súbita acompanhada de cansaço iniciada duas horas antes. Os exames de imagem (Figura 1) mostraram pneumomediastino.

Pneumomediastino, ou enfisema mediastinal, caracteriza-se pela presença de gás no mediastino, podendo ocasionar dor torácica, dispneia, enfisema de partes moles e crepitações. A associação com pneumotórax é frequente. O ar ou o gás pode chegar ao mediastino por aumento súbito da pressão intra-alveolar, com consequente ruptura de alvéolos. O gás passa para o interstício peribroncovascular e diseca até o hilo, entrando no mediastino. Também pode se originar de ruptura de esôfago, traqueia, brônquios ou até mesmo do pescoço ou da cavidade abdominal. Ainda, infecções nessas regiões podem levar à formação de gás.^(1,2)

O pneumomediastino é denominado espontâneo quando não há evidências de traumatismo, iatrogenia ou pneumopatias prévias. As principais causas de pneumomediastino espontâneo são exercícios físicos intensos, trabalho de parto, barotrauma pulmonar, mergulhos a grandes profundidades, tosse em paroxismos de forte intensidade, vômitos e asma brônquica. Alguns autores relatam que a principal causa de pneumomediastino sem causa identificável é o uso de drogas fumadas, tipo maconha ou crack. As radiografias de tórax são o padrão

ouro no diagnóstico de pneumomediastino. Por vezes, o diagnóstico é feito com maior facilidade na incidência em perfil. Na radiografia de tórax, o aspecto mais comum é de uma linha fina vertical, lateralmente e paralela à borda mediastinal, que corresponde à pleura mediastinal separada do mediastino por uma faixa de ar. Esse achado é mais comum à esquerda. Na TC, o aspecto é característico, com presença de gás no mediastino, dissecando as estruturas anatômicas (vasos e vias aéreas).^(1,2)

Após cuidadosa revisão clínica, nosso paciente relatou ter fumado crack antes do início da dor. O barotrauma é uma complicação bem conhecida do consumo de crack, cocaína aspirada ou maconha fumada. Pode se manifestar como pneumotórax, pneumomediastino, pneumopericárdio ou enfisema de partes moles. Em usuários de cocaína, um aumento na pressão intra-alveolar pode ocorrer após o ato de fumar devido à tosse forçada ou à execução de uma manobra de Valsalva para aumentar a absorção e maximizar o efeito da droga. Quando os alvéolos se tornam excessivamente distendidos contra uma glote fechada, eles podem se romper, e o ar dissecar para o mediastino, produzindo pneumomediastino.⁽³⁾ Em conclusão, em indivíduos jovens, a presença de pneumomediastino, na ausência de história de outros fatores etiológicos, deve levantar suspeita de uso de crack ou maconha.

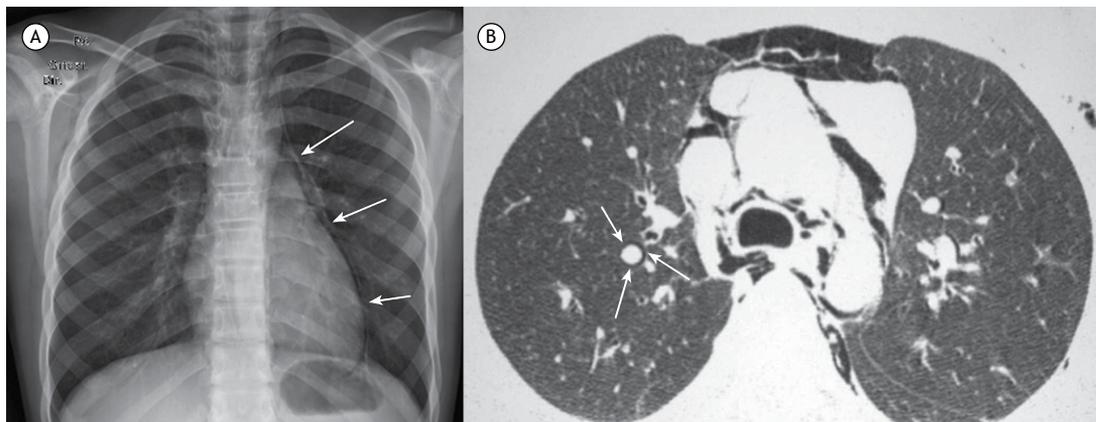


Figura 1. Em A, radiografia de tórax mostrando opacidade linear paralela à borda mediastinal esquerda, representando a pleura mediastinal deslocada lateralmente, separada do mediastino por uma faixa de ar (setas). Em B, TCAR de tórax mostrando a presença de gás livre no mediastino, dissecando as estruturas anatômicas (brônquios e vasos). Notar também a presença de gás envolvendo vaso pulmonar à direita (setas).

REFERÊNCIAS

1. Müller NL, Silva CI, editors. *Imaging of the Chest*. Philadelphia: Saunders-Elsevier; 2008.
2. Lopes FPL, Marchiori E, Zanetti G, Medeiros da Silva TF, Herranz LB, Almeida MIB. Spontaneous pneumomediastinum after vocal effort: case report. *Radiol Bras*. 2010;43(2):137-9. <https://doi.org/10.1590/S0100-39842010000200016>
3. de Almeida RR, de Souza LS, Mançano AD, Souza AS Jr, Irion KL, Nobre LF, et al. High-resolution computed tomographic findings of cocaine-induced pulmonary disease: a state of the art review. *Lung*. 2014;192(2):225-33. <https://doi.org/10.1007/s00408-013-9553-6>

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>



Relatos de caso: narrativas destacando experiências clínicas que contribuem para a prática e para futuros estudos

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

CENÁRIO PRÁTICO

Os autores de um relato de caso⁽¹⁾ descrevem o sucesso e a segurança do tratamento de um paciente de 65 anos, internado no hospital com DPOC grave e bolhas enfisematosas enormes no lobo médio direito, com o uso de *bronchoscopic lung volume reduction* (BLVR, redução broncoscópica do volume pulmonar). Eles colocaram uma válvula endobrônquica no brônquio médio direito após confirmarem que não havia ventilação colateral.⁽¹⁾ Os autores descrevem o esquema completo de tratamento e relatam que as bolhas permaneceram pequenas uma semana depois e desapareceram após dois meses, com melhora da função pulmonar, sintomas e qualidade de vida e sem sinais de obstrução, pneumonia ou pneumotórax. Os autores concluíram que a BLVR pode servir como tratamento alternativo entre pacientes com bolhas enfisematosas gigantes selecionados.

CONTEXTO

Um relato de caso é uma narrativa abrangente que fornece uma descrição clara e detalhada de experiências médicas únicas com pacientes, as quais podem ter impacto tanto nas práticas clínicas quanto nas de pesquisa. É muito importante publicar essas experiências, como em nosso exemplo, na forma de relatos de caso. Tais narrativas servem para aumentar o conhecimento existente sobre importantes tópicos clínicos e para fornecer percepções sobre doenças novas ou raras e tratamentos não convencionais, podendo posteriormente ser avaliadas de modo mais formal utilizando desenhos de estudo mais sofisticados, como ensaios controlados randomizados.

No relato de caso descrito acima,⁽¹⁾ os autores relatam sua experiência em tratar um paciente com padrão clínico específico de DPOC com o uso de BLVR, pois pacientes com

DPOC e bolhas enfisematosas gigantes foram excluídos de estudos clínicos anteriores. O motivo para a exclusão de pacientes com essa apresentação clínica foi que esse tipo de enfisema é um preditor de mortalidade operatória.

É altamente recomendável que todos os clínicos, e especialmente aqueles envolvidos com pesquisas, reservem um tempo para relatar casos interessantes e únicos de pacientes que eles tratam em seu cenário local que eventualmente possam afetar a saúde de pacientes semelhantes em todo o mundo. A publicação de relatos de caso é um primeiro passo importante no sentido de contribuir para responder novas perguntas e orientar práticas clínicas informadas, centradas no paciente. Além disso, para clínicos iniciantes, um relato de caso é às vezes a primeira oportunidade de se tornar um autor de um estudo publicado, já que não há necessidade de desenho ou implementação de estudo de pesquisa clínica. Embora os relatos de caso estejam na base da pirâmide baseada em evidências e sejam muitas vezes erroneamente percebidos como sem importância na ciência médica, destacamos que a pirâmide baseada em evidências serve de guia para os processos de tomada de decisão dos clínicos como um lembrete de que decisões e recomendações para os pacientes devem ser baseadas em dados de pesquisa resultantes de desenhos de estudo robustos, tais como ensaios clínicos, mas isso não implica que relatos de casos não tenham validade.

UTILIZANDO DIRETRIZES ESTABELECIDAS PARA PUBLICAR RELATOS DE CASO

Para escrever e publicar relatos de caso de alta qualidade, é altamente recomendável o uso de *CARE (CAse REport) Statement and Checklist*⁽²⁾ para o relato preciso das informações que devem ser fornecidas em cada seção do relato de caso (Tabela 1).

Tabela 1. Exemplos de alguns dos itens da *CARE (CAse REport) Statement and Checklist*.⁽²⁾

Item	Tópico	Descrição do item da <i>checklist</i>
1	Título	Inclua no título o desenho do estudo: "relato de caso".
3a	Introdução do resumo	O que é singular sobre este caso? O que ele acrescenta à literatura médica?
5a	Informações do paciente	Não identifique informações demográficas e outras informações específicas do paciente.
9a	Intervenção terapêutica	Descreva os tipos de intervenção (como cuidado farmacológico, cirúrgico, preventivo e autocuidado).
10b	Acompanhamento e desfechos	Forneça resultados de testes diagnósticos/não diagnósticos de acompanhamento relevantes.
11a	Discussão	Discuta os pontos fortes e limitações de sua abordagem deste caso.

REFERÊNCIAS

1. Lee EG, Rhee CK. Bronchoscopic lung volume reduction using an endobronchial valve to treat a huge emphysematous bullae: a case report. *BMC Pulm Med*. 2019;19(1):92. <https://doi.org/10.1186/s12890-019-0849-z>
2. Riley DS, Barber MS, Kienle GS, Aronson JK, von Schoen-Angerer T, Tugwell P, et al. CARE guidelines for case reports: explanation and elaboration document. *J Clin Epidemiol*. 2017;89:218-235. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2017.04.026>

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

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

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

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



Por que nunca devemos ignorar a baixa capacidade de difusão pulmonar “isolada”

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

CONTEXTO

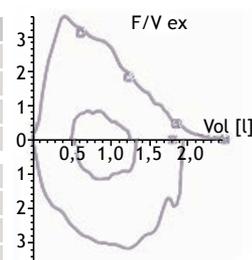
Diferentes doenças com consequências “opostas” sobre os testes de função pulmonar (obstrução vs. restrição) frequentemente coexistem, modificando assim o padrão típico de cada transtorno. Desvendar os distúrbios fisiológicos subjacentes é invariavelmente útil para o pneumologista.

PANORAMA

Paciente do sexo feminino, 72 anos, fumante (80 anos-maço) foi encaminhada para avaliação funcional avançada em virtude da dispnéia “desproporcional” em relação à espirometria normal realizada pelo médico de família. Nossos resultados de espirometria também foram normais; além disso, os volumes pulmonares estavam

(A) Espirometria

	Prev	Prev LI	Pre	Pre % Prev
CVF	2,19	1,54	2,46	112
VEF ₁	1,68	1,19	1,79	106
VEF ₁ /CVF	78	63	73	94
VEF ₁ /CV	77,77	63,21	72,87	94
FEF 25-75	1,44	0,61	1,33	93
FEF 50	2,71	2,24	1,83	67
FEF 75	0,31	0,10	0,48	157
PFE	4,85	1,68	3,62	75



Pletismografia corporal

	Prev	Prev LI	Prev LS	Pre	Pre % Prev	Score Z
CPT	4,21	3,25	5,17	3,72	88	-1
CV	2,19	1,54	2,87	2,46	112	1
CI	1,43	0,98	1,89	1,47	103	0
CRFpl	2,32	1,54	3,09	2,25	97	-0.5
VRE	0,71	0,48	0,93	0,87	124	1.5
VR	1,88	1,25	2,50	1,26	67	-1.5
RV%CPT	42	30	55	34	80	-0.5

Capacidade de difusão pulmonar

	Prev	Prev LI	Pre	Pre % Prev	Score Z
DLCO apenas...	16,1	12,0	5,0	31	-2.5
DLCO/VA	4,3	3,2	1,6	37	-1.5
VA apenas...	3,81	3,01	3,19	84	0

(B)

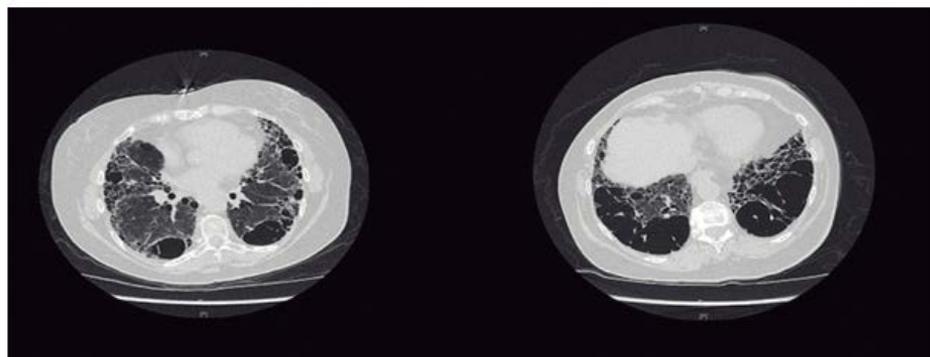


Figura 1. Resultados do teste de função pulmonar (em A) e TC de alta resolução do tórax (em B) em mulher de 72 anos com dispnéia “desproporcional”. Prev: valor previsto; Prev LI: limite inferior do valor previsto; Prev LS: limite superior do valor previsto; CI: capacidade inspiratória; CRFpl: capacidade residual funcional por pletismografia; VRE: volume de reserva expiratório; VR: volume residual; e V_A: volume alveolar.

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>

dentro dos limites normais com tendência à restrição. Vale ressaltar que esses resultados contrastaram com a redução grave da DLCO e do coeficiente de transferência de monóxido de carbono ($K_{CO} = \text{DLCO}/\text{volume alveolar } [V_A]$; Figura 1A). Ela interrompeu o teste de exercício incremental de apenas 20 W em virtude da dispneia grave. Apesar de moderada hipoxemia e hipocapnia, não foram observadas hiperinsuflação ou restrições inspiratórias críticas.⁽¹⁾ A relação espaço morto (V_D)/volume corrente (V_T) aumentou acentuadamente em repouso (0,60) e durante o exercício (0,50) em associação com grave ineficiência ventilatória (nadir da $V_E/VCO_2 = 62$). A TCAR revelou fibrose pulmonar combinada com enfisema (Figura 1B).

Por que a espirometria e a pletismografia corporal não foram sensíveis às profundas anormalidades estruturais da paciente? Aparentemente, houve grande infiltração por fibrose do parênquima pulmonar sem enfisema (Figura 1B). Assim, anormalidades mecânicas opostas anularam-se mutuamente, sendo o resultado líquido fluxos e volumes "normais". As anormalidades restritivas parecem ser fisiologicamente mais relevantes do que os espaços aéreos aumentados — apesar de as imagens de TC sugerirem o contrário. Ressalta-se que a baixa DLCO expôs o efeito nefasto de ambas as doenças sobre as trocas gasosas.⁽²⁾

A V_E durante o exercício foi excessiva para a demanda metabólica, pois uma grande fração da respiração foi "desperdiçada" no V_D , e a paciente apresentou hiperventilação (baixa PaCO_2).⁽³⁾ Esses fenômenos podem estar interrelacionados: espera-se que um aumento da relação V_D/V_T aumente a ventilação total (isto é,

em todo o pulmão); assim, a hiperventilação de áreas com ventilação-perfusão ainda preservadas levaria à hipocapnia — particularmente na presença de hipoxemia e outras fontes de crescente quimiossensibilidade.⁽⁴⁾ Vale ressaltar que o V_A ficou próximo da CPT ($V_A/CPT > 0,80$), indicando que o gás traçador utilizado na determinação da DLCO pelo método da respiração única realmente obteve acesso à maioria dos espaços aéreos aumentados vistos na Figura 1B.⁽⁵⁾ Em outras palavras, eles ainda eram ventilados, mas provavelmente não perfundidos, uma importante fonte de V_E "desperdiçada". Em virtude da capacidade inspiratória preservada, o V_T e a V_E aumentaram acentuadamente. Em contraste, pacientes com enfisema tão grave — mas sem fibrose pulmonar — geralmente apresentam hiperinsuflação, restrição mecânica e hipercaipnia.⁽⁶⁾ Assim, a fibrose pulmonar combinada com enfisema, paradoxalmente, deu-lhe uma vantagem mecânica ventilatória, pois ela podia respirar a uma distância "segura" de sua CPT.⁽¹⁾ Infelizmente, o aumento do *drive* alimentado pela V_E "desperdiçada" e os vigorosos esforços para manter a PaCO_2 baixa provocaram uma grave falta de ar.

MENSAGEM CLÍNICA

Parâmetros espirométricos e volumes pulmonares preservados em pacientes sintomáticos com doença pulmonar intersticial ou obstrutiva devem levantar a suspeita de transtornos coexistentes. Uma redução desproporcional da DLCO é frequentemente valiosa para expor a gravidade do comprometimento funcional e acompanhar a progressão das doenças de base.

REFERÊNCIAS

1. Neder JA, Berton DC, O'Donnell DE. Uncovering the beneficial effects of inhaled bronchodilator in COPD: beyond forced spirometry. *J Bras Pneumol.* 2019;45(3):e20190168. <https://doi.org/10.1590/1806-3713/e20190168>
2. Neder JA, Berton DC, Muller PT, O'Donnell DE. Incorporating Lung Diffusing Capacity for Carbon Monoxide in Clinical Decision Making in Chest Medicine. *Clin Chest Med.* 2019;40(2):285-305. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2019.02.005>
3. Neder JA, Berton DC, Arbex FF, Alencar MC, Rocha A, Sperandio PA, et al. Physiological and clinical relevance of exercise ventilatory efficiency in COPD. *Eur Respir J.* 2017;49(3): pii: 1602036. <https://doi.org/10.1183/13993003.02036-2016>
4. Dempsey JA, Smith CA. Pathophysiology of human ventilatory control. *Eur Respir J.* 2014;44(2):495-512. <https://doi.org/10.1183/09031936.00048514>
5. Davis C, Sheikh K, Pike D, Svenningsen S, McCormack DG, O'Donnell D, et al. Ventilation Heterogeneity in Never-smokers and COPD: Comparison of Pulmonary Functional Magnetic Resonance Imaging with the Poorly Communicating Fraction Derived From Plethysmography. *Acad Radiol.* 2016;23(4):398-405. <https://doi.org/10.1016/j.acra.2015.10.022>
6. O'Donnell DE, D'Arsigny C, Fitzpatrick M, Webb KA. Exercise hypercapnia in advanced chronic obstructive pulmonary disease: the role of lung hyperinflation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(5):663-8. <https://doi.org/10.1164/rccm.2201003>



Alterações nas vias aéreas superiores avaliadas por TC multidetectores durante a vigília e o sono em indivíduos saudáveis e em pacientes com apneia do sono durante eventos obstrutivos

Ula Lindoso Passos^{1,a}, Pedro Rodrigues Genta^{1,b}, Bianca Fernandes Marcondes^{2,c}, Geraldo Lorenzi-Filho^{2,d}, Eloisa Maria Mello Santiago Gebrim^{1,e}

1. Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
2. Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
- a. <http://orcid.org/0000-0002-0789-1681>
- b. <http://orcid.org/0000-0002-6764-165X>
- c. <http://orcid.org/0000-0002-3190-8797>
- d. <http://orcid.org/0000-0002-7011-7373>
- e. <http://orcid.org/0000-0002-6514-3825>

Recebido: 21 setembro 2018.
Aprovado: 23 fevereiro 2019.

Trabalho realizado no Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Resumo

Objetivo: Determinar se o estreitamento das vias aéreas durante eventos obstrutivos ocorre predominantemente na região retropalatal e resulta de alterações dinâmicas nas paredes laterais da faringe e na posição da língua. **Métodos:** Avaliamos 11 pacientes com apneia obstrutiva do sono (AOS) grave (grupo AOS) e 7 indivíduos saudáveis sem AOS (grupo controle) durante a vigília e o sono natural (documentado por meio de polissonografia completa). Por meio de TC multidetectores rápida, obtivemos imagens das vias aéreas superiores no estado de vigília e de sono. **Resultados:** O estreitamento das vias aéreas superiores durante o sono foi significativamente maior na região retropalatal do que na região retrolingual no grupo AOS ($p < 0,001$) e no grupo controle ($p < 0,05$). O volume da via aérea retropalatal foi menor no grupo AOS do que no grupo controle durante a vigília ($p < 0,05$) e diminuiu significativamente da vigília ao sono apenas no grupo AOS. O estreitamento retropalatal da faringe foi atribuído à redução do diâmetro anteroposterior ($p = 0,001$) e lateral ($p = 0,006$), que se correlacionou com o aumento do volume das paredes laterais da faringe ($p = 0,001$) e o deslocamento posterior da língua ($p = 0,001$). Não ocorreu estreitamento retrolingual da faringe durante o sono no grupo AOS. **Conclusões:** Em pacientes com AOS, o estreitamento das vias aéreas superiores durante o sono ocorre predominantemente na região retropalatal e afeta as dimensões anteroposterior e lateral, além de estar relacionado com aumento das paredes laterais da faringe e deslocamento posterior da língua.

Descritores: Tomografia computadorizada multidetectores; Orofaringe; Apneia obstrutiva do sono; Polissonografia; Diagnóstico por imagem; Sono.

INTRODUÇÃO

A apneia obstrutiva do sono (AOS) é caracterizada por obstrução repetitiva parcial ou total das vias aéreas superiores durante o sono. A AOS é comum na população geral e pode ter muitas consequências, tais como fragmentação do sono, sonolência diurna excessiva, qualidade de vida ruim e desfechos cardiovasculares ruins.⁽¹⁻³⁾ O principal mecanismo fisiopatológico da AOS envolve alterações da anatomia das vias aéreas superiores. Elas permanecem patentes durante a vigília, mas colapsam durante o sono, quando seus músculos relaxam.⁽⁴⁾ Estudos nos quais foram usados métodos convencionais de diagnóstico por imagem, tais como radiografia,⁽⁵⁻⁷⁾ TC⁽⁸⁻¹¹⁾ e ressonância magnética (RM),⁽¹²⁻¹⁶⁾ para examinar as vias aéreas superiores em pacientes com AOS demonstraram que as características ósseas e dos tecidos moles podem aumentar o risco de AOS. O principal fator de risco de AOS é a obesidade, que segundo relatos apresenta relação com aumento dos tecidos moles da faringe, especialmente a língua.^(11,13) No entanto, o comportamento da língua, palato mole e

paredes laterais durante a vigília e o sono e que leva à obstrução das vias aéreas superiores em pacientes com AOS é pouco compreendido.

A obstrução da faringe pode ser visualizada diretamente por meio da endoscopia do sono induzido por droga (DISE, do inglês *drug-induced sleep endoscopy*).⁽¹⁷⁾ No entanto, a DISE tem algumas limitações técnicas: é invasiva e não permite medições precisas, em virtude da distorção da imagem e da ausência de referências anatômicas claras. Mais importante ainda, a observação da luz faríngea durante a endoscopia não fornece nenhuma informação sobre as estruturas circunvizinhas. Da mesma forma, a RM das vias aéreas superiores durante o sono fornece informações limitadas em virtude das dificuldades técnicas referentes ao monitoramento de pacientes e à aquisição de imagens durante o sono.⁽¹⁸⁻²¹⁾ A TC multidetectores emprega doses relativamente baixas de radiação, permite aquisição rápida de imagens e produz reconstruções tridimensionais (3D) de alta qualidade das vias aéreas superiores. Foram poucos os estudos nos quais a TC e a RM foram empregadas para examinar as vias aéreas

Endereço para correspondência:

Ula Lindoso Passos. Rua Embaúçu, 179, apto. 242, 24º andar, CEP 04118-080, São Paulo, SP, Brasil.
Tel.: 55 11 98181-2199. Fax: 55 11 5084-2034. E-mail: ulapassos@gmail.com
Apoio financeiro: Nenhum.

superiores durante o sono, e as amostras estudadas foram pequenas.⁽²⁰⁻²⁴⁾ De acordo com esses estudos, a região retropalatal é o principal local de obstrução das vias aéreas superiores. Ainda menos estudos caracterizaram o padrão de colapso das vias aéreas no estado de vigília e de sono.^(18,20,24)

O objetivo principal do presente estudo foi documentar, por meio de TC multidetectores, o comportamento das estruturas ao redor da faringe durante a obstrução das vias aéreas superiores durante o sono natural bem documentado de pacientes com AOS e indivíduos saudáveis. Aventamos a hipótese de que o estreitamento das vias aéreas ocorre predominantemente na região retropalatal e resulta de alterações dinâmicas nas paredes laterais da faringe e na posição da língua.

MÉTODOS

Participantes

Foram recrutados para o estudo pacientes do sexo masculino com diagnóstico recente de AOS grave, isto é, com um índice de apneias e hipopneias (IAH) ≥ 30 eventos/h. Pacientes com índice de massa corporal (IMC) ≥ 35 kg/m² foram excluídos, assim como o foram aqueles com insuficiência cardíaca congestiva, doença neuromuscular, doença arterial coronariana e história de acidente vascular cerebral. Indivíduos saudáveis do sexo masculino foram recrutados entre os funcionários do hospital para formar o grupo controle. Foram excluídos do grupo controle indivíduos que relataram ronco, indivíduos que usavam algum medicamento e indivíduos com IAH > 5 eventos/h (Tabela 1). O comitê de ética em pesquisa da instituição aprovou o estudo, e todos os participantes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido.

Avaliação do sono

Todos os pacientes do grupo AOS foram avaliados por meio de polissonografia completa em um sistema digital (EMBLA; Flaga Medical Devices, Reykjavík, Islândia) com os seguintes parâmetros⁽²⁵⁾: eletroencefalografia (eletrodos C3/A2, C4/A1, O1/A2 e O2/A1); eletro-oculografia; eletromiografia dos músculos submental e tibial anterior; ronco, identificado por um sensor de ronco; fluxo de ar, medido com termistor oronasal e cânula de pressão nasal; movimentos da parede torácica e abdominal, identificados por correia torácica

e abdominal, respectivamente; eletrocardiografia; posição do corpo durante o sono, determinada por meio de um detector específico; saturação de oxigênio e frequência cardíaca. Nos indivíduos saudáveis (grupo controle), a ausência de AOS foi confirmada por meio de um monitor domiciliar portátil do tipo III, que avaliou o fluxo nasal (por meio de uma cânula de pressão nasal), movimentos torácicos/abdominais, oximetria de pulso e posição corporal (Stardust; Philips Respironics, Murrysville, PA, EUA). Todos os estudos do sono foram pontuados manualmente pelo mesmo técnico, que era experiente e desconhecia o estado clínico dos participantes. Um episódio de apneia foi caracterizado por redução $\geq 90\%$ da amplitude do fluxo aéreo durante pelo menos 10 s. Um episódio de hipopneia foi caracterizado por redução $\geq 50\%$ da amplitude do fluxo aéreo, com dessaturação de oxigênio $\geq 3\%$ ou despertar ≥ 10 s.⁽²⁶⁾

Desenho do estudo

Os participantes foram instruídos a restringir o sono a menos de 4 h na noite anterior à TC e a chegar ao departamento de radiologia no início da tarde, após uma refeição leve, sem ter consumido bebidas com cafeína ou álcool no dia do estudo e com roupas confortáveis. Durante a TC, todos os participantes foram monitorados com os mesmos equipamentos e eletrodos usados na polissonografia completa, à exceção dos eletrodos de eletromiografia dos músculos submental e tibial anterior, que não foram empregados. Os sinais polissonográficos foram exibidos continuamente na sala de controle da TC em um laptop especial. A mesa de TC foi equipada com um colchão personalizado e apoios para os braços. Inicialmente, foram obtidas imagens das vias aéreas superiores durante a vigília. Em seguida, os participantes foram instruídos a fechar os olhos e relaxar. As luzes foram então apagadas. A segunda série de imagens de TC foi adquirida após no mínimo 2 min de sono estável (estágio 1 ou 2), durante a respiração estável nos indivíduos do grupo controle e durante eventos respiratórios nos do grupo AOS. Um registro de data e hora foi enviado ao sistema de polissonografia quando o tomógrafo foi acionado.

TC

As imagens das vias aéreas superiores foram obtidas por meio de um tomógrafo com 16 detectores (IDT 16; Philips Medical Systems, Best, Holanda). Durante

Tabela 1. Características demográficas dos participantes do estudo.^a

Característica	Grupo	
	Controle (n = 7)	AOS (n = 11)
Idade, anos	30,3 \pm 4,2	57,7 \pm 14,6
IMC, kg/m ²	27,7 \pm 2,6	34,5 \pm 5,7
Circunferência do pescoço, cm	42 \pm 1,7	45,6 \pm 4,2
IAH, eventos/h	2,2 \pm 1,2	57,1 \pm 19,5
Menor saturação de oxigênio, %	89 \pm 2,3	67 \pm 10,6

AOS: apneia obstrutiva do sono; IMC: índice de massa corporal; e IAH: índice de apneias e hipopneias. ^aResultados expressos em forma de média \pm dp.

a TC, os participantes foram colocados em decúbito dorsal, com a cabeça fixada no encosto de cabeça do tomógrafo por meio de fita adesiva. As imagens foram adquiridas desde o palato duro até a hipofaringe. Foram usados os seguintes parâmetros: colimação, 1,5 mm; incremento, 1 mm; voltagem, 120 kV; corrente, 140 mAs; tempo de rotação, 1 s.

Medidas anatômicas

Para as medidas lineares, foram realizadas reconstruções 3D axiais e sagitais (Extended Brilliance Workspace; Philips Medical Systems). Como em outros estudos,^(18,27) a região entre o palato duro e a ponta da úvula foi denominada região retropalatal, e a região entre a ponta da úvula e um corte acima da epiglote foi denominada região retrolingual. Reconstruções sagitais foram usadas para medir o comprimento e a largura do palato mole e determinar a distância entre a beirada do terço posterior da porção oral da língua e a parede posterior da faringe, isto é, a distância língua-faringe, medida na altura da borda superior do corpo vertebral de C2 (Figuras 1 e 2). Os limites tanto das paredes laterais da faringe como da língua foram definidos pelo traçado manual de seus contornos em cada imagem axial

(Figura 1). Foram realizadas reconstruções volumétricas tanto das paredes laterais da faringe como da língua. Como o estreitamento das vias aéreas e o ajuntamento do palato mole e língua impediam que se definissem seus limites, o volume da língua não foi determinado durante o sono. As paredes laterais da faringe são delimitadas medialmente pelo ar e lateralmente pelo espaço parafaríngeo, cuja atenuação é menor em virtude da gordura. A borda anterior é definida pelo contorno anterior da tonsila palatina e segue uma linha diagonal paralela à borda anterior do músculo pterigoideo medial em direção caudal, rumo ao sulco glossotonsilar. O ponto de referência superior é o palato duro, e o inferior é a ponta da margem livre da epiglote (Figuras 1 e 2). As medidas lineares e de área foram realizadas no ponto mais estreito das vias aéreas superiores, na altura das regiões retropalatal e retrolingual (Figura 1). O volume das vias aéreas superiores foi determinado por meio de uma técnica de segmentação baseada em um limiar fixo característico do ar (-1024 a -800 UH) e foi avaliado nas regiões retropalatal e retrolingual. Para determinar o grau de concordância intraobservador, o volume das paredes laterais da faringe foi medido duas vezes em 5 indivíduos do grupo AOS.

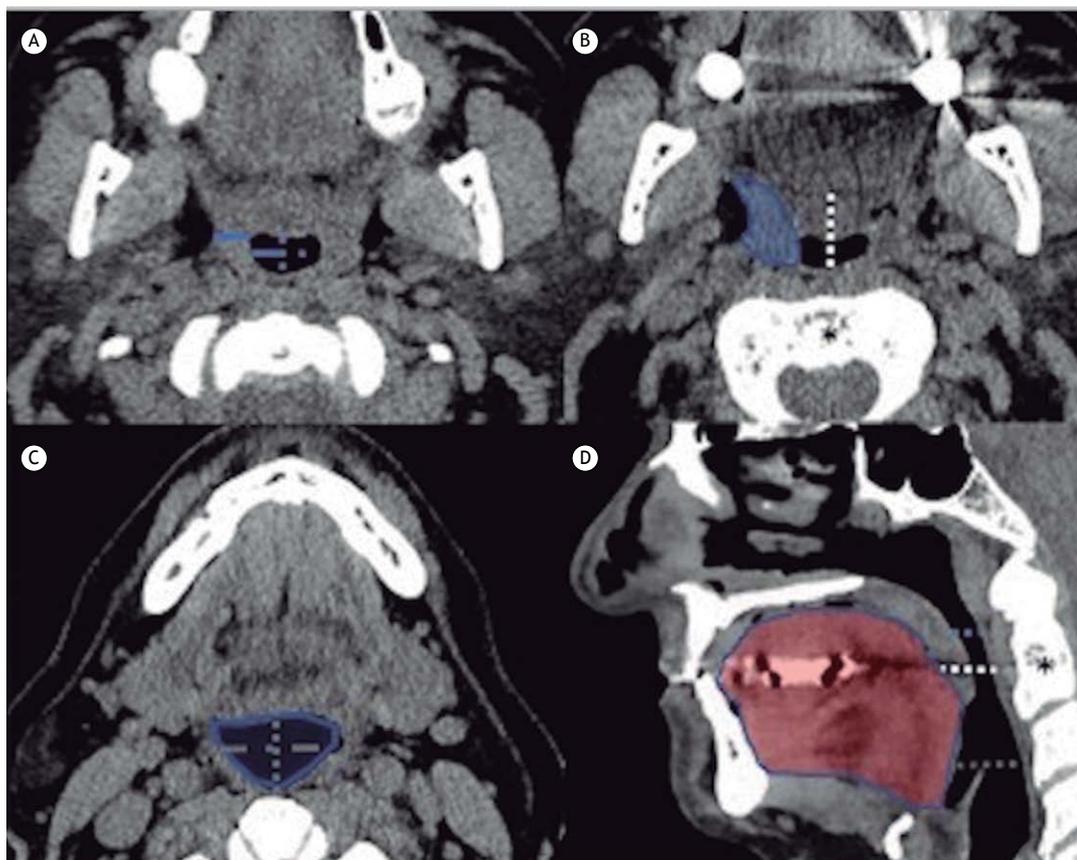


Figura 1. Reconstruções representativas de TC axial e sagital da faringe durante a vigília em um paciente com apneia obstructiva do sono. Região retropalatal (A), na altura da borda superior do corpo vertebral de C2 (* em B), e região retrolingual (C). Contorno da parede lateral (contorno azul em B) e espessura da parede lateral (linha contínua em A); diâmetro anteroposterior da faringe (linhas pontilhadas em A, C e D) e diâmetro lateral da faringe (linha tracejada em A e C); distância língua-faringe (linha pontilhada branca em D); área retrolingual (contorno sólido em C) e delimitação da língua (área vermelha em D).

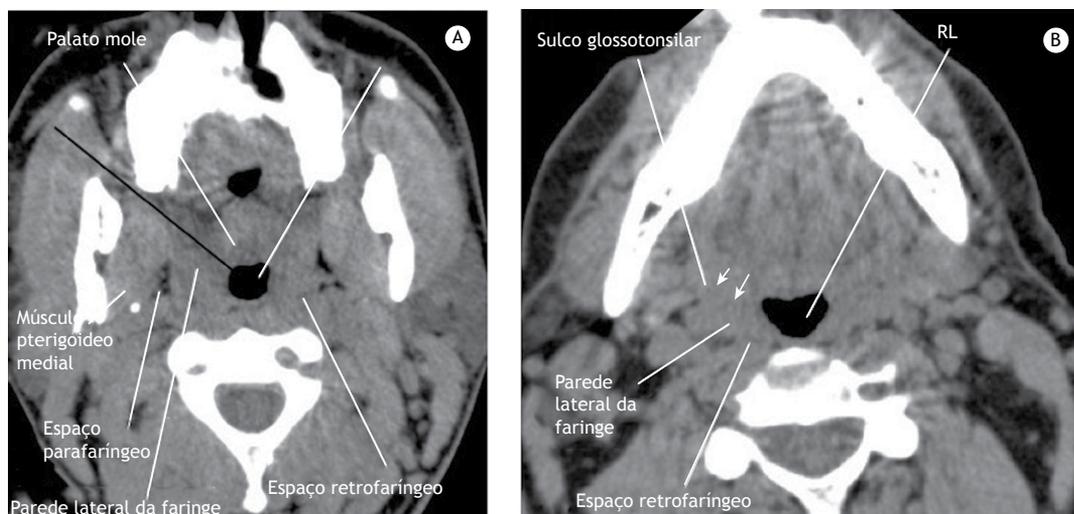


Figura 2. Imagens de TC axial das regiões retropalatal (RP, em A) e retrolingual (RL, em B). As paredes laterais da faringe são delimitadas medialmente pelo ar. A linha preta em A representa a face anterior da borda medial da parede lateral da faringe. O sulco glossotonsilar (setas) marca o limite anterior da parede lateral da faringe na região RL (B). A parede lateral da faringe é delimitada lateralmente pelo espaço parafaringeo e posteriormente pelo espaço retrofaringeo.

Análise estatística

Os dados foram analisados com o programa *Statistical Analysis System*, versão 9.2 (SAS Institute Inc., Cary, NC, EUA). As variáveis contínuas estão expressas em forma de média e desvio-padrão ou mediana e intervalo interquartil. Um modelo linear geral para medidas repetidas foi usado para comparar as medidas das vias aéreas superiores em pacientes com AOS e indivíduos saudáveis durante a vigília e o sono. O coeficiente de correlação de Pearson foi usado para determinar se as alterações na distância língua-faringe durante a vigília e o sono apresentavam relação com as dimensões da região retropalatal e da parede lateral da faringe. O teste t pareado foi usado para comparar os estados de vigília e sono quanto aos volumes das vias aéreas retropalatal e retrolingual. O teste t não pareado foi usado para comparar os pacientes incluídos no estudo com os excluídos do estudo. Por meio de um modelo de efeitos mistos com dois fatores, foram calculados os coeficientes de correlação intraclasse para determinar o grau de concordância intraobservador quanto às medidas do volume da parede lateral. Valores de $p \leq 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes.

RESULTADOS

Foram inicialmente incluídos no presente estudo 29 indivíduos do sexo masculino (11 indivíduos saudáveis e 18 pacientes com AOS). Ao todo, 11 indivíduos (4 indivíduos do grupo controle e 7 indivíduos do grupo AOS) não conseguiram adormecer durante a TC e foram excluídos. Portanto, a amostra final foi composta por 18 indivíduos (7 do grupo controle e 11 do grupo AOS). Durante a vigília, não foram observadas diferenças significativas entre os pacientes com AOS incluídos e os excluídos no tocante às variáveis tomográficas avaliadas. No entanto, houve diferenças entre os grupos controle e AOS quanto às médias de idade (58 ± 15

anos vs. 30 ± 4 anos), IMC (34 ± 6 kg/m² vs. 28 ± 3 kg/m²), IAH (2 ± 1 eventos/h vs. 57 ± 19 eventos/h) e menor saturação de oxigênio ($67 \pm 10\%$ vs. $89 \pm 2\%$), todas elas estatisticamente significantes ($p < 0,05$ para todas).

A duração de cada TC foi de 4-6 s. O tempo transcorrido desde a TC realizada durante a vigília até a TC realizada durante o sono foi de 5-90 min. Todas as imagens de TC adquiridas durante o sono foram adquiridas durante a respiração estável nos indivíduos do grupo controle e durante eventos respiratórios obstrutivos, caracterizados por episódios de hipopneia ($n = 4$) ou apneia ($n = 7$), nos indivíduos do grupo AOS.

A Figura 3 mostra exemplos representativos de reconstruções 3D das vias aéreas superiores e paredes laterais da faringe durante a vigília e o sono em um indivíduo do grupo controle e em um indivíduo do grupo AOS. A média do volume da língua durante a vigília foi significativamente maior no grupo AOS do que no grupo controle ($14,9 \pm 2,4$ cm³ vs. $11,4 \pm 1,1$ cm³; $p < 0,001$).

A Tabela 2 mostra as medidas lineares e volumétricas das vias aéreas superiores nos estados de vigília e sono nos grupos controle e AOS. Em ambos os grupos, o estreitamento das vias aéreas superiores da vigília ao sono foi maior na região retropalatal que na região retrolingual. Além disso, a média de alteração do volume das vias aéreas da vigília ao sono foi significativamente diferente entre as regiões retropalatal e retrolingual no grupo AOS ($-45,0 \pm 21,3\%$ vs. $16,9 \pm 38,5\%$; $p < 0,001$) e no grupo controle ($-10,8 \pm 17,1\%$ vs. $3,0 \pm 12,3\%$; $p = 0,016$). Como também mostra a Tabela 2, as médias das dimensões da região retropalatal no grupo controle tenderam a diminuir de acordo com o estado dos pacientes (isto é, da vigília ao sono): diâmetro anteroposterior ($p = 0,118$); diâmetro lateral ($p = 0,120$) e volume das vias aéreas ($p = 0,129$).

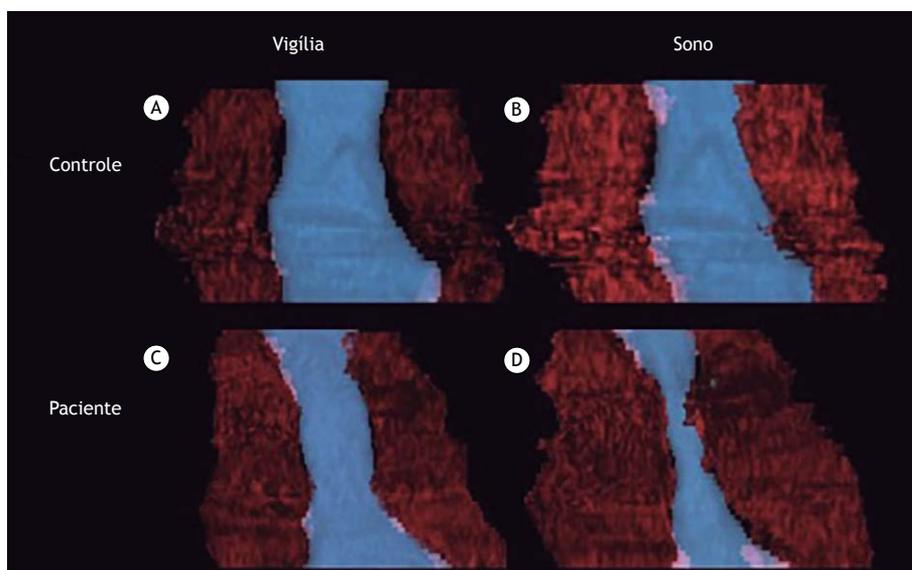


Figura 3. Reconstruções tridimensionais das vias aéreas superiores de um indivíduo representativo do grupo controle (A e B) e de um paciente com apneia obstructiva do sono (AOS; C e D). As paredes laterais da faringe (em vermelho) e o lúmen das vias aéreas (em azul) durante a vigília (A e C) e o sono (B e D). Da vigília ao sono, as paredes laterais e o lúmen das vias aéreas permaneceram inalterados no indivíduo do grupo controle, ao passo que no paciente com AOS houve alargamento das paredes laterais da faringe e estreitamento do lúmen das vias aéreas.

Tabela 2. Medidas lineares e volumétricas do tecido mole e espaços aéreos no estado de vigília e de sono.

Parâmetro	Grupo						p [†]
	Controle (n = 7)		p*	AOS (n = 11)		p*	
	Vigília	Sono		Vigília	Sono		
Espaço retropalatal							
Diâmetro anteroposterior, cm	0,76 ± 0,14	0,81 ± 0,20	0,118	0,71 ± 0,25	0,46 ± 0,28	0,001	0,001
Diâmetro lateral, cm	1,76 ± 0,30	1,31 ± 0,65	0,128	1,18 ± 0,49	0,74 ± 0,54	0,006	0,398
Área, cm ²	1,18 ± 0,25	1,08 ± 0,43	0,399	0,73 ± 0,40	0,19 ± 0,17	0,001	0,001
Espessura das paredes laterais, cm	1,24 ± 0,31	1,28 ± 0,26	0,534	1,53 ± 0,38	1,67 ± 0,41	0,193	0,890
Volume das paredes laterais, cm ³	11,5 ± 3,1	11,3 ± 3,2	0,878	15,8 ± 6,3	20,1 ± 8,9	0,001	0,010
Espessura do palato mole, cm	0,91 ± 0,20	0,91 ± 0,20	1	1,20 ± 0,25	1,10 ± 0,21	0,340	0,443
Comprimento do palato mole, cm	3,39 ± 0,27	3,36 ± 0,26	0,356	4,40 ± 0,69	4,50 ± 0,56	0,341	0,484
Distância LF, cm	1,58 ± 0,41	1,56 ± 0,47	0,898	1,89 ± 0,28	1,62 ± 0,32	0,001	0,035
Volume da gordura parafaríngea, cm ³	1,60 ± 0,87	1,65 ± 0,81	0,916	3,15 ± 2,30	2,08 ± 1,74	0,006	0,900
Volume das vias aéreas, cm ³	3,19 ± 0,97	2,82 ± 0,94	0,129	2,64 ± 1,00	1,39 ± 0,72	0,001	0,003
Volume da língua, cm ³	11,4 ± 1,10	----	----	14,9 ± 2,40	----	----	----
Espaço retrolingual							
Diâmetro anteroposterior, cm	1,36 ± 0,45	1,40 ± 0,45	0,761	1,63 ± 0,46	1,53 ± 0,70	0,284	0,186
Diâmetro lateral, cm	2,56 ± 0,32	2,53 ± 0,94	0,899	2,36 ± 0,58	2,15 ± 0,41	0,242	0,980
Área, cm ²	2,47 ± 0,97	2,57 ± 1,37	0,776	2,52 ± 0,91	1,80 ± 1,50	0,099	0,183
Volume das vias aéreas, cm ³	3,83 ± 1,78	3,89 ± 1,85	0,623	3,80 ± 1,78	4,64 ± 1,85	0,147	0,485

AOS: apneia obstructiva do sono; e LF: língua-faringe (distância entre a beirada do terço posterior da porção oral da língua e a parede posterior da faringe). *Estado de vigília vs. estado de sono. [†]Grupo controle vs. grupo AOS.

No grupo AOS, a área transversal da via aérea retropalatal diminuiu de $0,73 \pm 0,40 \text{ cm}^2$ no estado de vigília para $0,19 \pm 0,17 \text{ cm}^2$ no estado de sono ($p < 0,001$). Também na via aérea retropalatal (Tabela 2), os indivíduos do grupo AOS apresentaram reduções semelhantes da vigília ao sono nas médias do diâmetro anteroposterior (de $0,71 \pm 0,25 \text{ cm}$ para $0,46 \pm 0,28 \text{ cm}$; $p < 0,001$) e diâmetro lateral (de $1,18 \pm 0,49 \text{ cm}$ para $0,74 \pm 0,54 \text{ cm}$; $p = 0,006$). Como mostra

a Figura 4, houve também uma redução da média do volume da via aérea retropalatal no grupo AOS, no qual diminuiu de $2,64 \pm 1,00 \text{ cm}^3$ durante a vigília para $1,39 \pm 0,72 \text{ cm}^3$ durante o sono ($p < 0,001$), com consequente aumento da média do volume das paredes laterais da faringe (de $15,8 \pm 6,3 \text{ cm}^3$ para $20,1 \pm 8,9 \text{ cm}^3$; $p < 0,001$). Em ambos os grupos, houve uma correlação inversa entre o aumento do volume das paredes laterais da faringe e a redução

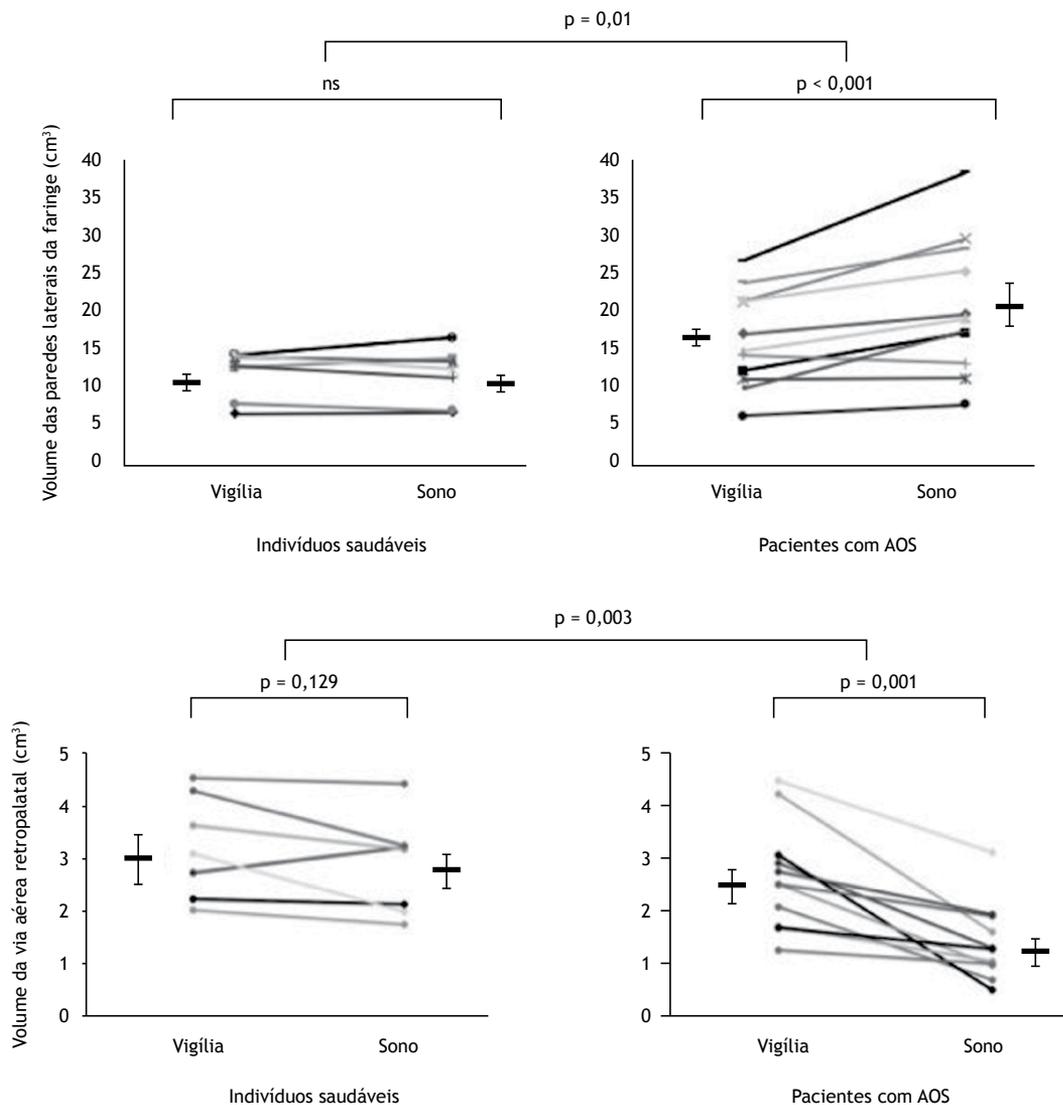


Figura 4. Alterações individuais no volume da via aérea superior retropalatal e das paredes laterais da faringe (A e B, respectivamente) do estado de vigília para o estado de sono em indivíduos dos grupos controle e apneia obstrutiva do sono (AOS). Linhas horizontais curtas e barras indicam médias e desvios-padrão, respectivamente. ns: não significante.

do diâmetro anteroposterior da via aérea retropalatal ($r = -0,54$; $p = 0,019$).

No grupo AOS, houve deslocamento posterior da língua, identificado pela redução da distância língua-faringe da vigília ao sono (de $1,89 \pm 0,28$ cm para $1,62 \pm 0,32$ cm; $p = 0,001$), como mostra a Tabela 2. Em ambos os grupos, houve uma correlação direta entre a alteração da distância língua-faringe da vigília ao sono e a alteração do diâmetro anteroposterior da via aérea retropalatal ($r = 0,77$; $p < 0,001$), o que sugere que o deslocamento posterior da língua durante o sono está relacionado com o estreitamento anteroposterior da via aérea retropalatal. A concordância intraobservador quanto ao volume das paredes laterais da faringe durante a vigília, determinado a partir de duas medições em 5 indivíduos do grupo AOS, foi alta (coeficiente de correlação intraclass = $0,997$; $p < 0,001$).

DISCUSSÃO

Demonstramos aqui que o estreitamento das vias aéreas superiores (do estado de vigília ao estado de sono) ocorre predominantemente na região retropalatal em pacientes com AOS e em indivíduos saudáveis. No grupo AOS, os achados mais importantes foram estreitamento das vias aéreas superiores na região retropalatal e estreitamento das vias aéreas superiores nas dimensões lateral e anteroposterior da via aérea retropalatal, em virtude do aumento do volume das paredes laterais da faringe e do deslocamento posterior da língua, respectivamente. Esses achados são consistentes com o conceito de que a faringe é um cilindro complexo e interdependente que pode se estreitar em virtude de alterações dinâmicas nas paredes laterais e na posição da língua da vigília ao sono.

Estudos do sono com DISE mostraram que o colapso das vias aéreas superiores ocorre tipicamente na região retropalatal.⁽²⁸⁻³¹⁾ Embora propicie visualização direta da luz faríngea, a endoscopia não fornece nenhuma informação sobre o comportamento das estruturas circunvizinhas. No entanto, a DISE também já mostrou obstrução retrolingual em alguns pacientes. Um estudo demonstrou baixa concordância entre a endoscopia e a TC.⁽³²⁾ Possíveis explicações seriam o uso de sedação na endoscopia (DISE) e a incapacidade de avaliar as vias aéreas retropalatal e retrolingual simultaneamente. O colapso retrolingual pode ocorrer após o colapso retropalatal, em virtude da pressão negativa na faringe. Outro estudo mostrou que a complacência é menor na região retrolingual do que na região retropalatal.⁽³³⁾ Nesse contexto, exames de imagem das vias aéreas superiores não têm sido amplamente usados, não obstante sua superioridade demonstrável, por causa de grandes limitações técnicas. Fomos bem-sucedidos por diversos motivos. Em primeiro lugar, usamos TC multidetectores com reconstruções 3D. Essa técnica permitiu aquisição rápida (≤ 6 s) com alta resolução, o que minimizou os artefatos. Em segundo lugar, ao contrário da RM,⁽¹⁸⁻²¹⁾ a TC permitiu o monitoramento do sono por meio de polissonografia completa convencional. Em um estudo do sono com TC e 4 participantes, Stein et al.⁽²²⁾ mostraram que o maior estreitamento das vias aéreas do estado de vigília para o de sono ocorreu na região retropalatal. Horner et al.⁽²⁴⁾ também usaram TC durante a vigília e o sono para avaliar 8 pacientes com AOS e demonstraram que a região retropalatal foi o principal local de colapso das vias aéreas.⁽¹⁹⁾ Em um estudo no qual foram comparadas a RM e a endoscopia da faringe com sedação em 24 pacientes com AOS e 9 pacientes com ronco sem relação com apneia do sono, Suto et al.⁽¹⁹⁾ observaram que ambos os métodos de imagem mostraram alterações principalmente na região retropalatal. Barrera et al.⁽²¹⁾ conseguiram obter imagens de RM em tempo real em pacientes com AOS e indivíduos do grupo controle. Embora os autores também tenham observado que a região retropalatal foi o local mais comum de obstrução, eles não avaliaram nem o padrão de colapso nem o comportamento do palato mole e das paredes laterais durante a obstrução das vias aéreas superiores. Trudo et al.⁽¹⁸⁾ descreveram minuciosamente as dimensões das vias aéreas superiores durante a vigília e o sono; embora tenham estudado apenas indivíduos sem AOS, os autores observaram reduções concomitantes nas dimensões anteroposterior e lateral da via aérea retropalatal, o que está de acordo com nossas observações. Por outro lado, Horner et al.⁽²⁴⁾ mostraram que, dos 8 pacientes com AOS avaliados em seu estudo, 6 apresentaram estreitamento anteroposterior e apenas 2 apresentaram estreitamento lateral. No presente estudo, observamos que a região retropalatal foi o principal local de obstrução das vias aéreas superiores durante o sono em pacientes com AOS e que tal obstrução resultou do estreitamento anteroposterior e lateral concomitante.

No presente estudo, os exames de imagem foram realizados durante o sono natural e bem documentado e mostraram que a redução do volume das vias aéreas superiores ocorreu principalmente na região retropalatal tanto em pacientes com AOS como em indivíduos saudáveis. Por outro lado, a região retrolingual não mudou significativamente do estado de vigília para o de sono. Esses achados estão de acordo com os de um estudo anterior.⁽¹⁸⁾ Em nosso grupo de pacientes com AOS, o estreitamento anteroposterior da via aérea retropalatal relacionou-se com o deslocamento posterior da língua e um aumento do volume das paredes laterais da faringe. O terço posterior da porção oral da língua está em frente ao palato mole, ao passo que a base da língua está em contato direto com a luz faríngea. Em virtude da proximidade entre o palato mole e o terço posterior da porção oral da língua, este pode desempenhar um papel importante no estreitamento da via aérea retropalatal.⁽³¹⁾

Mostramos aqui que o volume das paredes laterais da faringe aumenta durante o sono em pacientes com AOS. Um estudo no qual foram avaliados apenas indivíduos sem AOS mostrou um aumento da espessura das paredes laterais da faringe da vigília para o sono.⁽¹⁸⁾ Estudos anteriores demonstraram que *continuous positive airway pressure* (CPAP, pressão positiva contínua nas vias aéreas),⁽³⁴⁾ aparelhos de avanço mandibular⁽³⁵⁾ e aparelhos estabilizadores da língua⁽¹⁴⁾ aumentam o diâmetro lateral da via aérea retropalatal. O uso de CPAP também diminui a espessura das paredes laterais da faringe.⁽³⁴⁾ Como a base da língua está conectada às paredes laterais do palato mole por meio do arco palatoglossa, a manutenção da patência das vias aéreas (com CPAP) e a protrusão da língua (com aparelhos de avanço mandibular ou aparelhos estabilizadores da língua) alongam essas conexões e, assim, aumentam as dimensões laterais da via aérea retropalatal.⁽³⁶⁾ Aventamos a hipótese de que o oposto ocorre durante o sono, quando o deslocamento posterior da língua relaxa suas conexões com as paredes laterais da região retropalatal, o que permite o dobramento das paredes laterais do palato mole e, conseqüentemente, um aumento do volume das paredes laterais da faringe. A posição e configuração da língua, palato mole e paredes laterais da faringe são interdependentes.

Nosso estudo tem várias limitações. Em primeiro lugar, estudamos apenas homens e, portanto, é preciso ter cautela ao extrapolar nossos resultados para mulheres. Em segundo lugar, empregamos TC, que expõe os indivíduos a radiação e não permite a aquisição contínua de imagens. Além disso, optamos por obter imagens das vias aéreas superiores durante eventos respiratórios obstrutivos em pacientes com AOS grave. Portanto, o padrão de obstrução das vias aéreas superiores pode ser diferente em pacientes com formas mais leves do transtorno. Além disso, as imagens em nosso estudo foram adquiridas sem *gating* respiratório e, portanto, podem ter sido afetadas pela variabilidade do ciclo respiratório. No

entanto, a variabilidade esperada em um único ciclo respiratório é pequena. Além disso, o número de indivíduos saudáveis (isto é, o grupo controle) foi pequeno, e os indivíduos dos grupos AOS e controle não foram emparelhados pela idade e IMC. Portanto, as diferenças entre os dois grupos podem ter sido influenciadas pelo IMC e pela idade. Embora o poder de detectar diferenças nas dimensões das vias aéreas tenha sido limitado, nossos achados em indivíduos normais durante o sono são semelhantes aos de um estudo anterior.⁽¹⁸⁾ Portanto, nosso grupo controle forneceu dados confirmatórios. Mais importante, nosso estudo foi projetado principalmente para descrever a dinâmica da obstrução das vias aéreas durante eventos respiratórios obstrutivos em pacientes com AOS.

Em suma, nossos achados mostram que o estreitamento das vias aéreas superiores ocorre predominantemente na região retropalatal em pacientes do sexo masculino com AOS grave e indivíduos saudáveis do sexo masculino. Pacientes com AOS apresentam

obstrução das vias aéreas superiores em virtude do estreitamento das dimensões lateral e anteroposterior da via aérea retropalatal durante o sono. Tal obstrução ocorre em virtude de um aumento do volume das paredes laterais da faringe e do deslocamento posterior da língua. Esses achados ressaltam as complexas interações dinâmicas que ocorrem entre as estruturas de tecido mole da faringe durante a obstrução das vias aéreas.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

Passos UL: concepção do estudo, coleta de dados, redação do artigo; Genta PR: análise e interpretação dos dados, revisão crítica do artigo; Marcondes BF: coleta de dados, redação do artigo; Lorenzi-Filho G: revisão crítica do artigo, aprovação da versão final para publicação; Gebrim EMMS: concepção do estudo, revisão crítica do artigo, aprovação da versão final para publicação.

REFERÊNCIAS

- Jordan AS, McSharry DG, Malhotra A. Adult obstructive sleep apnoea. *Lancet*. 2014;383(9918):736-47. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60734-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60734-5)
- 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>
- Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agustí AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet*. 2005;365(9464):1046-53. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)11141-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)11141-7)
- Mezzanotte WS, Tangel DJ, White DP. Influence of sleep onset on upper-airway muscle activity in apnea patients versus normal controls. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;153(6 Pt 1):1880-7. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.153.6.8665050>
- Nelson S, Hans M. Contribution of craniofacial risk factors in increasing apneic activity among obese and nonobese habitual snorers. *Chest*. 1997;111(1):154-62. <https://doi.org/10.1378/chest.111.1.154>
- Yu X, Fujimoto K, Urushibata K, Matsuzawa Y, Kubo K. Cephalometric analysis in obese and nonobese patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Chest*. 2003;124(1):212-8. <https://doi.org/10.1378/chest.124.1.212>
- Davidson TM, Sedgh J, Tran D, Stepnowsky CJ. The anatomic basis for the acquisition of speech and obstructive sleep apnea: evidence from cephalometric analysis supports The Great Leap Forward hypothesis. *Sleep Med*. 2005;6(6):497-505. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2005.03.007>
- Schorr F, Kayamori F, Hirata RP, Danzi-Soares NJ, Gebrim EM, Moriya HT, et al. Different Craniofacial Characteristics Predict Upper Airway Collapsibility in Japanese-Brazilian and White Men. *Chest*. 2016;149(3):737-46. <https://doi.org/10.1378/chest.15-0638>
- Yucel A, Unlu M, Haktanir A, Acar M, Fidan F. Evaluation of the upper airway cross-sectional area changes in different degrees of severity of obstructive sleep apnea syndrome: cephalometric and dynamic CT study. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2005;26(10):2624-9.
- Sutherland K, Lee RW, Phillips CL, Dungan G, Yee BJ, Magnusson JS, et al. Effect of weight loss on upper airway size and facial fat in men with obstructive sleep apnoea. *Thorax*. 2011;66(9):797-803. <https://doi.org/10.1136/thx.2010.151613>
- Genta PR, Schorr F, Eckert DJ, Gebrim E, Kayamori F, Moriya HT, et al. Upper airway collapsibility is associated with obesity and hyoid position. *Sleep*. 2014;37(10):1673-8. <https://doi.org/10.5665/sleep.4078>
- Jäger L, Günther E, Gauger J, Reiser M. Fluoroscopic MR of the pharynx in patients with obstructive sleep apnea. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1998;19(7):1205-14.
- Chi L, Comyn FL, Mitra N, Reilly MP, Wan F, Maislin G, et al. Identification of craniofacial risk factors for obstructive sleep apnoea using three-dimensional MRI. *Eur Respir J*. 2011;38(2):348-58. <https://doi.org/10.1183/09031936.00119210>
- Sutherland K, Deane SA, Chan AS, Schwab RJ, Ng AT, Darendeliler MA, et al. Comparative effects of two oral appliances on upper airway structure in obstructive sleep apnea. *Sleep*. 2011;34(4):469-77. <https://doi.org/10.1093/sleep/34.4.469>
- Schwab R, Pasirstein M, Pierson R, Mackley A, Hachadoorian R, Arens R, et al. Identification of upper airway anatomic risk factors for obstructive sleep apnea with volumetric magnetic resonance imaging. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168(5):522-30. <https://doi.org/10.1164/rccm.200208-866OC>
- Schwab RJ, Gupta KB, Geffter WB, Metzger LJ, Hoffman EA, Pack AI. Upper airway and soft tissue anatomy in normal subjects and patients with sleep-disordered breathing. Significance of the lateral pharyngeal walls. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152(5 Pt 1):1673-89. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.152.5.7582313>
- De Vito A, Carrasco Llatas M, Vanni A, Bosi M, Braghieri A, Campanini A, et al. European position paper on drug-induced sedation endoscopy (DISE). *Sleep Breath*. 2014;18(3):453-65. <https://doi.org/10.1007/s11325-014-0989-6>
- Trudo FJ, Geffter WB, Welch KC, Gupta KB, Maislin G, Schwab RJ. State-related changes in upper airway caliber and surrounding soft-tissue structures in normal subjects. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158(4):1259-70. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.158.4.9712063>
- Suto Y, Matsuda E, Inoue Y, Suzuki T, Ohta Y. Sleep apnea syndrome: comparison of MR imaging of the oropharynx with physiologic indexes. *Radiology*. 1996;201(2):393-8. <https://doi.org/10.1148/radiology.201.2.8888230>
- Kavcic P, Koren A, Koritnik B, Fajdiga I, Groselj LD. Sleep magnetic resonance imaging with electroencephalogram in obstructive sleep apnea syndrome. *Laryngoscope*. 2015;125(6):1485-90. <https://doi.org/10.1002/lary.25085>
- Barrera JE. Sleep magnetic resonance imaging: dynamic characteristics of the airway during sleep in obstructive sleep apnea syndrome. *Laryngoscope*. 2011;121(6):1327-35. <https://doi.org/10.1002/lary.21810>
- Stein MG, Gamsu G, de Geer G, Golden JA, Crumley RL, Webb WR. Cine CT in obstructive sleep apnea. *AJR Am J Roentgenol*. 1987;148(6):1069-74. <https://doi.org/10.2214/ajr.148.6.1069>
- Choi JK, Kee WC, Lee JM, Ye MK. Variable site of oropharyngeal narrowing and regional variations of oropharyngeal collapsibility among snoring patients during wakefulness and sleep. *Cranio*. 2001;19(4):252-9. <https://doi.org/10.1080/08869634.2001.11746176>
- Horner RL, Shea SA, McIvor J, Guz A. Pharyngeal size and shape during wakefulness and sleep in patients with obstructive sleep

- apnoea. *Q J Med.* 1989;72(268):719-35.
25. Drager LF, Bortolotto LA, Lorenzi MC, Figueiredo AC, Krieger EM, Lorenzi-Filho G. Early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172(5):613-8. <https://doi.org/10.1164/rccm.200503-340OC>
 26. Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson A, Quan SF. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events, rules. Terminology and technical specifications. 1st ed. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2007.
 27. Cahali MB, Formigoni GG, Gebrim EM, Mizziara ID. Lateral pharyngoplasty versus uvulopalatopharyngoplasty: a clinical, polysomnographic and computed tomography measurement comparison. *Sleep.* 2004;27(5):942-50. <https://doi.org/10.1093/sleep/27.5.942>
 28. Vroegop AV, Vanderveken OM, Dieltjens M, Wouters K, Saldien V, Braem MJ, et al. Sleep endoscopy with simulation bite for prediction of oral appliance treatment outcome. *J Sleep Res.* 2013;22(3):348-55. <https://doi.org/10.1111/jsr.12008>
 29. Ravesloot MJ, de Vries N. One hundred consecutive patients undergoing drug-induced sleep endoscopy: results and evaluation. *Laryngoscope.* 2011;121(12):2710-6. <https://doi.org/10.1002/lary.22369>
 30. Kezirian EJ, Hohenhorst W, de Vries N. Drug-induced sleep endoscopy: the VOTE classification. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2011;268(8):1233-1236. <https://doi.org/10.1007/s00405-011-1633-8>
 31. Isono S, Tanaka A, Nishino T. Dynamic interaction between the tongue and soft palate during obstructive apnea in anesthetized patients with sleep-disordered breathing. *J Appl Physiol* (1985). 2003;95(6):2257-64. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00402.2003>
 32. Yan ZQ, Sun JJ, Chen X, Yuan W, Lin YS, Sun YM, et al. Comparative study of determining the sites of airway obstruction in obstructive sleep apnea hypopnea syndrome between real-time CT scans and laryngofiberscope technology [Article in Chinese]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2012;92(48):3389-92.
 33. Marques M, Genta PR, Azarbarzin A, Sands SA, Taranto-Montemurro L, Messineo L, et al. Retropalatal and retroglossal airway compliance in patients with obstructive sleep apnea. *Respir Physiol Neurobiol.* 2018;258:98-103. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2018.06.008>
 34. Schwab RJ, Pack AI, Gupta KB, Metzger LJ, Oh E, Getsy JE, et al. Upper airway and soft tissue structural changes induced by CPAP in normal subjects. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;154(4 Pt 1):1106-16. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.154.4.8887615>
 35. Chan AS, Sutherland K, Schwab RJ, Zeng B, Petocz P, Lee RW, et al. The effect of mandibular advancement on upper airway structure in obstructive sleep apnoea. *Thorax.* 2010;65(8):726-32. <https://doi.org/10.1136/thx.2009.131094>
 36. Isono S, Tanaka A, Sho Y, Konno A, Nishino T. Advancement of the mandible improves velopharyngeal airway patency. *J Appl Physiol* (1985). 1995;79(6):2132-8. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.1995.79.6.2132>



Prevalência de tabagismo e motivos para continuar a fumar: estudo de base populacional

Simone Aparecida Vieira Rocha^{1,a}, Andréa Thives de Carvalho Hoepers^{1,b}, Tânia Sílvia Fröde^{2,c}, Leila John Marques Steidle^{3,d}, Emilio Pizzichini^{3,e}, Márcia Margaret Menezes Pizzichini^{3,f}

1. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis (SC) Brasil.
 2. Departamento de Análises Clínicas, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis (SC) Brasil.
 3. Departamento de Clínica Médica, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis (SC) Brasil.
- a. <http://orcid.org/0000-0003-1919-4274>
b. <http://orcid.org/0000-0002-1615-486X>
c. <http://orcid.org/0000-0002-3502-9538>
d. <http://orcid.org/0000-0002-5435-8193>
e. <http://orcid.org/0000-0001-7046-9996>
f. <http://orcid.org/0000-0001-7409-7536>

Recebido: 5 maio 2017.

Aprovado: 8 junho 2018.

Trabalho realizado no Departamento de Clínica Médica, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis (SC) Brasil.

RESUMO

Objetivo: Investigar a prevalência de tabagismo e as razões para continuar a fumar em adultos no Brasil. **Métodos:** Estudo transversal de base populacional com 1.054 indivíduos com idade ≥ 40 anos residentes em Florianópolis (SC), dos quais 183 eram tabagistas. Todos os fumantes preencheram a Escala Razões para Fumar da Universidade de São Paulo (ERF-USP). Os sintomas de depressão foram avaliados por meio da *Hospital Anxiety and Depression Scale*, e a presença ou ausência de DPOC foi determinada por meio de espirometria. **Resultados:** Dos 183 fumantes, 105 (57,4%) eram do sexo feminino, 138 (75,4%) eram brancos e 125 (63,8%) pertenciam a uma classe econômica baixa. A média de escolaridade entre os fumantes foi de $9,6 \pm 6,1$ anos. A média de carga tabágica foi de 29 ± 15 anos-maço, e 59% dos homens apresentavam carga tabágica ≥ 30 anos-maço. Aproximadamente 20% dos fumantes apresentavam DPOC, e 29% apresentavam sintomas de depressão, mais comuns entre as mulheres. A pontuação obtida na ERF-USP foi maior nos domínios prazer de fumar (PF), redução da tensão (RT) e dependência física (DF): $3,9 \pm 1,1$; $3,6 \pm 1,2$ e $3,5 \pm 1,3$, respectivamente. A pontuação obtida nos domínios PF, RT e controle de peso (CP) foi significativamente maior entre as mulheres. Fumantes com carga tabágica > 20 anos-maço obtiveram pontuação significativamente maior nos domínios DF, PF, automatismo e associação estreita (AE). A carga tabágica relacionou-se com os domínios DF, PF, RT e AE. Sintomas de depressão relacionaram-se com os domínios DF, tabagismo social e AE ($p = 0,001$; $p = 0,01$; $p = 0,09$, respectivamente). Sexo feminino e baixa escolaridade relacionaram-se com os domínios PF ($p = 0,04$) e RT ($p < 0,001$). **Conclusões:** A prevalência de tabagismo em nossa amostra foi relativamente alta (17,4%). Os domínios PF, RT e CP da ERF-USP, bem como os sintomas de depressão, explicam por que os indivíduos continuam a fumar.

Descritores: Fumar/epidemiologia; Tabagismo/psicologia; Abandono do hábito de fumar/métodos; Prevalência.

INTRODUÇÃO

Segundo a Organização Mundial da Saúde, o tabagismo está relacionado com transtornos mentais e distúrbios comportamentais em virtude da dependência de nicotina, que é a principal substância psicoativa presente no tabaco. A dependência de nicotina é o principal motivo pelo qual fumantes adultos continuam fumando.⁽¹⁾ Está bem documentado que diferenças raciais e étnicas podem influenciar significativamente a prevalência do tabagismo, seus padrões, suas implicações para a saúde e suas consequências, bem como a eficácia das intervenções destinadas à sua cessação.⁽²⁾

Estima-se que aproximadamente um bilhão de fumantes consuma seis trilhões de cigarros anualmente em todo o mundo e que 10 milhões de pessoas morrerão de doenças decorrentes do tabagismo até 2030.⁽¹⁾ Os países diferem quanto à prevalência do tabagismo; China, Índia, Indonésia, Rússia, Estados Unidos, Japão, Bangladesh, Alemanha, Turquia e Brasil são coletivamente

responsáveis por mais de 16% de todos os fumantes em todo o mundo.⁽³⁾

A prevalência do tabagismo no Brasil varia conforme a região — de 5,1% em Salvador (BA), na região Nordeste, a 14,0% em Curitiba (PR), na região Sul — e a faixa etária, sendo maior em adultos na faixa etária de 45 a 64 anos.⁽⁴⁾ Em Fortaleza (CE), na região Nordeste, a prevalência do tabagismo é de 7,3%. Em Macapá (AP), na região Norte, a prevalência do tabagismo é de 8,8%. Na cidade de São Paulo (SP), na região Sudeste, a prevalência do tabagismo é de 13,2%. Em Porto Alegre (RS) e Florianópolis (SC), na região Sul, a prevalência do tabagismo é de 13,6% e 10,1%, respectivamente.⁽⁴⁾ É interessante notar que, independentemente da região, a prevalência do tabagismo no Brasil é maior em homens que em mulheres (12,7% vs. 8,0%).⁽⁴⁾

Compreender por que determinado indivíduo fuma é relevante porque pode ajudar a prevenir a dependência e incentivar a cessação do tabagismo. A maioria dos

Endereço para correspondência:

Marcia M M Pizzichini. Departamento de Clínica Médica, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Catarina, Trindade, CEP 88040-970, Florianópolis, SC, Brasil.

Tel.: 55 48 3234-7711. E-mail: marcia.pizzichini@gmail.com

Apoio financeiro: Nenhum.

estudos anteriores concentrou-se nas motivações para deixar de fumar; pouco se sabe sobre as motivações para continuar a fumar. Portanto, o objetivo deste estudo de base populacional foi identificar, por meio de uma metodologia padronizada e de uma escala validada, os motivos pelos quais fumantes na região Sul do Brasil continuam a fumar.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo transversal, de base populacional, no qual foram realizadas entrevistas domiciliares em Florianópolis com fumantes adultos de 40 anos ou mais. Para colher informações sobre suas motivações para fumar, empregamos questionários anteriormente validados para uso no Brasil.⁽⁵⁻⁸⁾ As entrevistas foram realizadas entre abril de 2012 e fevereiro de 2013. Cada entrevista durou, em média, 90 min. Este estudo foi realizado em conformidade com a metodologia empregada no Projeto Latino-Americano de Investigação de Doenças Pulmonares Obstrutivas⁽⁶⁾ e no estudo Respira Floripa.⁽⁹⁾

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Santa Catarina (n. de Referência: 1.136). Todos os participantes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido. O estudo também foi conduzido em conformidade com os princípios da Declaração de Helsinque.⁽¹⁰⁾

Os participantes foram convidados a preencher o questionário do Projeto Latino-Americano de Investigação de Doenças Pulmonares Obstrutivas/ Respira Floripa⁽⁶⁾; a *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS, Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão)^(7,8) e a Escala Razões para Fumar da Universidade de São Paulo (ERF-USP).⁽⁵⁾

A ERF-USP é um questionário autoaplicável que avalia as motivações para fumar. A ERF-USP já foi traduzida para o português e adaptada e validada para uso no Brasil.⁽⁵⁾ Os participantes preencheram a ERF-USP individualmente. As 21 questões estão divididas em nove subescalas: dependência (itens 5-19); prazer de fumar (itens 3-11); redução da tensão (itens 4, 12 e 18); estimulação (itens 1, 9 e 16); automatismo (itens 7, 14 e 20); manuseio (itens 2-10); tabagismo social (itens 8-15); controle de peso (itens 13-21) e associação estreita (itens 6-17). À cada resposta foram atribuídos de 1 a 5 pontos na escala de Likert, na qual "nunca" corresponde a 1 ponto e "sempre" corresponde a 5. Quanto maior a pontuação, maior a motivação. A pontuação total quantifica a motivação global, e a pontuação obtida em cada subescala a qualifica. No presente estudo, foram levados em conta os seguintes fatores, doravante denominados domínios, referentes à motivação para continuar fumando: dependência física (dependência de nicotina); prazer de fumar (busca de prazer); redução da tensão (uso de cigarros para relaxar); estímulo (necessidade de concentração crescente); automatismo (fumar sem pensar); manuseio (prazer de manipular e acender

um cigarro); tabagismo social (como facilitador da interação social); controle de peso (fumar para perder peso ou mantê-lo) e associação estreita (ou apego, isto é, uma forte conexão emocional com as situações vividas),⁽⁵⁾ com a transformação do objeto (o cigarro, por exemplo) em um amigo.

Foram avaliadas as seguintes variáveis: pontuação obtida na ERF-USP, sexo, raça, classe econômica, escolaridade, carga tabágica, diagnóstico de DPOC (sim ou não) e sintomas de depressão (sim ou não). Foram excluídos os fumantes que preencheram qualquer um dos seguintes critérios: diagnóstico de qualquer transtorno psiquiátrico que pudesse restringir a capacidade de compreender e preencher o questionário; histórico de institucionalização prolongada; cirurgia recente; gravidez; angina ou infarto agudo do miocárdio nos últimos três meses; tuberculose ativa e hipertensão arterial.

Tamanho da amostra

O cálculo do tamanho da amostra baseou-se na prevalência de DPOC em São Paulo (SP), que, de acordo com dados provenientes do estudo de Menezes et al., varia de 7,8% a 19,7%.⁽⁶⁾ O cálculo também levou em conta uma margem de erro de quatro pontos percentuais e uma margem de segurança de 20% para respostas faltantes e perdas. Assim, calculamos que seria necessária uma amostra composta por aproximadamente 1.000 indivíduos. Para obter uma amostra representativa que permitisse uma análise mais profunda dos grupos, selecionamos 846 residências, nas quais viviam 1.192 indivíduos no total. Pedimos a todos os participantes que se declararam fumantes que preenchessem a ERF-USP.⁽⁵⁾

Amostragem

Em virtude da estimativa de 1,4 indivíduos com idade ≥ 40 anos por domicílio, selecionamos aleatoriamente 68 dos 419 setores censitários de Florianópolis (846 residências no total). Para obter uma amostra representativa de adultos residentes em Florianópolis, empregamos a amostragem por conglomerados, com a seguinte especificação da condição econômica (poder de compra, classificado em conformidade com as determinações da Associação Brasileira de Pesquisadores de Mercado, Opinião e Mídia e baseado no salário mínimo nacional)⁽¹¹⁾: classe A: chefes de família cuja renda mensal total é de mais de 20 salários mínimos; classe B: chefes de família cuja renda mensal total é de 10 a 20 salários mínimos; classe C: chefes de família cuja renda mensal total é de 3 a 10 salários mínimos; classe D: chefes de família cuja renda mensal total é de 1 a 3 salários mínimos; classe E: chefes de família cuja renda mensal total é igual ou inferior a um salário mínimo.

Definições empregadas no estudo

Foram considerados fumantes aqueles que haviam fumado pelo menos 100 cigarros ao longo de sua vida e que durante a entrevista disseram que eram

fumantes.⁽¹²⁾ O diagnóstico de DPOC baseou-se na presença de limitação do fluxo aéreo, caracterizada por $VEF_1/CVF < 0,70$ após a administração do broncodilatador.⁽¹³⁾

Como o desenho do estudo baseou-se principalmente na prevalência de DPOC, dados sobre sintomas de depressão foram incluídos apenas nos casos em que a pontuação obtida na HADS foi ≥ 8 .⁽¹⁴⁾ Os dados referentes à ansiedade obtidos por meio da HADS não foram considerados, pois a avaliação da ansiedade não era um dos objetivos do estudo.

Metodologia

Espirometria

A espirometria foi realizada antes e depois da administração de um broncodilatador (salbutamol 200 μ g), em conformidade com os critérios da *American Thoracic Society*.⁽¹⁵⁾ Foi usado um espirômetro portátil (EasyOne; ndd Medical Technologies, Zurique, Suíça), calibrado conforme as instruções do fabricante. Todas as provas espirométricas foram analisadas por dois pneumologistas especialistas em testes de função pulmonar, e os valores previstos foram calculados a partir das equações propostas na *National Health and Nutrition Examination Survey*.⁽¹⁶⁾

Análise estatística

Os questionários preenchidos foram codificados pelos entrevistadores e revisados pelos supervisores. Os dados foram selecionados e inseridos em duplicada em um banco de dados. Os resultados são apresentados em forma de média e desvio-padrão ou de frequência absoluta e relativa. As variáveis foram analisadas por meio de testes t de Student. Para comparar três ou mais grupos quanto às médias, foi usada a ANOVA. A regressão logística foi usada para analisar os dados descritivos ou para determinar se os diversos domínios ou fatores motivacionais do tabagismo (variável dependente) se correlacionavam com os descritores de interesse (variáveis independentes). As *odds ratios* (razões de chances) e seus intervalos de confiança de 95% foram calculados para cada variável independente. Em todas as análises, valores de $p < 0,05$ foram considerados significativos. Os dados foram analisados por meio do *Predictive Analytics Software*, versão 18.0 para Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA).

O presente estudo foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

RESULTADOS

Cinco dos 846 domicílios selecionados não foram visitados, porque não foi possível contatar os moradores. Havia 1.192 moradores aptos para participar do estudo. Destes, 110 não quiseram participar. Os demais ($n = 1.082$) completaram todas as etapas, o que correspondeu a uma taxa de resposta de 90,8%. Posteriormente, 23 entrevistas foram excluídas da

análise porque os participantes não conseguiram realizar as manobras necessárias para a obtenção de curvas de fluxo-volume reprodutíveis durante a espirometria. Portanto, foram avaliados 1.059 indivíduos (88,8% da população apta), dos quais 188 foram considerados fumantes. Finalmente, 5 fumantes foram excluídos porque não responderam a todas as perguntas da ERF-USP. Consequentemente, a amostra final foi composta por 1.054 indivíduos, e a prevalência de tabagismo na amostra foi de 17,4%.

As características sociodemográficas e clínicas dos 183 fumantes que preencheram a ERF-USP são apresentadas na Tabela 1. Houve um ligeiro predomínio, embora não significativo, de mulheres, que corresponderam a 57,4% dos fumantes, o que era esperado, pois há mais mulheres que homens em Florianópolis, como mostram os dados de 2010 do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística.⁽¹⁷⁾ Apesar do predomínio de fumantes do sexo feminino, o número de cigarros fumados por mulheres, expresso em anos-maço, foi significativamente menor do que o fumado por homens; observou-se carga tabágica maior que 30 anos-maço em 59% dos homens e em 39% das mulheres ($p = 0,01$). A maioria (75,4%) dos fumantes disse que era branca. No tocante à classe econômica, 63,8% dos fumantes pertenciam à classe C, 18,6% pertenciam à classe D ou E, 8,2% pertenciam à classe A e 4,9% pertenciam à classe B (Tabela 1). O diagnóstico funcional de DPOC foi feito em 19,7% dos fumantes avaliados. Sintomas de depressão, cuja presença foi investigada por meio da subescala de depressão da HADS, foram identificados em 29,5% dos fumantes, com predomínio significativo entre as mulheres ($p = 0,002$).

A Tabela 2 mostra a média da pontuação obtida nos domínios da ERF-USP. Os domínios cuja pontuação foi mais alta foram os seguintes: prazer de fumar (média: $3,9 \pm 1,1$); redução da tensão (média: $3,6 \pm 1,2$) e dependência física (média: $3,5 \pm 1,3$). Além disso, foram observadas diferenças significativas entre os homens e as mulheres quanto à média da pontuação obtida nos seguintes domínios: prazer de fumar ($3,7 \pm 1,3$ vs. $4,1 \pm 1,2$, $p = 0,01$); redução da tensão ($3,4 \pm 1,2$ vs. $4,0 \pm 1,2$, $p = 0,005$) e controle de peso ($1,7 \pm 1,2$ vs. $2,4 \pm 1,6$, $p = 0,002$).

Indivíduos com 0-4 anos de escolaridade obtiveram pontuação significativamente maior que os demais participantes nos seguintes domínios motivacionais: prazer de fumar ($p = 0,04$); redução da tensão ($p = 0,03$); estímulo ($p = 0,001$); manuseio ($p = 0,009$); tabagismo social ($p = 0,02$) e associação estreita ($p = 0,001$). Indivíduos que referiram carga tabágica > 21 anos-maço obtiveram pontuação significativamente maior nos domínios dependência física ($p < 0,001$), prazer de fumar ($p = 0,004$), automatismo ($p < 0,001$) e associação estreita ($p = 0,006$).

A pontuação na ERF-USP foi significativamente maior entre os indivíduos com sintomas ou diagnóstico funcional de DPOC do que entre aqueles sem DPOC, porém apenas nos domínios dependência física ($p = 0,03$) e associação estreita ($p = 0,03$). Os indivíduos

Tabela 1. Características sociodemográficas e clínicas dos fumantes avaliados.

Característica	(n = 183)
Idade, em anos, média ± dp	54,5 ± 9,2
Sexo, n (%)	
Feminino	105 (57,4)
Masculino	78 (42,6)
Cor da pele, segundo o próprio participante, n (%)	
Branca	138 (75,4)
Outra	45 (24,6)
Classe econômica, n (%)	
A	15 (8,2)
B	9 (4,9)
C	125 (63,8)
D/E	34 (18,6)
Escolaridade, em n. de anos, média ± dp	9,6 ± 6,1
Carga tabágica, em anos-maço, média ± dp	29 ± 15
DPOC, n (%)	36 (19,7)
Sintomas de depressão, n (%)	54 (29,5)

Tabela 2. Pontuação obtida na Escala Razões para Fumar da Universidade de São Paulo, na amostra total e por sexo.^a

Domínio da ERF-USP	Total (n = 183)	Sexo masculino (n = 78)	Sexo feminino (n = 105)	p*
Dependência física	3,5 ± 1,3	3,4 ± 1,3	3,5 ± 1,3	0,3
Prazer de fumar	3,9 ± 1,1	3,7 ± 1,3	4,1 ± 1,2	0,01
Redução da tensão	3,6 ± 1,2	3,4 ± 1,2	4,0 ± 1,2	0,005
Estímulo	2,5 ± 1,2	2,3 ± 1,2	2,6 ± 1,4	0,3
Automatismo	2,2 ± 1,2	2,1 ± 1,1	2,2 ± 1,1	0,9
Manuseio	2,8 ± 1,3	3,4 ± 1,3	3,5 ± 1,3	0,5
Tabagismo social	2,2 ± 1,3	2,1 ± 1,2	2,2 ± 1,4	0,5
Controle de peso	2,1 ± 1,5	1,7 ± 1,2	2,4 ± 1,6	0,002
Associação estreita	2,9 ± 1,4	2,9 ± 1,3	3,0 ± 1,4	0,7

ERF-USP: Escala Razões para Fumar da Universidade de São Paulo. ^aDados apresentados em forma de média ± dp. *Teste t não pareado.

com sintomas de depressão obtiveram pontuação significativamente maior do que aqueles sem sintomas de depressão nos seguintes domínios: dependência física ($p = 0,007$); redução da tensão ($p = 0,001$); estímulo ($p < 0,001$); tabagismo social ($p < 0,001$); controle de peso ($p = 0,01$) e associação estreita ($p < 0,001$).

A Tabela 3 mostra os resultados da análise de regressão logística, realizada para avaliar os efeitos do sexo, carga tabágica, escolaridade, sintomas de depressão e DPOC nos seguintes domínios: dependência física, prazer de fumar, redução da tensão, estímulo, automatismo, manuseio, tabagismo social, controle de peso e associação estreita. Os principais determinantes da pontuação obtida no domínio dependência física foram carga tabágica de 21-30 anos-maço (OR = 15,8; IC95%: 3,9-63,2; $p < 0,001$) e presença de sintomas de depressão (OR = 3,7; IC95%: 1,7-8,1; $p = 0,001$). Uma carga tabágica > 30 anos-maço também foi o principal determinante da pontuação nos seguintes domínios: prazer de fumar (OR = 5,7; IC95%: 2,2-52,7; $p > 0,001$); redução da tensão (OR = 4,6; IC95%: 1,7-7,4; $p = 0,006$) e associação estreita (OR = 3,5; IC95%: 1,1-11,2; $p = 0,02$). Houve

relação significativa entre sintomas de depressão e os domínios dependência física, tabagismo social e associação estreita ($p = 0,001$, $p = 0,01$ e $p = 0,009$, respectivamente). O sexo feminino e a escolaridade baixa foram os principais determinantes da pontuação obtida nos domínios prazer de fumar e redução da tensão ($p = 0,04$ e $p < 0,001$, respectivamente). Nenhuma das variáveis estudadas foi determinante da pontuação obtida nos domínios automatismo e manuseio ($p > 0,05$).

DISCUSSÃO

Neste estudo de base populacional, empregamos uma metodologia robusta para avaliar a prevalência e as características do tabagismo, além de aspectos relacionados com as motivações para continuar a fumar em indivíduos com idade ≥ 40 anos. Nossos achados mostram que a prevalência de tabagismo em nossa amostra foi relativamente alta (17,4%). Além disso, nossos dados sugerem que classe econômica baixa e escolaridade baixa são características típicas de fumantes. Embora o número de fumantes do sexo feminino em nossa amostra tenha sido maior que o

Tabela 3. Análise de regressão logística dos determinantes da pontuação obtida nos domínios da Escala Razões para Fumar da Universidade de São Paulo.

Domínio da ERF-USP Determinante	OR	IC95%	p*
Dependência física			
Carga tabágica			
< 10 anos-maço	-	-	-
11-20 anos-maço	6,2	(1,6-26,8)	0,009
21-30 anos-maço	15,8	(3,9-63,2)	< 0,001
> 30 anos-maço	15,1	(4,3-52,7)	< 0,001
Sintomas de depressão	3,7	(1,7-8,1)	0,001
Prazer de fumar			
Carga tabágica			
< 10 anos-maço	-	-	-
11-20 anos-maço	-	-	-
21-30 anos-maço	3,9	(1,3-12,0)	0,01
> 30 anos-maço	5,7	(2,2-52,7)	< 0,001
Sexo feminino	2,1	(1,0-4,3)	0,04
≤ 4 anos de escolaridade	2,7	(1,0-7,0)	0,04
Redução da tensão			
Carga tabágica			
< 10 anos-maço	-	-	-
11-20 anos-maço	4,3	(1,3-14,4)	0,01
21-30 anos-maço	-	-	-
> 30 anos-maço	4,6	(1,7-7,4)	0,006
Sexo feminino	3,5	(1,0-4,3)	< 0,001
Escolaridade			
≤ 4 anos de escolaridade	6,6	(2,3-18,8)	< 0,001
5-8 anos de escolaridade	4,9	(1,7-14,4)	0,004
9-12 anos de escolaridade	4,3	(1,5-12,0)	0,004
≥ 13 anos de escolaridade	-	-	-
Estímulo			
≤ 4 anos de escolaridade	5,9	(1,2-29,1)	0,03
Sintomas de depressão	3,6	(1,4-8,8)	0,006
Automatismo	-	-	-
Manuseio	-	-	-
Tabagismo social			
Sintomas de depressão	3,2	(1,3-7,7)	0,01
Controle de peso			
Sexo feminino	3,4	(1,3-9,1)	0,01
Associação estreita			
DPOC	3,2	(1,4-7,8)	0,007
Sintomas de depressão	2,7	(1,2-5,5)	0,009
Carga tabágica > 30 anos-maço	3,5	(1,1-11,2)	0,02

ERF-USP: Escala Razões para Fumar da Universidade de São Paulo.

de fumantes do sexo masculino, a carga tabágica foi maior entre os homens.

O principal achado do presente estudo foi que a pontuação obtida na ERF-USP foi maior nos domínios prazer de fumar, redução da tensão e dependência física, sendo que a pontuação obtida nos domínios prazer de fumar, redução da tensão e controle de peso foi significativamente maior entre as mulheres. Fumantes com carga tabágica maior que 20 anos-maço obtiveram pontuação significativamente maior nos domínios dependência física, prazer de fumar, automatismo e

associação estreita. Além disso, o sexo feminino e a escolaridade baixa foram determinantes fundamentais da pontuação obtida nos domínios prazer de fumar e redução da tensão. Para as mulheres, os domínios prazer de fumar, redução da tensão e controle de peso, bem como os sintomas de depressão, são aspectos essenciais a serem considerados no tratamento personalizado para a cessação do tabagismo. A relação observada entre maior carga tabágica e o perfil motivacional, incluindo os domínios prazer de fumar, redução da tensão e dependência física, poderia contribuir para

a elaboração de novas estratégias para a cessação do tabagismo.

Pelo que sabemos, este é o primeiro estudo de base populacional a investigar as razões para continuar fumando entre fumantes no Brasil. Optamos por aplicar a ERF-USP porque ela é o resultado de um trabalho cuidadoso. Como dissemos anteriormente, a ERF-USP foi traduzida para o português e adaptada e validada para uso no Brasil.⁽⁵⁾ No entanto, como se trata de uma escala bem elaborada e de fácil implantação na prática clínica, a ERF-USP pode ser usada em outros países.

Os domínios dependência física, estímulo, manuseio, tabagismo social e associação estreita são comuns a ambos os sexos. Isso pode ser atribuído à liberação de mediadores no sistema dopaminérgico de recompensa. Além disso, é possível que a dependência física de nicotina seja determinada por genes (como o *SLC6A3*, por exemplo) e pelo transporte de dopamina, que são regulados pelo sistema nervoso central. Os polimorfismos dos receptores dopaminérgicos D2 e D4 são mais comuns em fumantes que em não fumantes.^(18,19) Além disso, os fumantes apresentam déficit significativo de regulação da dopamina; portanto, são necessários estímulos externos, tais como a nicotina exógena, para a liberação de quantidades suficientes para produzir sensações prazerosas.^(18,19) Outros estudos também relataram uma correlação entre dependência de nicotina e continuação do tabagismo, enfatizando o fato de que a dependência de nicotina não é o único fator motivacional para o tabagismo e que são necessários estudos mais abrangentes para que se compreenda melhor a relação complexa entre tabagismo e fatores motivacionais.^(20,21)

Outros achados relevantes do presente estudo referem-se ao diagnóstico funcional de DPOC e à presença de sintomas de depressão. Embora os indivíduos avaliados estivessem cientes do fato de que a DPOC é uma doença grave que resulta em disfunção pulmonar significativa, 19,7% dos fumantes com DPOC ainda fumavam porque haviam estabelecido uma ligação emocional intensa (isto é, uma associação estreita) com o tabagismo. Além disso, há evidências

de que fumantes deprimidos são mais motivados a fumar, a fim de aliviar sentimentos negativos como ansiedade, raiva, medo, tristeza e vergonha.^(22,23) Nossa análise da pontuação obtida nos domínios da ERF-USP confirmou esses achados.

No presente estudo, sintomas de depressão, diagnóstico de DPOC e carga tabágica maior que 30 anos-maço correlacionaram-se com associação estreita com o tabagismo. No entanto, nossos achados devem ser interpretados com cautela, pois esses fatores são influenciados pelas relações estreitas entre depressão, DPOC e tabagismo. Uma possível explicação para esses achados é que as associações entre sintomas de depressão, DPOC e carga tabágica são apenas um reflexo da dependência física ou dos sintomas de depressão. No entanto, nossos achados são inconclusivos e exigem mais estudos.

Constatamos que o tabagismo social, também conhecido como tabagismo intermitente, relacionou-se predominantemente com sintomas de depressão. Embora esse achado possa ser atribuído à idade dos indivíduos que compuseram nossa amostra (≥ 40 anos), esses dados são importantes e não devem ser ignorados. Em um estudo recente, no qual se descreveu o perfil motivacional de adolescentes, a pontuação obtida no domínio tabagismo social também foi maior.⁽²⁴⁾

No presente estudo, empregamos um instrumento confiável e validado que fornece uma pontuação da intensidade motivacional do tabagismo em adultos. Em nossa amostra, composta por 183 fumantes com idade ≥ 40 anos, os principais motivos para continuar a fumar estiveram relacionados com os domínios prazer de fumar, redução da tensão e dependência física. Além disso, observamos algumas diferenças entre mulheres e homens no que tange aos determinantes da continuação do tabagismo. Os determinantes pertencentes aos domínios motivacionais prazer de fumar, redução da tensão e controle de peso foram mais comuns entre as mulheres. As razões individuais para continuar a fumar identificadas neste estudo podem contribuir para a elaboração de novas estratégias personalizadas para a cessação do tabagismo.

REFERÊNCIAS

- World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization [cited 2017 Nov 6]. WHO report on the global tobacco epidemic, 2011: warning about the dangers of tobacco. [Adobe Acrobat document, 164p.]. Available from: http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789240687813_eng.pdf
- National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (US) Office on Smoking and Health. The Health Consequences of Smoking—50 Years of Progress. A Report of the Surgeon General [monograph on the Internet]. Atlanta (GA): US Department of Health and Human Services; 2014 [cited 2017 Aug 15]. Available from: www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK179276/
- Aliança de Controle do Tabagismo (ACT) Promoção da Saúde. Dez anos de Convenção-Quadro. ACT: São Paulo; 2015 [cited 2017 Nov 6]. Available from: <http://www.actbr.org.br/comunicacao/boletim-act-nov2015bn1>
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância de Doenças e Agravos não Transmissíveis e Promoção de Saúde [homepage on the Internet]. Brasília: o Ministério [cited 2017 Nov 6]. Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico; 2017. [Adobe Acrobat document, 162p.]. Available from: http://portal.arquivos.saude.gov.br/images/pdf/2017/junho/07/vigitel_2016_jun17.pdf
- Souza ES, Crippa JA, Pasian SR, Martinez JA. University of São Paulo Reasons for Smoking Scale: a new tool for the evaluation of smoking motivation. *J Bras Pneumol.* 2010;36(6):768-78. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132010000600015>
- Menezes AM, Victora CG, Perez-Padilla R; PLATINO Team.. The Platino Project: methodology of a multicenter prevalence survey of chronic obstructive pulmonary disease in major Latin American cities. *BMC Med Res Methodol.* 2004;4:15. <https://doi.org/10.1186/1471-2288-4-15>
- World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA.* 2013;310(20):2191-4. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.281053>
- Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression

- scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983;67(6):361-70. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x>
9. Karloh M, Rocha SAV, Pizzichini MMM, Cavalli F, Matte DL, Pizzichini E; Respira Flórida Group. Is the COPD Assessment Test sensitive for differentiating COPD patients from active smokers and nonsmokers without lung function impairment? A population-based study. *J Bras Pneumol*. 2018;44(3):213-219. <https://doi.org/10.1590/S1806-3756201700000149>
 10. Botega NJ, Bio MR, Zomignani MA, Garcia C Jr, Pereira WA. Mood disorders among inpatients in ambulatory and validation of the anxiety and depression scale HAD [Article in Portuguese]. *Rev Saude Publica*; 1995;29(5):355-63.
 11. Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa-ABEP. [homepage on the Internet]. São Paulo: ABEP [cited 2018 Nov 1]. Critério de Classificação Econômica Brasil. Available from: <http://www.abep.org/criterio-brasil>
 12. Husten CG. How should we define light or intermittent smoking? Does it matter? *Nicotine Tob Res*. 2009;11(2):111-21. <https://doi.org/10.1093/ntr/ntp010>
 13. Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(4):347-65. <https://doi.org/10.1164/rccm.201204-0596PP>
 14. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardization of spirometry. *Eur Respir J*. 2005;26(2):319-38. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00034805>
 15. Bjelland I, Dahl AA, Haug TT, Neckelmann D. The validity of the Hospital Anxiety and Hospital Depression Scale. An updated literature review. *J Psychosom Res*. 2002;52(2):69-77. [https://doi.org/10.1016/S0022-3999\(01\)00296-3](https://doi.org/10.1016/S0022-3999(01)00296-3)
 16. Hankinson JL, Odencrantz JR, Fedan KB. Spirometric reference values from a sample of the general U.S. population. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159(1):179-87.
 17. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) [homepage on the Internet]. Rio de Janeiro: IBGE; [cited 2017 Feb 16]. Pesquisa Nacional de Saúde 2013-Percepção do estado de saúde, estilos de vida e doenças crônicas Brasil, Grandes Regiões e Unidades da Federação. Available from: <https://censo2010.ibge.gov.br/sinopse/webservice/>
 18. Lerman C, Shields PG, Wileyto EP, Audrain J, Hawk LH Jr, Pinto A, et al. Effects of dopamine transporter and receptor polymorphisms on smoking cessation in a bupropion clinical trial. *Health Psychol*. 2003;22(5):541-8. <https://doi.org/10.1037/0278-6133.22.5.541>
 19. McClernon FJ, Hutchison KE, Rose JE, Kozink RV. DRD4 VNTR polymorphism is associated with transient fMRI-BOLD responses to smoking cues. *Psychopharmacology (Berl)*. 2007;194(4):433-41. <https://doi.org/10.1007/s00213-007-0860-6>
 20. Boudrez H, De Bacquer D. A Dutch version of the modified reasons for smoking scale: factorial structure, reliability and validity. *J Eval Clin Pract*. 2012;18(4):799-806. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2753.2011.01676.x>
 21. Piper ME, McCarthy DE, Baker TB. Assessing tobacco dependence: a guide to measure evaluation and selection. *Nicotine Tob Res*. 2006;8(3):339-51. <https://doi.org/10.1080/14622200600672765>
 22. Covey LS, Glassman AH, Stetner F. Cigarette smoking and major depression. *J Addict Dis*. 1998;17(1):35-46. https://doi.org/10.1300/J069v17n01_04
 23. Niaura R, Britt DM, Shadel WG, Goldstein M, Abrams D, Brown R. Symptoms of depression and survival experience among three samples of smokers trying to quit. *Psychol Addict Behav*. 2001;15(1):13-7. <https://doi.org/10.1037/0893-164X.15.1.13>
 24. Bonilha AG, de Souza ES, Sicchieri MP, Achcar JA, Crippa JA, Baddini-Martinez J. A motivational profile for smoking among adolescents. *J Addict Med*. 2013;7(6):439-46. <https://doi.org/10.1097/01.ADM.0000434987.76599.c0>



Proteína 3 contendo um domínio NACHT, porção C-terminal rica em repetições de leucina e de domínio pirina e LL-37: valor prognóstico de novos biomarcadores em pneumonia adquirida na comunidade

Chuanan Zhu^{1,a}, Yingfan Zhou^{2,b}, Jiabin Zhu^{3,c}, Ye Liu^{1,d}, Mengyi Sun^{1,e}

1. Department of Clinical Laboratory, Jining No.1 People's Hospital, Jining, Shandong, China.
 2. Jining City Psychiatric Hospital, Jining, Shandong, China.
 3. Department of Neurology, West Hospital of Shandong Provincial Hospital, Jining, Shandong, China.
- a. <http://orcid.org/0000-0002-5941-2793>
b. <http://orcid.org/0000-0001-8933-2236>
c. <http://orcid.org/0000-0001-6003-7014>
d. <http://orcid.org/0000-0002-4955-9273>
e. <http://orcid.org/0000-0002-7709-299X>

Recebido: 10 janeiro 2019.
Aprovado: 18 março 2019.

Trabalho realizado no Department of Clinical Laboratory Shandong, Jining No.1 People's Hospital, Jining, Shandong, China.

RESUMO

Objetivo: Este estudo teve como objetivo determinar os níveis séricos de proteína 3 contendo um domínio NACHT, porção C-terminal rica em repetições de leucina e de domínio pirina (NLRP3) e catelicidina LL-37, bem como investigar sua importância prognóstica em pneumonia adquirida na comunidade (PAC). **Métodos:** Este estudo prospectivo incluiu 76 pacientes com PAC. Foram obtidos dados demográficos e características clínicas. Os níveis séricos de NLRP3 e LL-37 foram determinados por meio do teste ELISA. A correlação entre NLRP3 e LL-37 foi estimada por intermédio da análise de Spearman. A associação entre NLRP3 e LL-37 com 30 dias de taxa de sobrevida e de mortalidade foi avaliada pela curva de Kaplan-Meier e análise de regressão logística. **Resultados:** Os níveis séricos de NLRP3 estavam elevados, enquanto os níveis de LL-37 apresentaram redução significativa em pacientes com PAC grave. Observou-se correlação significativa entre os níveis séricos de NLRP3 e LL-37 em pacientes com PAC. Pacientes com níveis elevados de NLRP3 e níveis reduzidos de LL-37 exibiram maior taxa de sobrevida em 30 dias e de mortalidade quando comparados com aqueles com níveis inferiores de NLRP3 e LL-37. **Conclusões:** Pacientes com PAC grave tendem a apresentar níveis séricos elevados de NLRP3 e níveis reduzidos de LL-37, o que pode ser utilizado como um potencial biomarcador prognóstico.

Descritores: Pneumonia adquirida na comunidade; Prognóstico; Biomarcadores ; Estudo prospectivo.

INTRODUÇÃO

A pneumonia é reconhecida como um importante problema de saúde pública e uma das causas mais comuns de hospitalização e de morte ao redor do mundo, sendo classificada como pneumonia adquirida na comunidade (PAC) ou pneumonia adquirida em hospital, de acordo com o ambiente de infecção.^(1,2) Doenças pulmonares parenquimatosas que ocorrem fora de um ambiente hospitalar têm sido tradicionalmente categorizadas como PAC, apresentando significativa morbidade e mortalidade. A incidência de PAC varia de 0,33% a 4,6% ao ano na população idosa, dependendo das condições de comorbidade e gravidade da PAC.⁽³⁻⁵⁾ Avanços nos cuidados médicos têm permitido uma sobrevida aos pacientes com PAC grave, porém, para a maioria deles, as melhorias nos tratamentos são imperceptíveis.⁽⁶⁾ Portanto, a busca por melhores biomarcadores é um tópico importante.

Até o momento, vários biomarcadores séricos foram descobertos para prever a gravidade da doença e o prognóstico para pacientes com PAC. Por exemplo, Kolditz et al.⁽⁷⁾ realizaram um estudo prospectivo para demonstrar que o cortisol sérico prediz a mortalidade e a doença crítica em pacientes com PAC, independentemente

dos escores clínicos e dos biomarcadores inflamatórios. Angus et al.⁽⁸⁾ descobriram que os níveis do grupo de alta mobilidade sérica box 1 eram maiores em pacientes com PAC do que em controles saudáveis e estavam associados com a mortalidade. Além disso, Zhang et al.⁽⁹⁾ identificaram o peptídeo natriurético cerebral tipo N-terminal pro-B como um preditor efetivo dos eventos adversos cardíacos em pacientes com PAC, o que foi positivamente correlacionado com a gravidade da doença.

O peptídeo de defesa do hospedeiro LL-37, um fragmento do precursor hCAP18 da proteína catelicidina, foi previamente identificado como um potente regulador da resposta inflamatória.⁽¹⁰⁾ Além das propriedades anti-infecciosas, o LL-37 também regula a secreção e a liberação de várias citocinas inflamatórias pelas células imunes. Jiao et al.⁽¹¹⁾ mostraram que o LL-37 deteriorou a asma via ativação de eosinófilos interagindo com células brônquio-epiteliais. Ademais, LL-37 exibiu melhora da sobrevida de camundongos sépticos por meio da exibição de piroptose de macrófagos, produção de citocinas inflamatórias e crescimento bacteriano.⁽¹²⁾ No entanto, a expressão e a significância clínica do LL-37 na patogênese da PAC ainda não são claras.

Endereço para correspondência:

Mengyi Sun. Department of Clinical Laboratory, Jining No.1 People's Hospital, Jining, Shandong, 272000, China.
Tel.: +86 0537-6056666. E-mail: mengyisun@126.com
Apoio financeiro: Nenhum.

O NLRP3 tem um importante papel no processo inflamatório em várias doenças e diversos processos biológicos.⁽¹³⁾ Estudos mostram que o NLRP3 se eleva em razão de inflamação induzida por lesão e, então, é ativado, podendo promover pneumonia.⁽¹⁴⁾ No entanto, poucos estudos enfocam na significância clínica de NLRP3 sérico em pacientes com PAC. O presente estudo tem como objetivo investigar a expressão de LL-37 e NLRP3 em pacientes com PAC, buscando oferecer mais informações sobre essa doença e gerar novos alvos para o tratamento de PAC.

MÉTODOS

População do estudo

Este estudo prospectivo incluiu 76 pacientes com PAC e 50 controles saudáveis, entre janeiro de 2015 e dezembro de 2016, no Jining No.1 People's Hospital. A PAC foi diagnosticada com base em sintomas do trato respiratório inferior e confirmada com radiografia torácica em 24 horas a partir da internação. Os pacientes com pneumonia associada a cuidados de saúde e aqueles com doenças autoimunes foram excluídos. O índice de gravidade de pneumonia (PSI) foi utilizado para classificar os pacientes nas classes leve/moderada (PSI classe de risco I-III) ou grave (PSI classe de risco IV-V), conforme previamente descrito.⁽¹⁵⁾ Todos os protocolos experimentais foram aprovados pelo Comitê de Ética do Jining No.1 People's Hospital. E todos os participantes assinaram um termo de consentimento.

Coleta de dados

A avaliação de base incluiu idade, sexo, tratamento antimicrobiano antes do estudo, sintomas clínicos, dados laboratoriais, escore de PSI e mortalidade durante 30 dias de acompanhamento.

Teste de laboratório

As amostras de sangue foram coletadas dentro de 24 horas a partir da internação e armazenadas a -70°C . A contagem de glóbulos brancos (LEU) foi determinada pelo laboratório do hospital. O teste ELISA foi realizado com kits comerciais para quantificação da proteína C-reativa (CRP; Roche Diagnostics, Almere, The Netherlands), NLRP3 (Shanghai Sunred Biological Technology Co., Ltd., Shanghai, China) e LL-37 (Hycult Biotechnology, Uden, The Netherlands), de acordo com o protocolo do fabricante.

Análise estatística

Variáveis contínuas foram apresentadas como média \pm desvio-padrão, se normalmente distribuídas, ou como média, caso não normalmente distribuídas, e comparadas por meio do teste de Wilcoxon-Mann-Whitney, enquanto as comparações entre os grupos de variáveis categóricas foram realizadas usando o teste do qui quadrado. A análise de coeficiente de correlação de Spearman foi realizada para determinar a relação entre os níveis séricos de NLRP3 e LL-37. O método de Kaplan-Meier foi utilizado para estimar a análise

de sobrevida. A correlação entre CRP, NLRP3 e LL-37 sérico e mortalidade em 30 dias foi feita utilizando análise de regressão logística multivariada. Em todas as análises, o valor- $p < 0,05$ foi considerado significativo. As análises estatísticas foram realizadas com o SPSS, versão 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA).

RESULTADOS

Características dos pacientes

Foram incluídos no estudo 76 pacientes com PAC, cujos dados demográficos e características clínicas estão ilustrados na Tabela 1. Não houve diferença significativa entre os pacientes com PAC leve/moderada e grave com relação à idade, ao sexo, ao tratamento antimicrobiano antes do estudo e aos sintomas clínicos. Pacientes com PAC grave exibiram níveis séricos mais elevados de PCR, leucócitos e NLRP3, níveis reduzidos de LL-37 e maior taxa de PSI IV-V e de mortalidade durante os 30 dias de acompanhamento quando comparados com aqueles que apresentaram PAC leve/moderada ($p < 0,05$).

Análise de correlação dos níveis séricos de NLRP3 e LL-37

Foram comparados também os níveis séricos de NLRP3 e LL-37 entre pacientes com PAC e controles saudáveis. O teste ELISA indicou níveis séricos mais altos de NLRP3 e LL-37 em pacientes com PAC do que em controles saudáveis ($p < 0,05$) (Figura 1A). A análise de correlação de Spearman revelou uma correlação negativa entre os níveis séricos de NLRP3 e LL-37 ($p < 0,05$) (Figura 1B).

Relação entre NLRP3 e LL-37 e parâmetros clínicos

Para determinar a significância clínica de NLRP3 e LL-37, todos os pacientes foram classificados em grupos de NLRP3 e LL-37 alto/baixo, de acordo com valores médios ou medianos. Conforme a Tabela 2, os pacientes com níveis elevados de NLRP3 ou reduzidos de LL-37 apresentaram níveis mais altos de PCR, leucócitos e mortalidade durante os 30 dias de acompanhamento quando comparados com pacientes com níveis séricos mais baixos de NLRP3 e mais altos de LL-37 ($p < 0,05$). Além disso, observou-se um maior número de pacientes das classes I-III ($\text{PSI} \leq 90$ pontos) e IV-V ($\text{PSI} > 90$ pontos) entre os níveis elevados de NLRP3 e mais baixos de LL-37 quando comparados com pacientes com níveis mais baixos de NLRP3 ou mais elevados de LL-37 ($p < 0,05$).

Associação entre NLRP3 e LL-37 e taxa de sobrevida em 30 dias e de mortalidade

Avaliou-se também a relevância prognóstica de NLRP3 e LL-37 sérico em pacientes com PAC. As curvas de sobrevida Kaplan-Meier revelaram que pacientes com níveis mais altos de NLRP3 ou LL-37 apresentaram taxa de sobrevida menor do que aqueles com níveis mais baixos de NLRP3 ou LL-37 ($p < 0,05$) com base no teste de classificação de log (Figura 1C).

Tabela 1. Informações clínicas básicas de todos os pacientes.

Variáveis	PAC leve/moderada (n = 41)	PAC grave (n = 35)
Idade média, anos	59,3 ± 10,1	61,7 ± 12,6
Sexo, masculino: feminino	24: 17	20: 15
Antibióticos recebidos antes do tratamento, n (%)	21 (52,5)	16 (45,7)
Sintomas, n (%)		
Febre	19 (46,3)	18 (51,4)
Tosse	15 (36,6)	15 (42,8)
Escarro	13 (31,7)	12 (34,2)
Falta de ar	9 (21,9)	9 (25,7)
Dor no peito	6 (14,6)	7 (20,0)
Laboratório		
PCR, mg/L	63 (25-180)	130,5 (81-235)*
Leucograma, 10 ⁹ /mL	9,3 (7,1-14,4)	13,1 (10,2-17,5)*
NLRP3, ng/mL	31 (20-45)	49 (38-60)*
LL-37, ng/mL	132 (87-195)	86 (39-124)*
PSI, n (%)		
I-III	41 (100)	0 (0)
IV-V	0 (0)	35 (100)*
Mortalidade durante 30 dias de acompanhamento, n (%)	7 (17,0)	12 (34,2)*

* $p < 0,05$.

Tabela 2. Resultados clínicos em pacientes com PAC com alto/baixo nível sérico de LL-37 ou NLRP3.

Variáveis	Baixo LL-37 (n = 39)	Alto LL-37 (n = 37)	Baixo NLRP3 (n = 38)	Alto NLRP3 (n = 38)
Idade média, anos	59,6 ± 10,5	61,5 ± 11,8	60,3 ± 11,2	61,1 ± 12,3
Sexo, masculino: feminino	23: 16	21: 16	23: 15	21: 17
Antibióticos recebidos antes do tratamento, n (%)	19 (48,7)	18 (48,6)	18 (47,4)	19 (50,0)
Sintomas, n (%)				
Febre	20 (51,3)	17 (45,9)	17 (44,8)	20 (52,6)
Tosse	14 (35,9)	16 (43,2)	14 (36,8)	16 (42,1)
Escarro	13 (33,3)	12 (32,4)	12 (31,2)	13 (34,2)
Falta de ar	8 (20,5)	10 (27,0)	8 (21,1)	10 (26,3)
Dor no peito	7 (17,9)	6 (16,2)	5 (13,2)	8 (21,1)
Laboratório				
PCR, mg/L	137 (83-235)	68 (25-174)*	60 (25-169)	135 (84-235)#
Leucograma, 10 ⁹ /mL	12,9 (11,2-17,5)	9,3 (7,1-14,5)*	8,7 (7,1-13,8)	13,5 (11,0-17,5)#
NLRP3, ng/mL	50 (40-60)	30 (20-43)*	142 (90-195)	73 (39-120)#
PSI, n (%)				
I-III	11 (28,2)	30 (81,1)*	32 (84,2)	9 (23,6)#
IV-V	28 (71,8)	7 (18,9)*	6 (15,8)	29 (76,3)#
Mortalidade durante 30 dias de acompanhamento, n (%)	13 (33,3)	6 (16,2)*	5 (13,2)	14 (36,8)#

* $p < 0,05$, comparado com o grupo de LL-37 baixo; # $p < 0,05$, comparado com o grupo de NLRP3 baixo.

Tabela 3. Correlação entre níveis séricos de NLRP3 e LL-37 com 30 dias de mortalidade para pacientes com PAC por análise de regressão multivariada logística.

	Wald	Odds ratio	IC 95%	Valor-p
PCR	1,037	1,014	(0,852-1,243)	0,174
NLRP3	13,970	1,146	(1,067-1,231)	<0,001
LL-37	14,600	0,947	(0,921-0,974)	<0,001
PSI	0,765	1,574	(0,687-2,039)	0,421

IC: intervalo de confiança.

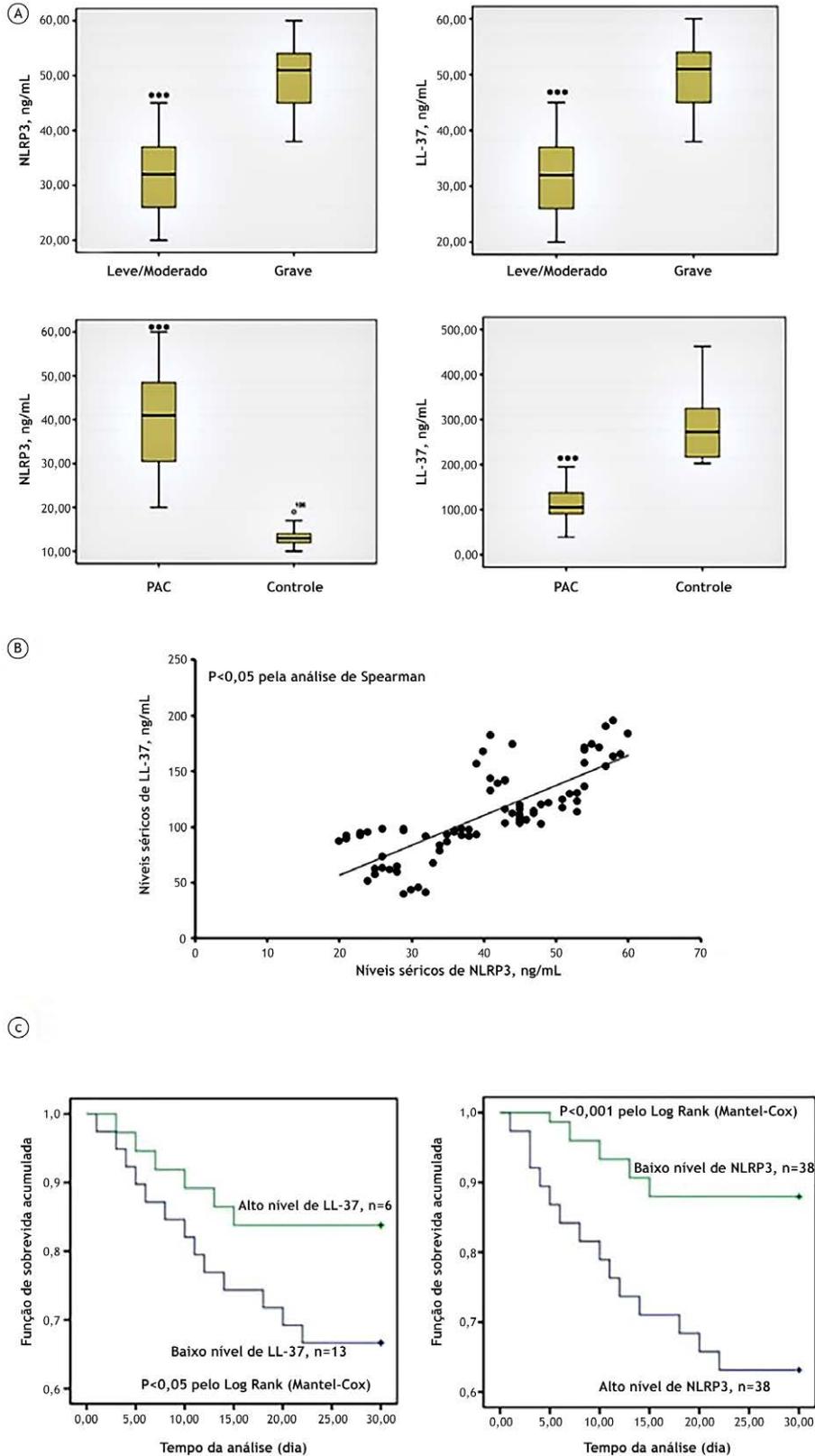


Figura 1. (A) Níveis séricos de NLRP3 e LL-37 em pacientes com PAC (n=76) e controles saudáveis (n=50), e os níveis em pacientes com PAC leve/moderada (n=41) ou grave (n=35), determinado por ELISA. * $p < 0,05$ vs. grupo controle; (B) Análise de correlação entre NLRP3 e LL-37 em pacientes com PAC usando análise de correlação de Spearman; (C) Curva de sobrevivência de Kaplan-Meier para pacientes com PAC com baixos e altos níveis de NLRP3 ou LL-37.

Tabela 4. Resultados Clínicos em pacientes com PAC com alto/baixo nível sérico de NLRP3.

Variável	Baixo NLRP3, n = 38	Alto NLRP3, n = 38
Idade média, anos	60,3 ± 11,2	61,1 ± 12,3
Sexo, masculino:feminino	23: 15	21: 17
Antibióticos recebidos antes do tratamento, n (%)	18 (47,4)	19 (50,0)
Sintomas, n (%)		
Febre	17 (44,8)	20 (52,6)
Tosse	14 (436,8)	16 (42,1)
Catarro	12 (31,2)	13 (34,2)
Falta de ar	8 (21,1)	10 (26,3)
Dor no peito	5 (13,2)	8 (21,1)
Laboratório		
PCR, mg/L	60 (25-169)	135 (84-235)*
Leucócitos, 10 ⁹ /mL	8,7 (7,1-13,8)	13,5 (11,0-17,5)*
LL-37, ng/mL	142 (90-195)	73 (39-120)*
PSI, n (%)		
I-III	32 (84,2)	9 (23,6)*
IV-V	6 (15,8)	29 (76,3)*
Mortalidade durante acompanhamento de 30 dias, n (%)	5 (13,2)	14 (36,8)*

* $p < 0,05$, comparado com o grupo de baixo cortisol.

Em seguida, realizou-se a regressão logística multivariada de acordo com os resultados apresentados. Conforme a Tabela 3, os níveis elevados de NLRP3 e os níveis reduzidos de LL-37 foram intimamente associados com a mortalidade em 30 dias em pacientes com PAC (Tabela 4).

DISCUSSÃO

A PAC é uma doença infecciosa comum associada com significativa morbidade e maior taxa de mortalidade, impondo uma ameaça à saúde humana ao redor do mundo.^(4,16,17) Nos dias atuais, o diagnóstico inicial de PAC inclui, principalmente, sintomas respiratórios e sinais gerais, o que pode não ser um reflexo preciso da condição. Embora lesões pulmonares invisíveis sejam precisamente localizadas com fluoroscopia, os métodos torácicos atualmente utilizados de tomografia e radiografia torácicas são radioativos e muito caros.⁽¹⁸⁾ Existe, portanto, uma necessidade urgente da descoberta e validação de novos biomarcadores séricos para PAC.

A PCR é uma proteína de fase aguda produzida pelas células hepáticas, altamente envolvida em processos inflamatórios.⁽¹⁹⁾ Os níveis séricos de PCR são geralmente baixos em pessoas saudáveis, mas o estímulo por estresse, tais como infecção e dano ao órgão ou tecido, pode desencadear um aumento significativo de PCR sérica, o que não é susceptível a antibióticos, má nutrição, glicocorticoides ou imunossupressores.⁽²⁰⁾ A PCR é o biomarcador mais utilizado no diagnóstico e no tratamento de PAC por causa de seu baixo custo e sua alta sensibilidade à inflamação.^(21,22) No presente estudo, os níveis de PCR estavam altamente expressos em pacientes com PAC grave quando comparados com pacientes com PAC leve/moderada.

O papel de NLRP3 no processo inflamatório, incluindo pneumonia, tem sido demonstrado por

várias pesquisas. Van Lieshout et al.⁽²³⁾ mostraram que o inflamassoma NLRP3 prejudica a defesa do hospedeiro durante pneumonia letal em camundongos. Também foi encontrado que o *staphylococcus aureus* α -hemolisina pode mediar a virulência por meio da ativação do inflamassoma NLRP3 em camundongos com pneumonia.⁽²⁴⁾ No entanto, apesar desses estudos, poucas outras pesquisas demonstraram a significância clínica de NLRP3 em pacientes com PAC. Os resultados deste estudo revelam, pela primeira vez, que o NLRP3 sérico foi significativamente regulado em pacientes com PAC quando comparados com controles saudáveis, bem como em pacientes com PAC grave quando comparados aos pacientes com PAC leve/moderada. Investigações adicionais elucidaram que pacientes com níveis elevados de NLRP3 apresentaram níveis séricos mais elevados de PCR e mais baixos de LL-37, maior número de leucócitos e mortalidade em 30 dias.

O LL-37 é o único membro da família catelicidina que é clivada a partir de um polipeptídeo antimicrobiano catiônico de 18 kDa. Além da sua ampla atividade antimicrobiana, o LL-37 tem papel fundamental na modulação imune e na cicatrização de feridas, além de ser antitumoral.^(25,26) Foi comprovado que o LL-37 é significativamente sub-regulado em crianças com pneumonia.⁽²⁷⁾ Hou et al.⁽²⁸⁾ também mostraram que o LL-37 pode inibir a inflamação induzida por LTA, bem como suprimir o desenvolvimento de pneumonia em camundongos. No entanto, ainda não é claro se os níveis séricos de LL-37 estavam associados com o prognóstico de pacientes com PAC. Observou-se que os níveis séricos de LL-37 em pacientes com PAC, especialmente com PAC grave, também foram significativamente sub-regulados, e pacientes com LL-37 mais baixos apresentaram uma menor taxa de sobrevivência. O presente estudo também tem algumas limitações: a população do estudo é limitada e os

mecanismos pelos quais NLRP3 e LL-37 afetam a PAC continuam desconhecidos. Todas essas limitações requerem mais estudos para confirmação.

Em conclusão, conduziu-se um estudo prospectivo para investigar a significância clínica de NLRP3 e LL-37 em pacientes com PAC. Os resultados mostraram que

NLRP3 estava significativamente elevado, enquanto LL-37 estava significativamente sub-regulado em pacientes com PAC. Além disso, ambos foram correlacionados com o prognóstico dos pacientes com PAC. Este estudo oferece evidências clínicas adicionais e um entendimento mais profundo do papel de NLRP3 e LL-37 em PAC.

REFERÊNCIAS

- Ottosen J, Evans H. Pneumonia: challenges in the definition, diagnosis, and management of disease. *Surg Clin North Am.* 2014;94(6):1305-17. <http://dx.doi.org/10.1016/j.suc.2014.09.001>. PMID:25440125.
- National Clinical Guideline Centre. Pneumonia: diagnosis and management of community- and hospital-acquired pneumonia in adults. London: National Institute for Health and Care Excellence; 2014.
- Fry AM, Shay DK, Holman RC, Curns AT, Anderson LJ. Trends in hospitalizations for pneumonia among persons aged 65 years or older in the United States, 1988-2002. *JAMA.* 2005;294(21):2712-9. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.294.21.2712>. PMID:16333006.
- Yu H, Rubin J, Dunning S, Li S, Sato R. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia in the Medicare fee-for-service population. *J Am Geriatr Soc.* 2012;60(11):2137-43. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1532-5415.2012.04208.x>. PMID:23110409.
- Thomas CP, Ryan M, Chapman JD, Stason WB, Tompkins CP, Suaya JA, et al. Incidence and cost of pneumonia in medicare beneficiaries. *Chest.* 2012;142(4):973-81. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.11-1160>. PMID:22406959.
- Van Werkhoven CH, Postma DF, Oosterheert JJ, Bonten MJ. Antibiotic treatment of moderate-severe community-acquired pneumonia: design and rationale of a multicentre cluster-randomised cross-over trial. *Neth J Med.* 2014;72(3):170-8. PMID:24846935.
- Kolditz M, Höffken G, Martus P, Rohde G, Schütte H, Bals R, et al. Serum cortisol predicts death and critical disease independently of CRB-65 score in community-acquired pneumonia: a prospective observational cohort study. *BMC Infect Dis.* 2012;12(1):90. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2334-12-90>. PMID:22501026.
- Angus DC, Yang LH, Kong L, Kellum JA, Delude RL, Tracey KJ, et al. Circulating high-mobility group box 1 (HMGB1) concentrations are elevated in both uncomplicated pneumonia and pneumonia with severe sepsis. *Crit Care Med.* 2007;35(4):1061-7. <http://dx.doi.org/10.1097/01.CCM.0000259534.68873.2A>. PMID:17334246.
- Zhang S, Zhang HX, Lin RY, Zhang SM, Xu ZY. Predictive role of NT-pro BNP for adverse cardiac events in pneumonia-acquired pneumonia: a retrospective study. *Int J Clin Exp Med.* 2016;9(7):14411-7.
- Mihailovic PM, Lio WM, Yano J, Zhao X, Zhou J, Chyu KY, et al. The cathelicidin protein CRAMP is a potential atherosclerosis self-antigen in ApoE(-/-) mice. *PLoS One.* 2017;12(11):e0187432. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0187432>. PMID:29091929.
- Jiao D, Wong CK, Tsang MS, Chu IM, Liu D, Zhu J, et al. Activation of eosinophils interacting with bronchial epithelial cells by antimicrobial peptide LL-37: implications in allergic asthma. *Sci Rep.* 2017;7(1):1848. <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-017-02085-5>. PMID:28500314.
- Hu Z, Murakami T, Suzuki K, Tamura H, Reich J, Kuwahara-Arai K, et al. Antimicrobial cathelicidin peptide LL-37 inhibits the pyroptosis of macrophages and improves the survival of polybacterial septic mice. *Int Immunol.* 2016;28(5):245-53. <http://dx.doi.org/10.1093/intimm/dxv113>. PMID:26746575.
- Shao BZ, Xu ZQ, Han BZ, Su DF, Liu CJFP. NLRP3 inflammasome and its inhibitors: a review. *Front Pharmacol.* 2015;6:262. <http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2015.00262>. PMID:26594174.
- Kitur K, Prince A. Staphylococcus aureus activation of NLRP3 inflammasome and necroptosis through MLKL exacerbates pneumonia. *FASEB J.* 2015;29(1).
- Welte T. Risk factors and severity scores in hospitalized patients with community-acquired pneumonia: prediction of severity and mortality. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2012;31(1):33-47. <http://dx.doi.org/10.1007/s10096-011-1272-4>. PMID:21533875.
- Torres A, Cillóniz C, Blasi F, Chalmers JD, Gaillat J, Dartois N, et al. Burden of pneumococcal community-acquired pneumonia in adults across Europe: a literature review. *Respir Med.* 2018;137:6-13. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2018.02.007>. PMID:29605214.
- Tichopad A, Roberts C, Gembula I, Hajek P, Skoczynska A, Hryniewicz W, et al. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in the Czech Republic, Hungary, Poland and Slovakia. *PLoS One.* 2013;8(8):e71375. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0071375>. PMID:23940743.
- Tan D, Fu Y, Xu J, Wang Z, Cao J, Walline J, et al. Severe adenovirus community-acquired pneumonia in immunocompetent adults: chest radiographic and CT findings. *J Thorac Dis.* 2016;8(5):848-54. <http://dx.doi.org/10.21037/jtd.2016.03.38>. PMID:27162658.
- Newling M, Sritharan L, Baeten D, Den Dunnen J. P080 C-reactive protein: not only a marker, but also a cause of inflammation through metabolic reprogramming of human macrophages. In: 38th European Workshop for Rheumatology Research; 2018 Feb 22-24; Geneva, Switzerland. Switzerland: EWRR; 2018. <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-EWRR2018.97>.
- Sproston NR, Ashworth JJ. Role of C-reactive protein at sites of inflammation and infection. *Front Immunol.* 2018;9:754. <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2018.00754>. PMID:29706967.
- Andersen SB, Baunbæk Egelund G, Jensen AV, Petersen PT, Rohde G, Ravn P. Failure of CRP decline within three days of hospitalization is associated with poor prognosis of Community-acquired Pneumonia. *Infect Dis.* 2017;49(4):251-60. <http://dx.doi.org/10.1080/23744235.2016.1253860>. PMID:27887037.
- Chou SC, Ko HW, Lin YC. CRP/IL-6/IL-10 single-nucleotide polymorphisms correlate with the susceptibility and severity of community-acquired pneumonia. *Genet Test Mol Biomarkers.* 2016;20(12):732-40. <http://dx.doi.org/10.1089/gtmb.2016.0156>. PMID:27705004.
- Van Lieshout MHP, Vos AF, Dessing MC, Porto APNA, Boer OJ, Beer R, et al. van der Poll. ASC and NLRP3 impair host defense during lethal pneumonia caused by serotype 3 Streptococcus pneumoniae in mice. *Eur J Immunol.* 2018;48(1):66-79. <http://dx.doi.org/10.1002/eji.201646554>. PMID:28971472.
- Kebaier C, Chamberland RR, Allen IC, Gao X, Broglie PM, Hall JD, et al. Staphylococcus aureus α -hemolysin mediates virulence in a murine model of severe pneumonia through activation of the NLRP3 inflammasome. *J Infect Dis.* 2012;205(5):807-17. <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jir846>. PMID:22279123.
- Kahlenberg JM, Kaplan MJ. Little peptide, big effects: the role of LL-37 in inflammation and autoimmune disease. *J Immunol.* 2013;191(10):4895-901. <http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.1302005>. PMID:24185823.
- Khindoli D, Pacor S, Benincasa M, Scochti M, Gennaro R, Tossi A. The human cathelicidin LL-37: a pore-forming antibacterial peptide and host-cell modulator. *Biochim Biophys Acta.* 2016;1858(3):546-66. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbame.2015.11.003>. PMID:26556394.
- Albanna EAM, Ali YF, Elkashina RAM. immunology, vitamin D and LL-37 in children with pneumonia. *Egypt J Pediatr Allergy Immunol.* 2010;8(2):81-6.
- Hou M, Zhang N, Yang J, Meng X, Yang R, Li J, et al. Antimicrobial peptide LL-37 and IDR-1 ameliorate MRSA pneumonia in vivo. *Cell Physiol Biochem.* 2013;32(3):614-23. <http://dx.doi.org/10.1159/000354465>. PMID:24021961.



Deficiência e seus correlatos clínicos na hipertensão pulmonar medidos pelo World Health Organization Disability Assessment Schedule 2.0: um estudo prospectivo e observacional

Abílio Reis^{1,a}, Mário Santos^{1,2,3,b}, Inês Furtado^{4,c}, Célia Cruz^{4,d},
Pedro Sa-Couto^{5,e}, Alexandra Queirós^{6,7,f}, Luís Almeida^{8,g}, Nelson Rocha^{7,9,h}

1. Unidade de Doença Vascular Pulmonar, Departamento de Medicina, Centro Hospitalar do Porto, Hospital de Santo António, Porto, Portugal.
 2. Serviço de Cardiologia, Departamento de Medicina, Centro Hospitalar do Porto, Hospital de Santo António, Porto, Portugal.
 3. Departamento de Fisiologia e Cirurgia Cardiorrespiratória, Faculdade de Medicina do Porto, Porto, Portugal.
 4. Serviço de Medicina Interna, Departamento de Medicina, Centro Hospitalar do Porto, Hospital de Santo António, Porto, Portugal.
 5. Centro de Pesquisa e Desenvolvimento em Matemática e Aplicações, Departamento de Matemática, Universidade de Aveiro, Aveiro, Portugal.
 6. Escola Superior de Saúde, Universidade de Aveiro, Aveiro, Portugal.
 7. Instituto de Eletrônica e Engenharia Telemática de Aveiro, Universidade de Aveiro Aveiro, Portugal.
 8. MedInUP, Departamento de Farmacologia e Terapêutica, Faculdade de Medicina, Universidade do Porto, Porto, Portugal.
 9. Departamento de Ciências Médicas, Universidade de Aveiro, Aveiro, Portugal.
- a. <http://orcid.org/0000-0003-4976-3781>
b. <http://orcid.org/0000-0002-4509-0260>
c. <http://orcid.org/0000-0003-3985-0718>
d. <http://orcid.org/0000-0001-5228-2984>
e. <http://orcid.org/0000-0002-5673-8683>
f. <http://orcid.org/0000-0002-3172-7400>
g. <http://orcid.org/0000-0002-4861-8649>
h. <http://orcid.org/0000-0003-3801-7249>

Recebido: 1 novembro 2017.

Aprovado: 12 agosto 2018.

Trabalho realizado no Centro Hospitalar do Porto, Hospital de Santo António, Porto, Portugal.

RESUMO

Objetivo: Caracterizar o nível de deficiência em pacientes com hipertensão pulmonar (HP) com base no World Health Organization Disability Assessment Schedule 2.0 (WHODAS 2.0). **Método:** Estudo prospectivo e observacional em pacientes com HP documentada (N = 46). Os pacientes completaram o questionário WHODAS 2.0 durante uma consulta de rotina, e seus dados demográficos e clínicos foram retirados de prontuários médicos eletrônicos. Nas visitas subsequentes, variáveis clínicas específicas foram registradas para avaliar a progressão da doença. **Resultados:** a pontuação no WHODAS 2.0 indicaram deficiência leve a moderada para os domínios de mobilidade (22,0 ± 23,2), atividades da vida (23,7 ± 25,5) e participação em sociedade (17,2 ± 15,9), assim como a pontuação total do WHODAS 2.0 (15,3 ± 15,2). Para os domínios de cognição (9,1 ± 14,1), autocuidado (8,3 ± 14,4) e relações interpessoais (11,7 ± 15,7), a pontuação foi mais baixa. Os pontos referentes à deficiência foram, em geral, proporcionais à gravidade da HP. Os principais parâmetros da deficiência foram a classificação de funcionalidade da Organização Mundial da Saúde (OMS), fadiga, dispnéia, teste de caminhada de 6 minutos (TC6M), e a porção N-terminal do pró-hormônio do peptídeo natriurético do tipo B (NT-proBNP). Os valores de parâmetro do WHODAS 2.0 mostraram associações significativas com a progressão da doença. Porém, este efeito não foi transversal a todos os domínios; apenas alguns estiveram significativamente associados às variáveis da progressão da doença. **Conclusão:** Esta população com HP mostra deficiência leve, com níveis mais altos nos domínios de mobilidade e atividades da vida diária. Este estudo é o primeiro a avaliar a deficiência em HP usando o WHODAS 2.0. Outros estudos devem aplicar esta escala em populações maiores com HP, com representações de formas mais graves da HP.

Descritores: Hipertensão pulmonar; Classificação Internacional de Funcionalidade, Deficiência e Saúde; Avaliação da Deficiência; Qualidade de vida.

INTRODUÇÃO

A hipertensão pulmonar (HP) abrange um conjunto de condições heterogêneas progressivas, caracterizadas pela pressão arterial pulmonar aumentada que, se não tratada, leva à insuficiência do ventrículo direito, causando morbidade e, por fim, morte prematura.⁽¹⁾ Felizmente, muitos tratamentos específicos para a HP foram realizados nas últimas décadas, o que gerou ganhos significativos relacionados à sobrevivência no longo prazo.^(2,3) Desde então, a pesquisa se voltou à avaliação intensiva da capacidade funcional e da qualidade de vida para garantir que o manejo efetivo desta condição, altamente debilitante, esteja focado no paciente.^(4,5) A deficiência causada pela HP é multifatorial, e depende de fatores como capacidade reduzida de se exercitar, limitação funcional, mecanismos fisiológicos compensatórios, impacto psicológico da doença, assim como os efeitos adversos dos remédios e o custo do tratamento.⁽⁶⁾

Muitos tipos de instrumentos foram usados em pacientes com HP para avaliar a funcionalidade, a qualidade de vida relacionada à saúde e a qualidade de vida,^(4,5) incluindo questionários gerais de avaliação,⁽⁷⁻⁹⁾ assim como questionários específicos de doenças.⁽¹⁰⁻¹⁵⁾ A qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) foi avaliada como fator prognóstico e objetivo de tratamento no manejo clínico da HP.⁽¹⁶⁾ Porém, nenhuma

Endereço para correspondência:

Abílio Reis. Unidade de Doença Vascular Pulmonar, Centro Hospitalar do Porto, Hospital de Santo António, Largo Professor Abel Salazar, CEP 4099-001, Porto, Portugal.

Tel.: +351 917645915. E-mail: reisabilio@gmail.com

Apoio financeiro: Fundação para a Ciência e a Tecnologia—FCT e Actelion Pharmaceuticals Portugal.

avaliação específica de funcionalidade e incapacidade em populações com HP foi realizada usando a classificação padrão de funcionalidade e incapacidade da Organização Mundial da Saúde (WHO), a Classificação Internacional de Funcionalidade, Incapacidade de Saúde (CIF).⁽¹⁷⁾

A CIF não classifica pessoas, mas interpreta suas características, ou seja, estruturas e funções corporais, atividades e participação, além das influências do ambiente, que permitem descrever os estados funcionais adequadamente. Funcionalidade ou incapacidade são consideradas resultado da interação dinâmica entre as condições de saúde e os fatores contextuais.⁽¹⁷⁾ É importante usar esta estrutura porque, embora a funcionalidade e a incapacidade estejam inter-relacionadas com a QVRS, esta estrutura promove uma medida objetiva de funcionalidade (por exemplo, habilidade objetiva de atuar em um domínio específico da vida), enquanto a QVRS oferece uma medida subjetiva de bem-estar (por exemplo, sentimento subjetivo sobre a capacidade de atuar em um domínio específico da vida).⁽¹⁸⁾ A CIF é operacionalizada por meio do *Disability Assessment Schedule 2.0*, da OMS (WHODAS 2.0), que é um instrumento genérico usado para avaliar estados de saúde e deficiência em diferentes culturas e cenários.^(18,19) O WHODAS 2.0 tem sido usado na prática clínica e descrito na literatura, e é considerado como o principal padrão de medida para deficiências no mundo.⁽¹⁹⁾ Embora seja uma medida genérica e padronizada, suas propriedades psicométricas foram validadas repetidamente em várias populações, localidades e línguas, o que faz com que o WHODAS 2.0 seja o instrumento de escolha para comparar deficiências causadas por diferentes condições médicas, possibilitando o monitoramento do impacto de intervenções relacionadas à saúde.^(18,19)

Este estudo objetivou caracterizar o nível de deficiência em uma população de pacientes portugueses com HP, com base no WHODAS 2.0, e identificar os correlatos clínicos da deficiência. Além disso, o estudo também explorou a capacidade do WHODAS 2.0 de prever a evolução clínica dos pacientes com HP.

MÉTODOS

Desenho do estudo e população

Este é um estudo prospectivo e observacional com pacientes com HP (confirmados por meio do cateterismo cardíaco direito), acompanhados em um centro de referência ao norte de Portugal (Unidade de Doença Vascular Pulmonar do Hospital de Santo António, Centro Hospitalar do Porto, Porto, Portugal); o centro faz parte da Rede de Referência Europeia para Doenças Raras ou Complexas de Baixa Prevalência (ERN-LUNG), e cobre uma região de aproximadamente 3,8 milhões de adultos.

Ao comparecer à uma consulta de rotina, os pacientes foram convidados a participar do estudo. Os critérios de inclusão eram ter idade maior ou igual a 18 anos, e capacidade de assinar um termo de consentimento. Os pacientes foram excluídos quando não conseguiram

completar os formulários de dados por serem analfabetos ou possuírem algum tipo de deficiência cognitiva, ou quando não estavam de acordo com o protocolo do estudo, devido a outras condições médicas ou circunstâncias pessoais. Pacientes com HP dos grupos 2 e 3 foram excluídos do estudo.

Todos os pacientes deram consentimento por escrito antes do início do estudo. O protocolo do estudo e os instrumentos de coleta de dados foram aprovados pelo Comitê de Ética do Centro Hospitalar do Porto (Porto, Portugal), e foram revisados e aprovados pela Comissão de Proteção de Dados de Portugal.

Coleta de dados

Os dados foram coletados por meio da autoadministração da versão validada em Português do WHODAS 2.0, durante uma consulta de rotina. Medidas sociodemográficas e clínicas relacionadas à doença, incluindo a avaliação hemodinâmica, foram retiradas da base de dados clínicos coletados por um software de HP criado na Unidade, o PAHTool (Inovultus, Santa Maria da Feira, Portugal).

WHODAS 2.0

O WHODAS 2.0 pode ser autoadministrado e captura o nível de funcionalidade em seis domínios da vida: cognição, mobilidade, autocuidado, relações interpessoais, atividades da vida (casa e trabalho) e participação. A versão do WHODAS 2.0 validada em português, com 36 itens, foi usada neste estudo.⁽²⁰⁾ A pontuação e a interpretação do WHODAS 2.0 foram realizadas de acordo com o manual do WHODAS 2.0.⁽¹⁸⁾ O método de pontuação complexo foi utilizado. Esta pontuação consiste em três passos principais:

- Soma dos pontos recodificados em cada domínio;
- Soma dos pontos dos seis domínios;
- Conversão do resumo da pontuação para uma métrica de 0 a 100, no qual 0 significa nenhuma incapacidade, e 100 significa total incapacidade.

Análise estatística

Os dados descritivos foram apresentados como média \pm desvio padrão (DP) ou frequência (%). As diferenças nas médias de pontos do WHODAS para diferentes subgrupos foram testadas pela Análise de Variância simples (ANOVA)/teste de Kruskal-Wallis. Para a análise, pacientes nos grupos 1 e 5 da HP foram agrupados, já que só havia três pacientes no grupo 5 e todos os pacientes receberam um tratamento específico para HP.

A análise de correlação bivariada, que relacionou variáveis demográficas e clínicas com a pontuação do WHODAS, foi realizada com o coeficiente de correlação de Spearman (entre as variáveis quantitativas) e com a correlação ponto biserial (entre as variáveis quantitativas e variáveis nominais binárias). Depois, a análise de regressão linear múltipla foi estabelecida somente para as correlações significativas, para identificar possíveis fatores preditivos para a pontuação do WHODAS. O método de seleção para variáveis significativas foi a razão de verossimilhança (*forward*

likelihood ratio) (método dos passos: entrada = 0,05; remoção = 0,10), e não foram encontrados problemas de estimativa. A técnica da variável binária foi usada para incorporar variáveis qualitativas independentes aos modelos de regressão.

Para as variáveis medidas no fim do estudo: progressão da doença, classificação de funcionalidade, teste de caminhada de 6 minutos (TC6M), porção N-terminal do pró-hormônio do peptídeo natriurético do tipo B (NT-proBNP) e classificação de risco, foram estabelecidos modelos preditivos com base nas dimensões da pontuação total do WHODAS. Para as duas primeiras variáveis, modelos de regressão binária foram usados. Para as outras duas, derivaram-se modelos de regressão linear múltipla. Para a última variável, utilizou-se um modelo de regressão ordinal (usando a função de ligação probit).

Análises estatísticas foram realizadas com o *Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) Statistics for Windows*, versão 23.0 (IBM Corp, Armonk, NY, Estados Unidos), e resultados $p < 0,05$ foram considerados significantes.

RESULTADOS

Características dos pacientes

As características de base dos pacientes estão resumidas na Tabela 1. Esta população de HP era estável e prevalente, diagnosticada por meio do cateterismo cardíaco direito, com duração média da doença de aproximadamente 6,8 anos. A maioria dos participantes era do sexo feminino (63,0%), e a idade média da população estudada era $54,5 \pm 16,2$ anos. As etiologias mais frequentes da HP foram hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC) (30,4%), hipertensão arterial pulmonar idiopática/hereditária (HAPI/H) (17,4%), doenças do tecido conjuntivo (DTC) (17,4%), e doenças cardíacas congênitas (DCC) (15,2%). Na análise, as etiologias foram agrupadas como grupos HP 1 e 5 (69,6%), e grupo HP 4 (30,4%). As comorbidades eram frequentes, presentes em 67,4% dos pacientes, com uma média de aproximadamente duas comorbidades por paciente (variação = 6; Q1 = 0; Q3 = 3).

Em geral, esta população tinha marcadores da HP indicando o risco estimado de mortalidade em um ano como sendo baixo (26,0%), intermediário (54,3%) e alto (19,5%), de acordo com os parâmetros da escala de risco da Sociedade Europeia de Cardiologia 2015 (ESC)/ Sociedade de Respiração Europeia (ERS).⁽⁴⁾ A maioria dos pacientes estava nas classes de funcionalidade I ou II da OMS (71,7%), com média no TC6M de $415,1 \pm 130,1$ metros. A dispneia autorreferida foi mencionada por 54,3% dos pacientes, e a fadiga foi autorreportada por 39,1%. Houve dessaturação de oxigênio ($94,0 \pm 3,1$ a $82,3 \pm 9,2$) durante o TC6M, e uma elevação duas vezes mais alta nos níveis de NT-proBNP. O tratamento específico para HP foi usado na maioria dos pacientes (84,8%); 50% estavam em terapia combinada, todos via oral (100% dos pacientes tratados); somente 12,8%

tinham tratamento específico para HP via parenteral. O tratamento adjuvante com oxigênio (37,0%), diuréticos (50,0%), e anticoagulantes orais (60,9%) foi frequente.

WHODAS 2.0 - Pontuação de Incapacidade

As pontuações do WHODAS 2.0 indicaram deficiência leve a moderada para os domínios de mobilidade ($22,0 \pm 23,2$), atividades da vida ($23,7 \pm 25,5$), e participação em sociedade ($17,2 \pm 15,9$). Para os domínios de cognição ($9,1 \pm 14,1$), autocuidado ($8,3 \pm 14,4$), e relações interpessoais ($11,7 \pm 15,7$), os pontos foram mais baixos. A média dos pontos totais do WHODAS 2.0 foi de $15,3 \pm 15,2$, refletindo a variabilidade entre os diferentes domínios e indicando somente uma deficiência leve geral na população estudada.

A Figura 1 apresenta a média dos pontos no WHODAS 2.0 medidos na população estudada, no início, de acordo com gênero e grupo de risco de HP. A pontuação média de WHODAS 2.0 foi proporcional à classificação de risco da HP, com pacientes de risco mais alto mostrando níveis mais altos de deficiência. A pontuação média total do WHODAS 2.0 foi $8,7 \pm 9,0$ para pacientes de baixo risco, $15,4 \pm 14,9$ para pacientes em risco intermediário, e $24,1 \pm 19,2$ para pacientes de alto risco ($p = 0,150$). Em relação aos diferentes domínios, pacientes com mais risco normalmente tinham pontos numericamente mais altos no WHODAS 2.0, mas as diferenças só tinham significância estatística para o domínio de relação interpessoal ($p = 0,021$). As mulheres não pontuaram de forma significativamente diferente dos homens em nenhum domínio.

Correlatos clínicos da deficiência

Na análise bivariada (Tabela 2), a classificação de funcionalidade da OMS e a Escala de Borg foram as variáveis que mostraram mais correlações com todos os domínios, assim como com a pontuação total do WHODAS 2.0 (correlação frequente $> 0,5$ ou $< -0,5$). Para as atividades da vida, a fadiga esteve fortemente correlacionada (0,512), enquanto para o domínio participação em sociedade, a escala de dispneia de Borg também esteve amplamente relacionada (0,571). A pontuação total de WHODAS 2.0 teve bastante correlação com anos de estudo ($-0,501$), fadiga (0,515), e a escala de dispneia de Borg (0,561). As Figuras S1 e S2 (Anexo) mostram gráficos de dispersão para as correlações entre os pontos do WHODAS 2.0 e o TC6M. O anexo encontra-se disponível no site do JBP (http://jornaldepneumologia.com.br/detalhe_anexo.asp?id=62).

A análise multivariada (Tabela 3) mostrou resultados bem diferentes para cada domínio do WHODAS 2.0. Para o domínio cognição, as variáveis significativas foram a classificação de funcionalidade da OMS e pressão do pulso (pressão sanguínea sistólica menos diastólica). Para o domínio mobilidade, as variáveis significativas foram a classificação de funcionalidade da OMS e fadiga autodeclarada. No domínio autocuidado, somente a classificação de funcionalidade da OMS foi uma variável estatisticamente significativa. Para o

Tabela 1. Características sociodemográficas e clínicas da população do estudo na base.

Características	Pacientes com HP (N = 46)
Sexo feminino, n (%)	29 (63,0)
Idade, anos	54,5 ± 16,2
Estado civil, n (%)	
Solteiro(a)/divorciado(a)/viúvo(a)	14 (30,4)
Casado(a)/cohabitação	32 (69,6)
Estado de trabalho, n (%)	
Tempo integral	10 (21,7)
Aposentado(a)/dona de casa	25 (54,3)
Desempregado(a)	11 (23,9)
Escolaridade, n (%)	
Sem educação formal	6 (13,0)
Educação básica (até 9 anos)	30 (65,2)
Educação secundária (12 anos)	6 (13,0)
Nível universitário	4 (8,7)
Duração da doença, dias	2.487,2 ± 3.199,9
Etiologia da HP, n (%)	
HAP	29 (63,0)
HAPI/H	8 (17,4)
DTC	8 (17,4)
DCC	7 (15,2)
HPP	4 (8,7)
HIV	2 (4,3)
Outros	3 (6,5)
Esplenectomia	2 (4,3)
Sarcoidose	1 (2,2)
HPTEC	14 (30,4)
Comorbidades, n (%)	31 (67,4)
Número de comorbidades por paciente	1,9 ± 1,8
Dispneia autorreportada, n (%)	25 (54,3)
Fadiga autorreportada, n (%)	18 (39,1)
Classe de funcionalidade da OMS, n (%)	
I/II	33 (71,7)
III/IV	13 (28,3)
NT-proBNP, pg/mL	401,1 ± 477,9
TC6M, metros	415,1 ± 130,1
Borg (dispneia)	1,7 ± 2,6
Borg (fadiga)	2,8 ± 2,8
O ₂ Sat _{bas} , %	94,0 ± 3,1
O ₂ Sat _{mn} , %	82,3 ± 9,2
Delta O ₂ Sat	11,9 ± 7,8
PAS, mmHg	117,2 ± 20,2
PAD, mmHg	67,1 ± 13,2
Pressão de pulso, mmHg	50,1 ± 13,9
Creatinina, mg/dL	0,9 ± 0,3
PAD, mmHg	7,9 ± 4,4
PAPm, mmHg	46,0 ± 15,9
IC, L/min/m ²	3,3 ± 1,1
RVP, Wood units	6,0 ± 3,4
Classificação de risco da HP, n (%)	
Baixo	12 (26,0)
Intermediário	25 (54,3)
Alto	9 (19,5)
Terapia com oxigênio, n (%)	17 (37,0)
Anticoagulantes orais, n (%)	28 (60,9)
Diuréticos, n (%)	23 (50,0)
Terapia específica para HP, n (%)	39 (84,8)
Número de remédios específicos para HP	1,5 ± 0,9
Via oral, n (%)	39 (84,8)
Via parenteral, n (%)	5 (10,9)
Outros remédios, número	2,2 ± 2,2

Dados mostrados como média ± desvio padrão (DP), exceto se indicado de outra forma. HP: hipertensão pulmonar; HAP: hipertensão arterial pulmonar; HAPI/H: hipertensão arterial pulmonar idiopática/hereditária; DTC: doenças do tecido conjuntivo; DCC: doenças cardíacas congênitas; HPP: hipertensão portopulmonar; HIV: vírus da imunodeficiência humana; HPTEC: hipertensão pulmonar tromboembólica crônica; OMS: Organização Mundial da Saúde; NT-proBNP: porção N-terminal do pró-hormônio do peptídeo natriurético do tipo B; TC6M: teste de caminhada de 6 minutos; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; PAPm: pressão arterial pulmonar média; IC: índice cardíaco; RVP: resistência vascular pulmonar; OSSat_{mn}: saturação mínima de oxigênio; Sat_{bas}: saturação inicial de oxigênio. SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure; RAP: right atrial pressure; mPAP: mean pulmonary arterial pressure; CI: cardiac index; PVR: pulmonary vascular resistance; O2Sat_{mn}: minimum oxygen saturation; Sat_{bas}: baseline oxygen saturation.

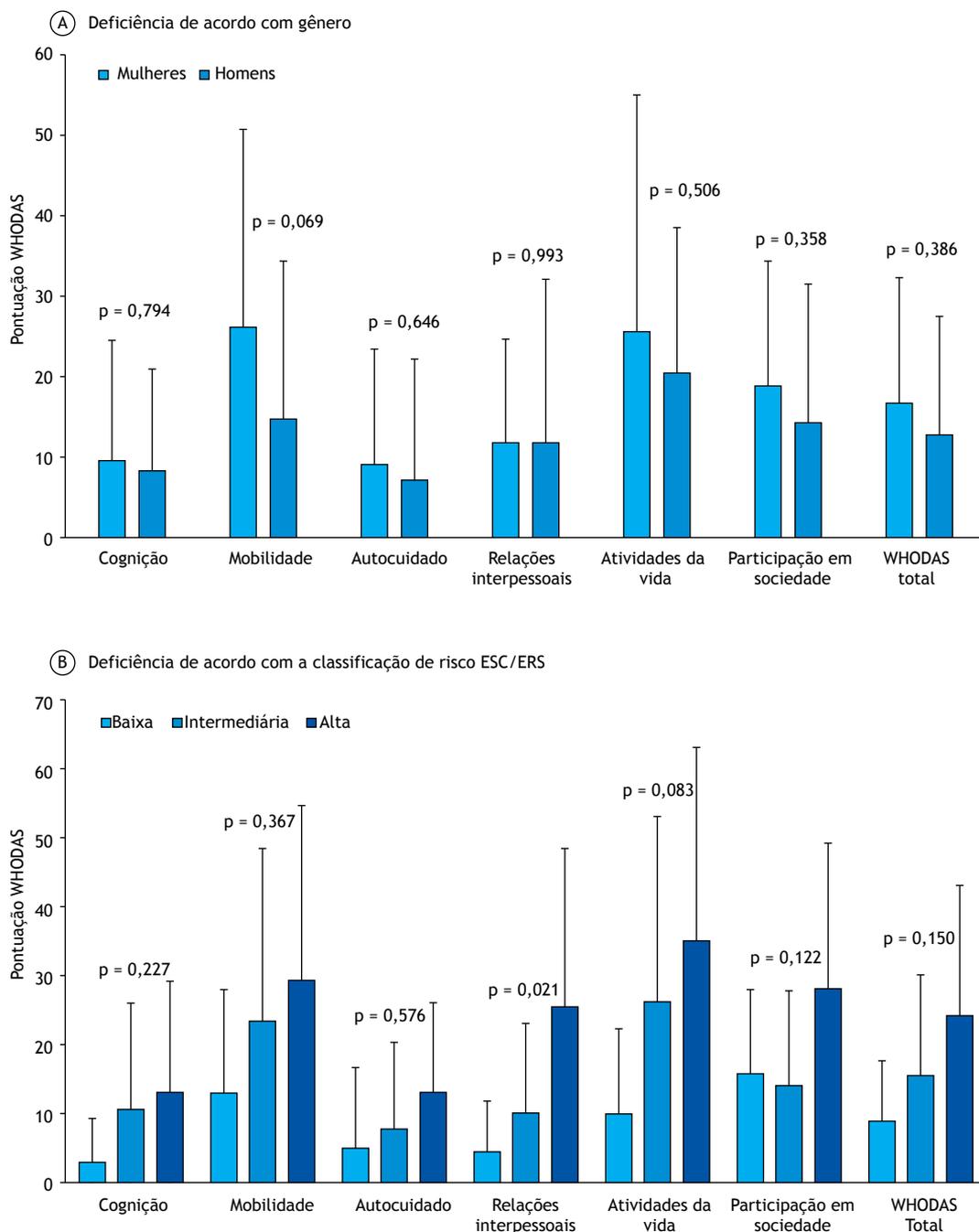


Figura 1. Média de pontos do *World Health Organization Disability Assessment Schedule 2.0* (WHODAS 2.0) na população de estudo de base de acordo com (A) gênero e (B) classificação de risco de hipertensão pulmonar. As barras de erro representam desvio padrão.

domínio das relações interpessoais, a escala de fadiga de Borg e o NT-proBNP foram variáveis significativas. Para atividades da vida, a fadiga autodeclarada também foi a variável significativa. Para o domínio de participação em sociedade, os anos de estudo, a escala de fadiga de Borg e a pressão do pulso foram significantes. Em conclusão, para a pontuação total de WHODAS 2.0, somente a fadiga autodeclarada e a classe de funcionalidade da OMS foram fatores significativos para a análise multivariada.

Progressão da doença

A Tabela 4 apresenta a evolução dos principais marcadores da HP na consulta final do exame. Depois de um tempo de acompanhamento médio de 11 meses, poucos pacientes (13,0%) tiveram progressão da doença. Houve leve melhora na classe de funcionalidade da OMS, sendo que a proporção de pacientes nas classes I/II aumentou de 71,7 para 76,1%. O TC6M também aumentou um pouco em relação à primeira consulta (progresso médio de $5,6 \pm 85,8$ metros). Os

Tabela 2. Resultados correlacionados da relação entre as características dos pacientes no início e a ferramentas WHODAS 2.0 (World Health Organization Disability Assessment Schedule 2.0).

	Cognição	Mobilidade	Autocuidado	Relação interpessoal	Atividades da vida	Participação na sociedade	Total
Idade, anos	0,042	0,306*	0,182	0,371*	0,340*	0,148	0,405**
Escolaridade, anos	-0,217	-0,400**	-0,308*	-0,458**	-0,452**	-0,411**	-0,501***
Trabalho	0,066	0,213	0,227	0,232	0,232	0,106	0,317*
Etiologia de HP	0,191	0,175	0,105	0,328*	0,295*	0,209	0,343*
Dispneia autorreportado	0,207	0,146	0,175	0,341	0,337*	0,190	0,273
Fadiga autorreportada	0,451**	0,540**	0,369*	0,222	0,512***	0,390**	0,515***
Não							
Sim							
Classe de funcionalidade da OMS	0,629***	0,591***	0,590***	0,598***	0,560***	0,596***	0,671***
I/II							
III/IV							
TC6M, metros	-0,389	-0,417**	-0,229	-0,349*	-0,393**	-0,212	-0,419**
Borg (dispneia)	0,293	0,467**	0,251	0,476**	0,424**	0,571***	0,561***
Borg (fadiga)	0,583***	0,627***	0,420**	0,598***	0,554***	0,699***	0,738***
Pressão de pulso	-0,401**	-0,207	-0,400**	-0,260	-0,217	-0,298*	-0,233
Sat_bas, mmHg	-0,074	-0,044	-0,175	-0,206	-0,326*	-0,035	-0,338
Creatinina (mg/dL)	0,200	0,052	0,029	0,210	0,340*	0,146	0,243
NT-proBNP, pg/mL	0,231	0,111	0,193	0,405**	0,148	0,192	0,272
IC, L/min/m ²	-0,198	0,068	-0,044	-0,394*	-0,257	-0,074	-0,167
RVP, Wood units	0,091	-0,140	0,025	0,159	0,169	0,134	0,025
Terapia com oxigênio	0,191	0,306*	0,290*	0,336*	0,295*	0,227	0,309*
Classificação de risco ^a	0,220	0,211	0,154	0,399**	0,327*	0,144	0,283
Baixa							
Intermediária							
Alta							

HP: hipertensão pulmonar; OMS: Organização Mundial da Saúde; TC6M: teste de caminhada de 6 minutos; Sat_bas: saturação inicial de oxigênio; NT-proBNP: porção N-terminal do pró-hormônio do peptídeo natriurético do tipo B; IC: Índice cardíaco; RVP: resistência pulmonar vascular. Para fins de brevidade, somente as variáveis com resultados significantes estão demonstradas na tabela. As seguintes variáveis foram consideradas para a análise estatística, mas não tiveram significância estatística: gênero, estado civil, duração da doença, comorbidades, número de comorbidades, índice de massa corporal (IMC), frequência cardíaca inicial, máxima frequência cardíaca, frequência cardíaca máxima – inicial, pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD), saturação mínima de oxigênio, saturação mínima – inicial de oxigênio, pressão no átrio direito, pressão arterial pulmonar média (PAPm), hemoglobina, hematócritos, anticoagulantes orais, diuréticos, terapia específica para HP, número de remédios específicos para HP, remédios específicos via oral, remédios específicos via parenteral, outros remédios, número de outros remédios. Os coeficientes de correlação foram calculados usando o teste de Spearman (variáveis quantitativas vs. Quantitativas), ou ponto bisseriais (quantitativas vs. Categóricas). ^aRisco estimado de mortalidade de um ano, de acordo com os critérios da escala de avaliação de risco 2015 ESC/ERS. *p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,001. Correlações com p < 0,01 estão em negrito.

níveis médios de NT-proBNP aumentaram bastante em relação à primeira consulta, do dobro da elevação na primeira consulta para o triplo de elevação na consulta final. O número de pacientes com risco intermediário e alto aumentou um pouco, de 54,3 para 60,9% e de 19,5 para 23,9%, respectivamente.

A Tabela 5 explora a associação entre a pontuação inicial do WHODAS 2.0 e a evolução do paciente considerando o TC6M e os níveis de NT-proBNP na última consulta. Na análise bivariada, o TC6M na última consulta esteve fortemente associado às dimensões do WHODAS 2.0, exceto pela cognição, enquanto os níveis de NT-proBNP tiveram pouca associação com a cognição, mobilidade e atividades da vida. Na análise multivariada, o TC6M na última consulta esteve significativamente associado aos domínios de relações

interpessoais, enquanto o NT-proBNP foi muito associado aos domínios da mobilidade e do autocuidado.

A relação entre os pontos do WHODAS 2.0 e da classe de funcionalidade da OMS e a ocorrência da progressão da doença foi avaliada por meio da regressão logística binária, sem resultados significativos para nenhum dos domínios do WHODAS. Apesar disso, a pontuação total do WHODAS 2.0 no início esteve significativamente associada à classe de funcionalidade da OMS na última consulta (razão de possibilidade—RP: 1,124 [1,051–1,203; p < 0,001]).

Por fim, o poder preditivo dos pontos do WHODAS 2.0 em termos de classificação de risco na última consulta foi avaliado por meio da regressão ordinal. Esta análise demonstrou associação estatisticamente significativa somente para o domínio mobilidade (estimativa: 3,919 [0,746–7,092]; p < 0,05). A classificação geral correta, em

Table 3. Regressão linear multivariada (coeficientes e o IC95% correspondente) para a relação entre as características do paciente na base e o instrumentos WHODAS 2.0 (*World Health Organization Disability Assessment Schedule 2.0*)

	Cognição	Mobilidade	Autocuidado	Relação interpessoal	Atividades da vida	Participação em sociedade	Total
Escolaridade, anos						-5,4 [-10,4;-0,3]	
Fadiga autorreportada							
Não		18,7			36,3		9,2
Sim		[8,3;29,0]			[20,8;51,8]		[2,7;15,8]
Classe de funcionalidade da OMS							
I/II	19,7	24,5	15,3				18,1
III/IV	[12,8;26,7]	[13,2;35,9]	[8,2;22,3]				[10,9;25,2]
Borg (fadiga)				2,7 [1,6;3,8]		2,58 [1,23;3,94]	
Pressão de pulso	-0,23 [-0,45;-0,01]					-0,37 [-0,63;-0,11]	
Creatinina (mg/dL)					34,3 [12,5;56,1]		
NT-proBNP, pg/mL				0,01 [0,00;0,01]			
Constante	15,1 [3,5;26,8]	7,2 [1,3;13,1]				34,2 [16,7;51,8]	
R ² Ajustada	0,477	0,534	0,301	0,445	0,483	0,454	0,539

IC: índice cardíaco; OMS: Organização Mundial da Saúde; NT-proBNP: porção N-terminal do pró-hormônio do peptídeo natriurético do tipo B. Para fins de brevidade, somente as variáveis com resultados significantes estão demonstradas na tabela. As seguintes variáveis foram consideradas para a análise estatística, mas não tiveram significância estatística: idade, gênero, estado civil, etiologia da hipertensão pulmonar (HP), duração da doença, dispneia autorreportada, comorbidades, número de comorbidades, índice de massa corporal (IMC), teste de caminhada de 6 minutos (TC6M), Borg (dispneia), frequência cardíaca inicial, frequência cardíaca máxima, frequência cardíaca máxima – inicial, pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD), saturação mínima de oxigênio, saturação inicial de oxigênio, saturação mínima – inicial de oxigênio, pressão no átrio direito, pressão arterial pulmonar média (PAPm), hemoglobina, hematócritos, IC, resistência pulmonar vascular (RPV), terapia com oxigênio, anticoagulantes orais, diuréticos, terapia específica para HP, número de remédios específicos para HP, remédios específicos via oral, remédios específicos via parenteral, outros remédios, número de outros remédios, classificação de risco ESC/ERC. R² Ajustada representa a proporção de variabilidade explicada pelo modelo proposto. Relações com $p < 0,01$ estão em negrito.

porcentagem, entre as categorias observadas e previstas foi de 66,7%, com a seguinte distribuição de risco: baixa (14,2%), intermediária (89,3%), e alta (54,5%).

DISCUSSÃO

Este estudo realiza a primeira caracterização de deficiência em pacientes com HP com base no instrumento de avaliação padronizado WHODAS 2.0. O uso deste tipo de ferramenta para avaliar a deficiência em diferentes populações—tanto em termos de localização quanto em estágios da doença— pode gerar reflexões valiosas para estabelecer melhor cuidado clínico e para melhorar a saúde pública de modo geral. O WHODAS 2.0 é especificamente útil para este tipo de avaliação, já que se baseia no modelo biopsicológico da funcionalidade e da incapacidade, definido pela CIF, e considera o nível da deficiência de fato percebida pelos indivíduos, constituindo, assim, uma melhor base para intervenções terapêuticas e políticas de saúde pública. Além disso, pelo fato de ser uma ferramenta padronizada, permite estudos comparativos com outras condições de saúde, em diferentes contextos.

A população de pacientes com HP neste estudo mostrou gravidade baixa à intermediária da HP, apesar de a duração da doença ser de aproximadamente sete anos. A gravidade baixa à intermediária se reflete no nível de deficiência observado na população do estudo, de acordo com os pontos do WHODAS 2.0, que mostrou deficiência leve para domínios individuais do WHODAS 2.0 e para a pontuação total do WHODAS 2.0 (15,3 ± 15,2). Os domínios de mobilidade e atividades da vida foram os que mostraram mais deficiência, o que poderia ser esperado, considerando as limitações relacionadas à capacidade de se exercitar que caracterizam a HP.⁽¹⁴⁾

O nível de deficiência observada nesta população é consideravelmente mais baixo do que o mostrada em estudos anteriores, em populações com condições cardiorrespiratórias e manifestações da doença comparáveis até certo ponto.⁽¹⁹⁾ Racca et al. avaliou a deficiência em uma população de pacientes com doença isquêmica do coração, atingindo uma média da pontuação total do WHODAS 2.0 de aproximadamente 24 pontos (sendo os pontos para o domínio de atividades da vida aproximadamente 50).⁽²¹⁾ Pedro-Cuesta et al. avaliou a deficiência em uma população

de pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica, insuficiência cardíaca crônica ou derrame, e encontrou pontuação total de WHODAS 2.0 de 26, 38, e 28, respectivamente.⁽²²⁾ Em uma grande população de pacientes com doenças crônicas—incluindo pacientes com doença isquêmica do coração—, Garin et al. reportaram uma pontuação total de WHODAS 2.0 de $24,8 \pm 19,3$, sendo 37 a pontuação do domínio atividades da vida.⁽²³⁾ Porém, os autores forneceram estimativas da deficiência de acordo com a gravidade

da doença, e nossos resultados, na verdade, são comparáveis àqueles dos pacientes com doença isquêmica do coração de leve à moderada.⁽²³⁾

Esses achados apoiam a afirmação de que o baixo nível de deficiência observado na nossa população estudada pode ser explicado pela gravidade da doença nos pacientes. Nossa hipótese é a de que a deficiência relativamente leve no contexto desta doença altamente debilitante e progressiva está associada ao tipo de manejo clínico oferecido a esses pacientes, que são acompanhados em uma unidade de tratamento especializada em HP, sem dificuldades para acessar remédios específicos e aprovados para a HP. Importante ressaltar que 84,8% dos pacientes estavam sendo tratados com remédios específicos para HP, 59% estavam em terapia combinada, e isso deve gerar melhor controle da doença e, substancialmente, menos manifestações da condição, ou seja, uma melhora geral na funcionalidade do paciente.

As principais variáveis de base associadas à deficiência medidas com o WHODAS 2.0 neste estudo de corte foram a classificação de funcionalidade da OMS, fadiga (e a escala de fadiga de Borg), dispneia (escala de dispneia de Borg), TC6M e NT-proBNP. Esses resultados estão amplamente de acordo com estudos anteriores que avaliaram o estado geral de saúde e a qualidade de vida relacionada à saúde em populações com HP.⁽⁵⁾ Diversos estudos identificaram a classe de funcionalidade da OMS,⁽²⁴⁻²⁸⁾ fadiga,^(24,25) e dispneia^(24,25) estando altamente associadas ao estado geral de saúde e à qualidade de vida relacionada à saúde. Além disso, houve uma importante correlação negativa entre a educação e a pontuação para o domínio participação

Tabela 4. Características clínicas da população do estudo na consulta final (conclusão do estudo).

Características	Pacientes com HP (n = 46)
Tempo de acompanhamento, dias	337,4 ± 140,1
Progressão da doença, n (%)	
Sim	6 (13,0)
Não	40 (87,0)
Classe de funcionalidade da OMS, n (%)	
I/II	35 (76,1)
III/IV	11 (23,9)
TC6M, metros	412,7 ± 134,8
NT-proBNP, pg/mL	585,6 ± 1046,3
Classificação de risco, n (%)	
Baixa	7 (15,2)
Intermediária	28 (60,9)
Alta	11 (23,9)

HP: Hipertensão pulmonar; OMS: Organização Mundial da Saúde; TC6M: Teste de caminhada de 6 minutos; NT-proBNP: porção N-terminal do pró-hormônio do peptídeo natriurético do tipo B. Dados mostrados como média ± desvio padrão (DP), exceto quando indicado de outra forma.

Tabela 5. Correlação e regressão linear multivariada para a relação entre a pontuação do WHODAS 2.0 (*World Health Organization Disability Assessment Schedule 2.0*) e a evolução do paciente medida na consulta final (conclusão do estudo).

WHODAS 2.0 Dimensões	TC6M		NT-proBNP	
	Coefficiente de Correlação	Regressão linear β [IC95%]	Coefficiente de Correlação	Regressão linear β [IC95%]
Cognição	-0,299	1,82 [-1,05;4,70]	0,351*	20,80 [3,51;45,11]
Mobilidade	-0,616***	-3,48** [-5,95;-1,01]	0,361*	36,88*** [16,42;57,34]
Autocuidado	-0,527***	0,420 [-3,11;3,95]	-0,075	-65,75*** [-93,22;-38,29]
Relações interpessoais	-0,599***	-5,19*** [-7,97;-2,40]	0,207	14,32 [-8,46;37,11]
Atividades da vida	-0,508***	-0,909 [-2,86;1,04]	0,300*	-4,79 [-21,28;11,70]
Participação em sociedade	-0,450***	3,13 [-0,42;6,67]	0,267	2,35 [-27,69;32,39]
Constante	NA	494,5*** [449,7;539,2]	NA	38,0 [-338,3;414,3]
R ² Ajustada	NA	0,498	NA	0,401

TC6M: teste de caminhada de 6 minutos; NT-proBNP: porção N-terminal do pró-hormônio do peptídeo natriurético do tipo B; NA: não se aplica; IC95%: intervalo de confiança de 95%. Para fins de brevidade, somente as variáveis com resultados significantes estão demonstradas na tabela. As seguintes variáveis foram consideradas para a análise estatística, mas não tiveram significância estatística: Delta_TC6M; Delta_NT-proBNP. Os coeficientes de correlação foram calculados com o teste de Spearman (variáveis quantitativas vs. Quantitativas) ou ponto bisseriais (quantitativas vs. Categóricas). R² Ajustada representa a proporção de variabilidade explicada pelo modelo proposto. *p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,001.

em sociedade; este efeito, porém, deve estar associado ao envolvimento social dos participantes em suas comunidades, independentemente da HP.

Diversas variáveis que normalmente são importantes para o manejo clínico dos pacientes com HP mostraram somente uma correlação fraca, ou até nenhuma relação, com a pontuação da deficiência. Idade e etiologia da HP não tiveram significância estatística no modelo de regressão multivariado, o que indica que outras variáveis são mais importantes neste contexto. Da mesma forma, a classificação de risco da HP mostrou correlações significativas esporádicas com a pontuação de deficiência em análises bivariadas, mas não foi considerado um fator significativo no modelo multivariado. Por outro lado, a duração da doença, o tratamento específico para HP, e a presença de comorbidades não mostrou correlações significativas na análise bivariada. Esses resultados podem potencialmente ser explicados pela variabilidade reduzida nesta população relativamente pequena.

Ao usar a pontuação do WHODAS 2.0 na base para prever a evolução dos marcadores de HP no período de 11 meses deste estudo, os pontos para deficiência só foram preditivos robustos da evolução do TC6M e da classe de funcionalidade da OMS. Houve uma forte correlação negativa entre o domínio morbidade e o TC6M na última consulta, e uma forte correlação positiva entre a pontuação total do WHODAS 2.0 e a classe de funcionalidade da OMS na última consulta, como era de se esperar em ambos os casos.

Algumas limitações deste estudo devem ser consideradas. O tamanho da amostra é moderado (N = 46), mesmo no contexto de HP, que é uma condição não tão frequente. A amostra foi composta de um pequeno número de pacientes com formas graves de HP (19,5%),

que poderiam demonstrar níveis bem mais altos de deficiência, o que limita comparações com estudos anteriores com populações com níveis mais altos de deficiência. Outros estudos devem focar na avaliação de populações com HP mais heterogênea em termos de gravidade da doença. Além disso, a análise teve um tempo relativamente curto de acompanhamento, o que pode ter prejudicado a avaliação dos valores preditivos de base do WHODAS 2.0, já que poucos eventos de interesse ocorreram durante o período do estudo.

Concluindo, a população de pacientes portugueses com HP mostrou deficiência leve, conforme avaliação com o WHODAS 2.0, o que pode estar associado à gravidade baixa à intermediária da doença. Níveis mais altos de deficiência foram encontrados nos domínios de mobilidade e atividades da vida. Os principais correlatos clínicos da deficiência nesta população são a classe de funcionalidade da OMS, fadiga e dispneia. Os pontos da WHODAS 2.0 na base preveem o TC6M e a classe de funcionalidade da OMS em um período de acompanhamento de 11 meses.

Este estudo foi o primeiro a avaliar a deficiência em HP usando o WHODAS 2.0. Outros estudos devem utilizar esta escala em populações maiores com HP, com representatividade adequada de formas mais graves da doença.

AGRADECIMENTOS

O trabalho de Pedro Sa-Couto foi apoiado parcialmente pela Fundação para a Ciência e Tecnologia (FCT), por meio do Centro de Investigação e Desenvolvimento em Matemática e Aplicações (CIDMA), no projeto ID/MAT/04106/2013. Os autores agradecem Tiago Campos, MSc (ARC Publishing), pela escrita médica e assistência editorial; esses serviços foram apoiados pela Actelion Pharmaceuticals, em Portugal.

REFERÊNCIAS

- Galiè N, Humbert M, Vachieri J-L, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS)Endorse. *Eur Heart J*. 2016;37(1):67-119. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv317>
- Anderson RJ, Malhotra A, Kim NH. Pulmonary hypertension: evolution of pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Thorac Dis*. 2016;8(Suppl. 7):S562-5. <https://dx.doi.org/10.21037/jtd.2016.07.33>
- Burger CD, D'Albini L, Raspa S, Pruetz JA. The evolution of prostacyclins in pulmonary arterial hypertension: from classical treatment to modern management. *Am J Manag Care*. 2016;22(1 Suppl.):S3-15.
- Delcroix M, Howard L. Pulmonary arterial hypertension: the burden of disease and impact on quality of life. *Eur Respir Rev*. 2015;24(138):621-9. <https://doi.org/10.1183/16000617.0063-2015>
- Gu S, Hu H, Dong H. Systematic Review of Health-Related Quality of Life in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension. *Pharmacoeconomics*. 2016;34(8):751-70. <https://doi.org/10.1007/s40273-016-0395-y>
- Oudiz RJ, Barst RJ. Statement on Disability: Pulmonary Hypertension. Pulmonary Hypertension Association; 2010.
- Ware JE Jr., Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care*. 1992;30(6):473-83.
- Hunt SM, McKenna SP, McEwen J, Williams J, Papp E. The Nottingham Health Profile: subjective health status and medical consultations. *Soc Sci Med A*. 1981;15(3 Pt 1):221-9.
- EuroQol Group. EuroQol—a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy*. 1990;16(3):199-208.
- McKenna SP, Doughty N, Meads DM, Doward LC, Pepke-Zaba J. The Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review (CAMPHOR): a measure of health-related quality of life and quality of life for patients with pulmonary hypertension. *Qual Life Res*. 2006;15(1):103-15. <https://doi.org/10.1007/s11136-005-3513-4>
- Rector T, Kubo S, Cohn J. Patients' self-assessment of their congestive heart failure. Part 2: Content, reliability and validity of a new measure, the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire. *Hear Fail*. 1987;3:198-209.
- Bonner N, Abetz L, Meunier J, Sikirica M, Mathai SC. Development and validation of the living with pulmonary hypertension questionnaire in pulmonary arterial hypertension patients. *Health Qual Life Outcomes*. 2013;11:161. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-11-161>
- Guyatt GH, Nogradi S, Halcrow S, Singer J, Sullivan MJ, Fallen EL. Development and testing of a new measure of health status for clinical trials in heart failure. *J Gen Intern Med*. 1989;4(2):101-7.
- Yorke J, Corris P, Gaine S, Gibbs JSR, Kiely DG, Harries C, et al. emPHasis-10: development of a health-related quality of life measure in pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2014;43(4):1106-13. <https://doi.org/10.1183/09031936.00127113>
- McCollister D, Shaffer S, Badesch DB, Filusch A, Hunsche E, Schüller R, et al. Development of the Pulmonary Arterial Hypertension-Symptoms and Impact (PAH-SYMPACT®) questionnaire: a new patient-reported outcome instrument for PAH. *Respir Res*. 2016;17(1):72. <https://doi.org/10.1186/s12931-016-0388-6>
- Fernandes CJCS, Martins BCS, Jardim CVP, Ciconelli RM, Morinaga LK, Breda AP, et al. Quality of life as a prognostic marker in pulmonary arterial hypertension. *Health Qual Life Outcomes*. 2014;12:130. <https://doi.org/10.1186/s12931-016-0388-6>

- doi.org/10.1186/s12955-014-0130-3
17. World Health Organization. International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF). Geneva: World Health Organization; 2001.
 18. Üstün T, Kostanjsek N, Chatterji S, Rehm J. Measuring Health and Disability: Manual for WHO Disability Assessment Schedule WHODAS 2.0. Geneva: World Health Organization; 2010.
 19. Federici S, Bracalenti M, Meloni F, Luciano JV. World Health Organization disability assessment schedule 2.0: An international systematic review. *Disabil Rehabil.* 2017;39(23):2347-80. <https://doi.org/10.1080/09638288.2016.1223177>
 20. Ribeiro S. Adaptação e validação do WHODAS 2.0 para a população portuguesa [dissertation]. Aveiro: Escola Superior de Saúde da Universidade de Aveiro; 2011.
 21. Racca V, Spezzaferrri R, Modica M, Mazzini P, Jonsdottir J, De Maria R, et al. Functioning and disability in ischaemic heart disease. *Disabil Rehabil.* 2010;32(Suppl. 1):S42-9. <https://doi.org/10.3109/09638288.2010.511691>
 22. Pedro-Cuesta J, Alberquilla Á, Virués-Ortega J, Carmona M, Alcalde-Cabero E, Bosca G, et al. ICF disability measured by WHO-DAS II in three community diagnostic groups in Madrid, Spain. *Gac Sanit.* 2011;25(Suppl. 2):21-8. <https://doi.org/10.1016/j.gaceta.2011.08.005>
 23. Garin O, Ayuso-Mateos JL, Almansa J, Nieto M, Chatterji S, Vilagut G, et al. Validation of the "World Health Organization Disability Assessment Schedule, WHODAS-2" in patients with chronic diseases. *Health Qual Life Outcomes.* 2010;8:51. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-8-51>
 24. Zlupko M, Harhay MO, Gallop R, Shin J, Archer-Chicko C, Patel R, et al. Evaluation of disease-specific health-related quality of life in patients with pulmonary arterial hypertension. *Respir Med.* 2008;102(10):1431-8. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2008.04.016>
 25. Taichman DB, Shin J, Hud L, Archer-Chicko C, Kaplan S, Sager JS, et al. Health-related quality of life in patients with pulmonary arterial hypertension. *Respir Res.* 2005;6:92. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-6-92>
 26. Roman A, Barbera JA, Castillo MJ, Muñoz R, Escribano P. Health-related quality of life in a national cohort of patients with pulmonary arterial hypertension or chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Arch Bronconeumol.* 2013;49(5):181-8. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2012.12.007>
 27. Halank M, Einsle F, Lehman S, Bremer H, Ewert R, Wilkens H, et al. Exercise capacity affects quality of life in patients with pulmonary hypertension. *Lung.* 2013;191(4):337-43. <https://doi.org/10.1007/s00408-013-9472-6>
 28. Matura LA, McDonough A, Carroll DL. Predictors of Health-Related Quality of Life in Patients With Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension. *J Hosp Palliat Nurs.* 2012;14(4):283-92. <https://doi.org/10.1097/NJH.0b013e3182496c04>



Velhice extrema em um centro diagnóstico respiratório: frequência e qualidade técnica da espirometria

Saulo Maia d'Ávila Melo^{1,a}, Larissa Alves de Oliveira^{2,b},
José Lucas Farias Wanderley^{3,c}, Rodrigo dos Anjos Rocha^{4,d}

1. Ambulatório de Pneumologia, Faculdade de Medicina, Universidade Tiradentes, Aracaju (SE) Brasil.
 2. Residência em Clínica Médica, Universidade Federal de Sergipe, Aracaju (SE) Brasil.
 3. Residência em Anestesiologia. Hospital Universitário Professor Alberto Antunes, Universidade Federal de Alagoas, Maceió (AL) Brasil.
 4. Faculdade de Medicina, Universidade Tiradentes, Aracaju (SE) Brasil.
- a. <http://orcid.org/0000-0001-7811-4305>
b. <http://orcid.org/0000-0002-2706-4018>
c. <http://orcid.org/0000-0003-2667-9480>
d. <http://orcid.org/0000-0002-8989-3444>

Recebido: 25 julho 2018.

Aprovado: 29 outubro 2018.

Trabalho realizado na Universidade Tiradentes, Aracaju (SE) Brasil.

RESUMO

Objetivo: Determinar a frequência de idosos que realizaram espirometria num serviço de função pulmonar, e avaliar a qualidade da realização do exame na velhice extrema e se a idade cronológica influencia essa qualidade. **Métodos:** Estudo transversal retrospectivo utilizando informações (espirometria e questionário respiratório) de um banco de dados de um serviço de função pulmonar em Aracaju (SE) entre janeiro de 2012 e abril de 2017. Com base na amostra geral, determinou-se o número total de espirometrias realizadas em todas as idades, em idosos ≥ 60 anos, ≥ 65 anos, e por década de idade a partir da sexta década. Na velhice extrema, avaliou-se a qualidade da espirometria utilizando critérios de aceitabilidade e reprodutibilidade, e investigaram-se variáveis que influenciam essa qualidade, tal como déficit cognitivo. **Resultados:** A amostra geral foi composta por 4.126 espirometrias. Dessas, 961 (23,30%), 864 (20,94%), 102 (2,47%) e 26 (0,63%) foram realizadas em idosos com ≥ 60 anos de idade, ≥ 65 anos, ≥ 86 anos e ≥ 90 anos (velhice extrema), respectivamente. Na velhice extrema, os critérios de aceitabilidade e reprodutibilidade foram preenchidos em 88% (IC95%: 75,26-100,00) e 60% (IC95%: 40,80-79,20) das espirometrias, respectivamente. O déficit cognitivo influenciou negativamente a aceitabilidade e a reprodutibilidade ($p \leq 0,015$; e $p \leq 0,007$, respectivamente). **Conclusões:** Idosos na velhice extrema são uma realidade atual nos serviços de função pulmonar, e a maioria deles é capaz de realizar espirometrias adequadamente, apesar da idade avançada. O déficit cognitivo influencia negativamente a qualidade da espirometria.

Descritores: Espirometria; Envelhecimento; Idoso de 80 anos ou mais.

INTRODUÇÃO

No Brasil e no mundo, a população geriátrica vem alcançando índices crescentes em consequência do decaimento da natalidade e do aumento significativo da longevidade.⁽¹⁻³⁾ Estima-se que, em 2050, a população de idosos atinja cerca de 2 bilhões, ou seja, aproximadamente 22% da população mundial.^(1,4) A Organização Mundial de Saúde considera idoso todo indivíduo com idade cronológica igual ou superior a 60 anos nos países em desenvolvimento, como o Brasil, e igual ou superior a 65 anos nos países desenvolvidos.⁽¹⁾ O envelhecimento pode ser classificado em quatro estágios: meia-idade (45 a 59 anos); idoso (60 a 74 anos); ancião (75 a 89 anos); e velhice extrema (90 anos em diante).⁽⁵⁾

A prevalência de doenças respiratórias cresce na população idosa, e os sintomas respiratórios, como tosse e dispneia, podem estar associados a comorbidades não respiratórias, como cardiopatias, fraqueza muscular, anemia e falta de condicionamento físico, que podem confundir o verdadeiro diagnóstico.^(6,7) A espirometria é o teste de função pulmonar mais disponível e utilizado na prática clínica, devendo fazer parte da avaliação de pacientes com sintomas ou suspeita de doenças respiratórias, assim como do acompanhamento terapêutico

de diversas patologias respiratórias, principalmente as doenças obstrutivas, como asma e DPOC.⁽⁸⁻¹¹⁾ Entretanto, a espirometria não é utilizada rotineiramente pelos médicos geriatras, e a maioria dos estudos com espirometria envolve um número limitado de idosos.^(6,11-13) Questiona-se até mesmo entre os médicos geriatras se a população de idosos tem a idade como um fator limitante para realizar adequadamente a espirometria.^(6,12,14,15)

O objetivo do presente estudo foi determinar a frequência e a proporção, em uma população de idosos divididos por faixa etária, da realização de espirometria num serviço de função pulmonar. Também objetivamos avaliar a qualidade dos resultados de espirometria na velhice extrema e se a idade cronológica influencia essa qualidade.

MÉTODOS

Este foi um estudo transversal retrospectivo, realizado na Universidade Tiradentes, localizada no município de Aracaju (SE). Os dados da amostra foram extraídos do banco de dados (espirometria e questionário respiratório) de um laboratório privado de função pulmonar, localizado em Aracaju, no período entre janeiro de 2012 e abril de 2017. A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética

Endereço para correspondência:

Saulo Maia d'Ávila Melo. Rua José Olivio Nascimento, 82, apto. 201, Edifício Parque da Sementeira, Jardins, CEP 49025-730, Aracaju, SE, Brasil.

Tel.: 55 79 99971-3316. E-mail: smaia@infonet.com.br

Apoio financeiro: Nenhum.

e Pesquisa da Universidade Tiradentes (CAAE no. 67734717.2.0000.5371).

As espirometrias foram realizadas na mesma sala, usando o mesmo espirômetro dotado de pneumotacógrafo (modelo Microlab 3500; Micro Medical Ltd., Rochester, Inglaterra) acoplado a um computador onde as provas realizadas ficavam arquivadas. Os exames armazenados foram verificados e avaliados individualmente quanto às curvas fluxo-volume e volume-tempo, assim como às variáveis espirométricas convencionais: CVF, VEF₁, relação VEF₁/CVF, PFE e fluxos expiratórios intermediários, cujos resultados foram expressos em litros e em porcentagem dos valores de normalidade através das equações de Crapo et al.⁽¹⁶⁾ (para a população com idade ≥ 87 anos) ou das equações brasileiras (para aquela ≤ 86 anos).⁽¹⁷⁾

Foram realizadas no mínimo três curvas. As normas técnicas de realização dos exames, critérios de aceitabilidade e reprodutibilidade, testes de qualidade e interpretações das espirometrias foram realizados conforme orientações da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia.⁽¹⁰⁾ Um mesmo pneumologista, titulado por essa sociedade e com certificado em espirometria, interpretou os resultados.

Foram aceitas as curvas com início abrupto e sem hesitação, PFE com variação menor que 10% ou 0,5 l/s (o que fosse maior) do melhor PFE obtido, volume retroextrapolado que não ultrapassasse 5% ou 150 ml da CVF (o que fosse maior), tempo de duração de 6 s ou platô final de 1 s na curva volume-tempo, ou se o paciente apresentasse desconforto. Além disso, eram inaceitáveis curvas com tosse no primeiro segundo, fechamento da glote, vazamento ou obstrução do bocal.^(10,18)

Para a determinação do teste de qualidade dos exames espirométricos foram avaliadas as curvas espirométricas (curva fluxo-volume e volume-tempo), número de curvas realizadas e resultados das variáveis espirométricas. A qualidade dos exames espirométricos ficou assim determinada⁽¹⁰⁾:

- A: pelo menos duas manobras aceitáveis em até oito tentativas, com os dois maiores valores de CVF e VEF₁ diferindo menos de ou igual a 150 ml e PFE < 10% ou 500 ml (o que fosse maior)
- B: pelo menos duas manobras aceitáveis com os dois maiores valores de CVF e VEF₁ entre 150 e 200 ml ou PFE < 15%
- C: apenas uma manobra aceitável, ou mais do que uma manobra aceitável, mas com valores de VEF₁ com variação acima de 200 ml
- D: nenhum teste aceitável, sem possibilidade de interpretação

Foram considerados para o critério de aceitabilidade os parâmetros dos exames com qualidade A, B e C e, para o critério de reprodutibilidade, aqueles dos exames com qualidade A e B.

O questionário respiratório padronizado utilizado na espirometria avaliava fatores demográficos e antropométricos; sintomas respiratórios; tabagismo; comorbidades; pneumopatias e cardiopatias prévias;

história profissional, de cirurgias e de intubação prévia; medicações em uso; indicação clínica; e identificação do médico solicitante do exame. Na ausência de dados adequados sobre as comorbidades dos pacientes no questionário respiratório da espirometria, foi solicitada aos médicos assistentes a avaliação dos prontuários médicos.

Para a avaliação estatística da influência das comorbidades na qualidade do teste, as mesmas foram subdivididas em cinco subgrupos, de acordo com o sistema orgânico mais comprometido: grupo com déficit cognitivo, grupo com doença cerebrovascular sem déficit cognitivo, grupo cardiovascular, grupo pulmonar e grupo com outras comorbidades. Alguns dos pacientes faziam parte de mais de um grupo por apresentar mais de um tipo de comorbidade.

Na primeira etapa da pesquisa foi determinado o número total de espirometrias realizadas durante o período da pesquisa, independentemente da idade cronológica, e as frequências daquelas realizadas em idosos maiores de 60 anos, maiores de 65 anos e por década de idade cronológica, a partir da sexta década. Em seguida, foi verificado o número total de idosos maiores de 86 anos por sexo, uma vez que a equação de referência dos novos valores de espirometria forçada utilizados no Brasil é limitada até essa faixa etária.⁽¹⁷⁾

Nessa primeira etapa de avaliação foram considerados todos os exames espirométricos realizados, independentemente do fato de o mesmo paciente tê-lo realizado mais de uma vez no período estudado, sendo apenas considerada a idade cronológica na data da realização do exame. Numa segunda etapa do estudo foram selecionados e incluídos os pacientes com 90 ou mais anos de idade cronológica e foram excluídos aqueles menores de 90 anos. Para a avaliação do teste de qualidade foi considerado apenas o primeiro exame espirométrico realizado por cada paciente.

A análise estatística foi realizada utilizando-se o pacote estatístico IBM SPSS Statistics, versão 21.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, EUA). As variáveis contínuas foram descritas em médias e desvios-padrão, e as variáveis categóricas foram sumarizadas por meio de frequências simples e relativas. Para verificar se havia associações significativas das variáveis demográficas e de comorbidades com a qualidade do teste, foram aplicados o teste do qui-quadrado ou o teste exato de Fisher para a comparação de dados categóricos, assim como o teste t de Student para amostras independentes entre as variáveis numéricas. O nível de significância estatística utilizado foi de $p \leq 0,05$.

RESULTADOS

Durante o período do estudo, foram realizadas 4.126 espirometrias em indivíduos das diversas faixas etárias (idade mínima de 6 anos; idade máxima de 97 anos). Do total de espirometrias, 961 (23,30%) e 864 (20,94%) foram realizadas em idosos com idade cronológica ≥ 60 anos e ≥ 65 anos, respectivamente. A frequência de espirometrias realizadas por faixa etária

foi de 211 exames (5,11%) naqueles com idade de 60 a 69 anos; 432 (10,47%) naqueles com idade de 70 a 79 anos; 292 (7,08%) naqueles com idade de 80 a 89 anos; e 26 (0,63%) naqueles com idade \geq 90 anos. Na amostra total, 102 (2,47%) exames foram de idosos \geq 86 anos; desses, 67 (1,62%) eram mulheres e 35 (0,85%) eram homens (Figura 1).

Na avaliação da qualidade dos 26 exames de pacientes com \geq 90 anos (velhice extrema), 1 foi excluído por ser do mesmo paciente, ou seja, foram selecionados para o estudo as espirometrias de 25 pacientes com idade mínima de 90 anos e máxima de 97 anos, média de idade de $92,12 \pm 2,22$ anos (IC95%: 91,20-93,04) e predominância do sexo feminino (18/25; 72%).

A Tabela 1 apresenta as características demográficas e antropométricas, as comorbidades e o status tabágico dos pacientes com \geq 90 anos (n = 25). Alguns pacientes apresentavam uma ou mais comorbidades. Segundo os grupos de comorbidades, temos: grupo pulmonar, com 10 pacientes (asma, em 7; DPOC, em 4; e ambas, em 1); grupo cardiovascular, com 17

pacientes (hipertensão arterial sistêmica, arritmias e/ou dislipidemia); grupo cerebrovascular sem déficit cognitivo, com 4 pacientes (sequela de acidente vascular cerebral); grupo cerebrovascular com déficit cognitivo, com 7 pacientes (doença de Alzheimer e outras demências); e grupo outras comorbidades, com 5 pacientes (hipotireoidismo, déficit auditivo, diabetes mellitus, ansiedade e/ou depressão). Para esses 25 pacientes, as espirometrias foram solicitadas por pneumologistas, em 21 pacientes (84%); cardiologistas, em 3 (12%); e clínicos gerais, em 1 (4%); (Figura 2).

Os critérios de aceitabilidade da espirometria foram preenchidos em 22 dos 25 exames (88%; IC95%: 75,26-100,00), cuja qualidade do teste foi classificada como A, em 13 (52%; IC95%: 32,42-71,58); B, em 2 (8%; IC95%: 0,00-18,63); C, em 7 (28%; IC95%: 10,40-45,60); e D, em 3 (12%; IC95%: 0,00-24,74; Figuras 3 e 4). Os critérios de reprodutibilidade (qualidade A e B) foram preenchidos em 15 das 25 espirometrias (60%; IC95%: 40,80-79,20) e não foram preenchidos (qualidade C e D) em 10 (40%; Figura 4).

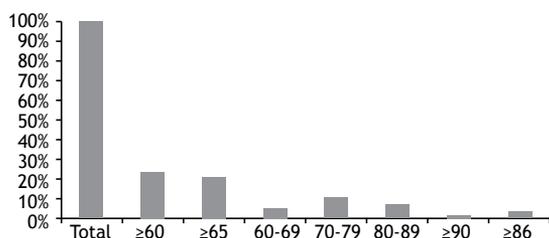


Figura 1. Distribuição de espirometrias (N = 4.126) realizadas por faixa etária no período do estudo.

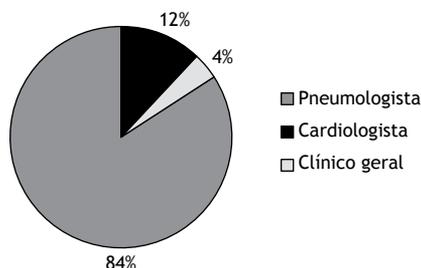


Figura 2. Especialidade do médico solicitante de espirometria para idosos \geq 90 anos.

Tabela 1. Características demográficas e antropométricas, status tabágico e presença de comorbidades em idosos \geq 90 anos.^a

Variáveis	Idade \geq 90 anos (n = 25)	IC95%
Sexo feminino	18 (72)	
Idade, anos	$92,12 \pm 2,22$	91,2-93,04
Altura, m	$1,48 \pm 0,07$	1,45-1,51
IMC, kg/m ²	$27,74 \pm 5,46$	25,49-30,00
Peso, kg	$60,64 \pm 10,92$	56,13-65,15
Status tabágico		
Não fumantes	21 (84)	
Ex-fumantes	3 (12)	
Fumantes	1 (4)	
Comorbidades ^b		
Asma	7 (28)	
DPOC	4 (16)	
HAS	14 (56)	
Dislipidemia	7 (28)	
AOS	5 (20)	
Arritmia cardíaca	4 (16)	
Cerebrovascular	4 (16)	
Déficit cognitivo	7 (28)	
Outras comorbidades ^c	5 (20)	

IMC: índice de massa corpórea; HAS: hipertensão arterial sistêmica; e AOS: apneia obstrutiva do sono. ^aValores expressos em n (%) ou média \pm dp. ^bAlguns pacientes apresentavam uma ou mais comorbidades. ^cHipotireoidismo, déficit auditivo, diabetes mellitus, ansiedade e/ou depressão.

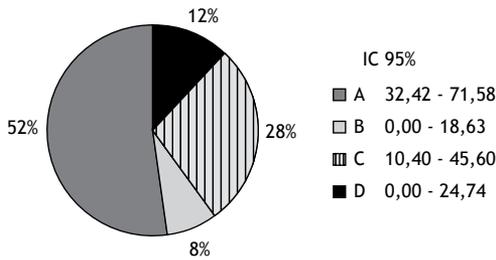


Figura 3. Gradação da qualidade dos testes espirométricos realizados por idosos ≥ 90 anos. Adaptado de Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia.⁽¹⁰⁾

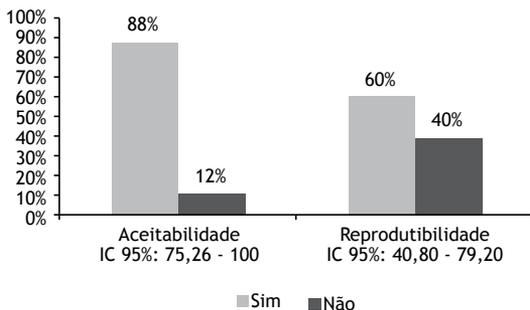


Figura 4. Aceitabilidade e reprodutibilidade dos testes espirométricos em idosos ≥ 90 anos. Adaptado de Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia.⁽¹⁰⁾

Estavam aptos a serem laudados os exames que preencheram os critérios de aceitabilidade (testes A, B e C). Os erros mais comuns que influenciaram a qualidade (aceitabilidade e/ou reprodutibilidade) dos exames foram os seguintes: esforço submáximo, em 14 (56%); duração do sopro < 3 s com ausência de platô no último segundo, em 7 (28%); ausência de platô no último segundo, em 7 (28%); término abrupto do sopro, em 7 (28%); tosse, em 9 (36%); e vazamento, em 3 (12%). Algumas espirometrias apresentavam mais de um erro, o que justifica a proporção total dos erros acima de 100%.

Não foi observada a influência das variáveis sexo, idade, índice de massa corpórea (IMC) e subgrupos de comorbidades na qualidade do teste; apenas o grupo déficit cognitivo influenciou a qualidade do teste negativamente quanto a aceitabilidade e reprodutibilidade ($p \leq 0,015$ e $p \leq 0,007$, respectivamente), enquanto o grupo pulmonar foi o que teve o melhor critério de reprodutibilidade ($p \leq 0,018$). As demais variáveis (sexo, idade e IMC) não demonstraram diferenças significativas (Tabela 2).

DISCUSSÃO

A população de idosos cresce de maneira acentuada no mundo.⁽¹⁾ O Brasil, até 2025, será o sexto país no mundo em número de idosos, com uma proporção alta de idosos na velhice extrema (de 394 mil em 2010 para uma estimativa de cerca de 3,5 milhões em 2050).⁽³⁾

Apesar da praticidade e importância da espirometria para avaliar a função pulmonar, estudos em idosos são

escassos.⁽¹¹⁾ No presente estudo, foi observado um número expressivo de idosos fazendo parte da rotina ambulatorial do laboratório de função pulmonar. Dos exames realizados, 961 (23,30%) eram de idosos ≥ 60 anos, 864 (20,94%) eram de idosos ≥ 65 anos, e 102 (2,47%) eram de idosos ≥ 86 anos.

Quando analisamos as equações de referências de espirometria em todo o mundo, verificamos a escassez de dados em idosos, e aqueles existentes são baseados em amostras relativamente pequenas e não representativas.^(11,19-24) No Brasil, as equações de Pereira et al.⁽¹⁷⁾ de 2007 têm como idade máxima 85 e 86 anos para mulheres e homens, respectivamente, com número reduzido de pacientes com idade acima de 75 anos. Em 2017, Rufino et al.⁽²²⁾ incluíram pacientes até 80 anos de idade em sua amostra, alegando que a expectativa de vida média no Brasil era de 74 anos. Em 2012, a iniciativa *Global Lung Function*,⁽¹¹⁾ referendada pela *European Respiratory Society*, realizou um estudo apresentando equações de referência para espirometria abrangendo 97.759 registros (mulheres, 55,3%) de indivíduos com idade entre 3 e 95 anos para grupos multiétnicos de 33 países em cinco continentes. Naquela amostra, a representatividade de indivíduos acima de 80 anos foi de 0,8%; para maiores de 85 anos, de apenas 195 indivíduos (0,24%); e, acima de 90 anos, somente 26 indivíduos (0,035%). Os próprios autores chamam a atenção para a limitação dos valores previstos para idosos acima de 75 anos e sugerem cautela na interpretação desses valores.⁽¹¹⁾

Diante da estimativa crescente de indivíduos na velhice extrema para as próximas décadas, esse é um grupo específico e um novo desafio a ser estudado do ponto de vista da saúde, especialmente em relação ao aparelho respiratório. Demonstramos que 26 (0,63%) dos exames foram de idosos na velhice extrema, a maior parte constituída por mulheres (72%). Não encontramos pesquisas prévias direcionadas exclusivamente à velhice extrema, e os estudos citados na literatura com idosos não especificam quantos pacientes tinham mais que 90 anos, dificultando uma melhor comparação daqueles estudos com o nosso.^(6,12-15,23,24)

O envelhecimento é acompanhado por modificações em todos os sistemas do organismo, seja pela senescência, seja pela maior presença de comorbidades. Em virtude disso, é questionável a capacidade dos idosos em compreender as etapas da espirometria, coordenar sua atuação e realizar o esforço necessário para a obtenção de medidas confiáveis.^(6,24,25) Aproximadamente 15% dos idosos não colaboram na realização da espirometria.⁽¹⁰⁾ A espirometria não é utilizada rotineiramente pelos médicos geriatras porque se questiona se a idade seria um fator limitante para sua realização adequada.^(6,12,15)

Nosso estudo chama a atenção para o fato de que os exames foram solicitados basicamente por pneumologistas e cardiologistas apesar do acompanhamento por geriatras dos pacientes em nossa amostra, corroborando dados da literatura que

Tabela 2. Determinação das variáveis que influenciam a aceitabilidade e a reprodutibilidade da espirometria na velhice extrema.^{a,b}

Variáveis	Critérios de aceitabilidade		p	Critérios de reprodutibilidade		p
	ABC (n = 22)	D (n = 3)		AB (n = 15)	CD (n = 10)	
Sexo feminino	16 (72,7)	2 (66,7)		10 (66,7)	8 (80,0)	
Subgrupos ^{c,*}						
Pulmonar	10 (45,5)	0 (0,0)	0,250	9 (60,0)	1 (10,0)	0,018
Cardiovascular	16 (72,7)	1 (33,3)	0,230	10 (66,7)	7 (70,0)	0,230
Déficit cognitivo	4 (18,2)	3 (100,0)	0,015	1 (6,7)	6 (60,0)	0,007
Cerebrovascular	3 (13,6)	1 (33,3)	0,422	1 (6,7)	3 (30,0)	0,267
Outras ^d	5 (22,7)	0 (0,0)	1,000	4 (26,7)	1 (10,0)	0,615
Idade ^{**}	91,86 ± 2,17	94,00 ± 2,00	0,120	92,20 ± 2,43	92,00 ± 2,00	0,831
IMC ^{**}	27,80 ± 5,74	27,33 ± 3,44	0,890	28,21 ± 6,41	27,04 ± 3,83	0,608

IMC: índice de massa corpórea. ^aAdaptado de Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia.⁽¹⁰⁾ ^bValores expressos em n (%) ou média ± dp. ^cAlguns pacientes apresentavam uma ou mais comorbidades. ^dHipotireoidismo, déficit auditivo, diabetes mellitus, ansiedade e/ou depressão. *Teste exato de Fisher. **Teste t de Student para amostras independentes

indicam que a espirometria não é amplamente utilizada na prática geriátrica, o que induz um número limitado de resultados espirométricos.

Nossos resultados demonstraram critérios de aceitabilidade e reprodutibilidade em 88% e 60% dos exames, respectivamente, e apenas 12% dos exames foram excluídos devido à técnica incorreta, com correlação significativa com o grupo com déficit cognitivo. Demonstramos também que a idade, o sexo, o IMC e outras comorbidades não interferiram na qualidade da espirometria.

Em um estudo⁽⁶⁾ realizado com uma amostra de 715 idosos ≥ 65 anos, foi demonstrado que 81,50% dos testes foram aceitos e que 18,2% foram excluídos devido à técnica incorreta. A idade, o IMC e a presença de depressão não influenciaram na qualidade do exame; entretanto, o comprometimento cognitivo e o baixo nível educacional prejudicaram a qualidade da espirometria.

Sherman et al.⁽¹²⁾ avaliaram 65 idosos ≥ 65 anos (média de idade de 75 anos) e demonstraram que 8 indivíduos (12,3%) foram incapazes de realizar espirometria e 18 (31,6%) não preencheram os critérios de reprodutibilidade. Os autores sugerem que a grande maioria dos idosos pode realizar a espirometria com técnica confiável e que os idosos incapazes de realizá-la podem apresentar prejuízo na função cognitiva.

Em um estudo retrospectivo⁽¹⁴⁾ que avaliou a qualidade da espirometria e teste de DLCO comparando 150 idosos com ≥ 80 anos (grupo de idosos) com 178 adultos com idade de 40-50 anos (grupo controle), foi demonstrado que 139 dos idosos (92,6%) e 163 (91,5%) dos indivíduos do grupo controle preencheram os critérios de aceitabilidade e reprodutibilidade dos testes espirométricos.

Um estudo com idosos maiores de 65 anos e portadores de doença obstrutiva (asma e/ou DPOC) demonstrou que o comprometimento cognitivo, a menor distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos e o menor nível de escolaridade foram fatores de risco independentes para uma taxa de aceitação mais baixa em relação à qualidade da espirometria, enquanto o sexo masculino e a idade foram fatores de risco para a pior reprodutibilidade do VEF₁.⁽¹⁵⁾ Além disso, estudos prévios que utilizaram o Miniexame do Estado Mental demonstraram que o déficit cognitivo influencia negativamente a qualidade da espirometria.^(13,26) Os estudos supracitados corroboram nossa pesquisa, que demonstrou a influência negativa do déficit cognitivo na realização da espirometria e que a idade cronológica não interferiu na sua qualidade. A idade cronológica nem sempre corresponde à idade biológica; dessa forma, devemos incentivar o envelhecimento ativo e saudável.

O presente estudo apresenta como limitações o fato de ser um estudo retrospectivo e de não ter sido empregado o Miniexame do Estado Mental para quantificar o grau do déficit cognitivo.

Em conclusão, o presente estudo alerta quanto ao número de idosos que atualmente realizam espirometria, em particular, a expressiva presença de idosos ≥ 85 anos. Idosos na velhice extrema são uma realidade atual nos serviços de função pulmonar, e a maioria desses são capazes de realizar espirometrias adequadamente. A idade não parece ser um fator limitante para a realização da espirometria, sem influência na qualidade na velhice extrema. O déficit cognitivo influencia negativamente a qualidade da prova de função pulmonar. Portanto, a espirometria pode e deve ser usada como teste para a avaliação e o controle de doenças respiratórias na velhice extrema e deve ser divulgada e incentivada na prática geriátrica.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization [updated 2002 Apr; cited 2017 Jun 17]. Active ageing: a policy framework. Available from: http://www.who.int/ageing/publications/active_ageing/en/
2. de Carvalho JA, Garcia RA. The aging process in the Brazilian population: a demographic approach [Article in Portuguese]. Cad

- Saude Publica. 2003;19(3):725-33. <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2003000300005>
3. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) [homepage on the Internet]. Rio de Janeiro: IBGE; [cited 2017 Mar 22]. *Projeção da População do Brasil por sexo e idade: 2000-2060*. Available from: http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/projecao_da_populacao/2013/default_tab.shtm
 4. United Nations. Department of Economic and Social Affairs [homepage on the Internet]. New York City: UN; cited 2017 Feb 25]. *World Population Prospects. The 2010 Revision, Volume I: Comprehensive Tables*. [Adobe Acrobat document, 503p.]. Available from: http://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/trends/WPP2010/WPP2010_Volume-I_Comprehensive-Tables.pdf
 5. Lauretti GR, Mattos AL. Fourth age and extreme old age: replacement of polypharmacy by a controlled-release hydromorphone tablet to control chronic pain. *Rev Dor*. 2011;12(3):235-9. <https://doi.org/10.1590/S1806-00132011000300008>
 6. Pezzoli L, Giardini G, Consonni S, Dallera I, Bilotta C, Ferrario G, et al. Quality of spirometric performance in older people. *Age Ageing*. 2003;32(1):43-6. <https://doi.org/10.1093/ageing/32.1.43>
 7. Akgün K M, Crothers K, Pisani M. Epidemiology and Management of Common Pulmonary Diseases in Older Persons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2012;67(3):276-91. <https://doi.org/10.1093/gerona/glr251>
 8. Global Initiative for Asthma (GINA) homepage on the Internet]. Bethesda: GINA [cited 2018 Jun 30]. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2018*. Available from: <https://ginasthma.org/2018-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/>
 9. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) [homepage on the Internet]. Bethesda: GOLD [cited 2018 Jun 30]. *Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD 2018*. Available from: https://goldcopd.org/wp-content/.../GOLD-2018-v6.0-FINAL-revised-20-Nov_VWMS.pdf
 10. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes para Testes de Função Pulmonar. *J Pneumol*. 2002;28(Suppl 3):S1-S238.
 11. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, Hall GL, Culver BH, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J*. 2012;40(6):1324-43. <https://doi.org/10.1183/09031936.00080312>
 12. Sherman CB, Kern D, Richardson ER, Hubert M, Fogel BS. Cognitive function and spirometry performance in the elderly. *Am Rev Respir Dis*. 1993;148(1):123-6. <https://doi.org/10.1164/ajrccm/148.1.123>
 13. Carvalhaes-Neto N, Lorino H, Gallinari C, Escolano S, Mallet A, Zerah F, et al. Cognitive function and assessment of lung function in the elderly. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152(5 Pt 1):1611-5. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.152.5.7582303>
 14. Haynes JM. Pulmonary function test quality in the elderly: a comparison with younger adults. *Respir Care*. 2014;59(1):16-21. <https://doi.org/10.4187/respcare.02331>
 15. Bellia V, Pistelli R, Catalano F, Antonelli-Incalzi R, Grassi V, Meilillo G, et al. Quality control of spirometry in the elderly. The SA.R.A. study. *SAcute Respiration nell'Anziano = Respiratory Health in the Elderly*. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(4 Pt 1):1094-100. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.161.4.9810093>
 16. Crapo RO, Morris AH, Gardner RM. Reference spirometric values using techniques and equipment that meet ATS recommendations. *Am Rev Respir Dis*. 1981;123(6):659-64.
 17. Pereira CA, Sato T, Rodrigues SC. New reference values for forced spirometry in white adults in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2007;33(4):397-406. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132007000400008>
 18. Miller MR, Crapo R, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, et al. General considerations for lung function testing. *Eur Respir J*. 2005;26(1):153-61. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00034505>
 19. Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J Suppl*. 1993;16:5-40. <https://doi.org/10.1183/09041950.005s1693>
 20. Knudson RJ, Lebowitz MD, Holberg CJ, Burrows B. Changes in the normal maximal expiratory flow-volume curve with growth and aging. *Am Rev Respir Dis*. 1983;127(6):725-34.
 21. Hankinson JL, Odencrantz JR, Fedan KB. Spirometric reference values from a sample of the general U.S. population. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159(1):179-87. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.159.1.9712108>
 22. Rufino R, Costa CH, Lopes AJ, Maiworm AI, Maynard K, Silva LM, et al. Spirometry reference values in the Brazilian population. *Braz J Med Biol Res*. 2017;50(3):e5700. <https://doi.org/10.1590/1414-431x20175700>
 23. Burr ML, Phillips KM, Hurst DN. Lung function in the elderly. *Thorax*. 1985;40(1):54-9. <https://doi.org/10.1136/thx.40.1.54>
 24. Czajkowska-Malinowska M, Tomalak W, Radliński J. Quality of spirometry in the elderly. *Pneumonol Alergol Pol*. 2013;81(6):511-7.
 25. Turkeshi E, Zelenukha D, Vaes B, Andreeva E, Frolova E, Degryse JM. Predictors of poor-quality spirometry in two cohorts of older adults in Russia and Belgium: a cross-sectional study. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2015;25:15048. <https://doi.org/10.1038/npjpcrm.2015.48>
 26. Allen S, Yeung P, Janczewski M, Siddique N. Predicting inadequate spirometry technique and the use of FEV1/FEV3 as an alternative to FEV1/FVC for patients with mild cognitive impairment. *Clin Respir J*. 2008;2(4):208-13. <https://doi.org/10.1111/j.1752-699X.2008.00063.x>



Malformações arteriovenosas pulmonares: características diagnósticas e de tratamento

William Salibe-Filho^{1,a}, Bruna Mamprim Piloto^{1,b}, Ellen Pierre de Oliveira^{1,c},
Marcela Araújo Castro^{1,d}, Breno Boueri Affonso^{2,e},
Joaquim Maurício da Motta-Leal-Filho^{2,f}, Edgar Bortolini^{2,g}, Mário Terra-Filho^{1,h}

1. Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração – InCor – Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
 2. Serviço de Radiologia Intervencionista, Instituto do Coração – InCor – Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
- a. <http://orcid.org/0000-0002-2199-9525>
b. <http://orcid.org/0000-0002-8756-0400>
c. <http://orcid.org/0000-0001-8642-4725>
d. <http://orcid.org/0000-0002-9373-3937>
e. <http://orcid.org/0000-0002-2940-9016>
f. <http://orcid.org/0000-0001-9844-6833>
g. <http://orcid.org/0000-0002-7702-6810>
h. <http://orcid.org/0000-0002-8642-5354>

Recebido: 28 maio 2018.

Aprovado: 29 outubro 2018.

Trabalho realizado no Instituto do Coração – InCor – Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

INTRODUÇÃO

As malformações arteriovenosas pulmonares (MAVP) são vasos pulmonares anormais, nos quais uma artéria se conecta diretamente a uma veia,⁽¹⁾ trazendo como consequência uma série de diferentes manifestações clínicas. Pela passagem direta do sangue do lado direito do coração para o esquerdo, sem a comunicação pelo capilar, ocorre um *shunt* que compromete a oxigenação, podendo acarretar hipoxemia.⁽²⁾ Outra manifestação em portadores de MAVP é a predisposição a infecções, tais como abscesso cerebral, hepático e/ou esplênico, assim como acidente vascular cerebral isquêmico. Esses eventos ocorrem por causa dessa comunicação vascular anormal, com perda do filtro capilar, permitindo que haja a passagem de bactérias e trombos diretamente do sistema venoso para o arterial.

Uma das principais etiologias para MAVP é a telangiectasia hemorrágica hereditária (THH),^(3,4) também conhecida como síndrome de Rendu-Osler-Weber. É uma doença autossômica dominante, distribuída globalmente, com prevalência estimada de 1:5.000, que se caracteriza por epistaxe, telangiectasias em diversas regiões do corpo e que pode ser acompanhada de malformações arteriovenosas (MAV) no cérebro,

pulmões, trato gastrointestinal e fígado.⁽³⁾ Por ser uma doença subdiagnosticada, vários pacientes permanecem sem saber qual a etiologia de seus sangramentos, que são predominantemente nasais e digestivos. Muitos deles desenvolvem anemia e recebem transfusões sanguíneas; entretanto, desconhecem que são portadores de MAV para as quais existe tratamento.

Para o diagnóstico de THH é usado principalmente o Critério Internacional Clínico de Diagnóstico (Critério de Curação),⁽¹⁾ que utiliza variáveis clínicas e radiológicas que permitem identificar a doença. A THH é responsável por 80–95% dos casos de MAVP,^(1,5) e, quando não se tem a caracterização clara da síndrome, as MAVP são classificadas em idiopáticas (MAVPI). A presença de hipertensão pulmonar (HP) é rara e pode ser secundária ao aumento do fluxo pelos vasos pulmonares, pela presença de MAV no fígado ou por anemia.⁽⁶⁾ Uma proporção pequena pode estar relacionada a alterações genéticas.^(7,8)

No passado as MAVP eram tratadas cirurgicamente, com uma taxa expressiva de complicações.^(9,10) Em 1977, Porstmann⁽¹¹⁾ fez a primeira embolização por cateter com utilização de molas, abrindo a possibilidade de tratamento por via percutânea dessas anormalidades pulmonares. Com a introdução desse procedimento bem

RESUMO

Objetivo: Apresentar uma série de casos de malformações arteriovenosas pulmonares (MAVP) e descrever os principais achados clínicos, a quantidade e localização das MAVP, as complicações clínicas e os tratamentos realizados. **Métodos:** Estudo retrospectivo observacional que avaliou pacientes com MAVP divididos em dois grupos: telangiectasia hemorrágica hereditária (THH) e MAVP idiopática (MAVPI). **Resultados:** Foram avaliados 41 pacientes, sendo 33 pacientes portadores de MAVP. Após a avaliação clínica, 27 e 6 foram diagnosticados com THH e MAVPI, respectivamente. No grupo THH a média de idade foi de 49,6 anos e 88,9% eram do sexo feminino. Desses pacientes, 4 tinham $SpO_2 < 90\%$ e o achado clínico mais frequente era epistaxe. No grupo MAVPI a média de idade foi de 48,1 anos, sendo que 83,3% eram do sexo feminino. Desses, 3 tinham $SpO_2 < 90\%$. Após a realização de angiogramografia de tórax observou-se que a maior parte das MAVP se situava nos lobos inferiores, totalizando 56,4% e 85,7% nos grupos THH e MAVPI, respectivamente. O tratamento por embolização foi realizado em 23 pacientes nos dois grupos, enquanto 10 aguardavam o procedimento até o momento da escrita deste estudo. Um paciente submetido à embolização foi encaminhado para ressecção pulmonar. **Conclusões:** Em ambos os grupos de pacientes com MAVP observou-se uma predominância de mulheres e de fístulas localizadas nos lobos inferiores. A maioria era assintomático respiratório com $SpO_2 > 90\%$. O tratamento de escolha para todos foi a embolização percutânea por cateter.

Descritores: Telangiectasia hemorrágica hereditária; Malformações arteriovenosas/diagnóstico; Malformações arteriovenosas/terapia.

Endereço para correspondência:

William Salibe Filho. Departamento de Pneumologia, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Universidade de São Paulo, Avenida Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44, CEP 05403-000, São Paulo, SP, Brasil.
Tel.: 55 11 2661 5695. E-mail: wsalibe@usp.br
Apoio financeiro: Nenhum.

menos invasivo não houve mais a necessidade de internação prolongada dos pacientes, e observou-se também a redução do número de complicações. As fístulas devem ser embolizadas, mesmo em pacientes assintomáticos, desde que tenham um diâmetro da artéria nutridora maior que 3 mm, para que se possa evitar complicações infecciosas e acidentes vasculares cerebrais.^(3,12) Atualmente, a intervenção cirúrgica fica restrita a casos de insucesso com o tratamento percutâneo, quando as artérias nutridoras apresentam calibres muito grandes ou quando a anatomia vascular não favorece o tratamento por embolização.⁽¹³⁾ O transplante de pulmão é uma medida de exceção.⁽⁴⁾

No presente estudo, o objetivo foi mostrar uma série de casos de pacientes com MAVP acompanhados em um ambulatório de pneumologia, descrevendo os principais achados clínicos, a quantidade e localização das MAVP, as complicações clínicas encontradas e os tratamentos propostos.

MÉTODOS

População do estudo

Estudo retrospectivo, observacional, através da análise de prontuários eletrônicos dos pacientes encaminhados para a avaliação de MAV no Ambulatório de Circulação Pulmonar do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo, localizado em São Paulo (SP), no período entre 2010 e 2017. Os pacientes eram avaliados clinicamente e, para a confirmação diagnóstica de THH, foi usado o Critério de Curação,⁽¹⁾ que consiste no encontro de: 1) epistaxe; 2) telangiectasias, principalmente em lábios, língua e dedos; 3) MAV cerebral, pulmonar ou do trato digestivo; e 4) história familiar. O diagnóstico foi considerado como definitivo de THH com o encontro de três ou mais desses critérios.^(1,14) Aqueles que não preencheram pelo menos duas dessas condições foram classificados como portadores de MAVPi. Após exame clínico, os indivíduos foram submetidos a radiografia de tórax, angiogramografia de tórax e crânio, ecocardiograma transtorácico e medida da SpO₂.

As fístulas foram embolizadas com a colocação de Amplatzer® (AGA Medical Corporation, Golden Valley, MN, EUA) ou molas, dispositivos esses que foram utilizados conforme sua disponibilidade. O protocolo institucional utilizado no InCor prevê a realização do tratamento sob anestesia local, com monitorização cardiorrespiratória do paciente, heparinização sistêmica com heparina não fracionada na dose de 2.500 UI em bolus, repetida aproximadamente a cada hora. Não é feita a profilaxia com antibióticos durante o tratamento.

RESULTADOS

Apresentação clínica e demográfica

Foram avaliados 41 indivíduos para o presente estudo; desses, 8 pacientes foram excluídos: 7 preenchiam três critérios de Curação, mas sem a presença de MAVP, e 1 apresentava apenas o histórico familiar. Os 6 pacientes avaliados com MAVP que não preenchiam os critérios diagnósticos para THH foram considerados como portadores de MAVPi e foram avaliados em um grupo separado. Foram formados dois grupos, o primeiro com 27 portadores de THH e MAVP e o segundo com 6 indivíduos com MAVPi (Figura 1).

Os dados demográficos foram coletados do prontuário da primeira consulta ambulatorial. No grupo THH, a média de idade foi de 49,6 ± 16,9 anos. Quanto ao sexo, a maioria era composta por mulheres (24 vs. 3 homens). A presença de telangiectasias ao exame físico foi observada em 24 pacientes (89,0%), predominando nos lábios e língua (Figura 2). Em nenhum paciente foi observado hipocratismo digital. No momento da primeira avaliação, 5 pacientes (18,5%) apresentavam dispneia: classe funcional (CF) II, em 4, e CF III, em 1. Dos pacientes com dispneia, foi observada SpO₂ < 90%, com média de SpO₂ de 84,5% (variação: 78,0-89,0%), em 4, e SpO₂ > 90%, em 1. Outros 2 pacientes apresentavam SpO₂ < 90% mas eram assintomáticos respiratórios. O achado clínico mais frequente dos pacientes com THH foi epistaxe (100%); entretanto, nenhum paciente referiu hemoptise. Outro dado observado foi um reduzido número de MAV cerebrais, encontradas em apenas 2 indivíduos

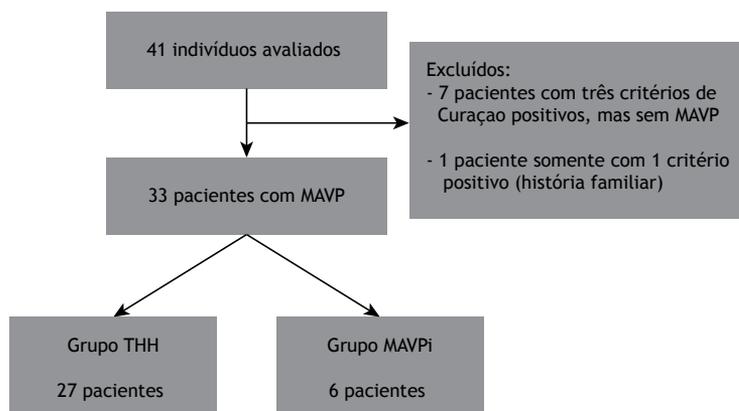


Figura 1. Divisão dos pacientes com malformação arteriovenosa pulmonar (MAPV) em dois grupos. THH: telangiectasia hemorrágica hereditária; e MAVPi: malformação arteriovenosa pulmonar idiopática.



Figura 2. Imagem mostrando telangiectasias em lábios e dedos em um paciente com telangiectasia hemorrágica hereditária.

(7%) à angiotomografia de crânio. Nenhum paciente apresentou história de hemorragia digestiva.

No grupo MAVPi a idade média foi de $48,1 \pm 17,3$ anos, havendo 5 mulheres e 1 homem. Dos 6 pacientes no grupo, 4 pacientes apresentavam dispneia: CF II, em 2; CF III, em 1; e CF IV, em 1. Em relação a dispneia e SpO_2 , 3 pacientes apresentavam o sintoma e $SpO_2 < 90\%$ (média $SpO_2 = 83,0\%$; variação: 77,0-89,0%). Um paciente tinha $SpO_2 < 90\%$ mas negava dispneia, e 2 eram assintomáticos e mantinham $SpO_2 > 90\%$ (Tabela 1). Nenhum paciente apresentava epistaxe recorrente.

Ecocardiograma e angiotomografia do tórax e crânio

Foram realizados ecocardiogramas em 25 pacientes (83,3%). Foi suspeitada HP em 1 deles (grupo THH). Tal paciente realizou o exame duas vezes, e em ambos foi estimada pressão sistólica da artéria pulmonar em níveis acima do valor de referência (48 mmHg e 53 mmHg, respectivamente). Em 7 indivíduos foram realizados ecocardiogramas com a técnica de microbolhas, e em todos foi evidenciada a passagem do contraste para o lado esquerdo do coração após o 3º ciclo, confirmando a presença de *shunt* intrapulmonar. Um paciente queixou-se de distúrbio visual e cefaleia logo após o exame, com duração de aproximadamente 1 h, e teve boa evolução clínica posteriormente. Dois pacientes apresentaram MAV cerebrais.

Na avaliação da angiotomografia de tórax foram encontradas 101 MAVP no grupo THH e 7 no grupo MAVPi. Na análise por lobos, observou-se o seguinte: grupo THH — lobo superior direito, em 14 (13,8%); lobo médio, em 15 (14,8%); lobo inferior direito, em 35 (34,6%); lobo superior esquerdo, em 5 (4,9%); língula, em 11 (10,8%); e lobo inferior esquerdo; em 22 (21,7%; Figura 3A) — grupo MAVPi — lobo superior direito, em 1 (14,2%); lobo inferior direito, em 3 (42,9%); e lobo inferior esquerdo, em 3 (42,9%). As fístulas eram únicas em 5 indivíduos, e 1 paciente apresentou duas fístulas (Tabela 1). A maior parte das MAVP foi mais frequentemente observada nos lobos inferiores que nos superiores — grupo THH: 56,4% vs. 43,6%; grupo MAVPi: 85,7% vs. 14,2% (Figura 3B).

Complicações

Todos os pacientes foram avaliados quanto a possíveis complicações decorrentes das fístulas. Um paciente apresentou abscessos (cerebral, subfrenico e de psosas). Hemotórax e empiema pleural foram encontrados em 2 indivíduos da mesma família, e endocardite bacteriana foi encontrada em 1 paciente.

Tratamento

Embolização

Todos os pacientes que foram submetidos à embolização tinham artéria nutridora com diâmetro até de 20 mm (Figuras 4 e 5), sendo utilizados Amplatzer® e/ou molas conforme a disponibilidade. Dos indivíduos no grupo THH, 8 (30,7%) foram submetidos a dois ou mais procedimentos para que fosse possível realizar o fechamento de todas as fístulas passíveis de embolização, 10 pacientes foram submetidos a um procedimento, e 9 indivíduos estavam aguardando até o momento da escrita do presente estudo, sendo que 1 já foi submetido a uma primeira embolização em outro país. No grupo MAVPi, 4 pacientes foram embolizados com sucesso e melhoraram a SpO_2 . Um dos pacientes apresentava fístula complexa, o procedimento de embolização foi realizado três vezes sem bom resultado, e o paciente foi encaminhado para lobectomia pulmonar. Um paciente está aguardando tratamento. Durante os procedimentos realizados não ocorreram complicações graves, e apenas 2 pacientes apresentaram dor pleurítica depois de 48 h, com melhora após o uso de medicação analgésica.

Seguimento após embolização

Os pacientes foram seguidos no Ambulatório de Circulação Pulmonar do InCor e avaliados três meses após o procedimento; durante a visita se verificou se havia a necessidade de nova embolização. Após o tratamento ser considerado completo, o seguimento foi feito anualmente por avaliação clínica. Até o momento da escrita não se observaram óbitos na presente amostra.

DISCUSSÃO

As MAVP reconhecidamente podem causar complicações bastante relevantes, como acidentes vasculares e abscessos cerebrais, bem como hemorragias de grande volume. Até onde vai nosso conhecimento, este é o primeiro estudo latino-americano que descreve uma grande série de casos de MAVP de diferentes etiologias.^(15,16) Nos dois grupos de pacientes estudados, houve a predominância do sexo feminino. Observamos que os portadores de THH foram mais sintomáticos e apresentavam um número maior de MAVP que o grupo de pacientes com MAVPi. O tratamento inicial indicado para todos os indivíduos foi a embolização pulmonar com molas ou Amplatzer®.

Dos 41 pacientes avaliados, 33 apresentavam MAVP, sendo que 27 (87%) e 6 (13%) foram diagnosticados com THH e MAVPi, respectivamente, sugerindo que

Tabela 1. Características gerais dos pacientes e de tratamento.

Grupo THH	Idade, anos	Sexo	Localização das telangiectasias	Fistulas em outros locais	Dispneia	Epistaxe	Abcesso Cerebral	SpO2	MAVPs (n)	Localização	Número de Sessões de Embolização
1	38	F	Lábios	-	CF I	+	-	100%	1	1 LID	2
2	56	M	Lábios	-	CF II	+	-	98%	3	2 LID / 1 LIE	2
3	50	M	Lábios	-	CF I	+	+	94%	5	1 LSD / 1 LM / 2 LID / 1 LIE	2
4	50	F	Língua/Lábios	-	CF I	+	-	96%	4	2 LID / 1 Língua / 1 LIE	2
5	19	F	-	-	CF II	+	-	86%	6	3 LM / 2 LID / 1 LIE	aguardando*
6	46	F	Língua	-	CF I	+	-	96%	6	1 LM / 3 LID / 2 LIE	1
7	69	F	-	-	CF I	+	-	98%	3	2 LID / 1 Língua	2
8	36	F	Língua/Dedos	-	CF I	+	-	98%	1	1 LM	aguardando*
9	72	F	Línguas/Dedos	-	CF I	+	-	96%	2	1LID / 1LIE	aguardando*
10	46	F	Lábios/Língua	-	CF I	+	-	99%	3	3 LID	1
11	21	M	Língua	Hepática	CF I	+	-	96%	6	3 Língua / 2 LID / 1 LIE	1
12	73	M	Lábios	-	CF I	+	-	96%	2	1 LSD / 1 LIE	1
13	50	F	Língua	-	CF II	+	-	78%	12	3 LSD / 3 LID / 2 LSE / 4 LIE	1
14	71	F	Lábios	-	CF I	+	-	85%	4	1 LSD / 1 LID / 1 LIE	aguardando*
15	68	F	Lábios/Língua/Dedos	-	CF I	+	-	98%	4	1 LSD / 2 LID / 1 LIE	2
16	31	F	Lábios	-	CF I	+	-	84%	7	2 LSD / 1 LM / 1 LID / 2Língua / 1 LIE	aguardando*
17	18	F	Língua	-	CF I	+	-	93%	5	1 LM / 2 LID / 1 Língua / 1 LIE	1
18	71	F	Lábios/Língua/Dedos	-	CF I	+	-	95%	6	2 LSD / 1 LM / 1 LID / 2 LIE	1
19	69	F	Língua/Dedos	-	CF II	+	-	94%	3	1 LM / 1 LID / 1 Língua	2
20	64	F	Lábios/Língua/Dedos	-	CF I	+	-	98%	3	1 LSD / 1 LSE / 1 LIE	aguardando*
21	45	F	Lábios	-	CF I	+	-	95%	6	2 LSD / 2 LM / 1 LID / 1 LIE	3
22	52	F	Lábios/Língua	-	CF I	+	-	99%	1	1 LID	1
23	55	F	Língua/Boca/Dedos	-	CF I	+	-	98%	1	1LIE	aguardando*
24	57	M	Língua/Lábios/Dedos	Cerebral	CF III	+	-	85%	2	1LID / 1LIE	1
25	30	F	Língua/Lábios	-	CF I	+	-	97%	1	1 LID	aguardando*
26	34	M	-	Cerebral	CF I	+	-	93%	3	1LM / 1LID / 1LIE	aguardando*
27	48	F	Língua	-	CF II	+	-	89%	1	1 LID	1
GRUPO MAVPI											
1	70	F	-	-	CF IV	-	-	89%	1	1 LSD	1
2	32	M	-	-	CF II	-	-	86%	1	1 LID	1
3	57	F	-	-	CF III	-	-	82%	2	2 LIE	aguardando*
4	23	F	-	-	CF I	-	-	77%	1	1LIE	3
5	52	F	-	-	CF I	-	-	95%	1	1 LID	1
6	55	F	-	-	CF II	-	-	91%	1	1 LID	1

THH: telangiectasia hereditária; MAVPI: malformação arteriovenosa pulmonar idiopática; MAVP: malformação arteriovenosa pulmonar; F: sexo feminino; M: sexo masculino; CF: classe funcional; LSD: lobo superior direito; LM: lobo médio; LID: lobo inferior direito; LSE: lobo inferior esquerdo; e LIE: lobo superior esquerdo. *Aguardando procedimento de embolização por cateter até o momento da escrita do presente estudo.

THH é a principal causa de MAVP, afirmação já relatada por outros autores.^(1,4) Nessa anormalidade vascular hereditária o principal sintoma é a epistaxe, que é descrita em mais de 90% dos casos.⁽¹³⁾ Na presente série, essa queixa foi referida em 100% dos indivíduos do grupo THH, mostrando que epistaxe recorrente é uma importante característica da doença. Já no grupo MAVPi não foi relatado esse sintoma; portanto, diante de um paciente com MAVP e epistaxe recorrente, o diagnóstico de THH sempre deve ser lembrado.

Na avaliação de hipoxemia, apenas 15% dos portadores de THH apresentavam $SpO_2 < 90\%$, enquanto 66% dos indivíduos no grupo MAVPi apresentavam

redução dessa variável. Esse achado torna-se importante quando comparamos MAVP de diversas etiologias, pois geralmente os pacientes com THH são os que apresentam uma maior quantidade de fístulas por ocasião do diagnóstico e tratamento.⁽¹⁾ Uma possível explicação para esse menor comprometimento na SpO_2 desse grupo é que, apesar de as fístulas estarem em um maior número nos portadores de THH, o *shunt* pulmonar nos pacientes com MAVPi é maior.

Concordando com outros pesquisadores,⁽¹⁾ as MAVP eram situadas predominantemente nos lobos inferiores em ambos os grupos. Esse dado sugere que a localização das fístulas não teve relação importante com o achado de um número maior de indivíduos com hipoxemia encontrada no grupo MAVPi. Outro fato interessante é que esses pacientes com SpO_2 reduzida eram pouco sintomáticos, referiam apenas dispneia aos grandes esforços, e isso pode estar relacionado ao tempo de adaptação à hipoxemia, chamado de período de adaptação.^(17,18)

A presença de MAV cerebrais é descrita na literatura em 10-20% dos pacientes com THH.⁽¹³⁾ Esse tipo de malformação deve sempre ser investigado pelo risco de complicações graves como sangramento, estimado em torno de 0,5% ao ano.⁽³⁾ No presente estudo foram encontradas MAV cerebrais em 2 (7%) dos pacientes. Os valores encontrados foram menores do que os referidos na literatura, provavelmente por não terem

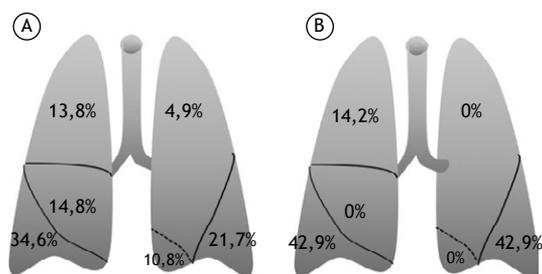


Figura 3. Em A, distribuição das fístulas pulmonares no grupo telangiectasia hemorrágica hereditária (n = 101). Em B, distribuição das fístulas pulmonares no grupo malformação arteriovenosa pulmonar idiopática (n = 7).

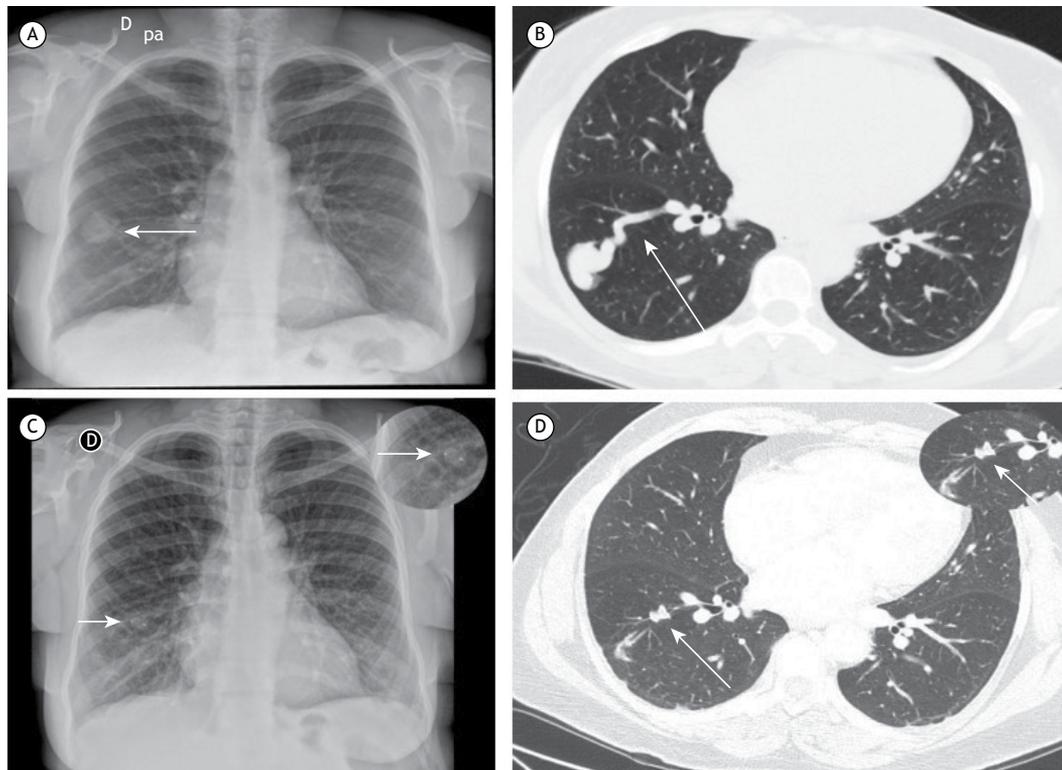


Figura 4. Pré-embolização: em A, imagem nodular no terço inferior do hemitórax direito visualizada na radiografia de tórax (seta); e, em B, angiotomografia de tórax revelando fístula arteriovenosa no lobo inferior direito (seta). Pós-embolização: em C, Amplatzer® na radiografia de tórax no terço inferior do hemitórax direito (imagem ampliada na parte superior direita da imagem; seta); e, em D, angiotomografia de tórax revelando a diminuição do saco fistular e a presença de Amplatzer® no lobo inferior direito (imagem ampliada na parte superior direita da imagem; seta).



Figura 5. Arteriografia após embolização: em A, Amplatzer[®], e em B, molas.

sido realizadas ressonância magnética e arteriografia cerebrais, mas somente angiogramografia de crânio.

Complicações infecciosas foram observadas no grupo THH, em 2 pacientes (7,4%): abscesso cerebral, em 1; e endocardite bacteriana em um intervalo aproximado de 1 ano, em 1. Esse mesmo paciente e outro da mesma família apresentaram empiema pleural. Com o intuito de prevenção de infecções, portadores de MAVP devem sempre ser orientados a fazer profilaxia com antibióticos em situações que envolvam procedimentos dentários.⁽¹³⁾ A identificação de complicações infecciosas é muito importante na avaliação dos pacientes com THH, e essas podem ser a primeira manifestação da doença, mesmo antes da descoberta das fístulas pulmonares.⁽⁶⁾

Outro achado nos pacientes com THH é a presença de HP, que pode estar relacionada à presença de fístulas no fígado,⁽¹⁹⁾ anemia com hiperfluxo ou alterações genéticas, sendo que essas últimas acometem o gene da endoglin no cromossomo 9 ou o gene tipo A do receptor tipo 2 da ativina A (*ACVRL1* ou *ALK1*) no cromossomo 12.⁽²⁰⁾ No presente estudo, HP foi sugerida após a realização de dois ecocardiogramas em 1 paciente (3,7%) sem anemia. Não houve confirmação diagnóstica de HP por cateterismo cardíaco direito.

Em relação ao tratamento, a melhor opção é a embolização pulmonar por cateter, mesmo em pacientes assintomáticos.⁽²¹⁾ Tal opção é importante porque promove uma melhora da hipoxemia e evita acidente vascular cerebral isquêmico e complicações infecciosas provocadas pelo shunt direita-esquerda.⁽²²⁻²⁴⁾ Atualmente a embolização percutânea é a mais utilizada, tanto para as MAV associadas a THH quanto para as associadas a MAVPi.⁽⁴⁾ O tratamento de múltiplas fístulas pode ser feito em um único procedimento; porém, em alguns indivíduos com um grande número dessas MAV ou quando várias delas são complexas, opta-se por realizar várias sessões de embolização distribuídas em dias distintos.⁽¹³⁾ No presente estudo, 30,7% do total dos

pacientes foram submetidos a duas ou mais sessões terapêuticas, realizadas sempre com um intervalo maior que três semanas. Como complicações da embolização, 2 pacientes (6,25%) apresentaram dor pleurítica 48 h após a embolização, com regressão após tratamento medicamentoso. A dor pleurítica é considerada uma complicação benigna, presente em 10% dos casos, que persiste de forma transitória, mas associada a casos com MAVP difusas ou periféricas.⁽²⁵⁾ São consideradas complicações importantes o infarto pulmonar, migração do dispositivo de embolização, embolia gasosa, angina transitória, arritmia cardíaca e pneumotórax, que acontecem em torno de 1% dos casos quando o tratamento é realizado em centros experientes.⁽¹³⁾ Como contraindicações relativas à embolização percutânea temos gravidez, HP e insuficiência renal,⁽²⁶⁾ embora os benefícios possam superar os riscos, devendo-se avaliar caso a caso para definir se o tratamento é viável.⁽²⁷⁾ Na presente série houve um paciente com HP que não foi embolizado até o momento dessa escrita, estando em avaliação juntamente com a equipe de radiologia intervencionista.

No seguimento pós-embolização é recomendada uma avaliação em 3-6 meses, que consiste em exame clínico e realização de um novo exame de imagem, que pode ser uma radiografia de tórax.⁽⁶⁾ Normalmente após o procedimento ocorre o aumento da SpO₂ de forma rápida, mas a diminuição do saco fistuloso e a resolução completa da malformação podem levar até 6 meses.^(23,28,29) Não existe consenso quanto ao intervalo de tempo para a repetição da angiogramografia.⁽⁶⁾

A ressecção cirúrgica é restrita a casos complexos⁽¹³⁾ ou àqueles cuja embolização não tenha produzido resultados satisfatórios. Nos 33 pacientes com MAVP avaliados na presente série, apenas 1 foi encaminhado para ressecção cirúrgica (após o insucesso de três embolizações realizadas previamente).

O presente estudo tem limitações por ser retrospectivo e por envolver um único ambulatório de circulação pulmonar. Cabe relatar também que o número de participantes de cada um dos grupos foi muito diferente, não permitindo uma comparação mais adequada entre eles. A forma de como diagnosticar, acompanhar e tratar as MAVP pode variar, e o seguimento em um centro especializado com uma equipe multidisciplinar é a melhor opção para esses pacientes.^(17,27,30,31)

Concluindo, observou-se uma predominância de mulheres e de fistulas localizadas nos lobos inferiores nos dois grupos estudados. O número de complicações clínicas foi baixo. A maioria dos pacientes com THH apresentava múltiplas fistulas, epistaxe e era assintomática respiratória, sem hipoxemia. No grupo de MAVPi observou-se que a maior parte dos indivíduos apresentava fistulas únicas e dispneia com hipoxemia. Em todos os casos, o tratamento inicial foi a embolização percutânea por cateter.

REFERÊNCIAS

- Wong HH, Chan RP, Klatt R, Faughnan ME. Idiopathic pulmonary arteriovenous malformations: clinical and imaging characteristics. *Eur Respir J*. 2011;38(2):368-75. <https://doi.org/10.1183/09031936.00075110>
- Shovlin CL. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Blood Rev*. 2010;24(6):203-19. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2010.07.001>
- Faughnan ME, Palda VA, Garcia-Tsao G, Geisthoff UW, McDonald J, Proctor DD, et al. International guidelines for the diagnosis and management of hereditary haemorrhagic telangiectasia. *J Med Genet*. 2011;48(2):73-87. <https://doi.org/10.1136/jmg.2009.069013>
- Shovlin CL. Pulmonary arteriovenous malformations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;190(11):1217-28. <https://doi.org/10.1164/rccm.201407-1254C1>
- Gupta P, Mordin C, Curtis J, Hughes JM, Shovlin CL, Jackson JE. Pulmonary arteriovenous malformations: effect of embolization on right-to-left shunt, hypoxemia, and exercise tolerance in 66 patients. *AJR Am J Roentgenol*. 2002;179(2):347-55. <https://doi.org/10.2214/ajr.179.2.1790347>
- Shovlin CL, Condliffe R, Donaldson JW, Kiely DG, Wort SJ; British Thoracic Society. British Thoracic Society Clinical Statement on Pulmonary Arteriovenous Malformations. *Thorax*. 2017;72(12):1154-1163. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2017-210764>
- Vorselaars VM, Velthuis S, Snijder RJ, Vos JA, Mager JJ, Post MC. Pulmonary hypertension in hereditary haemorrhagic telangiectasia. *World J Cardiol*. 2015;7(5):230-7. <https://doi.org/10.4330/wjcv.7.i5.230>
- Chadha D, Handa A, Kumar A. Pulmonary hypertension in a patient with hereditary haemorrhagic telangiectasia. *BMJ Case Rep*. 2013;2013. pii: bcr2012008352.
- Pollak JS, Saluja S, Thabet A, Henderson KJ, Denbow N, White RI Jr. Clinical and anatomic outcomes after embolotherapy of pulmonary arteriovenous malformations. *J Vasc Interv Radiol*. 2006;17(1):35-44; quiz 45. <https://doi.org/10.1097/01.RVI.0000191410.13974.B6>
- Faughnan ME, Lui YW, Wirth JA, Pugash RA, Redelmeier DA, Hyland RH, et al. Diffuse pulmonary arteriovenous malformations: characteristics and prognosis. *Chest*. 2000;117(1):31-8. <https://doi.org/10.1378/chest.117.1.31>
- Porstmann W. Therapeutic embolization of arteriovenous pulmonary fistula by catheter technique. In: Kelop O, editor. *Current Concepts in Pediatric Radiology*. Berlin: Springer-Verlag; 1977. https://doi.org/10.1007/978-1-4471-1288-4_3
- White RI Jr, Lynch-Nyhan A, Terry P, Buescher PC, Farnlett EJ, Charnas L, et al. Pulmonary arteriovenous malformations: techniques and long-term outcome of embolotherapy. *Radiology*. 1988;169(3):663-9. <https://doi.org/10.1148/radiology.169.3.3186989>
- Dupuis-Girod S, Cottin V, Shovlin CL. The Lung in Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *Respiration*. 2017;94(4):315-330. <https://doi.org/10.1159/000479632>
- Shovlin CL, Guttmacher AE, Buscarini E, Faughnan ME, Hyland RH, Westermann CJ, et al. Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber syndrome). *Am J Med Genet*. 2000;91(1):66-7. [https://doi.org/10.1002/\(SIC\)1096-8628\(20000306\)91:1<66::AID-AJMG12>3.0.CO;2-P](https://doi.org/10.1002/(SIC)1096-8628(20000306)91:1<66::AID-AJMG12>3.0.CO;2-P)
- dos Santos JW, Dalcin TC, Neves KR, Mann KC, Pretto GL, Bertolazi AN. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: a rare cause of severe anemia. *J Bras Pneumol*. 2007;33(1):109-12. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132007000100020>
- Juarez AJ, Dell'Arima AR, Nardi JC, Kobari K, Gradim Moron Rodrigues VL, Perches Filho RM. Rendu-Osler-Weber Syndrome: case report and literature review. *Braz J Otorrinolaringol*. 2008;74(3):452-7. [https://doi.org/10.1016/S1808-8694\(15\)30582-6](https://doi.org/10.1016/S1808-8694(15)30582-6)
- Santhirapala V, Williams LC, Tighe HC, Jackson JE, Shovlin CL. Arterial oxygen content is precisely maintained by graded erythrocytotic responses in settings of high/normal serum iron levels, and predicts exercise capacity: an observational study of hypoxaemic patients with pulmonary arteriovenous malformations. *PLoS One*. 2014;9(3):e90777. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0090777>
- Grocott MP, Martin DS, Levett DZ, McMorro R, Windsor J, Montgomery HE, et al. Arterial blood gases and oxygen content in climbers on Mount Everest. *N Engl J Med*. 2009;360(2):140-9. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0801581>
- Garcia-Tsao G, Korzenik JR, Young L, Henderson KJ, Jain D, Byrd B, et al. Liver disease in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med*. 2000;343(13):931-6. <https://doi.org/10.1056/NEJM200009283431305>
- Lyle MA, Fenstad ER, McGoon MD, Frantz RP, Krowka MJ, Kane GC, et al. Pulmonary Hypertension in Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *Chest*. 2016;149(2):362-371. <https://doi.org/10.1378/chest.15-0535>
- Hsu CC, Kwan GN, Thompson SA, Evans-Barns H, van Driel ML. Embolisation for pulmonary arteriovenous malformation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;1:CD008017. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008017.pub4>
- Yasuda W, Jackson JE, Layton DM, Shovlin CL. Hypoxaemia, sport and polycythaemia: a case from Imperial College London. *Thorax*. 2015;70(6):601-3. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2014-206381>
- Howard LSGE, Santhirapala V, Murphy K, Mukherjee B, Busbridge M, Tighe HC, et al. Cardiopulmonary exercise testing demonstrates maintenance of exercise capacity in patients with hypoxemia and pulmonary arteriovenous malformations. *Chest*. 2014;146(3):709-718. <https://doi.org/10.1378/chest.13-2988>
- Vorselaars VM, Velthuis S, Mager JJ, Snijder RJ, Bos WJ, Vos JA, et al. Direct haemodynamic effects of pulmonary arteriovenous malformation embolisation. *Neth Heart J*. 2014;22(7-8):328-33. <https://doi.org/10.1007/s12471-014-0539-7>
- Pierucci P, Murphy J, Henderson KJ, Chyun DA, White RI Jr. New definition and natural history of patients with diffuse pulmonary arteriovenous malformations: twenty-seven-year experience. *Chest*. 2008;133(3):653-61. <https://doi.org/10.1378/chest.07-1949>
- Shovlin CL, Sodhi V, McCarthy A, Lasjaunias P, Jackson JE, Sheppard MN. Estimates of maternal risks of pregnancy for women with hereditary haemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu syndrome): suggested approach for obstetric services. *BJOG*. 2008;115(9):1108-15. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2008.01786.x>
- Shovlin CL, Gibbs JS, Jackson JE. Management of pulmonary arteriovenous malformations in pulmonary hypertensive patients: a pressure to embolise? *Eur Respir Rev*. 2009;18(111):4-6. <https://doi.org/10.1183/09059180.00011102>
- Lacombe P, Lacout A, Marcy PY, Binsse S, Sellier J, Bensalah M, et al. Diagnosis and treatment of pulmonary arteriovenous malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia: An overview. *Diagn Interv Imaging*. 2013;94(9):835-48. <https://doi.org/10.1016/j.diii.2013.03.014>
- Woodward CS, Peyeritz RE, Chittams JL, Trerotola SO. Treated pulmonary arteriovenous malformations: patterns of persistence and associated retreatment success. *Radiology*. 2013;269(3):919-26. <https://doi.org/10.1148/radiol.13122153>
- Chick JFB, Reddy SN, Peyeritz RE, Trerotola SO. A Survey of Pulmonary Arteriovenous Malformation Screening, Management, and Follow-Up in Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia Centers of Excellence. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2017;40(7):1003-1009. <https://doi.org/10.1007/s00270-017-1604-6>
- Vorselaars VM, Velthuis S, Snijder RJ, Westermann CJ, Vos JA, Mager JJ, et al. Follow-up of pulmonary right-to-left shunt in hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Eur Respir J*. 2016;47(6):1750-7. <https://doi.org/10.1183/13993003.01588-2015>



Tradução e adaptação cultural do *Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer Module* da *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* para avaliação da qualidade de vida relacionada à saúde em pacientes com câncer de pulmão no Brasil

Ana Paula Ramos Marinho^{1,2,a}, Gracielle Fin^{3,4,b}, Antuani Rafael Baptistella^{3,c}, Rudy José Nodari Júnior^{3,d}, Magnus Benetti^{4,e}

1. Departamento de Fisioterapia, Centro Universitário Unifacvest – Lages (SC) Brasil.
 2. Departamento de Fisioterapia, Universidade do Estado de Santa Catarina – UDESC/CEFID – Florianópolis (SC) Brasil.
 3. Área das Ciências da Vida, Universidade do Oeste de Santa Catarina – Unoesc – Joaçaba (SC) Brasil.
 4. Departamento de Educação Física, Universidade do Estado de Santa Catarina – UDESC/CEFID – Florianópolis (SC) Brasil.
- a. <http://orcid.org/0000-0001-7469-1092>
b. <http://orcid.org/0000-0001-7860-4451>
c. <http://orcid.org/0000-0003-1708-9921>
d. <http://orcid.org/0000-0002-8375-657X>
e. <http://orcid.org/0000-0002-0079-255X>

Recebido: 10 janeiro 2018.

Aprovado: 7 dezembro 2018.

Trabalho realizado no Setor de Oncologia, Hospital Universitário Santa Terezinha, Joaçaba (SC) Brasil.

INTRODUÇÃO

Nos últimos 100 anos, o câncer de pulmão se transformou de uma doença rara a um verdadeiro problema de ordem mundial. Os esforços científicos e clínicos para melhorar os resultados não só levaram a uma maior compreensão da etiologia do câncer de pulmão mas também das características histológicas e moleculares de tumores pulmonares individuais.⁽¹⁾

O câncer de pulmão é o câncer mais comumente diagnosticado (11,6% do total de casos) e a principal causa de morte (18,4% do total de óbitos por câncer) em todo o mundo, sendo que sua prevalência está aumentando entre as mulheres e superando os cânceres de mama em 28 países.⁽²⁾ No Brasil, é considerado o tipo de câncer mais mortal entre homens e mulheres. Estimam-se 18.740 e 12.530 casos novos de câncer de pulmão, respectivamente, entre homens e mulheres para cada ano do biênio 2018-2019. Esses valores correspondem a um risco estimado de 18,16 casos novos a cada 100 mil homens e de 11,81 casos novos a cada

100 mil mulheres, sendo o segundo tipo de tumor mais frequente no país.⁽³⁾

Embora a doença seja predominantemente causada pela fumaça do tabaco, aproximadamente 25% de todos os cânceres de pulmão em todo o mundo não são atribuíveis a essa etiologia.⁽⁴⁾ Outras etiologias incluem exposição ambiental à fumaça, a radiações, à fumaça de queima de madeira, exposições ocupacionais, presença de vírus oncogênicos, de alterações genéticas e alterações nos níveis de hormônios sexuais.^(4,5)

O conceito de qualidade de vida (QV) é amplo, subjetivo e engloba quatro domínios principais: bem-estar físico, psicológico, social e profissional.^(6,7) Quando se trata de paciente oncológico, o cuidado e a atenção com a QV são ainda maiores, pois a QV pode não só ser um preditor de morbidade e mortalidade, mas pode servir de parâmetro para a evolução e avaliação do tratamento.⁽⁷⁾

Existem várias escalas genéricas para avaliar a QV utilizadas no Brasil e no mundo; no entanto, é importante que o instrumento escolhido para a aplicação seja o mais

RESUMO

Objetivo: O objetivo deste estudo foi traduzir, adaptar culturalmente e realizar um ensaio piloto para criar a versão em português do Brasil do questionário da *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) denominado *Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer* (QLQ-LC29, *lung module*), desenvolvido para a avaliação da qualidade de vida em doentes com câncer de pulmão. **Métodos:** Foram seguidas as orientações da EORTC para a tradução, a adaptação cultural e a realização de um ensaio piloto do QLQ-LC29. Foi realizado o processo de tradução (inglês → português) e tradução reversa (português → inglês) por tradutores independentes nativos em um dos idiomas e fluentes no outro idioma. Após revisão, uma versão preliminar foi criada para o ensaio piloto com pacientes no Brasil. **Resultados:** No total, 15 pacientes com diagnóstico de câncer de pulmão preencheram a versão em português do Brasil do questionário. No final, foi conduzida uma entrevista estruturada para identificar qualquer dificuldade em alguma das perguntas. As versões finais foram enviadas para a EORTC e aprovadas. **Conclusões:** A versão em português do Brasil do EORTC QLQ-LC29 (*lung module*) é uma ferramenta útil, importante, fidedigna e válida para a aferição da qualidade de vida relacionada à saúde em pacientes com neoplasia pulmonar.

Descritores: Inquéritos e questionários; Neoplasia pulmonar; Qualidade de Vida; Brasil; Traduções.

Endereço para correspondência:

Ana Paula Ramos Marinho. Rua Manoel Thiago de Castro, 199, bloco A, sala 1601, Centro, CEP 88501-020, Lages, SC, Brasil.

Tel.: 55 49 3225-4114. E-mail: anaramos.fisio@gmail.com

Apoio financeiro: Nenhum.

específico possível para que possa gerar informações o mais precisamente possível. Pensando nisso, a *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC, Organização Europeia de Pesquisa e Tratamento de Câncer) vêm desenvolvendo uma variedade de instrumentos para avaliar a QV em pacientes com câncer.⁽⁸⁾ O questionário base é o EORTC *Quality of Life Questionnaire* (QLQ, Questionário de Qualidade da Vida) módulo geral (QLQ-C30), o qual inclui cinco escalas funcionais, três escalas de sintomas e uma escala global de saúde e QV.⁽⁹⁾ No entanto, com sua utilização, foi percebida a necessidade de instrumentos que avaliassem de mais maneira mais específica a especificidade e particularidades de cada tipo de câncer, o que resultou em uma enormidade de módulos para diferentes tipos de câncer.⁽¹⁰⁾ Um dos módulos é denominado QLQ-LC29 (*lung cancer* com 29 itens) — módulo pulmão — cujo objetivo é avaliar a QV de pacientes com câncer de pulmão.^(11,12) O módulo EORTC QLQ-LC29 foi desenvolvido como uma atualização do módulo anterior, EORTC QLQ-LC13, devido a avanços importantes no tratamento do câncer de pulmão, bem como na avaliação da qualidade de vida.⁽¹¹⁾

O objetivo do presente estudo foi realizar a tradução e a adaptação cultural da versão em língua inglesa do EORTC QLQ-LC29 para o português do Brasil, fornecendo ferramentas adequadas que avaliem a QV de pacientes falantes da língua portuguesa do Brasil com câncer de pulmão.

MÉTODOS

Este é um estudo do tipo metodológico, com o objetivo de traduzir e adaptar culturalmente o QLQ-LC29, que é um módulo específico para a avaliação da qualidade de vida relacionada à saúde de pacientes com câncer de pulmão. A versão final tem 29 itens e relata um período de tempo específico (“Durante a última semana”). O paciente ainda tem a possibilidade de relatar se houve sintomas ou problemas não abordados pelo questionário que foram relevantes durante a última semana. Cada um dos itens é pontuado em uma escala de 4 pontos (Nada; Um pouco; Moderado; e Muito).

Procedimento de tradução

A tradução foi realizada juntamente com a adaptação cultural e o teste piloto autorizado pelo Departamento de Qualidade de Vida da EORTC e realizado de acordo com o procedimento de tradução do EORTC.⁽¹³⁾

A versão original em inglês foi traduzida por dois tradutores independentes falantes nativos do português e fluentes na língua inglesa. Em seguida, foi realizada uma tradução reconciliada com base nas duas traduções, ou seja, uma terceira pessoa analisou as duas traduções para alcançar a melhor versão possível, escolhendo uma das duas traduções ou combinando-as com base em suas semelhanças, forma de redação etc. O próximo passo foi traduzir a versão reconciliada de volta para o inglês, novamente feita por dois tradutores falantes nativos de inglês ou fluentes. O resultado dessas etapas (*forward*

translation, reconciliation, and backward translation with comments) foi apresentado em um relatório de tradução que foi revisado pela unidade de tradução da EORTC. Na revisão do relatório todas as sugestões e correções foram analisadas e discutidas. Uma vez que a discussão chegou a um consenso, a tradução pôde ser submetida para a validação linguística (teste piloto).

Teste piloto

O teste piloto, de acordo com o procedimento de tradução do EORTC,⁽¹³⁾ inclui um grupo de 10 a 15 pacientes, convidados a preencher o questionário. Posteriormente, é realizada uma entrevista estruturada focada em cada item separadamente, com a intenção de investigar se as pessoas relatariam qualquer dificuldade em responder as perguntas e se eles consideraram algum dos itens confuso, perturbador, ofensivo, e/ou com vocabulário difícil. Todos os comentários devem ser agrupados e resumidos em um relatório de teste piloto, o qual deve ser enviado para revisão à unidade de tradução da EORTC. Uma vez que todos os comentários foram analisados e discutidos, a unidade de tradução da EORTC prepara a versão final da tradução e conclui o projeto.

Participantes

A amostra foi constituída por conveniência, sendo os pacientes recrutados de maneira aleatória no mês de outubro de 2017 no setor de Oncologia do Hospital Universitário Santa Terezinha, localizado na cidade de Joaçaba (SC). Para a comprovação do estado do paciente foram consultados os prontuários médicos, sendo considerados como participantes do estudo somente os pacientes com diagnóstico de câncer de pulmão.

Como critério de exclusão foi considerada a incapacidade de entender ou de preencher o questionário. Não houve restrições quanto ao sexo, idade ou nível de instrução. Os pacientes participantes encontravam-se em tratamento de câncer e foram abordados no momento da consulta médica. É importante destacar que os procedimentos da EORTC para a tradução dos questionários não determinam um período de evolução da doença para que os pacientes sejam avaliados, sendo esse período (diagnóstico, tratamento ou controle) indiscriminado. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisas em Seres Humanos da Universidade do Oeste de Santa Catarina e do Hospital Universitário Santa Terezinha (Protocolo no. 2.286.701 de 20 de setembro de 2017).

Análise estatística

Uma vez que as entrevistas foram concluídas, todos os dados foram compilados e analisados através de estatísticas descritivas simples. Foi avaliado o grau de compreensibilidade por meio de uma escala do tipo Likert: 0: não entendi nada; 1: entendi só um pouco; 2: entendi mais ou menos; 3: entendi quase tudo, mas tenho algumas dúvidas; 4: entendi quase tudo; e 5: entendi perfeitamente e não tenho dúvidas, sendo precedida da questão: “Você compreendeu o

Tabela 1. Versão original em inglês, traduções, retrotraduções e versão final do instrumento *Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 29*.

#	Versão Original	Tradução	Versão selecionada	Retrotradução	Versão final
1	Have you coughed?	(T1) Você tem tido tosse? (T2) Você tem tossido?	T2	(R1) Have you coughed? (R2) Have you coughed up?	Você teve tosse?
2	Have you coughed up blood?	(T1) Tossiu sangue? (T2) Você tem tossido sangue?	T2	(R1) Have you coughed up blood? (R2) Have you coughed up blood?	Você teve tosse com sangue?
3	Have you been short of breath when you rested?	(T1) Sentiu falta de ar enquanto repousava? (T2) Você sentiu falta de ar quando descansava?	T2	(R1) Have you been breathless when you rested? (R2) Have you been short of breath when you rested?	Você teve falta de ar quando descansava?
4	Have you been short of breath when you walked?	(T1) Sentiu falta de ar enquanto andava? (T2) Você sentiu falta de ar quando caminhava?	T2	(R1) Have you been breathless when you walked? (R2) Have you been short of breath when you rested?	Você teve falta de ar quando caminhava?
5	Have you been short of breath when you climbed stairs?	(T1) Sentiu falta de ar enquanto subia escadas (se subisse)? (T2) Você sentiu falta de ar enquanto subia escadas quando subiu escadas? (se subiu)	T2	(R1) Have you been breathless when you climbed stairs? (R2) Have you been short of breath when you climbed stairs?	Você teve falta de ar quando subiu escadas?
6	Have you had a sore mouth or tongue?	(T1) Sentiu sua boca ou língua doloridas? (T2) Você sentiu dor na boca ou língua?	T2	(R1) Have you had a sore mouth or tongue? (R2) Have you had a sore mouth or tongue?	Você teve sua boca ou língua doloridas?
7	Have you had problems swallowing?	(T1) Sentiu dificuldade ao engolir? (T2) Você sentiu dificuldade para engolir?	T2	(R1) Have you had problems swallowing? (R2) Have you had problems swallowing?	Você teve problemas para engolir?
8	Have you had tingling hands or feet?	(T1) Você teve sensação de formigamento nas mãos ou pés? (T2) Teve dormência (formigamento) nas mãos ou pés?	T1	(R1) Have you had tingling hands or feet? (R2) Have you had numbness on hands or feet?	Você teve sensação de formigamento nas mãos ou pés?
9	Have you had hair loss?	(T1) Você tem queda de cabelo? (T2) Você já perdeu cabelo?	T1	(R1) Have you had hair loss? (R2) Have you had hair loss?	Você teve queda de cabelo?
10	Have you had pain in your chest?	(T1) Você tem sentido dores no peito? (T2) Você já sentiu dores no peito?	T1	(R1) Have you had pain in your chest? (R2) Have you had pain in your chest?	Você teve dores no peito?
11	Have you had pain in your arm or shoulder?	(T1) Você sentiu dores no braço ou ombro? (T2) Você sentiu dores no braço ou ombro?	T1=T2	(R1) Have you had pain in your arm or shoulder? (R2) Have you had pain in your arm or shoulder?	Você teve dores no braço ou ombro?
12	Have you had pain in other parts of your body?	(T1) Sentiu dores em outras partes de seu corpo? (T2) Você já sentiu dores em outras partes do seu corpo?	T2	(R1) Have you had pain in other parts of your body? (R2) Have you had pain in other parts of your body?	Você teve dores em outras partes do seu corpo?
13	Have you had allergic reactions?	(T1) Você já teve reações alérgicas? (T2) Você já teve reações alérgicas?	T1=T2	(R1) Have you had allergic reactions? (R2) Have you had allergic reactions?	Você teve reações alérgicas?
14	Have you had burning or sore eyes?	(T1) Teve ardência ou irritação nos olhos? (T2) Você já sentiu ardência ou irritação nos olhos?	T2	(R1) Have you had burning or sore eyes? (R2) Have you had burning eyes?	Você teve ardência ou irritação nos olhos?
15	Have you been dizzy?	(T1) Você ficou tonto? (T2) Você já se sentiu tonto?	T2	(R1) Have you been dizzy? (R2) Have you felt dizzy?	Você teve tonturas?

Tabela 1. Continuação...

#	Versão Original	Tradução	Versão selecionada	Retrotradução	Versão final
16	Have you had splitting fingernails or toenails?	(T1) Você já teve rachaduras nas unhas das mãos ou pés? (T2) Você já teve as unhas das mãos ou pés quebradas?	T2	(R1) Have you had splitting fingernails or toenails? (R2) Have you had cracking fingernails or toenails?	Você teve as unhas das mãos ou pés quebradas?
17	Have you had skin problems (e.g. itchy, dry)?	(T1) Você teve problemas de pele (ex.: coceira, pele seca)? (T2) Você já teve problemas na pele (ex.: coceira, pele seca)?	T2	(R1) Have you had skin problems (e.g. itchy, dry)? (R2) Have you had skin problems (e.g. itchy, dry)?	Você teve problemas na pele (ex.: coceira, pele seca)?
18	Have you had problems speaking?	(T1) Sentiu dificuldades para falar? (T2) Você já sentiu dificuldades para falar?	T2	(R1) Have you had problems speaking? (R2) Have you had problems speaking?	Você teve problemas para falar?
19	Have you been afraid of tumor progression?	(T1) Tem medo da progressão tumoral? (T2) Você tem medo da progressão do tumor?	T2	(R1) Have you been afraid of tumor progression? (R2) Have you been afraid of tumor progression?	Você teve medo da progressão do tumor?
20	Have you had thin or lifeless hair as a result of your disease or treatment?	(T1) Você teve um afinamento do cabelo ou o mesmo ficou sem vida como resultado do tratamento ou da sua doença? (T2) Você teve um cabelo mais fino ou sem vida como resultado da doença ou do tratamento?	T1	(R1) Have you had thin or lifeless hair as a result of your disease or treatment? (R2) Have you had thin or lifeless hair as a result of your illness or treatment?	Você teve um afinamento do cabelo ou o mesmo ficou sem vida como resultado de sua doença ou tratamento?
21	Have you worried about your health in the future?	(T1) Você já se preocupa com sua saúde no futuro? (T2) Você tem se preocupado com sua saúde no futuro?	T2	(R1) Have you worried about your health in the future? (R2) Have you worried about your health in the future?	Você teve preocupações com sua saúde no futuro?
22	Have you had dry cough?	(T1) Você teve tosse seca? (T2) Você já teve tosse seca?	T2	(R1) Have you had dry cough? (R2) Have you had dry cough?	Você teve tosse seca?
23	Have you experienced a decrease in your physical capabilities?	(T1) Você sofreu uma diminuição nas suas capacidades físicas? (T2) Você sentiu que sua capacidade física tem diminuído?	T2	(R1) Have you noticed a decrease in your physical capabilities? (R2) Have you noticed a decrease in your physical capabilities?	Você teve a sensação de que sua capacidade física diminuiu?
24	Has weight loss been a problem for you?	(T1) A perda de peso foi um problema para você? (T2) A perda de peso tem sido um problema para você?	T2	(R1) Has weight loss been a problem for you? (R2) Has weight loss been a problem for you?	A perda de peso foi um problema para você?
25	Have you had pain in the area of surgery?	(T1) Você sofreu dor na área de cirurgia? (T2) Você já sentiu dores na área da cirurgia?	T2	(R1) Have you had pain in the area of surgery? (R2) Have you had pain in the area of surgery?	Você teve dores na área da cirurgia?
26	Has the area of your wound been oversensitive?	(T1) A área da sua lesão foi muito sensível? (T2) A área da sua ferida ficou muito sensível?	T2	(R1) Has the area of your wound been oversensitive? (R2) Has the area of your lesion been highly sensitive?	A área da sua ferida ficou muito sensível?
27	Have you been restricted in your performance due to the extent of surgery?	(T1) Você foi restringido em seu desempenho devido à extensão da cirurgia? (T2) Você teve seu desempenho limitado pela extensão da cirurgia?	T2	(R1) Have you been restricted in your performance due to the extent of surgery? (R2) Have you had your performance limited due to the extent of surgery?	Você teve restrição do seu desempenho devido à extensão da cirurgia?

Tabela 1. Continuação...

#	Versão Original	Tradução	Versão selecionada	Retrotradução	Versão final
28	Have you had any difficulty using your arm or shoulder on the side of the chest operation?	(T1) Você teve alguma dificuldade em usar seu braço ou ombro no lado da operação do peito? (T2) Você teve alguma dificuldade de movimentar o braço ou ombro no lado da cirurgia?	T2	(R1) Have you had any difficulty using your arm or shoulder on the side of the chest operation? (R2) Have you had any difficulty moving your arm or shoulder on the side of the chest operation?	Você teve alguma dificuldade de usar o braço ou ombro no lado da cirurgia?
29	Has your scar pain interfered with your daily activities?	(T1) Sua dor de cicatriz interferiu com suas atividades diárias? (T2) A dor da sua cicatriz tem interferido em suas atividades diárias?	T2	(R1) Has your scar pain interfered with your daily activities? (R2) Has your scar pain interfered with your daily activities?	A dor da sua cicatriz interferiu em suas atividades diárias?
	Were there any symptoms or problems that were not covered by the questionnaire, but were relevant for you in the past week?	(T1) Ocorreram quaisquer sintomas ou problemas que não foram abordados pelo questionário, mas foram relevantes para você na semana passada? (T2) Aconteceram qualquer outro sintoma ou problema que não foram abordados neste questionário, mas que foram importantes para você, na semana passada?	T1	(R1) Were there any symptoms or problems that were not covered by the questionnaire, but were relevant for you in the past week? (R2) Were there any symptoms or problems that were not covered by the questionnaire, but were relevant for you in the last week?	Ocorreram quaisquer sintomas ou problemas que não foram abordados pelo questionário, mas foram relevantes para você na última semana?

que foi perguntado?”⁽¹⁴⁾ A consistência interna da escala foi calculada utilizando o coeficiente alfa de Cronbach. As análises estatísticas foram realizadas usando o programa IBM SPSS Statistics, versão 20.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, EUA).

RESULTADOS

Participaram do presente estudo 15 pacientes, com média de idade de $61 \pm 5,2$ anos, sendo 8 mulheres e 7 homens. Em relação ao grau de instrução, 13 pacientes (86,7%) frequentaram somente a escola primária e 2 pacientes (13,3%) concluíram o ensino médio.

Todos os pacientes completaram o questionário em menos de 25 minutos em um ambiente reservado no hospital. Uma vez que o teste piloto terminou, os comentários dos pacientes foram analisados. Não foram relatadas dificuldades em responder as perguntas, e nenhum dos itens foi considerado confuso, perturbador, ofensivo e/ou com vocabulário difícil. Sendo assim, não houve alteração na versão final aprovada pela unidade de tradução da EORTC. A versão em português do QLQ-LC29 foi aprovada. As etapas são descritas na Tabela 1.

A compreensibilidade do instrumento foi boa, com média de 5,0 pontos (valor máximo de 5,0), sendo as questões em grande parte entendidas por completo (Tabela 2). A consistência interna da escala foi calculada utilizando o coeficiente alfa de Cronbach e obteve-se um valor de alfa de 0,94.

A versão integral do instrumento não pode ser publicada no presente artigo por razões de direitos autorais. A versão final do instrumento pode ser adquirida por meio de consulta a EORTC.

DISCUSSÃO

O presente estudo apresenta dados de tradução, adaptação cultural e teste piloto da versão em Português do Brasil do EORTC QLQ-LC29. Esta é a primeira versão e foi autorizada e auditada pela EORTC, que acompanhou todos os passos para a utilização desse questionário em português do Brasil.

A importância da disponibilização desse questionário para cientistas e clínicos da área da oncologia é imensurável, visto que o câncer de pulmão é o câncer mais comum e com maiores taxas de mortalidade e menores taxas de sobrevivência em 5 anos,⁽³⁻⁵⁾ e por isso é importante que a QV do paciente seja uma variável a ser levada em conta.^(6,8) Através de uma ferramenta específica como é o EORTC QLQ-LC29, é possível não apenas prever o prognóstico ou a morbidade e mortalidade dos pacientes, mas é possível utilizá-lo como um parâmetro para decisões a respeito de tratamentos, especialmente pelo fato de o questionário fornecer informações sobre a condição clínica do paciente em diversos domínios.^(6,11,12,15)

A versão original do EORTC QLQ-LC29 teve suas propriedades de medida avaliadas e verificadas na sua criação em um estudo multicêntrico.⁽¹¹⁾ Por ser um módulo recente, essa é a primeira versão traduzida, e, portanto, faltam dados para que nossos resultados possam ser comparados com os de outros estudos. É esperado que assim que a versão original do EORTC QLQ-LC29 seja amplamente divulgada, vários pesquisadores de países e de idiomas diferentes façam traduções e adaptações desse módulo a fim de

Tabela 2. Avaliação da compreensibilidade do *Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 29*, versão em português do Brasil.

Questão	Compreensibilidade, média (dp)	Questão	Compreensibilidade, média (dp)
1	5,0 (0,0)	16	5,0 (0,0)
2	5,0 (0,0)	17	5,0 (0,0)
3	5,0 (0,0)	18	5,0 (0,0)
4	5,0 (0,0)	19	5,0 (0,0)
5	5,0 (0,0)	20	5,0 (0,0)
6	5,0 (0,0)	21	4,8 (0,4)
7	5,0 (0,0)	22	5,0 (0,0)
8	5,0 (0,0)	23	4,9 (0,4)
9	5,0 (0,0)	24	5,0 (0,0)
10	5,0 (0,0)	25	5,0 (0,0)
11	5,0 (0,0)	26	5,0 (0,0)
12	5,0 (0,0)	27	4,5 (0,5)
13	4,7 (0,5)	28	5,0 (0,0)
14	5,0 (0,0)	29	5,0 (0,0)
15	5,0 (0,0)		

disponibilizar essa ferramenta específica para avaliar a QV em pacientes com câncer de pulmão.⁽¹¹⁾

Para cada nova tradução, uma série de alterações e adaptações culturais é feita para desenvolver uma versão específica para uma população e suas características.^(16,17) Essa especificidade justifica a necessidade das traduções e adaptações culturais, tendo em vista que um mesmo tópico pode ter respostas e efeitos diferentes em virtude das diferenças culturais.⁽¹⁰⁾

Reconhecemos que nosso estudo possa conter algumas falhas, como o tamanho da amostra do teste piloto, que foi intencionalmente escolhida; no entanto,

essa foi realizada de acordo com as recomendações da própria EORTC.^(13,18) Apesar de a amostra ter sido pequena, ela foi suficiente para validar a tradução segundo as recomendações da EORTC. Uma coleta com uma amostra maior permitiria que análises mais complexas, inclusive de propriedades de medidas, fossem verificadas de acordo com parâmetros internacionalmente utilizados.⁽¹⁸⁾

Após realizar todos os passos já descritos no presente artigo e analisar os resultados, os dados nos sugerem que a presente versão para o português do Brasil do EORTC QLQ-LC29 está apta para ser utilizada por cientistas e clínicos brasileiros.

REFERÊNCIAS

- Ridge CA, McErlan AM, Ginsberg MS. Epidemiology of Lung Cancer. *Semin Intervent Radiol.* 2013;30(2):93-8. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1342949>
- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: 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>
- Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer; 2018.
- Kawaguchi T, Ando M, Ito N, Isa SI, Tamiya A, Shimizu S, et al. Rationale and design of the Japan molecular epidemiology for lung cancer study. *Clin Lung Cancer.* 2013;14(5):596-600. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2013.03.001>
- Syrjänen K. Detection of human papillomavirus in lung cancer: systematic review and meta-analysis. *Anticancer Res.* 2012;32(8):3235-50.
- Bottomley A. The cancer patient and quality of life. *Oncologist.* 2002;7(2):120-5. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.7-2-120>
- Fallowfield L. Quality of life: a new perspective for cancer patients. *Nat Rev Cancer.* 2002;2(11):873-9. <https://doi.org/10.1038/nrc930>
- Bottomley A, Aaronson NK; European Organisation for Research and Treatment of Cancer. International perspective on health-related quality-of-life research in cancer clinical trials: the European Organisation for Research and Treatment of Cancer experience. *J Clin Oncol.* 2007;25(32):5082-6. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.11.3183>
- Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst.* 1993;85(5):365-76. <https://doi.org/10.1093/jnci/85.5.365>
- Relvas-Silva M, Silva RA, Dinis-Ribeiro M. Portuguese Version of the EORTC QLQ-OES18 and QLQ-OG25 for Health-Related Quality of Life Assessment. *Acta Med Port.* 2017;30(1):47-52. <https://doi.org/10.20344/amp.7499>
- Koller M. Update of the EORTC questionnaire for assessing quality of life in patients with lung cancer: Introducing the new EORTC QLQ-LC29. *J Clin Oncol.* 2016;34(15_suppl):e18096.
- Koller M, Hjermstad MJ, Tomaszewski KA, Tomaszewska IM, Hornslien K, Harle A, et al. An international study to revise the EORTC questionnaire for assessing quality of life in lung cancer patients. *Ann Oncol.* 2017;28(11):2874-2881. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx453>
- Kuliš D, Bottomley A, Velikova G, Greimel E, Koller M. EORTC Quality of Life Group Translation Procedure. 4th ed. Brussels: EORTC; 2017.
- Conti MA, Tavares H, Jardim AP, Hearst N, Cordás TA, Abreu CN. Evaluation of semantic equivalence and internal consistency of a Portuguese version of the Internet Addiction Test (IAT). *Rev Psiquat Clin (Sao Paulo).* 2012;39(3):106-110. <https://doi.org/10.1590/s0101-60832012000300007>
- Pennathur A, Gibson MK, Jobe BA, Luketich JD. Oesophageal carcinoma. *Lancet.* 2013;381(9864):400-12. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60643-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60643-6)
- Scott NW, Fayers PM, Bottomley A, Aaronson NK, de Graeff A, Groenvold M, et al. Comparing translations of the EORTC QLQ-C30 using differential item functioning analyses. *Qual Life Res.* 2006;15(6):1103-15; discussion 1117-20. <https://doi.org/10.1007/s11136-006-0040-x>
- Scott NW, Fayers PM, Aaronson NK, Bottomley A, de Graeff A, Groenvold M, et al. The relationship between overall quality of life and its subdimensions was influenced by culture: analysis of an international database. *J Clin Epidemiol.* 2008;61(8):788-95. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2007.08.015>
- Terwee CB, Bot SD, de Boer MR, van der Windt DA, Knol DL, Dekker J, et al. Quality criteria were proposed for measurement properties of health status questionnaires. *J Clin Epidemiol.* 2007;60(1):34-42. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2006.03.012>



Calcificações torácicas na ressonância magnética: correlações com a tomografia computadorizada

Juliana Fischman Zampieri^{1,a}, Gabriel Sartori Pacini^{1,b}, Matheus Zanon^{1,c}, Stephan Philip Leonhardt Altmayer^{1,2,d}, Guilherme Wattede^{1,2,e}, Marcelo Barros^{1,2,f}, Evandra Durayski^{2,g}, Gustavo de Souza Portes Meirelles^{3,h}, Marcos Duarte Guimarães^{4,5,i}, Edson Marchiori^{6,j}, Arthur Soares Souza Junior^{7,k}, Bruno Hochhegger^{1,2,l}

1. Laboratório de Pesquisas em Imagens Médicas – LABIMED – Departamento de Radiologia, Pavilhão Pereira Filho, Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.
 2. Programa de Pós-Graduação em Medicina, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS) Brasil.
 3. Grupo Fleury, São Paulo (SP) Brasil.
 4. Hospital Heliópolis, São Paulo (SP) Brasil.
 5. A. C. Camargo Cancer Center, São Paulo (SP) Brasil.
 6. Departamento de Radiologia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
 7. Instituto Radiodiagnóstico Rio Preto, São José do Rio Preto (SP) Brasil.
- a. <http://orcid.org/0000-0002-2536-3874>
b. <http://orcid.org/0000-0002-4822-7082>
c. <http://orcid.org/0000-0001-7851-5125>
d. <http://orcid.org/0000-0001-9214-1916>
e. <http://orcid.org/0000-0002-6948-3982>
f. <http://orcid.org/0000-0002-4985-6374>
g. <http://orcid.org/0000-0001-9749-1798>
h. <http://orcid.org/0000-0002-4964-4160>
i. <http://orcid.org/0000-0002-9458-5649>
j. <http://orcid.org/0000-0001-8797-7380>
k. <http://orcid.org/0000-0001-8079-6712>
l. <http://orcid.org/0000-0003-1984-4636>

Recebido: 25 maio 2018.
Aprovado: 9 janeiro 2019.

Trabalho realizado no Laboratório de Pesquisas em Imagens Médicas – LABIMED – Departamento de Radiologia, Pavilhão Pereira Filho, Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil e no Programa de Pós-Graduação em Medicina, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS) Brasil.

RESUMO

Objetivo: Identificar as características das calcificações torácicas na ressonância magnética (RM) e as correlações entre os achados de RM e TC. **Métodos:** Estudo retrospectivo no qual foram analisados dados referentes a 62 pacientes que foram submetidos a TC e RM de tórax em sete hospitais nos estados do Rio Grande do Sul, São Paulo e Rio de Janeiro entre março de 2014 e junho de 2016 e que apresentaram calcificações na TC. As imagens de RM ponderadas em T1 e T2 (doravante denominadas T1 e T2) foram analisadas semiquantitativamente, e a razão entre a intensidade do sinal da lesão e do músculo (LMSIR, do inglês *lesion-to-muscle signal intensity ratio*) foi estimada. Diferenças entre lesões neoplásicas e não neoplásicas foram analisadas. **Resultados:** Foram analisadas 84 lesões calcificadas. A média de densidade das lesões na TC foi de 367 ± 435 UH. A mediana da LMSIR foi de 0,4 [intervalo interquartil (II): 0,1-0,7] em T1 e 0,2 (II: 0,0-0,7) em T2. A maioria das lesões mostrou-se hipointensa em T1 e T2 ($n = 52$ (61,9%) e $n = 39$ (46,4%), respectivamente). Além disso, 19 (22,6%) foram indetectáveis em T1 (LMSIR = 0) e 36 (42,9%) foram indetectáveis em T2 (LMSIR = 0). Finalmente, 15,5% mostraram-se hiperintensos em T1 e 9,5% mostraram-se hiperintensos em T2. A mediana da LMSIR foi significativamente maior nas lesões neoplásicas do que nas não neoplásicas. Houve uma correlação negativa muito fraca e estatisticamente insignificante entre a densidade das lesões na TC e as seguintes variáveis: intensidade do sinal em T1, LMSIR em T1 e intensidade do sinal em T2 ($r = -0,13$, $p = 0,24$; $r = -0,18$, $p = 0,10$ e $r = -0,16$, $p = 0,16$, respectivamente). A densidade das lesões na TC apresentou correlação fraca, porém significativa com a LMSIR em T2 ($r = -0,29$, $p < 0,05$). **Conclusões:** As calcificações torácicas apresentam intensidade de sinal variável em T1 e T2; em alguns casos, mostram-se hiperintensos. A densidade da lesão na TC aparentemente correlaciona-se negativamente com a intensidade do sinal da lesão na RM.

Descritores: Calcificação fisiológica; Tórax/diagnóstico por imagem; Tomografia computadorizada por raios X; Imagem por ressonância magnética.

INTRODUÇÃO

As calcificações torácicas relacionam-se com diversas doenças, tais como granulomas calcificados, doenças metabólicas, doenças ocupacionais e metástases pulmonares, bem como com tumores benignos e malignos.⁽¹⁻⁵⁾ A TC é o método padrão ouro para detectar e caracterizar calcificações.⁽¹⁾ Há poucos estudos sobre como as calcificações torácicas aparecem na ressonância magnética (RM); a maioria dos estudos sobre calcificações na RM envolve lesões intracranianas.⁽⁶⁻¹⁰⁾

As calcificações geram um sinal de intensidade inespecífica em imagens ponderadas em T1 e T2 (doravante denominadas T1 e T2) e em imagens gradiente-eco.^(7,8,11) Como não contêm prótons móveis, os sais de cálcio não apresentam sinal na RM, e a descrição clássica da intensidade do sinal de lesões muito calcificadas em T1 e T2 é a de que é baixa.^(6-8,11) No entanto, há relatos de sinais hiperintensos, hipointensos e isointensos em T1 e T2; a intensidade do sinal depende da composição específica dos agregados de sais de cálcio e do tamanho das partículas.^(7,8,11,12)

Endereço para correspondência:

Bruno Hochhegger. Laboratório de Pesquisas em Imagens Médicas – LABIMED – Departamento de Radiologia, Pavilhão Pereira Filho, Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Avenida Independência, 75, CEP 90020160, Porto Alegre, RS, Brasil.
Tel.: 55 51 3214-8300. E-mail: brunho@ufcspa.edu.br
Apoio financeiro: Nenhum.

Embora a radiografia e a TC tenham sido amplamente usadas na avaliação torácica, a RM de tórax é uma modalidade nova.⁽¹³⁻¹⁷⁾ Como combina imagens funcionais e morfológicas, a RM de tórax é uma alternativa para pacientes nos quais a exposição à radiação ionizante é uma preocupação (crianças, gestantes e pacientes submetidos à RM repetidas vezes durante um longo período, por exemplo).^(13,14) O principal objetivo do presente estudo foi identificar as características das calcificações torácicas na RM e as correlações entre os achados de RM e TC. O objetivo secundário foi comparar as calcificações relacionadas com câncer e as não relacionadas com câncer quanto às suas características na RM.

MÉTODOS

Participantes

Trata-se de um estudo retrospectivo no qual foram analisados dados referentes a pacientes submetidos a TC e RM de tórax em sete hospitais nos estados do Rio Grande do Sul, São Paulo e Rio de Janeiro entre março de 2014 e junho de 2016. O comitê de ética em pesquisa da instituição aprovou o estudo (Protocolo n. 22758413.8.0000.5335) e dispensou o consentimento livre e esclarecido.

Os critérios de inclusão foram os seguintes: calcificações torácicas > 0,3 cm na TC de tórax e RM de tórax com qualidade diagnóstica. Todos os pacientes que compuseram nossa amostra haviam participado de estudos prévios nos quais se comparou o uso de TC e RM na avaliação de nódulos e vasos pulmonares e no estadiamento do câncer de pulmão. Tanto a RM de tórax como a TC de tórax foram realizadas na mesma semana. Os prontuários médicos dos pacientes foram analisados, e as lesões pulmonares foram classificadas em neoplásicas e não neoplásicas.

Protocolos de RM e TC

A TC foi realizada com um tomógrafo multidetector de 64 canais (LightSpeed VCT; GE Healthcare, Chicago, IL, EUA). Foram usados os seguintes parâmetros: 120 kVp; 250 mA; tempo de rotação = 0,8 s; *pitch* = 1,375. A aquisição volumétrica inspiratória foi realizada com 1 mm de colimação em incrementos de 1 mm e um algoritmo de reconstrução de tecidos moles. A TC foi realizada com janela para o mediastino (largura: 350-450 UH; nível: 20-40 UH) e o parênquima pulmonar (largura: 1.200-1.600 UH; nível: -500 UH a -700 UH), e as reconstruções foram realizadas no plano axial e coronal.

A RM foi realizada em um aparelho de 1,5 T (Magnetom Aera; Siemens Healthineers, Erlangen, Alemanha). Para a recepção do sinal, foi usado um sistema especial de bobinas matrizes integradas com 12 elementos cobrindo todo o tórax.⁽¹⁸⁾ O sistema consiste em duas bobinas flexíveis de sinergia (uma anterior e outra posterior), cada qual com seis elementos receptores.⁽¹⁸⁾ Foi usada uma sequência HASTE, e o campo de visão (*field of*

view) foi adaptado a cada paciente. A sequência HASTE foi realizada com *gating* respiratório e navegador diafragmático. Os parâmetros da sequência foram os seguintes: tempo de repetição (TR)/tempo de eco (TE)/ângulo de inclinação (*flip angle*) = infinito/92 ms/150°; fator de aquisição paralela = 2; espessura de corte = 5 mm; distância (*distance factor*) = 20%; orientação transversal e coronal (matrizes de 380 × 256 e 400 × 320, respectivamente); tempo de aquisição = aproximadamente 90 s. Uma sequência VIBE foi usada para obter imagens rápidas ponderadas em T1. Os parâmetros da sequência tridimensional foram os seguintes: TR/TE = 5,12 ms/2,51 ms, ângulo de inclinação = 10°, espessura de corte = 5 mm (sem intervalo entre os cortes) e matriz de 256 × 116, com pausa respiratória. Também foi usada uma sequência PROPELLER ponderada em T2 com saturação de gordura (BLADE; Siemens Healthineers), cujos parâmetros foram os seguintes: TR/TE = 4.670 ms/113 ms e espessura de corte = 5 mm, sem intervalo entre os cortes. A difusão (*diffusion-weighted imaging*) foi realizada por meio da técnica ecoplanar de disparo único, com espessura de corte = 6 mm, recuperação de inversão atenuada espectral e escaneamento acionado pela respiração. Os parâmetros da sequência de difusão foram os seguintes: TR/TE/ângulo de inclinação = 3.000-4.500 ms/65 ms/90°; gradiente de difusão em três planos ortogonais; *b* = 50, 400 e 800 s/mm²; campo de visão = 350 mm e matriz de 128 × 128. A média do tempo de permanência na sala de RM foi de aproximadamente 15 min, e não houve necessidade de sedação.

Análise das imagens

As imagens de TC e RM foram analisadas independentemente por dois radiologistas torácicos que tinham mais de 7 anos de experiência e que desconheciam as informações clínicas a respeito dos pacientes. Em seguida, os dois radiologistas juntos analisaram as imagens a fim de tomar uma decisão consensual final. Os critérios para os achados de TC e RM foram os definidos no Glossário de Termos da Sociedade Fleischner.⁽¹⁹⁾

Durante a análise tomográfica, os radiologistas torácicos identificaram áreas de calcificação em janela mediastinal, medindo a média de densidade em uma região de interesse (ROI, do inglês *region of interest*) que incluía pelo menos 90% da calcificação identificada na TC. Em seguida, as calcificações foram classificadas em difusas (áreas difusas ou segmentadas de calcificação óssea), puntiformes (áreas micronodulares de calcificação óssea) e laminares (áreas lineares de calcificação óssea). Todas as imagens foram analisadas em uma estação de trabalho especial (Advantage Workstation 4.2; GE Healthcare), com um sistema de arquivamento e comunicação de imagens.

As imagens de RM foram analisadas semiquantitativamente pelos radiologistas supracitados, que definiram manualmente ROI tridimensionais através da composição dos limites bidimensionais das lesões

traçados em cortes consecutivos; as calcificações observadas na TC foram usadas como referência. Além disso, uma ROI foi traçada no músculo paravertebral no mesmo nível em T1 e T2 axiais (média de área: 50-80 mm², isto é, 14-30 pixels), e a razão entre a intensidade do sinal da lesão e do músculo (LMSIR, do inglês *lesion-to-muscle signal intensity ratio*) foi estimada. A LMSIR < 1 caracterizou lesão hipointensa, a LMSIR = 1 caracterizou lesão isointensa, a LMSIR > 1 caracterizou lesão hiperintensa e a LMSIR = 0 caracterizou lesão indetectável por RM (efeito nulo).

Análise estatística

Todas as análises estatísticas foram realizadas por meio do programa *Statistical Package for the Social Sciences*, versão 11.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA). As variáveis contínuas foram expressas em forma de média ± desvio-padrão ou mediana e intervalo interquartil (II), ao passo que as variáveis categóricas foram expressas em forma de números absolutos e proporções. As variáveis contínuas com distribuição normal foram comparadas pelo teste t de Student para amostras independentes, ao passo que as variáveis contínuas sem distribuição normal foram comparadas pelo teste U de Mann-Whitney. As variáveis categóricas foram comparadas pelo teste exato de Fisher. O nível de significância adotado foi de $p < 0,05$.

Coefficientes de correlação de Pearson foram usados para avaliar correlações entre variáveis contínuas: coeficientes = 0,00-0,20 indicaram correlação muito fraca; coeficientes $\geq 0,20$ -0,40 indicaram correlação fraca; coeficientes $\geq 0,40$ -0,70 indicaram correlação moderada; coeficientes $\geq 0,70$ -0,90 indicaram correlação forte; coeficientes $\geq 0,90$ indicaram correlação muito forte.⁽²⁰⁾

RESULTADOS

A amostra estudada foi composta por 62 pacientes (84 lesões calcificadas). Dos 62 pacientes, 37 (59,7%) eram do sexo feminino. A média de tamanho das ROI foi de 22 mm² (8-49 mm²). Das 84 lesões, 46 (54,8%) eram solitárias. Dos 62 pacientes que compuseram a amostra estudada, 36 haviam participado de um estudo no qual se comparou o uso de TC e RM na avaliação de nódulos pulmonares, 18 haviam participado de

um estudo no qual se comparou o uso de TC e RM na avaliação de vasos pulmonares e 8 haviam participado de um estudo no qual se comparou o uso de TC e RM no estadiamento do câncer de pulmão.

A média de densidade das lesões na TC foi de 367 ± 435 UH. Das 84 lesões analisadas, 56 (66,7%) eram lesões pulmonares, 5 (5,9%) eram lesões pleurais e 23 (27,4%) eram lesões mediastinais. Além disso, 65 (77,4%) eram difusas, 15 (17,8%) eram laminares e 4 (4,8%) eram puntiformes. A mediana da LMSIR foi de 0,4 (II: 0,1-0,7) em T1 e 0,2 (II: 0,0-0,7) em T2.

A maioria das lesões mostrou-se hipointensa em T1 e T2 [$n = 52$ (61,9%) e $n = 39$ (46,4%), respectivamente]. Além disso, 19 (22,6%) foram indetectáveis em T1 (LMSIR = 0) e 36 (42,9%) foram indetectáveis em T2 (LMSIR = 0). Finalmente, 15,5% mostraram-se hiperintensos em T1 e 9,5% mostraram-se hiperintensos em T2 (Figura 1).

Como se pode observar na Tabela 1, houve diferença significativa entre as lesões neoplásicas e não neoplásicas quanto ao diâmetro mínimo e ao diâmetro máximo ($p < 0,05$). Embora as lesões neoplásicas e não neoplásicas tenham se mostrado hipointensas em T1 e T2, a mediana da LMSIR foi significativamente maior nas lesões neoplásicas do que nas não neoplásicas (Tabela 1). Embora todas as lesões neoplásicas tenham sido detectáveis por RM (Figuras 1 e 2), 25% e 47,4% das lesões não neoplásicas foram indetectáveis em T1 e T2, respectivamente (Tabela 1).

A Tabela 2 mostra a LMSIR em T1 e T2, de acordo com o tipo de calcificação. A maioria das calcificações difusas mostrou-se hipointensa ou foi indetectável em T1 e T2. A maioria das calcificações laminares mostrou-se hipointensa, e todas apresentaram intensidade de sinal em T1 e T2.

Houve uma correlação negativa muito fraca e estatisticamente insignificante entre a densidade das lesões na TC e as seguintes variáveis: intensidade do sinal em T1, LMSIR em T1 e intensidade do sinal em T2 ($r = -0,13$, $p = 0,24$; $r = -0,18$, $p = 0,10$ e $r = -0,16$, $p = 0,16$, respectivamente). Além disso, a densidade das lesões na TC apresentou correlação fraca, porém significativa com a LMSIR em T2 ($r = -0,29$, $p < 0,05$).



Figura 1. Em A, TC axial de tórax (janela mediastinal) mostrando calcificação no interior de uma lesão grande no lobo inferior direito. Em B e C, ressonância magnética da calcificação observada na TC. Nota-se que a lesão é hiperintensa em T1 e T2 (B e C, respectivamente).

Tabela 1. Características de lesões pulmonares neoplásicas e não neoplásicas na ressonância magnética.^a

Variável	Lesões neoplásicas (n = 8)	Lesões não neoplásicas (n = 76)	p*
Diâmetro da lesão, mm			
Diâmetro mínimo	6,49 ± 7,72	1,85 ± 2,75	< 0,05
Diâmetro máximo	11,35 ± 13,20	3,67 ± 4,96	< 0,05
LMSIR em imagens ponderadas em T1 ^b	0,9 [0,7-1,1]	0,4 [0,1-0,6]	< 0,05
Lesão indetectável (LMSIR = 0) ^c	-	19 (25)	-
Lesão hipointensa (LMSIR < 1) ^c	5 (62,5)	47 (61,8)	-
Lesão isointensa (LMSIR = 1) ^c	-	4 (5,3)	-
Lesão hiperintensa (LMSIR > 1) ^c	3 (37,5)	6 (7,9)	-
LMSIR em imagens ponderadas em T2 ^b	0,9 [0,4-1,3]	0,1 [0,0-0,6]	< 0,05
Lesão indetectável (LMSIR = 0) ^c	-	36 (47,4)	-
Lesão hipointensa (LMSIR < 1) ^c	4 (50,0)	34 (44,7)	-
Lesão isointensa (LMSIR = 1) ^c	1 (12,5)	2 (2,6)	-
Lesão hiperintensa (LMSIR > 1) ^c	3 (37,5)	4 (5,3)	-

LMSIR: *lesion-to-muscle signal intensity ratio* (razão entre a intensidade do sinal da lesão e do músculo). ^aDados expressos em forma de média ± dp, exceto onde indicado. ^bDados expressos em forma de mediana [intervalo interquartil]. ^cDados expressos em forma de n (%). *Teste U de Mann-Whitney.



Figura 2. Em A, TC axial de tórax (janela mediastinal) mostrando uma lesão grande com calcificações no lobo inferior esquerdo. Em B, imagem axial ponderada em T2 mostrando que as calcificações apresentam intensidade de sinal nitidamente inferior à do músculo esquelético. Em C, imagem axial ponderada em T1 mostrando calcificações hipointensas no interior da lesão.

Tabela 2. Razão entre a intensidade do sinal da lesão e do músculo em imagens ponderadas em T1 e T2, por tipo de calcificação.^a

Variável	Calcificações difusas (n = 65)	Calcificações puntiformes (n = 4)	Calcificações laminares (n = 15)
LMSIR em imagens ponderadas em T1	0,3 [0,0-0,5]	0,7 [0,5-0,9]	0,6 [0,5-0,9]
Lesão indetectável (LMSIR = 0) ^b	18 (27,7)	1 (25,0)	-
Lesão hipointensa (LMSIR < 1) ^b	39 (60,0)	2 (50,0)	11 (73,3)
Lesão isointensa (LMSIR = 1) ^b	-	-	-
Lesão hiperintensa (LMSIR > 1) ^b	8 (12,3)	1 (25,0)	4 (26,7)
LMSIR em imagens ponderadas em T2	0,0 [0,0-0,6]	0,6 [0,1-1,3]	0,7 [0,4-0,9]
Lesão indetectável (LMSIR = 0) ^b	35 (53,8)	1 (25,0)	-
Lesão hipointensa (LMSIR < 1) ^b	26 (40,0)	1 (25,0)	12 (80,0)
Lesão isointensa (LMSIR = 1) ^b	-	-	1 (6,7)
Lesão hiperintensa (LMSIR > 1) ^b	4 (6,2)	2 (50,0)	2 (13,3)

LMSIR: *lesion-to-muscle signal intensity ratio* (razão entre a intensidade do sinal da lesão e do músculo). ^aDados expressos em forma de mediana [intervalo interquartil], exceto onde indicado. ^bDados expressos em forma de n (%).

DISCUSSÃO

O presente estudo mostrou que as calcificações torácicas apresentam intensidade de sinal variável em T1 e T2. A composição química das calcificações inclui fosfato de cálcio cristalino e hidroxiapatita, além de uma pequena quantidade de cobre, manganês,

zinco, magnésio e ferro.⁽⁸⁾ Como as concentrações em diferentes calcificações fisiológicas e patológicas variam, sua aparência na RM é heterogênea.⁽⁸⁾ Essa variação na aparência ocorre em virtude de um mecanismo de relaxamento de superfície, que reduz os tempos de relaxamento T1 e T2.⁽⁶⁾ Materiais que têm o mesmo tamanho e composição química podem ter efeitos

nitidamente diferentes no relaxamento, dependendo do grau de irregularidade da superfície.^(6,8) As propriedades inerentes do cálcio podem causar hiperintensidade em T1. O efeito T1 é predominante em casos em que a superfície é muito irregular e sua área é muito grande, como é o caso dos cristais de cálcio, aumentando a intensidade do sinal de RM.⁽⁶⁾ Esse pode ser o motivo pelo qual a proporção de lesões hiperintensas foi maior em T1 que em T2 no presente estudo.

À medida que a concentração de cálcio aumenta para mais de 30-40%, a densidade de prótons diminui, o que resulta em diminuição progressiva da intensidade do sinal.⁽⁶⁾ Lesões calcificadas mostram-se hipointensas na RM em virtude da diminuição da densidade de prótons.⁽⁶⁻¹⁰⁾ No presente estudo, observou-se uma correlação negativa, porém estatisticamente insignificante entre a densidade das lesões na TC e a intensidade do sinal das lesões na RM, o que corrobora o achado de que lesões com maior concentração de cálcio tendem a apresentar menor intensidade de sinal na RM. Isso também explicaria por que a mediana da LMSIR em T1 e T2 foi menor nas calcificações difusas do que nas calcificações puntiformes e laminares.

Estudos anteriores descreveram calcificações neoplásicas hiperintensas na RM.^(7,8,10,21) No presente estudo, as calcificações neoplásicas mostraram-se variáveis na RM. No entanto, a mediana da LMSIR foi significativamente maior em lesões hiperintensas do que em lesões hipointensas (37,5% vs. 7,9% em T1 e 37,5% vs. 5,3% em T2), o que pode ser atribuído à alteração dos efeitos de superfície que partículas diamagnéticas causam no sinal de RM e à consequente redução da T1 de prótons de água em virtude de baixas concentrações de cálcio.

Nosso estudo tem limitações, algumas das quais são inerentes a sua natureza retrospectiva. São necessários

estudos maiores, prospectivos, para confirmar os achados de nossa análise de subgrupos. Além disso, estudos futuros devem incluir outras sequências além das spin-eco ponderadas em T1 e T2 convencionais.

Os desafios técnicos para o sucesso da RM do pulmão incluem a baixa densidade do tecido (que resulta em diminuição da intensidade do sinal) e diferenças de suscetibilidade magnética entre o tecido e o ar.⁽²²⁾ Alguns estudos empregaram a RM em sequências gradiente-eco e o mapeamento quantitativo de suscetibilidade magnética para caracterizar lesões cerebrais calcificadas.⁽⁷⁾ A sequência de suscetibilidade magnética (SWI, do inglês *susceptibility-weighted imaging*) é útil para diferenciar calcificações intracranianas de hemorragias intracranianas, cuja atenuação pode ser semelhante na TC.⁽⁷⁾ Pelo que sabemos, entretanto, ainda não há estudos sobre o uso da SWI na RM de tórax.

Outra limitação de nosso estudo é o uso de uma média de intensidade de sinal em uma ROI pré-definida. A intensidade do sinal de uma lesão calcificada varia; é possível, por exemplo, que a periferia seja hiperintensa e a intensidade diminua em direção ao centro.⁽⁶⁾ No entanto, acreditamos que isso tenha pouco impacto na prática clínica.

Em suma, as calcificações torácicas (particularmente as calcificações neoplásicas) apresentam intensidade de sinal variável em T1 e T2, e a densidade da lesão na TC aparentemente correlaciona-se negativamente com a intensidade do sinal da lesão na RM. Os radiologistas devem estar cientes desses achados ao interpretar imagens de RM de tórax.

AGRADECIMENTOS

Gostaríamos de agradecer ao Professor Hans Ulrich Kauczor suas sugestões.

REFERÊNCIAS

1. Bendayan D, Barziv Y, Kramer MR. Pulmonary calcifications: a review. *Respir Med.* 2000;94(3):190-3. <https://doi.org/10.1053/rmed.1999.0716>
2. Winer-Muram HT. The solitary pulmonary nodule. *Radiology.* 2006;239(1):34-49. <https://doi.org/10.1148/radiol.2391050343>
3. Khan AN, Al-Jahdali HH, Allen CM, Irion KL, Al-Ghanem S, Koteyar SS. The calcified lung nodule: What does it mean? *Ann Thorac Med.* 2010;5(2):67-79. <https://doi.org/10.4103/1817-1737.62469>
4. Ceylan N, Bayraktaroglu S, Savas R, Alper H. CT findings of high-attenuation pulmonary abnormalities. *Insights Imaging.* 2010;1(4):287-292. <https://doi.org/10.1007/s13244-010-0039-2>
5. Taguchi Y, Fuyuno G, Shioya S, Yanagimachi N, Katoh H, Matsuyama S, et al. MR appearance of pulmonary metastatic calcification. *J Comput Assist Tomogr.* 1996;20(1):38-41. <https://doi.org/10.1097/00004728-199601000-00008>
6. Henkelman RM, Watts JF, Kucharczyk W. High signal intensity in RM images of calcified brain tissue. *Radiology.* 1991;179(1):199-206. <https://doi.org/10.1148/radiology.179.1.1848714>
7. Chen W, Zhu W, Kovanlikaya I, Kovanlikaya A, Liu T, Wang S, et al. Intracranial calcifications and hemorrhages: characterization with quantitative susceptibility mapping. *Radiology.* 2014;270(2):496-505. <https://doi.org/10.1148/radiol.13122640>
8. Wu Z, Mittal S, Kish K, Yu Y, Hu J, Haacke EM. Identification of calcification with MRI using susceptibility-weighted imaging: a case study. *J Magn Reson Imaging.* 2009;29(1):177-82. <https://doi.org/10.1002/jmri.21617>
9. Iglesia MM, Cortés GL, Icaran DG, Cortes IL, Oleaga L, Isusi M. Calcificaciones intracraniales: Imagen por RM. *Radiología.* 2006;48(1):19-26. [https://doi.org/10.1016/S0033-8338\(06\)73125-3](https://doi.org/10.1016/S0033-8338(06)73125-3)
10. Hochhegger B, Marchiori E, Soares Souza A Jr, Soares Souza L, Palermo L. MRI and CT findings of metastatic pulmonary calcification. *Br J Radiol.* 2012;85(1011):e69-72. <https://doi.org/10.1259/bjr/53649455>
11. Gamsu G, De Geer G, Cann C, Muller N, Brito A. A preliminary study of MRI quantification of simulated calcified pulmonary nodules. *Invest Radiol.* 1987;22(11):853-8. <https://doi.org/10.1097/00004424-198711000-00001>
12. Yi CA, Jeon TY, Lee KS, Lee JH, Seo JB, Kim YK, et al. 3-T MRI: usefulness for evaluating primary lung cancer and small nodules in lobes not containing primary tumors. *AJR Am J Roentgenol.* 2007;189(2):386-92. <https://doi.org/10.2214/AJR.07.2082>
13. Wild JM, Marshall H, Bock M, Schad LR, Jakob PM, Puderbach M, et al. MRI of the lung (1/3): methods. *Insights Imaging.* 2012;3(4):345-53. <https://doi.org/10.1007/s13244-012-0176-x>
14. Biederer J, Beer M, Hirsch W, Wild J, Fabel M, Puderbach M, et al. MRI of the lung (2/3). Why ...when ... how? *Insights Imaging.* 2012;3(4):355-71. <https://doi.org/10.1007/s13244-011-0146-8>
15. Barreto MM, Rafful PP, Rodrigues RS, Zanetti G, Hochhegger B, Souza AS Jr, et al. Correlation between computed tomographic and magnetic resonance imaging findings of parenchymal lung diseases. *Eur J Radiol.* 2013;82(9):e492-501. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2013.04.037>

16. Pasin L, Zanon M, Moreira J, Moreira AL, Watte G, Marchiori E, et al. Magnetic Resonance Imaging of Pulmonary Embolism: Diagnostic Accuracy of Unenhanced MR and Influence in Mortality Rates. *Lung*. 2017;195(2):193-199. <https://doi.org/10.1007/s00408-017-9975-7>
17. Weinreb JC. Which study when? Is Gadolinium-enhanced MR imaging safer than iodine-enhanced CT? *Radiology*. 2008;249(1):3-8. <https://doi.org/10.1148/radiol.2491080075>
18. Maglione M, Montella S, Mollica C, Carnovale V, Iacotucci P, De Gregorio F, et al. Lung structure and function similarities between primary ciliary dyskinesia and mild cystic fibrosis: a pilot study. *Ital J Pediatr*. 2017;43(1):34. <https://doi.org/10.1186/s13052-017-0351-2>
19. Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, McLoud TC, Müller NL, Remy J. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology*. 2008;246(3):697-722. <https://doi.org/10.1148/radiol.2462070712>
20. Mukaka MM. Statistics corner: A guide to appropriate use of correlation coefficient in medical research. *Malawi Med J* 2012;24(3):69-71.
21. Henz Concatto N, Watte G, Marchiori E, Irion K, Felicetti JC, Camargo JJ, et al. Magnetic resonance imaging of pulmonary nodules: accuracy in a granulomatous disease-endemic region. 2015. *Eur Radiol*. 2016;26(9):2915-20. <https://doi.org/10.1007/s00330-015-4125-1>
22. Hochhegger B, de Souza VV, Marchiori E, Irion KL, Souza AS Jr, Elias Junior J, et al. Chest magnetic resonance imaging: a protocol suggestion. *Radiol Bras*. 2015;48(6):373-80. <https://doi.org/10.1590/0100-3984.2014.0017>



Os níveis de pró-peptídeo natriurético cerebral N-terminal determinam o prognóstico de pneumonia adquirida na comunidade?

Evrım Eylem Akpınar^{1,a}, Derya Hoşgün^{2,b}, Serdar Akpınar^{3,c}, Can Ateş^{4,d}, Ayşe Baha^{5,e}, Esen Sayın Gülensoy^{1,f}, Nalan Ogan^{1,g}

1. Ufuk University, Faculty of Medicine, Department of Chest Diseases, Ankara, Turquia.
 2. Elazığ Education and Research Hospital, Department of Intensive Care Unit, Elazığ, Turquia.
 3. Diskapi Education and Research Hospital, Department of Intensive Care Unit, Ankara, Turquia.
 4. Van Yuzuncu Yıl University, Faculty of Medicine, Department of Biostatistics, Van, Turquia.
 5. Girne Akcicek Hospital, Girne, Chipre.
- a. <http://orcid.org/0000-0001-9040-9309>
b. <http://orcid.org/0000-0003-1221-3620>
c. <http://orcid.org/0000-0003-3855-7130>
d. <http://orcid.org/0000-0002-9649-250X>
e. <http://orcid.org/0000-0002-0154-7775>
f. <http://orcid.org/0000-0003-2286-4398>
g. <http://orcid.org/0000-0001-5232-3803>

Recebido: 27 dezembro 2018.
Aprovado: 13 março 2019.

Estudo realizado na Ufuk University, Faculty of Medicine, Department of Chest Diseases, Balgat, Ankara, Turquia.

RESUMO

Objetivo: A pneumonia é uma das principais causas de mortalidade no mundo, especialmente em idosos. O uso de escores de risco clínico para determinar o prognóstico é complexo e, portanto, leva a erros na prática clínica. A pneumonia pode causar aumento nos níveis de biomarcadores cardíacos, como o *N-terminal pro-brain natriuretic peptide* (NT-proBNP, pró-peptídeo natriurético cerebral N-terminal). O papel prognóstico do nível de NT-proBNP na pneumonia adquirida na comunidade (PAC) continua incerto. O objetivo deste estudo foi avaliar o papel prognóstico do nível de NT-proBNP em pacientes com PAC, bem como sua correlação com escores de risco clínico. **Métodos:** Pacientes consecutivos internados com PAC foram incluídos no estudo. Na internação hospitalar, foram coletadas amostras de sangue venoso para avaliação dos níveis de NT-proBNP. Foram calculados o *Pneumonia Severity Index* (PSI, Índice de Gravidade de Pneumonia) e o escore Confusão mental, Ureia, frequência Respiratória, *Blood pressure* (pressão arterial) e idade ≥ 65 anos (CURB-65). O desfecho primário de interesse foi mortalidade por todas as causas nos primeiros 30 dias após a admissão hospitalar, e um desfecho secundário foi admissão na UTI. **Resultados:** O nível de NT-proBNP foi um dos melhores preditores de mortalidade em 30 dias, com uma área sob a curva (ASC) de 0,735 (IC95%: 0,642-0,828; $p < 0,001$), assim como o PSI, que teve uma ASC de 0,739 (IC95%: 0,634-0,843; $p < 0,001$), enquanto CURB-65 teve uma ASC de apenas 0,659 (IC95%: 0,556-0,763; $p = 0,006$). O nível de corte do NT-proBNP que mostrou ser o melhor preditor de admissão na UTI e de mortalidade em 30 dias foi de 1.434,5 pg/ml. **Conclusões:** O nível de NT-proBNP parece ser um bom preditor de admissão na UTI e de mortalidade em 30 dias entre pacientes internados com PAC, com um valor preditivo para mortalidade comparável ao do PSI e superior ao do CURB-65.

Descritores: Pneumonia/diagnóstico; Pneumonia/mortalidade; Peptídeo natriurético encefálico; Infecções comunitárias adquiridas.

INTRODUÇÃO

Apesar dos avanços recentes na assistência clínica e no tratamento antimicrobiano, a pneumonia continua sendo uma das principais causas de mortalidade em todo o mundo, especialmente em idosos. Nos casos de pneumonia adquirida na comunidade (PAC), o *Pneumonia Severity Index* (PSI, Índice de Gravidade da Pneumonia) e o escore Confusão mental, Ureia, frequência Respiratória, *Blood pressure* (pressão arterial) e idade ≥ 65 anos (CURB-65) são usados para prever a gravidade e determinar o prognóstico.^(1,2) No entanto, o cálculo de escores de risco, especialmente o PSI, é complexo e depende de impressões subjetivas, o que pode levar a erros na prática clínica.⁽³⁾ O *brain natriuretic peptide* (BNP, peptídeo natriurético cerebral) é um potente hormônio natriurético e diurético que é liberado do coração para a circulação sistêmica e é clivado enzimaticamente em uma forma ativa e uma inativa — BNP e *N-terminal pro-brain natriuretic peptide* (NT-proBNP), respectivamente. O momento

ideal de avaliação do NT-proBNP para a estratificação de risco não está claro. Weber et al.⁽⁴⁾ mostraram que, para determinar a elevação máxima de NT-proBNP, é necessário realizar testes sequenciais, sendo a segunda amostra coletada 24-36 h após o início dos sintomas de síndrome coronariana aguda. No entanto, é ainda discutível se os valores de pico de NT-proBNP têm um valor preditivo importante ou não. Os níveis de BNP e NT-proBNP estão elevados nos casos de aumento da tensão miocárdica. Em pacientes com insuficiência cardíaca, o nível de NT-proBNP pode ser medido rapidamente com um método simples. A pneumonia também pode causar um aumento nos níveis de biomarcadores cardíacos.^(5,6)

Comparado ao BNP, o NT-proBNP tem várias vantagens, incluindo uma meia-vida mais longa e maior estabilidade in vitro.⁽⁷⁾ Embora estudos prévios tenham sugerido que os níveis de BNP e NT-proBNP sejam úteis para a estratificação de risco e para determinar o prognóstico em pacientes com PAC,^(8,9) o papel prognóstico do nível de

Correspondência para:

Evrım Eylem Akpınar. Ufuk University, Faculty of Medicine, Department of Chest Diseases, Mevlana Bulvarı, 86/88 06520, Balgat, Ankara, Turkey.
Tel.: 90 31 2204-4294. Fax: 90 31 2204-4055. E-mail: drevrimeylem@gmail.com
Apoio financeiro: Nenhum.

NT-proBNP na PAC ainda não está claro. O objetivo do presente estudo foi avaliar o papel prognóstico do nível de NT-proBNP em pacientes com PAC, investigando sua associação com a mortalidade em 30 dias, admissão na UTI, tempo de internação hospitalar e escores de risco clínico (PSI e escore CURB-65).

MÉTODOS

Este foi um estudo prospectivo que incluiu pacientes consecutivos hospitalizados por PAC entre março de 2014 e outubro de 2018. O protocolo do estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa local e todos os pacientes participantes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido.

Os critérios de inclusão foram os seguintes: ter ≥ 18 anos de idade; ter febre ($\geq 37,3^{\circ}\text{C}$); apresentar tosse de início recente, produção de escarro ou outros sintomas de infecção respiratória, incluindo expectoração purulenta, com ou sem dor torácica; ter contagem de leucócitos $> 10 \times 10^9/\text{l}$ ou $< 4 \times 10^9/\text{l}$; e mostrar sombras infiltrativas segmentadas ou alterações intersticiais, com ou sem efusão, em radiografia de tórax. Pacientes com tuberculose ativa, câncer de pulmão, fibrose pulmonar, embolia pulmonar, hipertensão pulmonar ou pneumonia nosocomial foram excluídos, assim como aqueles com insuficiência cardíaca congestiva, cirrose, síndrome coronariana aguda, doença renal em estágio terminal ou lesão renal aguda.

Os níveis de NT-proBNP foram avaliados com o ensaio Elecsys-ProBNP (Roche Diagnostics, Penzberg, Alemanha). O ensaio utiliza dois anticorpos policlonais, um dos quais marcado com complexo de rutênio e mede o produto inativo da clivagem do BNP (ou seja, o NT-proBNP). Também inclui um imunoenensaio de eletroquimioluminescência automatizado. O analisador de imunoenensaio Elecsys (Roche Diagnostics) fornece os resultados iniciais em 18 min. Dois pontos de corte são usados, um em 125 pg/ml, para pacientes com idade < 75 anos, e outro em 450 pg/ml, para pacientes ≥ 75 anos de idade.⁽¹⁰⁾ Os níveis de PCR de alta sensibilidade foram medidos por ensaio calorimétrico automático em um analisador COBAS INTEGRA 400 plus (Roche Diagnostics, Mannheim, Alemanha), com um nível de corte de 5 $\mu\text{g/l}$.

Os históricos médicos e as características demográficas dos pacientes foram registrados. Na admissão, foram avaliados os sinais vitais, hemograma completo, nível sérico de glicose, função hepática, função renal e gasometria arterial. Uma radiografia de tórax também foi obtida. O PSI e o escore CURB-65 dos pacientes foram calculados de acordo com as diretrizes da *American Thoracic Society*.⁽¹⁾ A necessidade de internação na UTI foi determinada com base nos critérios estabelecidos pelas diretrizes da *Infectious Diseases Society of America* e da *American Thoracic Society* para PAC.⁽¹¹⁾ Os escores *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II* (APACHE II) foram calculados para os pacientes admitidos na UTI.⁽¹²⁾

Para excluir causas cardíacas de tensão miocárdica, como insuficiência cardíaca congestiva, foram realizados um eletrocardiograma e um ecocardiograma transtorácico na admissão. As medidas ecocardiográficas foram realizadas em um sistema ViVid 7 Pro (GE Vingmed, Horten, Noruega) com um transdutor de 1,7 MHz com capacidade de fornecer imagens harmônicas. Um ecocardiograma convencional e um de Doppler tecidual foram realizados por dois cardiologistas que desconheciam o estado clínico dos pacientes. Hipertensão pulmonar foi definida como uma pressão arterial pulmonar sistólica > 35 mmHg, enquanto disfunção sistólica ventricular esquerda foi definida como uma fração de ejeção $< 50\%$.^(13,14)

O desfecho primário de interesse foi mortalidade por todas as causas nos primeiros 30 dias após a internação hospitalar. Os desfechos secundários foram admissão na UTI e duração da internação hospitalar.

Análise estatística

A análise estatística foi realizada com o pacote de software *SPSS Statistics*, versão 23.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, EUA). Para identificar os fatores de risco para admissão na UTI e mortalidade em 30 dias, realizamos análises de regressão logística univariada e multivariada. Nos modelos de regressão logística multivariada, utilizou-se regressão logística retrógrada e o critério para inclusão das variáveis candidatas no modelo foi um $p < 0,25$. Modelos de regressão linear multivariada foram utilizados para variáveis de resposta contínua, como a duração da internação hospitalar. O desempenho prognóstico de parâmetros como o CURB-65, o PSI e a SpO_2 foi comparado pela análise da curva ROC. Os resultados estão resumidos como a área sob a curva (ASC), com intervalos de confiança de 95% e erros-padrão. Além disso, os pontos de corte ideais foram calculados usando o índice de Youden. Para as comparações entre os grupos, a distribuição normal foi avaliada com o teste de Shapiro-Wilk, as variáveis contínuas foram avaliadas com testes t de Student ou testes U de Mann-Whitney, e as variáveis categóricas foram avaliadas com testes do qui-quadrado ou exato de Fisher. A relação entre as variáveis, como o escore CURB-65, PSI, APACHE II e NT-proBNP, foi analisada com os coeficientes de correlação de Spearman. Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes.

RESULTADOS

Inicialmente, 179 pacientes foram considerados para inclusão no estudo. Com base nos critérios do estudo, 24 desses pacientes foram excluídos por apresentarem uma das seguintes comorbidades: tuberculose ativa ($n = 1$); câncer de pulmão ($n = 3$); fibrose pulmonar ($n = 2$); embolia pulmonar ($n = 2$); hipertensão pulmonar ($n = 1$); pneumonia nosocomial ($n = 2$); insuficiência cardíaca congestiva ($n = 4$); cirrose ($n = 1$); síndrome coronária aguda ($n = 3$); doença renal terminal ($n = 3$); e lesão renal aguda ($n = 2$). Portanto, 155 pacientes foram incluídos no estudo.

Desses 155 pacientes, 54 (34,8%) eram do sexo feminino e 101 (65,2%) do sexo masculino. A média de idade dos pacientes era de $72,70 \pm 12,64$ anos. A distribuição por sexo, status tabágico, PSI, escore CURB-65, taxa de mortalidade e taxa de internação na UTI é mostrada na Tabela 1.

A análise univariada mostrou que os fatores que influenciaram a admissão na UTI e a mortalidade em

Tabela 1. Distribuição de gênero, tabagismo, escores de risco clínico, taxas de internação na UTI e taxas de mortalidade entre pacientes internados com pneumonia adquirida na comunidade (N = 155).

Variáveis	n (%)
Sexo	
Feminino	54 (34,8)
Masculino	101 (65,9)
Tabagismo	
Nunca fumou	68 (43,9)
Fumante	23 (14,8)
Ex-fumante	64 (41,3)
PSI	
1	2 (1,3)
2	22 (14,2)
3	72 (46,5)
4	54 (34,8)
5	5 (3,2)
Escore CURB-65	
0	7 (4,5)
1	25 (16,1)
2	58 (37,4)
3	56 (36,1)
4	8 (5,2)
5	1 (0,6)
Admissão na UTI	
Sim	42 (27,1)
Não	113 (72,9)
Mortalidade em 30 dias	
Sim	31 (20,0)
Não	124 (80,0)

PSI: *Pneumonia Severity Index*; and CURB-65: *Confusion, Urea, Respiratory rate, Blood pressure, and age ≥ 65 years*.

Tabela 2. Resultados das análises de regressão logística univariada e multivariada dos potenciais preditores de mortalidade em 30 dias.

Variável	β	EP	OR	IC95%	p
Análise univariada					
PSI	1,317	0,335	3,733	1,93-7,19	< 0,001
Escore CURB-65	0,804	0,253	2,234	1,35-3,67	0,002
PCR	0,219	0,228	1,245	0,79-1,94	0,336
Contagem de leucócitos*	0,000	0,000	1,000	1,00-1,10	0,024
Nível de NT-proBNP**	0,113	0,050	1,120	1,01-1,23	0,023
Análise multivariada					
PSI	1,145	0,351	3,143	1,58-6,25	0,001
Escore CURB-65	0,550	0,267	1,733	1,02-2,92	0,040

PSI: *Pneumonia Severity Index*; CURB-65: *Confusion, Urea, Respiratory rate, Blood pressure, and age ≥ 65 years*; PCR: proteína C reativa; e NT-proBNP: *N-terminal pro-brain natriuretic peptide*. *100 vezes a medida exata. **1.000 vezes a medida exata.

30 dias foram PSI ($p < 0,001$ para ambos), escore CURB-65 ($p < 0,001$ e $p = 0,002$, respectivamente), nível sérico de NT-proBNP ($p < 0,001$ e $p = 0,023$, respectivamente), e contagem de leucócitos ($p = 0,034$ e $p = 0,024$, respectivamente). A análise de regressão logística multivariada mostrou que o PSI e o escore CURB-65 foram ambos preditivos de mortalidade em 30 dias. De acordo com a análise univariada, os fatores que afetaram a duração da internação foram o escore CURB-65, nível sérico de NT-proBNP, nível de albumina, contagem de leucócitos e SpO_2 ($p < 0,001$; $p < 0,001$; $p = 0,020$; e $p = 0,024$, respectivamente). A Tabela 2 mostra os resultados das análises de regressão logística univariada e multivariada dos potenciais preditores de mortalidade em 30 dias.

Como pode ser visto na Figura 1, a média do nível de NT-proBNP foi significativamente maior entre os pacientes que faleceram nos primeiros 30 dias após a admissão hospitalar do que entre os que sobreviveram ($4.594,41 \pm 6.993,71$ pg/ml vs. $1.759,98 \pm 3.589,21$ pg/ml; $p = 0,002$). A média do nível de NT-proBNP também foi significativamente maior entre os pacientes que foram internados na UTI do que entre os não internados ($5.209,50 \pm 7.807,21$ pg/ml vs. $1.255,44 \pm 1.562,32$ pg/ml; $p < 0,001$).

Quando empregamos os coeficientes de correlação de Spearman para examinar as correlações simples, encontramos uma correlação significativa entre o nível de NT-proBNP e o PSI ($r = 0,441$; $p < 0,001$). O PSI também se correlacionou significativamente com o escore CURB-65 ($r = 0,318$; $p < 0,001$). As correlações simples entre os níveis de NT-proBNP, PSI, escore CURB-65 e APACHE II são mostradas na Tabela 3.

A curva ROC mostrou que o PSI, o nível de NT-proBNP e o escore CURB-65 tiveram valor preditivo para mortalidade em 30 dias. O PSI e o nível de NT-proBNP tiveram valores preditivos semelhantes para a mortalidade em 30 dias, sendo ambos superiores aos do escore CURB-65. As ASC para o PSI, o nível de NT-proBNP e o escore CURB-65, respectivamente, foram as seguintes (Figura 2): 0,739 (IC95%: 0,634-0,843; $p < 0,001$); 0,735 (IC95%: 0,642-0,828; $p < 0,001$); e 0,659 (IC95%: 0,556-0,763; $p = 0,006$). O melhor nível de corte de NT-proBNP para a predição

de admissão na UTI e de mortalidade em 30 dias foi de 1.434,5 pg/ml, que teve uma sensibilidade e especificidade de 0,738 e 0,735, respectivamente, para admissão na UTI, comparado com 0,710 e 0,685, respectivamente, para mortalidade em 30 dias.

A análise ROC foi realizada com as probabilidades obtidas a partir de dois modelos logísticos diferentes para a predição de mortalidade: um incluindo apenas o PSI e um incluindo o PSI e o nível de NT-proBNP juntos. A adição do nível de NT-proBNP ao PSI aumentou o valor preditivo para mortalidade em 30 dias. A Figura 3 mostra as curvas ROC construídas a partir das probabilidades previstas do PSI como uma variável única e as do PSI combinado ao nível de NT-proBNP — PSI designado + log(proBNP) — para a previsão de mortalidade em 30 dias. A ASC para o PSI foi de 0,772 (IC95%: 0,682-0,861), com um ep de 0,046 ($p < 0,001$), enquanto a ASC para a variável PSI + log(proBNP) foi de 0,812 (IC95%: 0,727-0,897), com um ep de 0,043 ($p < 0,001$).

DISCUSSÃO

O principal achado do presente estudo foi que o nível de NT-proBNP se correlacionou significativamente com o PSI e o escore CURB-65 em termos do tempo médio de internação e predição de mortalidade. O nível de NT-proBNP foi um dos melhores preditores de mortalidade. O nível de NT-proBNP também se correlacionou significativamente com o escore CURB-65 em pacientes admitidos na UTI. O melhor nível de

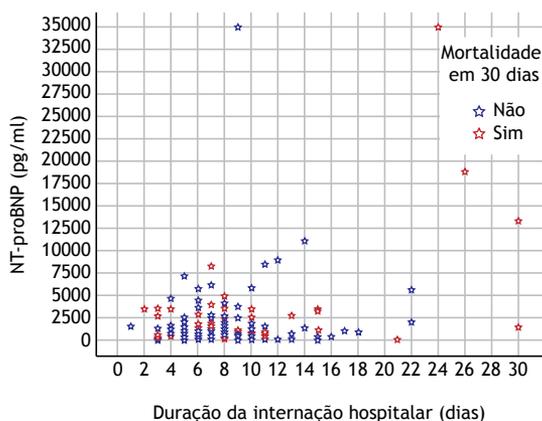


Figura 1. Níveis de *N-terminal pro-brain natriuretic peptide* (NT-proBNP, pró-peptídeo natriurético cerebral N-terminal) entre pacientes com pneumonia adquirida na comunidade que faleceram nos primeiros 30 dias após a admissão hospitalar e entre aqueles que sobreviveram.

corte de NT-proBNP para a predição de admissão na UTI e de mortalidade em 30 dias foi de 1.434,5 pg/ml. A combinação do nível de NT-proBNP e PSI teve um melhor valor preditivo para mortalidade em 30 dias que o PSI isolado.

O PSI e o CURB-65 são sistemas de pontuação de risco usados na avaliação da gravidade de PAC. No entanto, eles têm um papel limitado na determinação do prognóstico de PAC. Mostrou-se anteriormente que ambos PSI e escore CURB-65 subestimaram marcadamente a mortalidade, particularmente nos estratos de baixo risco. Isso leva à classificação errônea de pacientes com mortalidade substancial nos estratos de baixo risco.⁽¹⁵⁾ Ambos, escore CURB-65 e PSI, mostraram ter baixa especificidade preditiva, categorizando incorretamente muitos pacientes jovens como sendo de baixo risco.⁽¹⁶⁾ O presente estudo mostrou que o PSI e o escore CURB-65 tiveram valor preditivo para mortalidade. Como nossa população de estudo incluiu apenas pacientes internados com PAC, a maioria dos pacientes estava nos estratos de alto risco e eram idosos (idade média de 72,70 anos). Essas

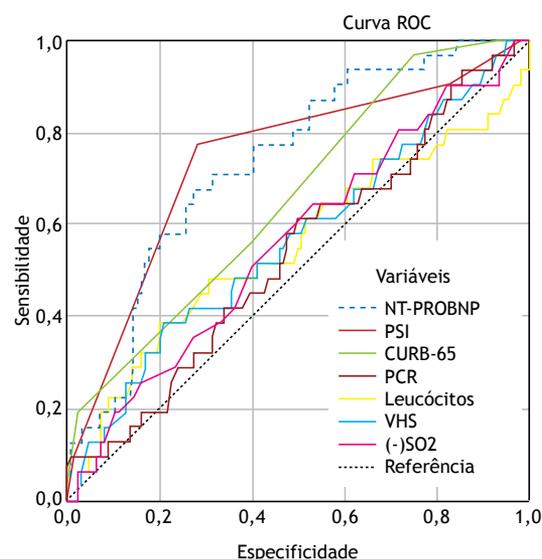


Figura 2. Curva ROC para potenciais preditores de mortalidade em 30 dias. As áreas sob a curva ROC foram as seguintes: 0,739 (IC95%: 0,634-0,843) para o *Pneumonia Severity Index* (PSI, $p < 0,001$); 0,735 (IC95%: 0,642-0,828) para o nível de *N-terminal pro-brain natriuretic peptide* (NT-proBNP; $p < 0,001$); e 0,659 (IC95%: 0,556-0,763) para o escore de *Confusion, Urea, Respiratory rate, Blood pressure, and age ≥ 65 years* (CURB-65; $p = 0,006$). PCR: proteína C-reativa.

Tabela 3. Coeficientes de correlação simples entre as variáveis selecionadas

Variáveis	PSI	Escore CURB-65	Escore APACHE II
	Rô de Spearman (p)	Rô de Spearman (p)	Rô de Spearman (p)
Nível de NT-proBNP	0,441 (< 0,001)	0,086 (0,286)	0,113 (0,475)
PSI	-	0,318 (< 0,001)	0,241 (0,124)
Escore CURB-65	-	-	0,103 (0,514)
Escore APACHE II	-	-	-

NT-proBNP: *N-terminal pro-brain natriuretic peptide*; PSI: *Pneumonia Severity Index*; CURB-65: *Confusion, Urea, Respiratory rate, Blood pressure, and age ≥ 65 years*; e APACHE II: *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*.

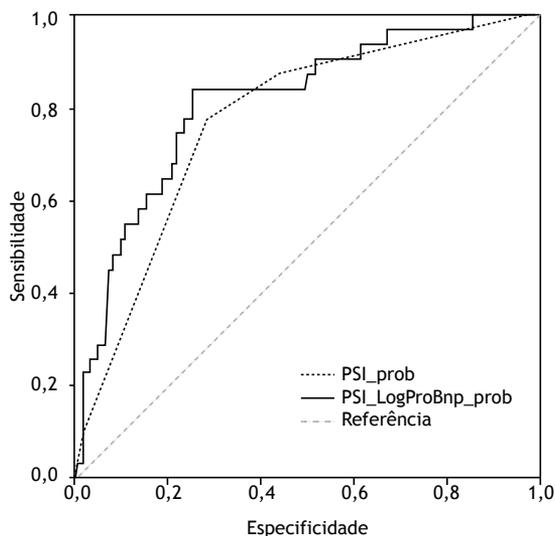


Figura 3. Curvas ROC construídas a partir das probabilidades preditivas do PSI como variável única e do PSI combinado ao nível de NT-proBNP — designado PSI + log(proBNP) — para a predição de mortalidade em 30 dias. A ASC para o PSI foi de 0,772 (IC95%: 0,682-0,861), com um ep de 0,046 ($p < 0,001$), enquanto a ASC para a variável PSI + log(proBNP) foi de 0,812 (IC95%: 0,727-0,897), com um ep de 0,043 ($p < 0,001$).

propriedades podem ter tido um efeito preventivo contra a subestimação da mortalidade nos estratos de baixo risco e em pacientes jovens. Além disso, o cálculo do PSI é complicado, sendo que seu uso não é viável na prática clínica, especialmente no setor emergencial. Embora o sistema de pontuação CURB-65 seja mais simples que o PSI, ele tem menos sensibilidade para a predição de mortalidade em 30 dias^(16,17).

Em um estudo sobre o papel do nível de BNP na predição da gravidade da PAC, Li et al.⁽¹⁸⁾ mostraram que esse se correlacionou positivamente com a gravidade da PAC, o que está de acordo com os achados do presente estudo. Em seu estudo, o melhor nível de corte do BNP para prever mortalidade foi 299 pg/ml, que apresentou boa sensibilidade e ainda melhor especificidade. Usuda et al.⁽⁸⁾ também estudaram o papel prognóstico do nível de BNP em pacientes com pneumonia e descobriram que um alto nível de BNP (≥ 200 pg/ml) na admissão era um preditor de morte relacionada à PAC.⁽⁸⁾ Em pacientes com disfunção cardíaca ou renal, o nível de NT-proBNP aumenta mais acentuadamente que o de BNP. Além disso, comparado ao BNP, o NT-proBNP é mais amplo, é detectado mais rapidamente, é mais biologicamente estável e tem uma meia-vida mais longa.^(19,20) Portanto, no presente estudo, optamos por medir o NT-proBNP ao invés do BNP. Como mencionado anteriormente, o melhor nível de corte de NT-proBNP para a predição de admissão na UTI e de mortalidade em 30 dias foi 1.434,5 pg/ml, que apresentou boa sensibilidade e especificidade para ambas as medidas de desfecho.

Jeong et al.⁽²¹⁾ mostraram que os níveis de NT-proBNP de pacientes com PAC que faleceram foram significativamente maiores que os dos sobreviventes.⁽²¹⁾

Nossos resultados confirmam que os níveis de NT-proBNP de nossos pacientes que faleceram nos primeiros 30 dias após a admissão hospitalar foram significativamente maiores que os dos pacientes que sobreviveram. Também avaliamos a relação entre a admissão na UTI e os níveis de NT-proBNP, descobrindo que os níveis de NT-proBNP dos pacientes admitidos na UTI eram significativamente maiores que os dos pacientes que não necessitaram internação na UTI. Lin et al.⁽²²⁾ investigaram os níveis plasmáticos de NT-proBNP na admissão na UTI e na mortalidade em 30 dias em pacientes com pneumonia, com pneumonia associada a cuidados de saúde representando 40% da amostra, enquanto PAC e pneumonia hospitalar representavam 35% e 25%, respectivamente. Os autores também descobriram que os níveis médios de NT-proBNP foram significativamente menores entre os sobreviventes do que entre os não sobreviventes. Eles também relataram que o nível de NT-proBNP apresentou acurácia prognóstica comparável à do escore APACHE II em pacientes admitidos na UTI com pneumonia. No entanto, embora os níveis de NT-proBNP tenham se correlacionado significativamente com o escore CURB-65 em pacientes admitidos na UTI no presente estudo, não houve correlação entre esses níveis e os escores APACHE II nesses mesmos pacientes.

Nowak et al.⁽⁹⁾ sugeriram que os níveis de peptídeos natriuréticos, especialmente o NT-proBNP, poderiam prever a mortalidade por PAC e que sua capacidade preditiva é comparável à do PSI.⁽⁹⁾ Consistente com essa ideia, verificamos que o valor preditivo do nível de NT-proBNP foi comparável ao do PSI, além de ser um preditor mais poderoso do que o escore CURB-65. Embora o PSI seja uma ferramenta validada, ele inclui muitos parâmetros relacionados a características demográficas, comorbidades e achados laboratoriais, além de ser parcialmente dependente de impressões subjetivas. Por outro lado, a medida do nível de NT-proBNP é simples e objetiva. Portanto, essa poderia ser uma alternativa ao PSI para prever a gravidade e determinar o prognóstico de PAC. Além disso, nosso estudo mostrou que a combinação do nível de NT-proBNP com o PSI aumentou o valor preditivo para mortalidade em 30 dias em relação ao PSI isolado.

O mecanismo de tensão miocárdica, que aumenta os níveis de biomarcadores cardíacos em pacientes com pneumonia, não está claro. Musher et al.⁽²³⁾ encontraram uma taxa de infarto do miocárdio de 7-8% entre pacientes que foram hospitalizados por pneumonia. O risco de infarto do miocárdio associado à pneumonia é máximo no início da infecção e é proporcional à gravidade da pneumonia.⁽²⁴⁾ No presente estudo, excluímos pacientes com comorbidades que pudessem afetar o nível de NT-proBNP, como a síndrome coronariana, a fim de evitar os efeitos de confusão dessas comorbidades. A PAC representa um estresse significativo para o sistema cardiovascular devido à indução de baixa resistência vascular periférica, aumento do débito cardíaco e ocorrência de shunts arteriovenosos nas áreas de inflamação.⁽⁹⁾ Estudos

em pacientes com sepse sugeriram que os níveis de biomarcadores cardíacos refletem a extensão da inflamação sistêmica.^(23,25) Zhang et al.⁽²⁶⁾ mostraram que os níveis de NT-proBNP de pacientes com pneumonia correlacionavam-se positivamente com marcadores inflamatórios, como a contagem de leucócitos, VHS e nível de proteína C-reativa. Entre os parâmetros bioquímicos avaliados no presente estudo, os preditores consistentes de admissão na UTI e mortalidade em 30 dias incluíram não apenas o nível de NT-proBNP, mas também a contagem de leucócitos. No entanto, não detectamos qualquer relação entre a mortalidade e outros marcadores inflamatórios, como o nível de proteína C-reativa e a VHS.

O presente estudo tem várias limitações. Primeiro, a população do estudo consistia apenas de pacientes internados com PAC, a maioria dos quais, idosos. Além disso, os pacientes com comorbidades que pudessem afetar o nível de NT-proBNP foram excluídos do estudo.

Portanto, pode não ser possível extrapolar nossos achados para a população geral de pacientes com PAC. Em segundo lugar, este foi um estudo unicêntrico, realizado em um hospital universitário. Estudos multicêntricos de pacientes com PAC podem ajudar a esclarecer o papel prognóstico do nível de NT-proBNP.

Em conclusão, o nível de NT-proBNP parece ser um bom preditor de admissão na UTI e mortalidade a curto prazo entre pacientes hospitalizados por PAC. Verificamos que seu valor preditivo para mortalidade é comparável ao do PSI e melhor que o do escore CURB-65. Também verificamos que a inclusão do nível de NT-proBNP aumentou o valor preditivo do PSI para mortalidade. São necessários estudos randomizados controlados de base populacional para determinar o exato papel prognóstico que o nível de NT-proBNP desempenha na PAC e validar o NT-proBNP como um marcador prognóstico na população geral de pacientes com PAC.

REFERÊNCIAS

- Niederman MS, Mandell LA, Anzueto A, Bass JB, Broughton WA, Campbell GD, et al. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia: diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163(7):1730-54. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.163.7.at1010>
- Piffer F, Tardini F, Cosentini R. The IDSA/ATS CAP consensus guidelines on the management of CAP in adults. *Breathe.* 2007;4(2):111-115.
- Aronsky D, Haug PJ. Assessing the quality of clinical data in a computer-based record for calculating the pneumonia severity index. *J Am Med Inform Assoc.* 2000;7(1):55-65. <https://doi.org/10.1136/jamia.2000.0070055>
- Weber M, Kleine C, Keil E, Rau M, Berkowitsch A, Elsaesser A, et al. Release pattern of N-terminal pro B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) in acute coronary syndromes. *Clin Res Cardiol.* 2006;95(5):270-80. <https://doi.org/10.1007/s00392-006-0375-x>
- Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J.* 2008;29(19):2388-442.
- de Lemos JA, McGuire DK, Drazner MH. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *Lancet.* 2003;362(9380):316-22. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)13976-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)13976-1)
- Ordóñez-Llanos J, Collinson PO, Christenson RH. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide: analytic considerations. *Am J Cardiol.* 2008;101(3A):9-15. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2007.11.013>
- Usuda D, Sengen R, Hashimoto Y, Muranaka E, Iinuma Y, Kanda T. Validation of a B-type natriuretic peptide as a prognostic marker in pneumonia patients: a prospective cohort study. *BMJ Open.* 2016;6(2):e010440. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-010440>
- Nowak A, Breidhardt T, Christ-Crain M, Bingisser R, Meune C, Tanglay Y, et al. Direct comparison of three natriuretic peptides for prediction of short- and long-term mortality in patients with community-acquired pneumonia. *Chest.* 2012;141(4):974-982. <https://doi.org/10.1378/chest.11-0824>
- Elecsys NT-pro-BNP Package Insert, revision 2002-11. Mannheim: Roche Diagnostics GmbH; 2011.
- Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis.* 2007;44 Suppl 2:S27-72. <https://doi.org/10.1086/511159>
- Knaus WA, Zimmerman JE, Wagner DP, Draper EA, Lawrence DE. APACHE-acute physiology and chronic health evaluation: a physiologically based classification system. *Crit Care Med.* 1981;9(8):591-7. <https://doi.org/10.1097/00003246-198108000-00008>
- Hurrell DG, Nishimura RA, Ilstrup DM, Appleton CP. Utility of preload alteration in assessment of left ventricular filling pressure by Doppler echocardiography: a simultaneous catheterization and Doppler echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30(2):459-67. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(97\)00184-8](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(97)00184-8)
- Nishimura RA, Tajik AJ. Evaluation of diastolic filling of left ventricle in health and disease: Doppler echocardiography is the clinician's Rosetta Stone. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30(1):8-18. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(97\)00144-7](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(97)00144-7)
- Schuetz P, Koller M, Christ-Crain M, Steyerberg E, Stolz D, Muller C, et al. Predicting mortality with pneumonia severity scores: importance of model recalibration to local settings. *Epidemiol Infect.* 2008;136(12):1628-37. <https://doi.org/10.1017/S0950268808000435>
- Liu JL, Xu F, Zhou H, Wu XJ, Shi LX, Lu RQ, et al. Expanded CURB-65: a new score system predicts severity of community-acquired pneumonia with superior efficiency. *Sci Rep.* 2016;6:22911. <https://doi.org/10.1038/srep22911>
- Ewig S, de Roux A, Bauer T, García E, Mensa J, Niederman M, et al. Validation of predictive rules and indices of severity for community acquired pneumonia. *Thorax.* 2004;59(5):421-7. <https://doi.org/10.1136/thx.2003.008110>
- Li J, Ye H, Zhao L. B-type natriuretic peptide in predicting the severity of community-acquired pneumonia. *World J Emerg Med.* 2015;6(2):131-6. <https://doi.org/10.5847/wjem.j.1920-8642.2015.02.008>
- Boomsma F, van den Meiracker AH. Plasma A- and B-type natriuretic peptides: physiology, methodology and clinical use. *Cardiovasc Res.* 2001;51(3):442-9. [https://doi.org/10.1016/S0008-6363\(01\)00195-X](https://doi.org/10.1016/S0008-6363(01)00195-X)
- Masson S, Vago T, Baldi G, Salio M, De Angelis N, Nicolis E, et al. Comparative measurement of N-terminal pro-brain natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in ambulatory patients with heart failure. *Clin Chem Lab Med.* 2002;40(8):761-3. <https://doi.org/10.1515/CCLM.2002.130>
- Jeong KY, Kim K, Kim TY, Lee CC, Jo SO, Rhee JE, et al. Prognostic value of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Emerg Med J.* 2011;28(2):122-7. <https://doi.org/10.1136/emj.2009.089383>
- Lin SC, Tsai YJ, Huang CT, Kuo YW, Ruan SY, Chuang YC, et al. Prognostic value of plasma N-terminal pro B-type natriuretic peptide levels in pneumonia patients requiring intensive care unit admission. *Respirology.* 2013;18(6):933-41. <https://doi.org/10.1111/resp.12096>
- Musher DM, Abers MS, Corrales-Medina VF. Acute Infection and Myocardial Infarction. *N Engl J Med.* 2019;380(2):171-176. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1808137>
- Shor R, Rozenman Y, Bolshinsky A, Harpaz D, Tilis Y, Matas Z, et al. BNP in septic patients without systolic myocardial dysfunction. *Eur J Intern Med.* 2006;17(8):536-40. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2006.07.013>
- Maeder M, Ammann P, Kiowski W, Rickli H. B-type natriuretic peptide in patients with sepsis and preserved left ventricular ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2005;7(7):1164-7. <https://doi.org/10.1016/j.ejheart.2005.03.003>
- Zhang S, Zhang HX, Lin RY, Zhang SM, Xu ZY. Predictive role of NT-pro BNP for adverse cardiac events in community-acquired pneumonia: a retrospective study. *Int J Clin Exp Med.* 2016;9(7):14411-14417.



Efeito do perfluorocarbono vaporizado sobre o estresse oxidativo no período de isquemia fria durante a preservação pulmonar

Renata Salatti Ferrari^{1,a}, Leonardo Dalla Giacomassa Rocha Thomaz^{2,b},
Lucas Elias Lise Simonet^{1,2,c}, Jane Maria Ulbrich^{1,3,d}, Cristiano Feijó Andrade^{1,3,e}

1. Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS – Porto Alegre (RS) Brasil.
 2. Laboratório de Vias Aéreas e Pulmão, Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA – Porto Alegre (RS) Brasil.
 3. Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA – Porto Alegre (RS) Brasil.
- a. <http://orcid.org/0000-0001-8992-2607>
b. <http://orcid.org/0000-0001-6820-2387>
c. <http://orcid.org/0000-0003-3001-1731>
d. <http://orcid.org/0000-0002-1379-6912>
e. <http://orcid.org/0000-0002-6431-3079>

Recebido: 7 fevereiro 2018.

Aprovado: 12 agosto 2018.

Trabalho realizado no Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS – Porto Alegre (RS) Brasil.

Diferentes métodos e substâncias têm sido testados experimentalmente para melhorar a preservação pulmonar durante o período de isquemia fria, como o uso de surfactante pulmonar, perfluorocarbono líquido, inibidores do complemento, sulfureto de hidrogênio inalatório, nitritos e óxido nítrico inalatório. ^(1,2) No entanto, o método de preservação pulmonar para transplante ainda continua sendo a utilização de solução fria de *low-potassium dextran* (LPD, dextrana com baixa concentração de potássio) por via da artéria pulmonar (perfusão anterógrada) e/ou veias pulmonares (perfusão retrógrada), associada ao uso de vasodilatadores pulmonares e armazenamento do pulmão em estado semi-inflado com oxigênio. ⁽²⁾ O uso de PFC vaporizado parece ser uma alternativa interessante na preservação pulmonar para transplante, uma vez que seu uso em estado líquido tem demonstrado proteção aos pulmões transplantados antes e após a reperfusão. ⁽³⁻⁵⁾ Os potenciais benefícios do PFC vaporizado na preservação pulmonar seriam sua capacidade de transportar oxigênio e dióxido de carbono e por possuir propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes. ⁽⁶⁻⁸⁾ Além disso, na sua forma vaporizada, o PFC é facilmente distribuído por todo o pulmão de uma forma mais uniforme e, sobretudo, não apresenta as dificuldades de ventilação daqueles pulmões encharcados com PFC líquido. Para verificar os efeitos do PFC vaporizado durante a preservação

RESUMO

O perfluorocarbono (PFC) líquido tem sido estudado experimentalmente como uma substância adjuvante na preservação de enxertos pulmonares durante o período de isquemia fria. O objetivo deste estudo foi avaliar se o PFC vaporizado (e não instilado) também atuaria como protetor de enxertos pulmonares em diferentes tempos de isquemia fria. Realizamos análise histológica e dosamos o estresse oxidativo em pulmões de animais que receberam somente uma solução de preservação com *low-potassium dextran* (LPD, dextrana com baixa concentração de potássio) ou PFC vaporizado associado a LPD. Concluímos que o PFC vaporizado reduziu a produção de radicais livres e provocou menor número de alterações estruturais pulmonares decorrentes do período de isquemia fria que o uso de LPD isoladamente.

Descritores: Isquemia; Reperfusão; Fluorcarbonetos; Transplante de pulmão; Estresse oxidativo.

pulmonar utilizamos um modelo animal de isquemia fria para a análise do estresse oxidativo e das alterações histológicas nos pulmões preservados em diferentes períodos de tempo. Este foi um estudo experimental controlado envolvendo ratos Wistar com uma média de peso corporal de 300 g. Todos os animais foram tratados de acordo com o Código Ético da Organização Mundial de Saúde para Experimentação Animal. Os animais foram divididos em dois grupos, subdivididos em quatro grupos cada. Cada subgrupo compreendia seis animais, de acordo com o procedimento cirúrgico: subgrupos PFC + LPD 3h; PFC + LPD 6h; PFC + LPD 12h; e PFC + LPD 24h vs. subgrupos LPD 3h; LPD 6h; LPD 12h; e LPD 24h. Nos quatro subgrupos PFC + LPD, independentemente do tempo de preservação, utilizou-se uma dose de 7 ml/kg de PFC vaporizado em cânula de traqueotomia conectada a um equipamento de anestesia, após o período de reperfusão de 120 min. Os animais foram sacrificados após terem sido anestesiados com cetamina i.p. (100 mg/kg) e xilazina (50 mg/kg). Posteriormente, realizou-se uma laparotomia ventral média. Os pulmões foram removidos e fixados em paraformaldeído a 4% para a análise histológica e armazenados a -80°C para posteriormente quantificar *thiobarbituric acid reactive substances* (TBARS, substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico) e avaliar a atividade das enzimas antioxidantes superóxido dismutase (SOD) e catalase.

Endereço para correspondência:

Renata Salatti Ferrari. Rua Ramiro Barcelos, 2350, Santa Cecília, CEP 90035-903, Porto Alegre, RS, Brasil.

Tel.: 55 51 99636-6999. E-mail: renatasalattiferrari@gmail.com

Apoio financeiro: Este estudo recebeu apoio financeiro do Fundo de Incentivo à Pesquisa (FIPE) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (Protocolo no. 120430)

Para realizar a análise bioquímica, o tecido pulmonar foi homogeneizado, após o qual os níveis de proteína foram quantificados de acordo com Lowry et al.⁽⁹⁾ A medição do TBARS foi realizada conforme estabelecido por Buege e Aust,⁽¹⁰⁾ e a determinação da atividade de SOD foi realizada de acordo com a técnica descrita por Misra e Fridovich.⁽¹¹⁾ A análise da atividade da catalase foi baseada na mensuração da redução do peróxido de hidrogênio.⁽¹²⁾ As amostras para a análise histológica do tecido pulmonar foram coletadas e armazenadas durante 12 h em solução de formaldeído a 10%, transferidas para álcool a 70% e coradas com H&E. O exame anatomopatológico foi realizado por um patologista de forma cegada. Os dados foram analisados utilizando o software estatístico SPSS Statistics, versão 22.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, EUA). Utilizou-se ANOVA seguida do teste *post hoc* de Tukey; no caso de variâncias desiguais ou distribuição anormal, foi realizado o teste não paramétrico de Kruskal-Wallis, seguido do teste U de Mann-Whitney para comparações intergrupos. Em todas as comparações, o nível de significância foi estabelecido em 5%. Os pulmões preservados por 3 e 6 h, utilizando uma dose de 7 ml/kg de PFC vaporizado + LPD, apresentaram um aumento significativo da concentração da SOD quando comparada à da dos subgrupos LPD 3h e LPD 6h, respectivamente. Não verificamos diferenças significativas nos níveis de TBARS e catalase entre esses subgrupos (Figura 1).

Na histologia, evidenciamos a presença de infiltrado intersticial, processo inflamatório crônico intersticial e atelectasias nos pulmões dos subgrupos LPD preservados por 3, 6, 12 e 24 h, através da análise dos macrófagos intravasculares. Nos respectivos

subgrupos PFC + LPD, observamos apenas a presença de atelectasias, o que demonstra que a utilização de PFC vaporizado reduziu o dano estrutural pulmonar durante os diferentes tempos de isquemia fria (Figura 2).

Nossos resultados mostraram que o PFC vaporizado administrado concomitantemente com a ventilação mecânica foi capaz de reduzir o estresse oxidativo no período inicial de isquemia fria em até 6 h de preservação pulmonar, comprovando, então, o seu efeito antioxidante. Achados semelhantes foram obtidos por Forgiarini Junior et al.,⁽⁴⁾ que avaliaram o efeito do PFC líquido em um modelo de transplante pulmonar em ratos; naquele estudo, os autores avaliaram o estresse oxidativo em diferentes tempos de isquemia e também após o transplante pulmonar, encontrando um aumento da atividade de SOD mas sem diferenças significativas com relação aos níveis de TBARS.⁽⁴⁾ O PFC líquido tem a característica de manutenção da estrutura alveolar, mesmo quando submetido à lesão pulmonar em modelo de isquemia e reperfusão por clampeamento do hilo pulmonar⁽³⁾ ou em modelo de transplante pulmonar.⁽⁴⁾ Forgiarini Junior et al.⁽⁴⁾ testaram diferentes doses de PFC líquido e demonstraram que, utilizando uma dose de 7 ml/kg, havia uma melhor manutenção da estrutura alveolar sem rompimento de septos alveolares. Nosso estudo demonstrou que, mesmo em estado de vapor, o PFC apresenta propriedades semelhantes ao PFC líquido na proteção da estrutura alveolar. Apesar dos resultados preliminares do nosso estudo, pelo que sabemos, esta é primeira vez que o PFC vaporizado foi testado como substância adjuvante na preservação pulmonar durante o período de isquemia fria, sugerindo

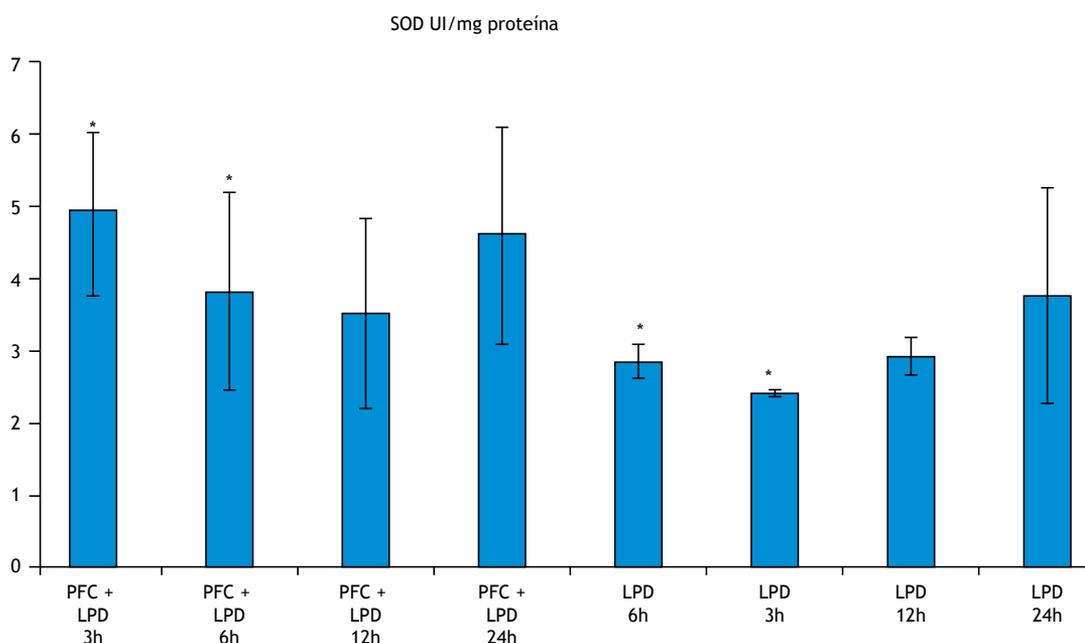


Figura 1. Comparação entre os subgrupos perfluorocarbono (PFC) + *low-potassium dextran* (LPD, dextrana com baixo nível de potássio) e os subgrupos LPD isoladamente em relação à atividade da enzima superóxido dismutase (SOD). Valores expressos como média ± dp. * $p < 0,05$ (PFC + LPD 3h vs. LPD 3h e PFC + LPD 6h vs. LPD 6h).

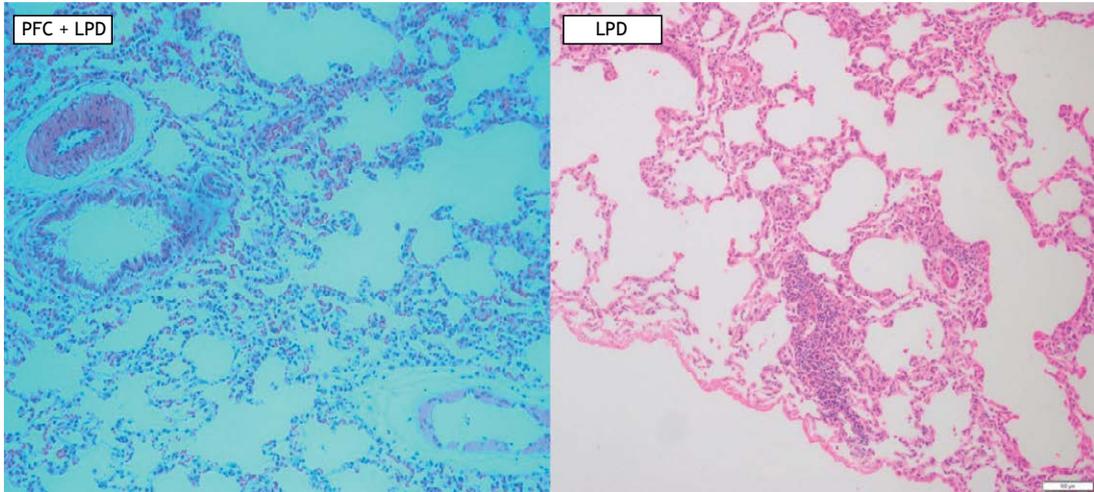


Figura 2. Fotomicrografias de amostras do tecido pulmonar após 24 h de isquemia fria. Há a presença de maior processo inflamatório em pulmão perfundido com *low-potassium dextran* (LPD, dextrana com baixo nível de potássio) quando comparado a pulmão submetido a perfluorocarbono (PFC) vaporizado + LPD (H&E, aumento, 100×).

que há proteção da estrutura alveolar e propriedades antioxidativas. Por isso, faz-se a necessidade de estudos mais detalhados em relação ao verdadeiro papel do

PFC vaporizado tanto na preservação pulmonar para o transplante como também na fase de reperfusão pós-transplante.

REFERÊNCIAS

1. Cypel M. A new era in lung transplantation: an individualized approach to donor lungs. *J Bras Pneumol.* 2012;38(6):681-3. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132012000600001>
2. Andrade CF, Kaneda H, Der S, Tsang M, Lodyga M, Chimisso Dos Santos C, et al. Toll-like receptor and cytokine gene expression in the early phase of human lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2006;25(11):1317-23. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2006.09.017>
3. Forgiarini LA Jr, Forgiarini LF, da Rosa DP, Mariano R, Ulbrich JM, Andrade CF. Endobronchial perfluorocarbon administration decreases lung injury in an experimental model of ischemia and reperfusion. *J Surg Res.* 2013;183(2):835-40. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2013.01.035>
4. Forgiarini Junior LA, Holand AR, Forgiarini LF, da Rosa DP, Marroni NA, Cardoso PF, et al. Endobronchial perfluorocarbon reduces inflammatory activity before and after lung transplantation in an animal experimental model. *Mediators Inflamm.* 2013;2013:193484. <https://doi.org/10.1155/2013/193484>
5. Ferrari RS, Andrade CF. Oxidative Stress and Lung Ischemia-Reperfusion Injury. *Oxid Med Cell Longev.* 2015;2015:590987.
6. Wang X, Zhang J, Li X, Liu Y, Yang H, Zhao X, et al. Sustained improvement of gas exchange and lung mechanics by vaporized perfluorocarbon inhalation in piglet acute lung injury model. *Clin Respir J.* 2014;8(2):160-6. <https://doi.org/10.1111/crj.12053>
7. Hübler M, Souders JE, Shade ED, Polissar NL, Schimmel C, Hlastala MP. Effects of vaporized perfluorocarbon on pulmonary blood flow and ventilation/perfusion distribution in a model of acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology.* 2001;95(6):1414-21. <https://doi.org/10.1097/00000542-200112000-00021>
8. de Abreu MG, Quelhas AD, Spieth P, Bräuer G, Knels L, Kasper M, et al. Comparative effects of vaporized perfluorohexane and partial liquid ventilation in oleic acid-induced lung injury. *Anesthesiology.* 2006;104(2):278-89. <https://doi.org/10.1097/00000542-200602000-00013>
9. LOWRY OH, ROSEBROUGH NJ, FARR AL, RANDALL RJ. Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J Biol Chem.* 1951;193(1):265-75.
10. Buege JA, Aust SD. Microsomal lipid peroxidation. *Methods Enzymol.* 1978;52:302-10. [https://doi.org/10.1016/S0076-6879\(78\)52032-6](https://doi.org/10.1016/S0076-6879(78)52032-6)
11. Misra HP, Fridovich I. The role of superoxide anion in the autoxidation of epinephrine and a simple assay for superoxide dismutase. *J Biol Chem.* 1972;247(10):3170-5.
12. Aebi H. Catalase in vitro. *Methods Enzymol.* 1984;105:121-6. [https://doi.org/10.1016/S0076-6879\(84\)05016-3](https://doi.org/10.1016/S0076-6879(84)05016-3)



Consenso brasileiro sobre bronquiectasias não fibrocísticas

Mônica Corso Pereira^{1,a}, Rodrigo Abensur Athanzio^{2,b},
Paulo de Tarso Roth Dalcin^{3,4,c}, Mara Rúbia Fernandes de Figueiredo^{5,d},
Mauro Gomes^{6,7,e}, Clarice Guimarães de Freitas^{8,f}, Fernando Ludgren^{9,g},
Ilma Aparecida Paschoal^{1,h}, Samia Zahi Rached^{2,i}, Rosemeri Maurici^{10,j}

1. Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP – Campinas (SP) Brasil.
 2. Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração – InCor – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
 3. Departamento de Medicina Interna, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS) Brasil.
 4. Serviço de Pneumologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.
 5. Hospital de Messejana Dr. Carlos Alberto Studart Gomes, Fortaleza (CE) Brasil.
 6. Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
 7. Equipe de Pneumologia, Hospital Samaritano, São Paulo (SP) Brasil.
 8. Unidade de Pneumologia, Instituto Hospital de Base do Distrito Federal, Brasília (DF) Brasil.
 9. Hospital Otavio de Freitas, Recife (PE) Brasil.
 10. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis (SC) Brasil.
- a. <http://orcid.org/0000-0002-7669-4841>
b. <http://orcid.org/0000-0002-9399-5275>
c. <http://orcid.org/0000-0002-9774-9135>
d. <http://orcid.org/0000-0001-8711-8957>
e. <http://orcid.org/0000-0002-5165-4501>
f. <http://orcid.org/0000-0002-1060-7821>
g. <http://orcid.org/0000-0003-2188-4282>
h. <http://orcid.org/0000-0002-0539-4243>
i. <http://orcid.org/0000-0001-6741-1320>
j. <http://orcid.org/0000-0001-9627-2112>

Recebido: 15 abril 2019.
Aprovado: 16 maio 2019.

Trabalho realizado no Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP – Campinas (SP) Brasil.

RESUMO

Bronquiectasias têm se mostrado uma condição cada vez mais diagnosticada com a utilização da TCAR de tórax. Na literatura, a terminologia utilizada separa as bronquiectasias em secundárias à fibrose cística e aquelas não associadas à fibrose cística, denominadas bronquiectasias não fibrocísticas neste documento. Muitas causas podem levar ao desenvolvimento de bronquiectasias, e o paciente geralmente tem sintomas crônicos de vias aéreas, infecções recorrentes e alterações tomográficas compatíveis com a condição. Em 2010, foi publicada a primeira diretriz internacional sobre diagnóstico e tratamento das bronquiectasias não fibrocísticas. No Brasil, este é o primeiro documento de revisão com o objetivo de sistematizar o conhecimento acumulado sobre o assunto até o momento. Como para vários tópicos do tratamento não há evidências suficientes para recomendações, optou-se aqui pela construção de um documento de consenso entre especialistas. A Comissão de Infecções Respiratórias da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia reuniu 10 pneumologistas com expertise em bronquiectasias no Brasil para avaliar criticamente as evidências científicas e diretrizes internacionais, assim como identificar aspectos relevantes à compreensão da heterogeneidade da doença bronquiectásica e a seu manejo diagnóstico e terapêutico. Foram determinados cinco grandes tópicos (fisiopatologia; diagnóstico; monitorização do paciente estável; tratamento do paciente estável; e manejo das exacerbações). Após essa subdivisão, os tópicos foram distribuídos entre os autores, que realizaram uma revisão não sistemática da literatura, priorizando as principais publicações nas áreas específicas, incluindo artigos originais e de revisão, assim como revisões sistemáticas. Os autores revisaram e opinaram sobre todos os tópicos, formando um documento único final que foi aprovado por todos.

Descritores: Bronquiectasia; Tomografia por raios X; Radiografia torácica.

INTRODUÇÃO

Impacto social e econômico da doença bronquiectásica

Antes considerada uma doença órfã,⁽¹⁾ a dilatação permanente das vias aéreas, chamada bronquiectasia, tem se mostrado uma condição mais frequente do que previamente considerada. A utilização disseminada da TCAR de tórax é provavelmente o principal fator do aumento de seu diagnóstico, uma vez que contribui muito para a detecção e melhor visualização da dilatação brônquica e de outras anormalidades brônquicas e bronquiolares. Outros fatores importantes no aumento desse diagnóstico são o envelhecimento da população, o aumento de outras condições patológicas que podem se associar ao surgimento de bronquiectasias e uma maior difusão da suspeita diagnóstica.

Dados do Ministério da Saúde mostram que, no Brasil, a taxa de internações por doenças respiratórias crônicas vem caindo (série de 2003 a 2013), sendo que, em 2003, essa foi de 434,4/100.000 habitantes e, em 2013, de 241,8/100.000 habitantes. Desse último total, 54,5% foram devidos a doenças obstrutivas, sendo que apenas 0,37% (0,9/100.000 habitantes) por bronquiectasias. Quanto à taxa de mortalidade em 2013, embora as doenças obstrutivas correspondessem a 64% dos óbitos por doenças respiratórias crônicas (33,6/100.000 habitantes), as bronquiectasias causaram uma taxa de mortalidade de 0,2/100.000 habitantes.⁽²⁾

Endereço para correspondência:

Mônica Corso Pereira. Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Rua Tessália Vieira de Camargo, 126. Cidade Universitária Zeferino Vaz, CEP 13083-887, Campinas, SP, Brasil.
Tel.: 55 19 3521-8281. E-mail: moncorso@gmail.com
Apoio financeiro: Nenhum.

Ressalte-se aqui que tais dados nacionais podem estar subestimados uma vez que se baseiam exclusivamente em informações de internações hospitalares.

Considerando-se os dados epidemiológicos mais globais, o diagnóstico vem crescendo, sendo que a prevalência aumenta com a idade e há variação geográfica e étnica.⁽³⁾ Nos EUA, foi descrito um aumento anual (2000-2007) de 8,7%,⁽⁴⁾ além de crescimento similar em mulheres e idosos entre 2009 e 2013.⁽⁵⁾ No Reino Unido, as taxas de incidência e prevalência têm aumentado anualmente desde 2004 e estão associadas à mortalidade significativa.⁽⁶⁾ Estimativas recentes apontam para uma prevalência de 1 a cada 206 homens e 1 a cada 176 mulheres no Reino Unido; 1 pessoa a cada 276 na Espanha; e 1 a cada 1.492 na Alemanha.⁽⁶⁻⁸⁾ Esses números podem estar subestimados se for levado em consideração o fato de que pacientes com DPOC podem apresentar bronquiectasias na TCAR, em frequências que variam de 29-50% em diferentes publicações.⁽⁹⁻¹¹⁾

O impacto social e econômico passou a ser mais estudado nos últimos anos. Um estudo farmacoeconômico nos EUA baseado em um grande banco de dados mostrou que ocorre um aumento de US\$ 2.319,00 em gastos totais com saúde após o primeiro ano de diagnóstico de bronquiectasias quando comparado com controles.⁽¹²⁾

Os custos do tratamento aumentam conforme a gravidade e de acordo com alguns outros fatores, como idade, infecção crônica por *Pseudomonas aeruginosa*, exacerbações e admissões hospitalares.⁽¹³⁾ Em um estudo espanhol, o custo médio anual do paciente com bronquiectasias foi de € 4.671,00, sendo que esse valor dobra a cada mudança de gravidade (avaliada pelo escore FACED¹). Nos pacientes com doença leve, os custos decorrem principalmente do uso de broncodilatadores e corticoides inalatórios e, naqueles com doença grave, devido a exacerbações e uso de antibióticos inalatórios.⁽¹³⁾ O manejo terapêutico de alguns subgrupos de pacientes, como indivíduos com DPOC, também consome mais recursos financeiros.

Esses achados reforçam a importância do diagnóstico e do adequado manejo desses pacientes. Além disso, prevenir exacerbações deve ser uma meta não apenas para melhorar a qualidade de vida e preservar a função pulmonar, mas também reduzir os custos econômicos dessa condição.^(14,15)

Centros de referência/cuidado multidisciplinar

No Brasil, um inquérito realizado pela Comissão de Infecções Respiratórias e Micoses Pulmonares da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT) mostrou que, no ano de 2012, a maioria dos atendimentos para pacientes com bronquiectasias se fazia dentro de ambulatórios gerais (66%). Apenas 22% dos atendimentos eram realizados em ambulatórios

especializados, e os 12% restantes, em ambulatórios agregados de fibrose cística (dados não publicados).

Considerando-se a complexidade do diagnóstico etiológico das bronquiectasias e a natureza multisistêmica dessa condição, impõe-se a necessidade de manejo multidisciplinar, preferencialmente realizado em centros com experiência no cuidado desses pacientes. A melhora na sobrevivência dos pacientes com fibrose cística é um exemplo dos benefícios desse tipo de abordagem. Além do diagnóstico precoce e acesso a medicações, cuidados multidisciplinares em centros de referência são fatores determinantes na evolução desses pacientes.⁽¹⁶⁾

Um centro de referência em bronquiectasias não fibrocísticas deve ter recursos para realizar uma investigação etiológica adequada que possibilite chegar ao diagnóstico correto, assim como expertise para o manejo terapêutico medicamentoso e não medicamentoso para os diversos níveis de gravidade. A equipe multidisciplinar deve incluir profissionais médicos (pneumologistas e cirurgiões de tórax), enfermeiros, fisioterapeutas, farmacêuticos, nutricionistas e assistentes sociais. Além disso, deve estar associada a laboratórios de função pulmonar e de microbiologia qualificados e ter acesso a programas de reabilitação pulmonar.^(17,18)

METODOLOGIA

A Comissão de Infecções Respiratórias da SBPT reuniu 10 membros com reconhecida experiência em bronquiectasias no Brasil para avaliar criticamente as evidências científicas e as diretrizes internacionais publicadas, assim como identificar aspectos relevantes para a compreensão da heterogeneidade da apresentação clínica da doença e seu manejo diagnóstico e terapêutico. Foram determinados cinco grandes tópicos (fisiopatologia, diagnóstico, acompanhamento dos pacientes estáveis, tratamento dos pacientes estáveis e tratamento das exacerbações). Após essa subdivisão, os temas foram distribuídos entre os autores, que realizaram uma revisão de forma não sistemática da literatura, porém priorizando as principais publicações nas áreas específicas, incluindo artigos originais, artigos de revisão e revisões sistemáticas. Todos os autores tiveram a oportunidade de revisar e opinar sobre todos os tópicos, formando um documento único final que foi aprovado por todos.

DEFINIÇÃO E FISIOPATOLOGIA

O termo bronquiectasia se refere à evidência de dilatação brônquica irreversível, usualmente notada em uma TC de tórax. Existem muitas condições congênitas e adquiridas relacionadas ao aparecimento de bronquiectasias (Quadro 1).⁽¹⁹⁾ A hipótese mais aceita para explicar seu surgimento é a que propõe a interação, em diferentes níveis de intensidade, entre uma agressão ambiental e um indivíduo com pulmões congenitamente susceptíveis. A susceptibilidade mais frequente é um comprometimento dos mecanismos de

1 FACED: acrônimo formado por VEF₁, Age (idade), Chronic colonization by (colonização crônica por *Pseudomonas aeruginosa*, Extension (extensão dos achados tomográficos) e Dyspnea (dispneia).

defesa pulmonares, tais como transporte mucociliar e disponibilidade de IgG e antiproteases nos espaços aéreos distais.⁽²⁰⁾

O prejuízo dos mecanismos de defesa torna menos eficiente a eliminação de partículas biológicas e não biológicas e gases tóxicos inalados. Esses agentes permanecem nas vias aéreas tanto proximais como distais. Bactérias e vírus retidos proliferam no interior das vias aéreas, mudam a constituição do microbioma normal do pulmão e desencadeiam inflamação. A inflamação prolongada causa lesão estrutural pulmonar e piora ainda mais os mecanismos de limpeza das vias aéreas. Dessa forma, estabelece-se o famoso “círculo vicioso” implicado na fisiopatogenia das bronquiectasias (Figura 1).⁽²⁰⁾

Uma característica comum a várias das condições associadas ao aparecimento de bronquiectasias é a lesão concomitante de pequenas e grandes vias aéreas. Isso já foi demonstrado na bronquite crônica da DPOC e na fibrose cística.^(21,22) Processos inflamatórios não específicos das pequenas vias aéreas (bronquiolite e bronquiolectasias) podem inclusive preceder o seu aparecimento.

Nem sempre a condição que dispara o círculo vicioso acima descrito pode ser identificada. Nesses

casos, os pacientes têm um diagnóstico presumido de bronquiectasias idiopáticas. Embora o acometimento pulmonar nas bronquiectasias seja difuso e bilateral em geral, mais raramente as obstruções brônquicas podem levar ao aparecimento de dilatações brônquicas localizadas por impedirem o funcionamento adequado do transporte mucociliar.

Dentre as condições que afetam os pulmões difusamente destacam-se algumas infecções virais (adenovírus; sarampo)⁽²³⁻²⁵⁾ e bacterianas (coqueluche; pneumonias bacterianas),⁽²⁶⁾ que podem funcionar como gatilhos para o desenvolvimento de bronquiectasias. No Brasil, destaca-se ainda a tuberculose pulmonar por se tratar de uma doença de alta incidência e prevalência⁽²⁷⁾ e que deixa como seqüela nos pulmões áreas de extensão variável de dilatações brônquicas crônicas.⁽²⁸⁾

Condições que afetam diretamente a limpeza das vias aéreas, como a discinesia ciliar ou a fibrose cística, também podem ser desencadeantes dos eventos que levam às bronquiectasias difusas. A discinesia ciliar compromete o funcionamento do aparato ciliar e leva ao acúmulo de secreções, sobretudo em pequenas vias aéreas.⁽²⁹⁾ A fibrose cística, cujo defeito genético resulta em secreções respiratórias mais espessas e de

Quadro 1. Causas e condições associadas a bronquiectasias.

Condições congênitas	Fibrose cística ^a Deficiência de alfa-1 antitripsina ^a Discinesia ciliar primária ^a Síndrome de Young Imunodeficiências primárias (humoral, celular ou combinada) ^a Defeitos anatômicos da árvore traqueobrônquica [traqueobroncomalácia (síndrome de Williams-Campbell), traqueobroncomegalia (síndrome de Mounier-Kuhn)] Sequestro pulmonar	
Condições adquiridas	Pós-infecciosas Doenças respiratórias obstrutivas crônicas Imunodeficiências secundárias Doenças sistêmicas (mecanismos autoimunes) Hipersensibilidade mediada Secundária à pneumonite inflamatória Processos localizados (obstrutivos) Pós-transplantes (imunomediadas) Outras condições (raras)	Tuberculose, micobacterioses não tuberculosas Infecções fúngicas (por ex., <i>Paracoccidioides brasiliensis</i>) Infecções virais (adenovírus, vírus do sarampo) Síndrome de Swyer-James-MacLeod Doenças bacterianas (<i>Staphylococcus aureus</i> , outras bactérias) DPOC, asma brônquica HIV, neoplasias, tratamento com imunossupressores ou biológicos Artrite reumatoide, síndrome de Sjögren, lúpus eritematoso sistêmico Doença inflamatória intestinal (doença de Chron, retocolite ulcerativa) Aspergilose broncopulmonar alérgica Refluxo gastroesofágico, microaspiração crônica, radioterapia, inalação de gases ou outros tóxicos Intrabrônquicos (tumores benignos, aspiração de corpo estranho) Extrabrônquicos (linfadenomegalias, tumores) Reação hospedeiro vs. enxerto (transplante de medula óssea, pulmão) Síndrome das unhas amarelas, sarcoidose, endometriose, amiloidose, panbronquiolite difusa
Idiopáticas (causa não determinada)		

^aCondições sabidamente hereditárias.

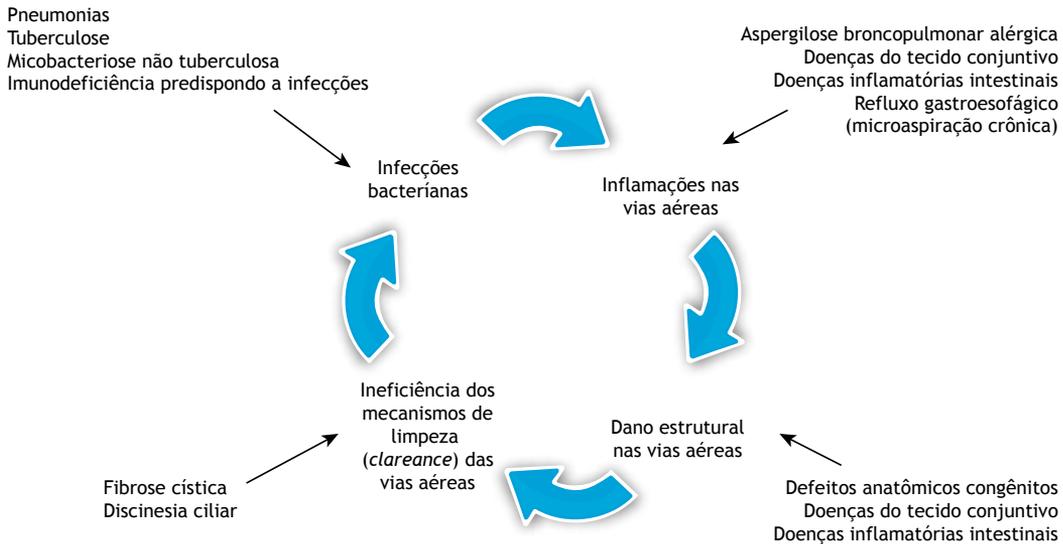


Figura 1. Fisiopatogenia das bronquiectasias: "círculo vicioso" dos diversos fatores envolvidos.

difícil limpeza, apresenta tendência ao acúmulo dessas secreções nas pequenas vias aéreas e maior risco de contaminação bacteriana.^(16,22)

O desenho das vias aéreas, semelhante a uma árvore, em que novos ramos aparecem por dicotomia, permite a identificação de gerações de brônquios. Da traqueia até aproximadamente a sexta geração de brônquios, o transporte de ar acontece por convecção (diferença de pressão) e existe fluxo de ar. Com o aumento progressivo da área de secção transversa a cada nova geração de vias aéreas, o fluxo de ar cai progressivamente até que, ao redor da 15ª geração de brônquios, não existe mais fluxo e as moléculas de gás se deslocam por difusão.⁽³⁰⁾ Dessa estrutura das vias aéreas, se conclui que a tosse, que depende de geração de fluxo, só substitui totalmente o transporte mucociliar até a 6ª geração de brônquios. A partir da 7ª geração, a tosse perde progressivamente a eficácia e, a partir da 15ª geração, a tosse não consegue compensar um transporte mucociliar prejudicado.^(31,32)

Em situações nas quais o transporte mucociliar é ineficaz, todos os contaminantes inalados tendem a permanecer nas vias aéreas de pequeno calibre. As bactérias que entram encontram nessa região um ambiente extremamente propício à proliferação. Agentes químicos e biológicos retidos desencadeiam uma resposta inflamatória que causa mais lesão estrutural e piora ainda mais o transporte mucociliar.

O estudo precursor de Reid⁽³³⁾ mostrou, por meio da correlação de achados de broncografia e estudo anatomopatológico de lobos ressecados cirurgicamente, que, em pacientes bronquiectásicos, o acometimento de grandes e pequenas vias aéreas é muitas vezes concomitante. Além das lesões em grandes vias aéreas, o autor observou pequenas vias aéreas com luz parcial ou totalmente obstruída por inflamação e/ou fibrose. Em muitos casos, os bronquíolos desapareciam de sua posição normal ao lado da arteríola pulmonar e apenas

restos de sua estrutura eram encontrados. Dependendo da gravidade da obliteração bronquiolar, os achados broncográficos eram de bronquiectasias cilíndricas (obliteração bronquiolar menos frequente), varicosas (obliteração mais frequente) ou císticas/saculares, nas quais acontecia a obliteração de todas as vias aéreas de menor calibre. Essa perda de pequenas vias aéreas fazia com que um número muito menor de gerações brônquicas fosse identificado. A bronquiectasia parece ser, portanto, um padrão de resposta dos brônquios a vários tipos de agressão, os quais envolvem, via de regra, inflamação (de perfil predominantemente neutrofílico) e, na maior parte das vezes, infecções crônicas das vias aéreas.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico se define pela presença de dilatações brônquicas (não reversíveis) na TCAR, de modo que esse é o exame necessário e suficiente para confirmar ou excluir o diagnóstico. As causas e condições associadas devem então ser pesquisadas (Quadro 1).

Aspectos radiológicos

Desde sua introdução na década de 80, a TCAR se tornou o padrão ouro para o diagnóstico e a avaliação da extensão das alterações estruturais nas vias aéreas. O exame permite reconhecer alterações em vias aéreas de maior calibre, como dilatação da luz e espessamento de suas paredes. Em geral, detectam-se também alterações nas pequenas vias aéreas que podem ser descritas como sinais diretos e indiretos, eventualmente visualizados em lobos ainda sem dilatações de brônquios centrais. Sinais diretos decorrem da visualização de bronquíolos que podem ser encontrados dilatados (bronquiolectasias), com luz preenchida por secreção (pequenos nódulos de baixa densidade; árvore em brotamento), ou com paredes espessadas. O sinal de árvore em brotamento representa a visualização da ramificação milimétrica das vias aéreas, invisível em situações normais, e

tornada possível pelo acúmulo de secreção, alterações inflamatórias e dilatação dessas vias aéreas.⁽³⁴⁾

A presença de atenuação em mosaico, mais facilmente identificável nos cortes em expiração, é o chamado “sinal indireto”, que decorre de aprisionamento aéreo nos lóbulos devido à suboclusão da luz bronquiolar, essa decorrente de inflamação/fibrose na parede bronquiolar.⁽³⁵⁾ Sinais de colapso de regiões pulmonares por infecções recorrentes também podem eventualmente ser visualizados. Algumas das alterações acima descritas podem ser observadas nas Figuras 2, 3 e 4.

Achados adicionais na TCAR podem sugerir alguma causa específica. Por exemplo, a presença de enfisema concomitante é sugestiva de DPOC, a evidência de *situs inversus* ou profusão de nódulos sugestivos de impacção mucoide bronquiolar em campos inferiores deve remeter à discinesia ciliar, e a evidência de traqueomegalia ou pseudodivertículos nas paredes traqueobronquiais deve lembrar a síndrome de Mounier-Kuhn.

A distribuição regional das bronquiectasias pode dar informações úteis para o diagnóstico etiológico,⁽³⁶⁾

sobretudo quando seu predomínio é em lobos superiores, achado comum na fibrose cística. O envolvimento predominante em regiões anteriores (lobo médio e língula) deve remeter a micobactérias não tuberculosas⁽³⁷⁾ ou panbronquiolite difusa, essa última descrita classicamente em orientais⁽³⁸⁾ e rara em nosso meio. O predomínio em campos inferiores é comum a várias condições, tais como discinesia ciliar,⁽²⁹⁾ quadros associados à aspiração crônica (causa que deve ser lembrada em pacientes com alterações do estado mental), comprometimento da deglutição ou doença do refluxo gastroesofágico,⁽³⁹⁾ bronquiectasias secundárias à hipogamaglobulinemia, imunossupressão e rejeição crônica em pacientes receptores de transplantes (pulmão; medula óssea). O predomínio central com grandes impacções de muco (sinal do dedo de luva) é sugestivo de aspergilose broncopulmonar alérgica. Nas bronquiectasias após tuberculose pulmonar frequentemente a distribuição é assimétrica, com acometimento preferencial de lobos superiores ou de segmentos apicais dos inferiores, sendo

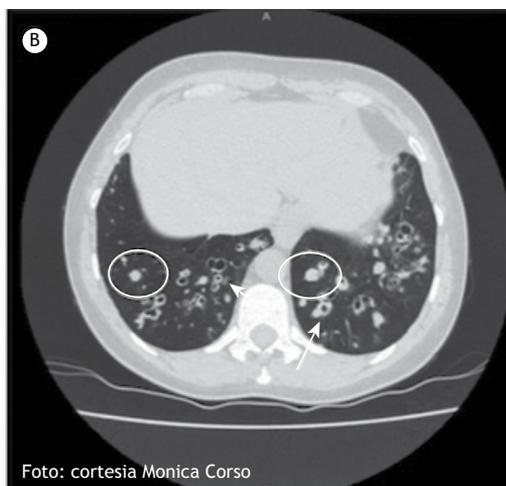
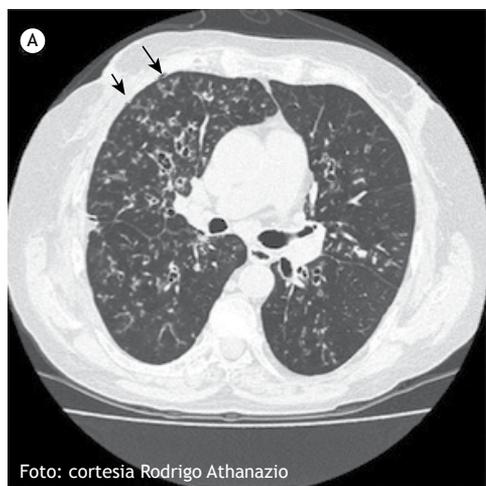


Figura 2. TCAR de tórax. Em A, sinal de árvore em brotamento (setas). Em B, sinal de impacção (*plug*) mucosa em pequenas vias aéreas (círculos) e espessamento de parede brônquica (setas).

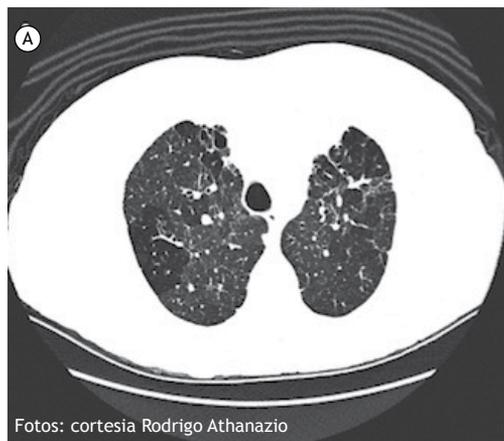


Figura 3. TCAR de tórax. Perfusão (ou atenuação) em mosaico. Embora presente em A (inspiração), fica mais visível na expiração em B. As áreas mais escuras indicam aprisionamento aéreo por comprometimento de pequenas vias aéreas, associado à oligemia.

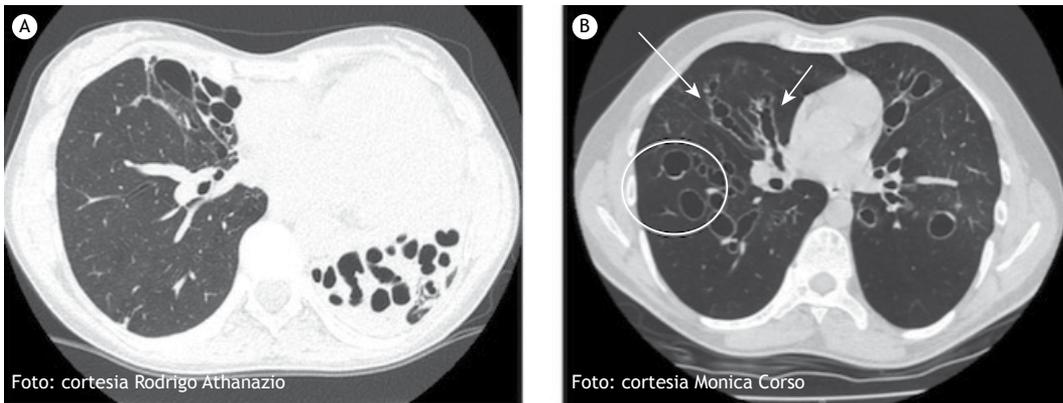


Figura 4. TCAR de tórax. Em A, bronquiectasias císticas em áreas fibroatelectásicas. Em B, bronquiectasias varicosas (setas) e císticas (círculo). Notar a perda de gerações brônquicas (perda da ramificação milimétrica) e prejuízo na visualização da trama vasobrônquica, sugestiva de aprisionamento aéreo (mesmo em inspiração).

também frequentes espessamento pleural e distorção do parênquima adjacente. Bronquiectasias localizadas podem ocorrer por obstrução brônquica, e, nesses casos, há indicação de investigação broncoscópica.

Investigação etiológica

A evidência de bronquiectasias na TCAR costuma ocorrer na investigação de pacientes com tosse produtiva crônica e/ou repetidas infecções respiratórias em vias aéreas superiores e inferiores, podendo ou não haver alterações no raio X de tórax. Para esses pacientes, recomenda-se a investigação etiológica após a confirmação do diagnóstico pela TCAR (Figura 5).

Pode-se também detectar bronquiectasias em pacientes sintomáticos respiratórios e com enfermidades/ condições que eventualmente apresentam envolvimento de vias aéreas (DPOC, asma, doenças do colágeno, doença inflamatória intestinal, fibrose cística e refluxo gastroesofágico). Mesmo quando a causa é conhecida, deve-se lembrar da possível concomitância de condições; por exemplo, associação de asma com refluxo gastroesofágico ou aspergilose broncopulmonar alérgica; de doença do colágeno com infecções, como micobacteriose.

No Quadro 1 estão listadas as principais causas e condições associadas a bronquiectasias. Nas séries publicadas, a frequência de cada uma delas pode variar conforme a região estudada (maior prevalência de infecções) e da disponibilidade de exames subsidiários necessários para a investigação diagnóstica. Na maioria das séries, a etiologia pós-infecciosa é uma das mais frequentes, ficando entre 20% e 32%.⁽⁴⁰⁻⁴²⁾ Deve-se considerar como de “causa desconhecida” (24-40% dos casos)^(40,41) apenas os pacientes nos quais não se consegue definir um diagnóstico mesmo depois de realizados todos os exames preconizados. Em um estudo⁽⁴¹⁾ que analisou 1.258 pacientes oriundos de sete bancos de dados (Itália, Reino Unido, Bélgica, Espanha, Grécia e Irlanda), não houve estabelecimento da causa em 40% desses; a causa foi pós-infecciosa, em 20%; DPOC, em 15%; doença do tecido conjuntivo, em 15%; imunodeficiências, em 5,8%; e asma, em 3,3%.

No estudo de validação do escore FACED realizado em seis centros da América Latina (quatro brasileiros), de um total de 651 pacientes incluídos, a causa foi caracterizada como pós-infecciosa, em 40,3%; idiopática, em 31,3%; discinesia ciliar, em 9,0%; doença de vias aéreas (DPOC, asma ou bronquiolites), em 5,1%; e doenças reumatológicas, em 4,3%.⁽⁴³⁾

A relevância da investigação etiológica reside no fato de que algumas condições podem se beneficiar com medidas terapêuticas específicas (aspergilose broncopulmonar alérgica, doenças do colágeno, imunodeficiências, aspiração, discinesia ciliar, fibrose cística, obstrução brônquica, DPOC e asma), e isso pode ocorrer entre 13%⁽⁴¹⁾ e 37% dos casos.⁽⁴²⁾

ACOMPANHAMENTO E MONITORIZAÇÃO

Aspectos funcionais

Todos os pacientes com bronquiectasias devem ter avaliação funcional periódica a fim de se detectar o declínio da função pulmonar tão logo haja algum sinal. Para tal, a espirometria com o uso de broncodilatador é satisfatória para a grande maioria dos pacientes. Distúrbio obstrutivo é o achado mais frequente, mas reduções significativas da CVF podem ser encontradas em doença mais avançada, com maior destruição do parênquima pulmonar. Os fluxos terminais estão reduzidos, a relação VR/CPT está aumentada (sugerindo aprisionamento aéreo), e CVF e CPT estão normais ou baixas.^(44,45) O VEF₁ reduzido se correlaciona com a presença de dispneia — avaliada pela escala *modified Medical Research Council* (mMRC) — e com a extensão de doença na TCAR.⁽⁴⁶⁾ Aproximadamente 33% dos pacientes com bronquiectasias apresentam resultados positivos para o teste de broncoprovocação induzida por metacolina ou histamina. O teste de DLCO geralmente é normal, podendo estar reduzido em doença avançada e quando há enfisema associado.⁽⁴⁷⁾

O teste de caminhada de seis minutos e o teste incremental de caminhada com velocidade controlada (*incremental shuttle walk test*) podem adicionar informações funcionais à espirometria.^(48,49) O primeiro

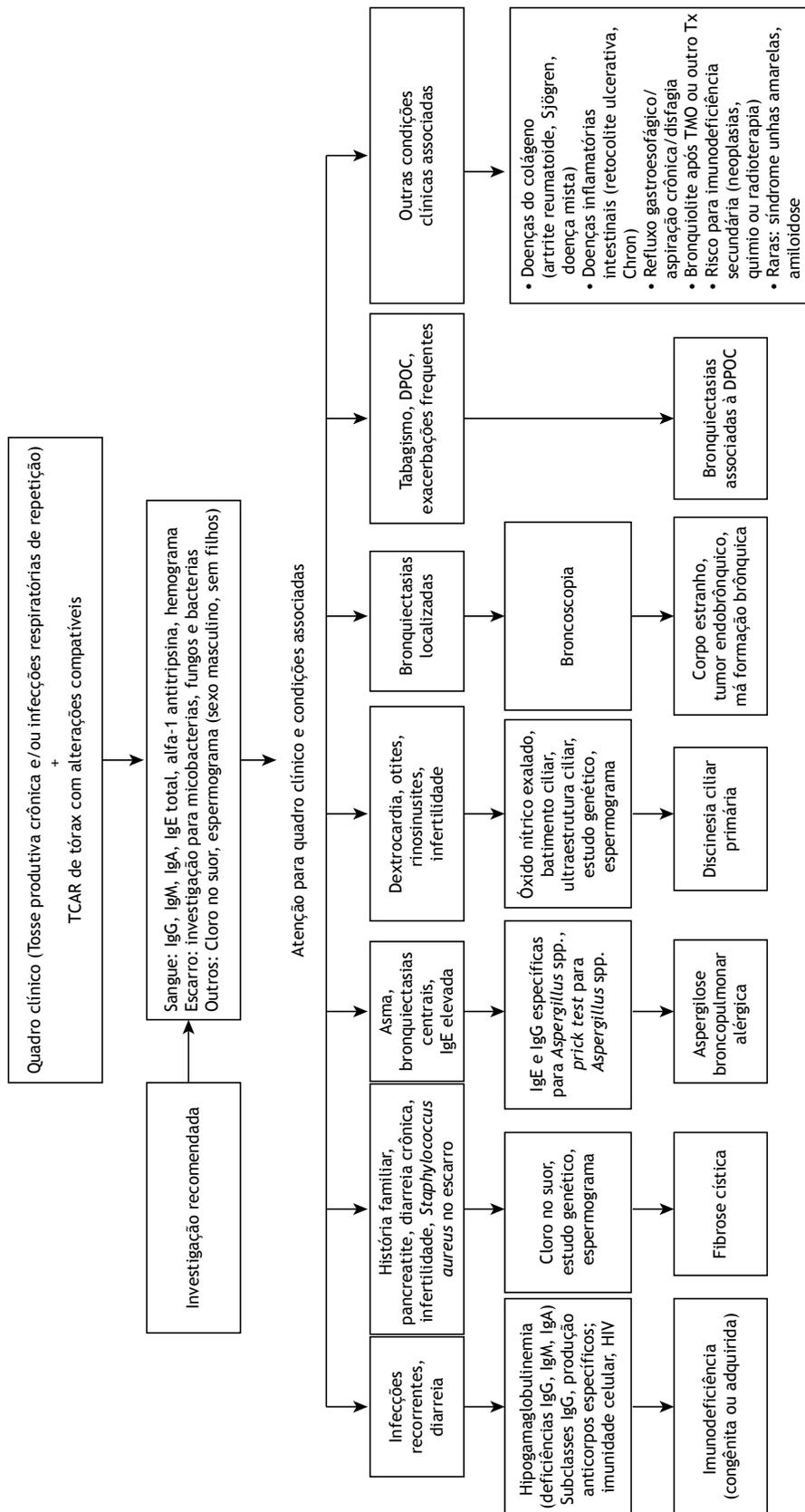


Figura 5. Algoritmo para o diagnóstico e a investigação etiológica das bronquiectasias. TMO: transplante de medula óssea; e Tx: transplante.

tem a vantagem de ser extensamente validado em doenças respiratórias e requer basicamente espaço e pessoal treinado para sua realização.⁽⁵⁰⁾ Nesse contexto, a distância caminhada em seis minutos se correlaciona melhor com a qualidade de vida do que com testes funcionais.⁽⁵¹⁾ O teste *shuttle* pode ser útil sobretudo em pacientes com função pulmonar preservada, devido ao potencial "efeito teto" do teste de caminhada de seis minutos, e foi validado para pacientes com bronquiectasias.^(49,52)

Nossa recomendação:

Realizar espirometria com broncodilatador a cada 6 meses, avaliação dos volumes pulmonares (se disponível) anual e teste de caminhada de seis minutos (a critério médico).

Aspectos microbiológicos

A identificação de micro-organismos potencialmente patogênicos (MPP) nas vias aéreas de pacientes com bronquiectasias é um achado comum que está relacionado a maior inflamação brônquica e, conseqüentemente, deterioração clínica progressiva.⁽⁵³⁾ Entende-se por colonização a presença, crescimento e multiplicação de um micro-organismo em um hospedeiro sem que haja qualquer expressão clínica ou detecção de resposta imunológica.⁽⁵⁴⁾ Dentro desse contexto, o termo "colonização brônquica" deve ser evitado, pois a presença de MPP em vias aéreas inferiores não é inócua, e, nessas condições, seria mais adequado o emprego do termo "infecção brônquica crônica". Existem fortes evidências de que esses micro-organismos estão associados a declínio acelerado da função pulmonar, maior número de exacerbações, piora da qualidade de vida e maior mortalidade.^(17,53,55,56)

Entende-se por MPP diversas espécies de bactérias Gram negativas e positivas, micobactérias e fungos que possuem a habilidade de causar diretamente uma agressão pulmonar. Estudos recentes com a avaliação do microbioma revelaram a existência de grande abundância e variedade de bactérias no trato respiratório inferior, sendo esse achado um dos determinantes de um adequado funcionamento do pulmão e de proteção contra infecções recorrentes. Nos pacientes com bronquiectasias, observa-se uma redução dessa variedade de bactérias com o aumento da proporção de uma espécie potencialmente patogênica à medida que aumenta a gravidade da doença. Pela perda da arquitetura brônquica e prejuízo dos mecanismos de defesa locais encontrados nesses pacientes, há um maior risco de um MPP infectar cronicamente o trato respiratório desses indivíduos. A infecção brônquica crônica pode produzir alteração do balanço da microbiota pulmonar, o que tem impacto negativo no curso clínico da doença.^(57,58) A associação de MPP com o declínio acentuado da doença está bem documentada em pacientes que apresentam infecção brônquica crônica por *P. aeruginosa*.⁽⁵⁹⁾ A presença de outras bactérias também pode acarretar uma deterioração clínica acelerada; contudo, o impacto real dessas infecções ainda está por ser totalmente determinado.⁽⁶⁰⁾ Por

exemplo, um estudo recente utilizando uma grande base de dados americana mostrou que a identificação de *Staphylococcus aureus* sensível a meticilina parece não ser um fator de risco independente para doença grave nos pacientes com bronquiectasias.⁽⁶¹⁾

Algumas definições devem ser destacadas nesse contexto:

- Primoinfecção: quando uma primeira cultura positiva é identificada para um MPP que não foi isolado em exames periódicos prévios
- Infecção brônquica intermitente: quando resultados de cultura para um determinado MPP apresentam-se ora positivos ora negativos em amostras coletadas com intervalos de pelo menos 1 mês após uma primoinfecção
- Infecção brônquica crônica: quando duas ou mais culturas positivas para o mesmo MPP são encontradas em um período de 12 meses em amostras coletadas com intervalos de pelo menos 3 meses
- Erradicação: quando um determinado MPP deixa de ser identificado em ao menos duas amostras consecutivas coletadas com intervalo de pelo menos 1 mês num período de 6 meses

O escarro é o espécime de escolha para a realização de cultura com o intuito de se identificar MPP em pacientes com bronquiectasias. As amostras devem ser entregues imediatamente ao laboratório ou mantidas sob refrigeração sem ultrapassar 3 h de intervalo a partir da coleta.⁽⁶²⁾ Além disso, uma avaliação microscópica do escarro deve ser realizada com o intuito de assegurar a qualidade da amostra obtida e sua representatividade em relação ao trato respiratório inferior, sendo necessária a identificação de mais de 25 leucócitos e menos de 10 células epiteliais por campo em aumento de 100×. Em pacientes com dificuldade para expectorar, amostras obtidas por LBA podem ser necessárias. Nesses casos, a cultura quantitativa deve ser aplicada obrigatoriamente.⁽⁶³⁾ Diante da identificação de MPP, recomenda-se realizar testes de susceptibilidade antibiótica para o melhor direcionamento da escolha do antibiótico sistêmico a ser empregado. Entretanto, existem evidências crescentes de uma baixa correlação entre susceptibilidade in vitro e resposta clínica in vivo, sobretudo no caso de bactérias produtoras de biofilme.⁽⁶⁴⁾ Assim, o julgamento clínico deve guiar a definição terapêutica. É importante ressaltar que, para a escolha de um antibiótico inalatório, os testes de susceptibilidade não são apropriados. Quando se utiliza a via inalatória, os fármacos atingem altas concentrações no trato respiratório inferior e a sua eficácia clínica pode permanecer mesmo em situações de resistência bacteriana demonstrada in vitro.⁽⁶⁵⁾

Nossa recomendação:

Coletar amostras do trato respiratório inferior (escarro, por exemplo) em intervalos regulares de 3-4 meses e nas exacerbações pulmonares para a realização de cultura aeróbia, assim como de cultura para fungos e micobactérias anualmente. Caso o paciente esteja em uso crônico de macrolídeos, deve-se realizar cultura para micobactérias a cada 6 meses.

Qualidade de vida

Alguns estudos evidenciaram que pacientes com bronquiectasias têm redução na qualidade de vida, sintomas de fadiga e astenia, além de pontuações elevadas em escores de depressão e ansiedade.^(66,67)

Maiores níveis de depressão relacionam-se com maior gravidade de dispneia.⁽⁶⁸⁾ Pacientes com infecção brônquica crônica por *P. aeruginosa* têm pior qualidade de vida do que aqueles com infecção crônica por outras bactérias.⁽⁶⁶⁾ Além disso, a tosse crônica impacta na qualidade de vida desses pacientes e seus familiares.⁽⁶⁹⁾ No entanto, alguns autores demonstraram que a gravidade da doença medida pela TC não se correlaciona com o sentimento psíquico de bem-estar.⁽⁶⁷⁾

Marcadores sistêmicos

Os marcadores de inflamação, como a proteína C reativa (PCR) e o número de leucócitos totais, têm relação com a extensão de doença e com função pulmonar mais comprometida.⁽⁷⁰⁾ Nos pacientes estáveis, um estudo demonstrou que a maior gravidade das bronquiectasias, avaliada pelo *Bronchiectasis Severity Index* (BSI) e escore FACED, correlacionou-se com níveis mais elevados de PCR, mas não com a contagem de leucócitos totais ou a razão neutrófilos/linfócitos.⁽⁷¹⁾

A inflamação de vias aéreas tem a predominância de neutrófilos, de modo que algumas citocinas inflamatórias, como IL-1, IL-6, e TNF- α , estão aumentadas, mas a IL-10 está diminuída.⁽⁷²⁾ No entanto, essas citocinas não são marcadores usados na prática clínica.

Nossa recomendação:

Embora a PCR pareça ser um marcador relacionado à inflamação e disponível para uso na prática clínica, não há evidências suficientes para recomendar seu uso de rotina para avaliar a gravidade da doença.

Escores de gravidade e prognóstico

Embora exista uma clara relação de maior gravidade e mortalidade em pacientes com bronquiectasias com infecção crônica por *P. aeruginosa*,⁽⁷³⁾ outros fatores contribuem para a evolução clínica e funcional desses pacientes. Por ser uma condição de manejo complexo, associada a diversas causas e com grande heterogeneidade clínica, foram desenvolvidos escores multidimensionais para melhor se estimar sua gravidade e prognóstico. Os mais usados são o escore FACED⁽⁷⁴⁾ e o BSI.⁽⁵⁹⁾

O escore FACED utiliza as seguintes variáveis: VEF₁ em % do predito, idade, colonização crônica por *P. aeruginosa*, extensão de imagem na TCAR de tórax (número de lobos afetados, sendo que a línula conta como lobo independente) e dispneia, avaliada por meio da escala mMRC.⁽⁷⁴⁾ O escore E-FACED incluiu exacerbação grave no último ano às demais variáveis do FACED e mostrou-se capaz de prever, além da mortalidade, o risco de exacerbação.⁽⁷⁵⁾ Os escores FACED e E-FACED são fáceis de usar e foram validados em pacientes no Brasil (Quadro 2).⁽⁴³⁾ Além de úteis

para prever a mortalidade por todas as causas e exacerbações, apresentaram excelente capacidade discriminativa para os diferentes graus de gravidade (de leve a grave). Tais escores também podem ser usados para auxiliar na avaliação de resposta terapêutica a intervenções adotadas.⁽⁷⁶⁾

O BSI inclui, além das variáveis do FACED, índice de massa corpórea, infecção crônica por outros microorganismos, internações hospitalares e exacerbações no ano anterior. Embora o preenchimento de dados seja um pouco mais trabalhoso, há uma homepage na Internet para tanto (<http://www.bronchiectasisseverity.com/15-2/>). O BSI também apresenta boa capacidade para estimar a mortalidade futura e exacerbações.⁽⁵⁹⁾

Nossa recomendação:

Deve-se calcular um escore de gravidade e a estimativa de prognóstico ao diagnóstico do paciente com bronquiectasias. A obtenção periódica do escore (anualmente, por exemplo) auxilia no manejo terapêutico. Até o momento atual, os escores FACED e E-FACED estão validados para a população brasileira.

MANEJO TERAPÊUTICO DO PACIENTE ESTÁVEL

Apesar da falta de medicações aprovadas em agências regulatórias para o tratamento de pacientes com bronquiectasias, diversas drogas e estratégias mostraram benefícios na melhora tanto da qualidade de vida como de desfechos clínicos. Por se tratar de uma doença complexa e heterogênea, o tratamento deve ser individualizado considerando as diversas peculiaridades e manifestações clínicas do paciente, além do tratamento para algumas condições específicas. Entretanto, algumas recomendações são importantes para todos os pacientes com bronquiectasias, assim como intervenções direcionadas a fenótipos específicos da doença (Figura 6).

Tratamento das causas ou condições específicas

Algumas causas de bronquiectasias têm tratamento ou medidas terapêuticas específicas. O detalhamento desses tópicos está além do escopo do presente Consenso, e há excelentes revisões e algumas diretrizes que podem ser de utilidade para o aprofundamento do leitor (Quadro 3).^(16,29,77-84)

Infecção crônica das vias aéreas

Primoinfecção

Existe um consenso entre os especialistas sobre a necessidade de se tentar a erradicação nos casos de primoinfecção por *P. aeruginosa*.^(15,85) Diferentemente da fibrose cística, na qual protocolos de erradicação para *P. aeruginosa* já foram adequadamente estabelecidos em diversos ensaios clínicos,⁽⁸⁶⁾ há escassez de evidências para indivíduos com bronquiectasias não fibrocísticas. No contexto da fibrose cística, os protocolos de

Quadro 2. Escore E-FACED: acrônimo de **Ex**acerbação, **VEF₁**, idade (do inglês **Age**), **Colonização** crônica por *Pseudomonas aeruginosa*, **Extensão** dos achados tomográficos e **Disp**neia.

Variáveis	Valores	Pontos
Exacerbação	Não	Zero
	Sim	2
VEF ₁ , % predito	≥ 50%	Zero
	< 50%	2
Idade	< 70 anos	Zero
	≥ 70 anos	2
Colonização crônica por <i>P. aeruginosa</i>	Não	Zero
	Sim	1
Extensão na TC: número de lobos afetados	1-2 lobos	Zero
	> 2 lobos	1
Dispneia, escala mMRC	0-II	Zero
	III-IV	1
		TOTAL: 0-9 pontos

Gravidade: 0-3 pontos: leve; 4-6 pontos: moderada; e 7-9 pontos: grave.

mMRC: escala *modified Medical Research Council*.

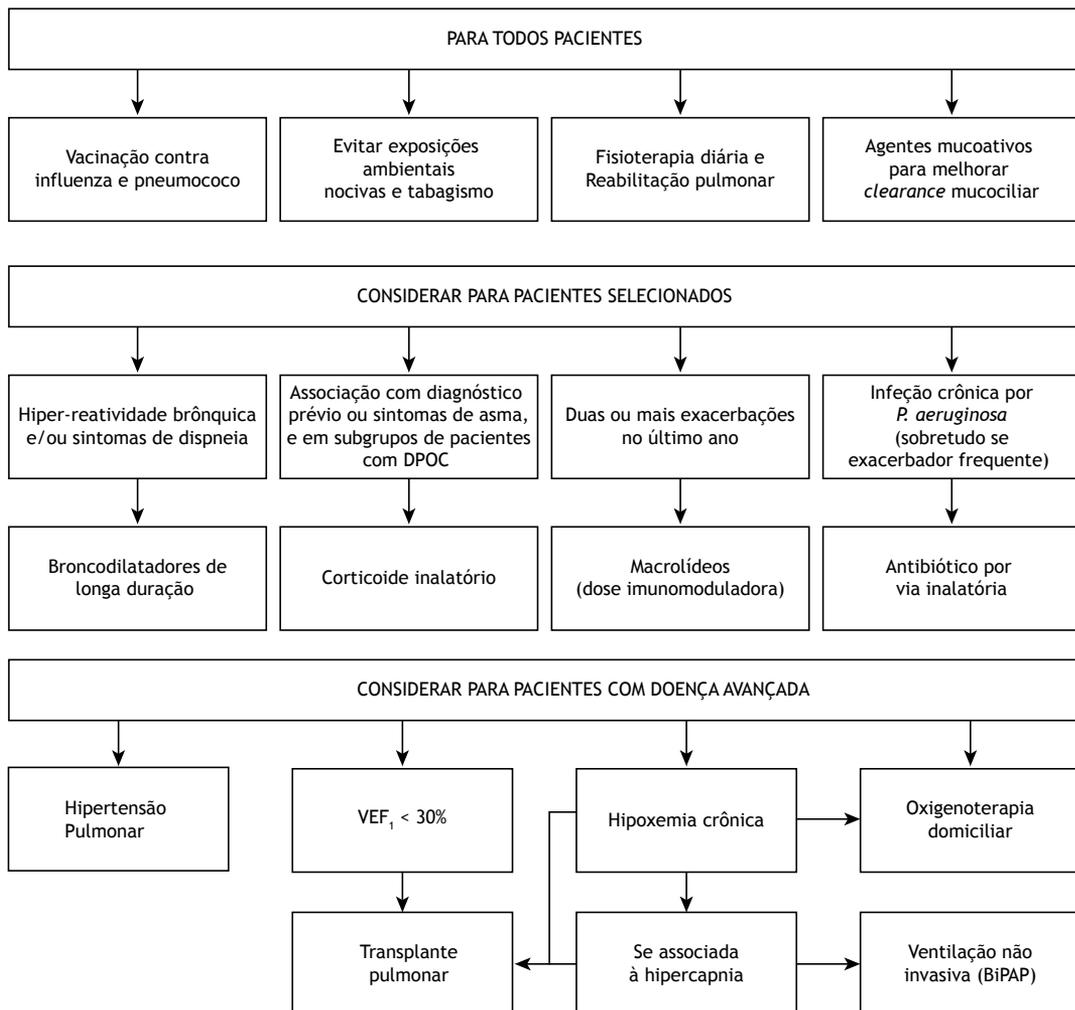


Figura 6. Algoritmo para o manejo terapêutico do paciente estável com bronquite crônica. BiPAP: *bilevel positive airway pressure* (BiPAP, pressão positiva das vias aéreas em dois níveis).

erradicação de *P. aeruginosa* têm sido simplificados a esquemas isolados de antibióticos inalatórios de apenas

28 dias, mantendo-se a mesma taxa de eficácia.⁽⁸⁷⁾ Entretanto, a maior parte dessas intervenções ocorre

Quadro 3. Causas de bronquiectasias com tratamento específico.

Condições ou causas	Medidas terapêuticas específicas
Aspergilose broncopulmonar alérgica	Corticoide sistêmico, antifúngicos
Discinesia ciliar	Monitorização auditiva, avaliação cardíaca (malformações), orientações para dificuldade de concepção, técnicas de <i>clearance</i> mucociliar
Doenças associadas (asma, DPOC, doenças do colágeno, doença inflamatória intestinal, etc.)	Tratamento da doença subjacente
Deficiência de alfa-1 antitripsina	Evitar exposição ao tabaco; considerar reposição em situações específicas
Fibrose cística	Alfa dornase; considerar moduladores CFTR (quando disponíveis e na situação apropriada)
Imunodeficiências	Reposição periódica de imunoglobulinas (i.v. ou s.c.)
Micobacteriose não tuberculosa	Tratamento conforme a espécie e de acordo com recomendações nacionais e internacionais
Obstrução brônquica	Desobstrução via broncoscópica ou tratamento cirúrgico
Refluxo gastroesofágico	Inibidor de secreção ácida gástrica; considerar cirurgia

CFTR: *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* (regulador da condutância transmembrana na fibrose cística).

na faixa etária pediátrica, em pacientes com arquitetura pulmonar ainda preservada. Ao contrário, pacientes com bronquiectasias não fibrocísticas comumente apresentam acometimento pulmonar extenso e difuso no momento do reconhecimento da primoinfecção por *P. aeruginosa*. Sugerimos um esquema combinado de antibiótico sistêmico (14-21 dias) associado a um antibiótico inalatório por um tempo maior que 3 meses.^(15,85,88) Caso o paciente apresente cepa de *P. aeruginosa* sensível a quinolona, sugere-se iniciar tratamento com ciprofloxacino por via oral, mas esquemas endovenosos podem ser usados, por exemplo, a associação de um beta-lactâmico com ação antipseudomonas e um aminoglicosídeo. No caso de indisponibilidade de antibióticos inalatórios, o tratamento deve ser feito apenas com antibióticos sistêmicos. Recomenda-se a realização de cultura de escarro de controle no período de 2-4 semanas após o término do tratamento. Caso o paciente mantenha a cultura positiva, novo protocolo pode ser tentado até que sejam alcançadas três tentativas de erradicação. A partir daí, o paciente deve ser considerado como portador de infecção brônquica crônica. Apesar de a taxa de erradicação ser mais baixa em pacientes nos quais a presença de cepa mucoide de *P. aeruginosa* tenha sido detectada, esse fato não deve ser um critério para privar o paciente da tentativa de erradicação.⁽⁸⁹⁾ O Quadro 4 apresenta os principais esquemas terapêuticos recomendados para o tratamento da primoinfecção por *P. aeruginosa*.

Em relação a outros MPP, apesar do seu potencial efeito deletério na evolução clínica dos pacientes com bronquiectasias, não há evidências suficientes que justifiquem a introdução de um protocolo de erradicação nesse contexto. Entretanto, em casos selecionados, caracterizados por declínio funcional progressivo e/ou exacerbação grave relacionados à primeira identificação de um MPP, como *S. aureus* resistente a meticilina, *Burkholderia cepacia*, *Achromobacter xylosoxidans* ou *Stenotrophomonas maltophilia*, uma tentativa de erradicação deve ser instituída.

Nossa recomendação:

Na primeira identificação de *P. aeruginosa* no escarro de um paciente, esse deve ser tratado com um antibiótico sistêmico com ação antipseudomonas associado a um antibiótico inalatório. Recomenda-se a realização de cultura de escarro de controle no período de 2-4 semanas após o término do tratamento.

Infecção brônquica crônica

Em pacientes com bronquiectasias e infecção brônquica crônica por *P. aeruginosa*, o uso de antibiótico está associado à redução da densidade bacteriana no escarro, melhora de sintomas e de qualidade de vida, assim como potencial efeito na redução do número de exacerbações pulmonares.⁽⁹⁰⁾ Diversas classes de antibióticos e formulações testadas demonstraram benefícios clínicos, sobretudo naqueles pacientes com perfil exacerbador.⁽⁹¹⁾ Entretanto, ensaios clínicos randomizados recentes apresentaram resultados contraditórios quanto à eficácia da via inalatória.⁽⁹²⁻⁹⁴⁾

No Brasil, a tobramicina e o colistimetato estão aprovados para tratamento da fibrose cística pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária e são comercializados no país; outras classes de antibióticos para uso inalatório, como aztreonam e ciprofloxacino (tanto na formulação em pó como nebulizador em lipossomos) não estão disponíveis. O Quadro 5 mostra as drogas e regimes recomendados para o tratamento da infecção brônquica crônica por *P. aeruginosa* disponíveis no Brasil. Essas medicações estão aprovadas e são comercializadas no país. Apesar de disponíveis no país, devido ao preço elevado essas medicações são geralmente utilizadas por meio de protocolos públicos de dispensação de medicações de alto custo, protocolos esses existentes apenas para pacientes com bronquiectasias associadas à fibrose cística. Não há evidências de superioridade entre as opções disponíveis.

Em relação à gentamicina inalatória, vale ressaltar que o principal ensaio clínico que a testou por essa via

Quadro 4. Principais esquemas terapêuticos recomendados para tratamento da primoinfecção por *Pseudomonas aeruginosa* em pacientes com bronquiectasias.

Esquemas terapêuticos	Dose	Frequência
Antibiótico oral + antibiótico inalatório		
Oral:		
Ciprofloxacino	500-750 mg ^a	12/12 h por 14-21 dias
+		
Inalatório:		
Gentamicina ou	80 mg	12/12 h por 3 meses
Tobramicina nebulizada ou	300 mg	12/12 h por 3 meses
Colistimetato**	1.000.000 UI	12/12 h por 3 meses
Antibiótico i.v. (beta-lactâmico antipseudomonas + aminoglicosídeo) + antibiótico inalatório		
Endovenoso:		
Ceftazidima ou	2 g	8/8 h (14 dias)
Cefepime ou	2 g	8/8 h (14 dias)
Piperacilina + Tazobactam ou	4,5 g	6/6 h ou 8/8 h (14 dias)
Meropenem	2 g	8/8 h (14 dias)
+		
Endovenoso:		
Amicacina ou	20-30 mg/kg/dia (máx 1,5 g/dia)	24/24 h (14 dias)
Gentamicina ou	3-5 mg/kg/dia (máx 160 mg/dia)	24/24 h (14 dias)
Tobramicina	10 mg/kg/dia (máx 660 mg/dia)	24/24 h (14 dias)
+		
Inalatório:		
Gentamicina ou	80 mg	12/12 h (3 meses)
Tobramicina nebulizada ou	300 mg	12/12 h (3 meses)
Colistimetato ^b	1.000.000 UI	12/12 h (3 meses)

Máx: máximo. ^aA dose de 750 mg v.o. de 12/12 h está indicada para pacientes com peso maior que 50 kg. ^bCaso não haja disponibilidade de antibióticos inalatórios, deve-se considerar o tratamento da primoinfecção somente com antibióticos sistêmicos.

Quadro 5. Antibióticos inalatórios disponíveis no Brasil^a e recomendados para o tratamento da infecção crônica brônquica por *Pseudomonas aeruginosa* em pacientes com bronquiectasias.

Antibiótico e formulação	Dose	Frequência
Colistimetato nebulizado	1.000.000 UI	12/12 h continuamente
Gentamicina ^b	80 mg	12/12 h continuamente (ou em ciclos alternados de 28 dias)
Tobramicina em pó seco	112 mg	12/12 h em ciclos alternados de 28 dias
Tobramicina nebulizada	300 mg	12/12 h em ciclos alternados de 28 dias

^aVer detalhes no texto sobre acesso aos antibióticos inalatórios. ^bAlguns centros utilizam a apresentação endovenosa diluída em soro fisiológico 0,9% para nebulização; deve-se ter especial cautela pelo risco de mais efeitos colaterais e broncoespasmo.

(comparada com placebo) o fez em uso contínuo.⁽⁹⁵⁾ O uso em meses alternados é baseado na experiência com o uso de antibióticos inalatórios na fibrose cística e se justifica por reduzir o aparecimento de cepas resistentes.

O broncoespasmo é um efeito adverso frequente que pode ser minimizado com o uso de broncodilatador previamente à inalação do antibiótico. A hemoptise como efeito adverso não é infrequente. Sempre que possível, as formulações desenvolvidas e testadas para uso inalatório devem ser preferidas às formulações endovenosas pelo menor risco de eventos adversos.

Em pacientes com infecção crônica por outros MPP diferentes de *P. aeruginosa*, a falta de evidências não nos permite recomendar o uso da terapia antibiótica inalatória. O uso crônico de antibiótico sistêmico (oral ou em ciclos programados por via endovenosa) não deve ser recomendado como rotina em pacientes com bronquiectasias por falta de evidências e por

riscos associados à exposição persistente a esses medicamentos. Entretanto, casos selecionados que permaneçam com um grande número de exacerbações e deterioração da qualidade de vida, a despeito do tratamento otimizado, podem se beneficiar dessa estratégia.⁽⁹⁶⁾

Nossa recomendação:

Pacientes com bronquiectasias e infecção brônquica crônica por *P. aeruginosa* e exacerbações podem se beneficiar e devem ser tratados com o uso prolongado de antibióticos por via inalatória. A escolha dependerá da disponibilidade e do acesso a medicação.

Inflamação crônica

Macrolídeos

Macrolídeos são a única classe de moléculas com propriedades antibacterianas e anti-inflamatórias, embora esses efeitos imunomoduladores ainda não

sejam inteiramente compreendidos. Três grandes ensaios clínicos randomizados com o uso prolongado de macrolídeos (azitromicina ou eritromicina) mostraram uma redução na frequência de exacerbações em adultos com bronquiectasias que apresentassem de uma a três exacerbações no ano anterior: um envolvendo 141 pacientes em uso de azitromicina ou placebo por 6 meses,⁽⁹⁷⁾ um com 83 pacientes tratados com azitromicina ou placebo por 12 meses⁽⁹⁸⁾ e um com 117 pacientes tratados com eritromicina ou placebo durante 12 meses.⁽⁹⁹⁾ Uma meta-análise com nove estudos (530 pacientes) demonstrou que o uso de macrolídeo melhorou a qualidade de vida, reduziu o número de pacientes com exacerbações e reduziu o número de exacerbações por paciente.⁽¹⁰⁰⁾ Uma revisão recente apontou que as evidências para a redução da frequência de exacerbações e melhora da qualidade de vida são derivadas de estudos com azitromicina, em vez de outros macrolídeos, predominantemente entre adultos.⁽¹⁰¹⁾

Entre os macrolídeos, a azitromicina tem a maior meia-vida com menor efluxo celular, o que significa que ela alcança maior nível intracelular em administração prolongada. As doses de azitromicina utilizadas nos ensaios clínicos ou na prática clínica são de 500 mg/dia ou 250 mg/dia tomadas três vezes por semana, ou ainda 250 mg diariamente.

O efeito adverso mais comum com os macrolídeos é a diarreia, embora a interrupção do tratamento devido a essa seja rara.^(100,102-105) Com o uso prolongado há também a possibilidade de aumento de resistência de estreptococos comensais da orofaringe^(98,99) e do surgimento de micobactérias não tuberculosas.^(15,106)

Quando da indicação dos macrolídeos, deve-se pesar o potencial risco de prolongamento do intervalo QT no eletrocardiograma. Entre os macrolídeos, a azitromicina possui o menor risco de aumento do intervalo QT, enquanto a eritromicina, o maior.⁽¹⁰⁷⁾ Os riscos cardíacos com os macrolídeos são maiores nos primeiros 5 dias de uso.⁽¹⁰⁸⁾ Uma meta-análise com pacientes com bronquiectasias (comparando macrolídeos a placebo ou sob cuidados médicos comuns) não encontrou um maior risco de eventos adversos cardíacos com o uso de macrolídeos,⁽¹⁰⁰⁾ mas os dados são limitados e não permitem excluir um risco cardíaco nesses pacientes.⁽¹⁰¹⁾ É importante que antes da introdução do medicamento seja realizado um eletrocardiograma, bem como verificado o histórico do paciente para fatores de riscos cardíacos e uso de drogas com potencial arritmogênico.

As diretrizes da *European Respiratory Society*⁽¹⁵⁾ de 2017 sugerem o uso dos macrolídeos como terapia de primeira linha para pacientes sem evidências de infecção por *P. aeruginosa* com o objetivo de reduzir as exacerbações. Para indivíduos infectados por esse patógeno, recomenda-se o uso de macrolídeos como terapia de segunda linha, sendo os antibióticos inalatórios a primeira opção.⁽¹⁵⁾

Nossa recomendação:

Usar macrolídeos como terapia continuada pelo prazo mínimo de 6-12 meses para pacientes com bronquiectasias e pelo menos duas exacerbações por ano. Preferir o uso de azitromicina. Pode-se considerar seu uso, embora não haja evidências, para pacientes com menos de duas exacerbações ao ano, mas com histórico de exacerbação grave, imunodeficiência primária ou secundária, aqueles cujas exacerbações têm impacto significativo na qualidade de vida e aqueles com bronquiectasias mais graves. Deve-se excluir a infecção ativa por micobactérias não tuberculosas.

Corticoide inalatório

Pacientes com bronquiectasias apresentam inflamação das vias aéreas e, muitas vezes, sintomas semelhantes aos de asma ou DPOC. Uma revisão recente encontrou apenas sete estudos randomizados e controlados por placebo sobre o uso de corticoide inalatório em bronquiectasias. Todos os estudos foram em adultos com doença estável, apenas um deles com mais de 6 meses de duração, e não houve evidências suficientes para a indicação do uso rotineiro de corticoide inalatório. Não há estudos em fase de exacerbação da doença ou em crianças, e os dados sobre efeitos colaterais indesejados são insuficientes.⁽¹⁰⁹⁾

Segundo as diretrizes já citadas,⁽¹⁵⁾ os corticoides inalatórios não têm um papel no manejo rotineiro das bronquiectasias. É recomendado o tratamento rotineiro com esses apenas quando houver associação com asma ou no subgrupo de pacientes com DPOC e indicação para o uso de corticoides inalatórios.⁽¹⁵⁾

Nossa recomendação:

Não há evidências suficientes para a indicação do uso rotineiro de corticoides inalatórios em adultos com bronquiectasias. A terapêutica pode se justificar em alguns subgrupos de adultos quando houver asma ou DPOC associadas.

Obstrução ao fluxo aéreo

Broncodilatadores

A maioria dos pacientes com bronquiectasias apresenta obstrução ao fluxo aéreo,⁽¹¹⁰⁾ mas outros padrões espirométricos (redução de CVF, padrões mistos ou função pulmonar preservada) também podem ser observados.⁽¹⁵⁾ Existem poucos estudos controlados para avaliar a terapia com broncodilatadores em bronquiectasias. Não há evidências para o seu uso rotineiro em pacientes sem dispnéia ou sintomas respiratórios, pois não há estudos randomizados e controlados investigando a efetividade do uso de β_2 -agonistas de curta⁽¹¹¹⁾ ou longa duração.⁽¹¹²⁾ Há evidências limitadas e indiretas para o benefício do tratamento de longo prazo com broncodilatadores extraídos de um estudo que comparou altas doses de corticoide inalatório com doses médias da combinação de β_2 -agonistas de longa duração com corticoide inalatório.⁽¹¹³⁾ Naquele estudo, houve vantagens para

a combinação, observando-se diminuição da dispneia, melhor controle da tosse, melhor qualidade de vida e redução do uso de medicação de resgate (β_2 -agonistas). Porém, não foram demonstradas melhora na função pulmonar, tipos de patógenos isolados ou aumento de efeitos adversos.⁽¹¹³⁾

Sobre os anticolinérgicos, não há estudos recentes e nenhum dos poucos existentes apresentou critérios para sua inclusão em revisões sistemáticas, de modo que não há evidências para a recomendação de seu uso rotineiro. As drogas mais antigas tendem a ressecar as secreções e reduzir o transporte mucociliar, com potencial efeito deletério.⁽¹¹⁴⁾

Diretrizes para bronquiectasias recomendam o uso de broncodilatadores de longa duração apenas nas condições em que há associação com asma ou DPOC,^(15,47) uma vez que não há evidências além das existentes para essas condições.^(112,114) As diretrizes espanholas,⁽⁸⁵⁾ bem como as da *European Respiratory Society*,⁽¹⁵⁾ sugerem o uso de broncodilatadores de longa duração em pacientes sintomáticos e com obstrução ao fluxo aéreo, sendo que essas últimas⁽¹⁵⁾ sugerem a descontinuação do tratamento caso não haja redução dos sintomas, enquanto as primeiras⁽⁸⁵⁾ recomendam ainda o uso de broncodilatadores de curta duração antes de fisioterapia respiratória, uso de soluções hipertônicas inalatórias e/ou de antibióticos inalatórios.

Nossa recomendação:

Não há evidências suficientes para se recomendar o uso rotineiro de broncodilatadores em pacientes com bronquiectasias sem dispneia. Broncodilatadores de longa duração podem ser recomendados quando ocorrer a associação de bronquiectasias com asma ou DPOC. Devido ao potencial risco de broncoespasmo com o uso inalatório de drogas mucoativas e antibióticos, sugere-se o uso de broncodilatadores antes da utilização dessas drogas.

Clearance das vias aéreas

Nas bronquiectasias, as alterações no *clearance* mucociliar contribuem para a retenção de secreção e formação de tampões mucosos nas vias aéreas; uma variedade de técnicas foi desenvolvida de forma a otimizar a sua remoção.⁽¹¹⁵⁾

Fisioterapia respiratória

A despeito da falta de evidências consistentes,^(116,117) as técnicas de *clearance* de vias aéreas se constituem no tratamento padrão de pessoas com bronquiectasias.^(47,118) Dentre as técnicas realizadas de forma independente, recomendam-se ciclo ativo da respiração, exercícios de expansão torácica, técnicas de expiração forçada e drenagem autogênica. Essas técnicas podem ser assistidas por drenagem postural e por drenagem postural modificada (posição de drenagem sem cabeça baixa). Também, existem técnicas que são dependentes de dispositivos: pressão expiratória positiva e pressão expiratória oscilatória intratorácica — dispositivos *Flutter*® (Scandipharm, Birmingham, AL, EUA) e *acapella*® (Smiths Medical, Dublin, OH,

EUA) e/ou extratorácica — oscilação por colete na parede torácica com alta frequência (*high-frequency airway clearance*).^(47,115,117,119) Durante uma exacerbação infecciosa ou quando o paciente está muito fatigado, técnicas manuais podem ser oferecidas como parte do regime de técnicas de *clearance* de vias aéreas.⁽⁴⁷⁾

O uso da respiração com pressão positiva intermitente (*intermittent positive pressure breathing*) carece de evidências diretas, mas tem sido utilizada como adjuvante para reduzir o trabalho respiratório, aumentar o volume de ar corrente e mobilizar secreções, sendo utilizada para o suporte de pacientes graves com dificuldade no *clearance* das vias aéreas.^(47,115) A escolha da técnica deve levar em consideração a preferência do paciente, sua adesão, impactos na vida diária e presença de comorbidades.⁽⁸⁵⁾

Nossa recomendação:

Técnicas fisioterapêuticas para melhorar o *clearance* mucociliar devem ser realizadas e ensinadas para todos os pacientes com bronquiectasias com produção crônica de secreção e/ou sinais (tomográficos) de tampões mucosos.

Exercício físico/reabilitação pulmonar

Em uma revisão sistemática⁽¹²⁰⁾ sobre reabilitação ou treinamento com exercício em pacientes com bronquiectasias foram incluídos quatro ensaios com 164 participantes. Foi evidenciada melhora na distância percorrida no teste *shuttle* e nos escores de qualidade de vida imediatamente após a intervenção, mas esses benefícios não se sustentaram após 6 meses. Não houve efeito sobre a qualidade de vida relacionada à tosse ou aos sintomas. A frequência de exacerbação em 12 meses foi reduzida com o treinamento com exercício, mas a reabilitação pulmonar iniciada durante a exacerbação não teve impactos na exacerbação ou mortalidade. Os autores concluíram que o programa de reabilitação pulmonar e treinamento com exercício produzem melhora na capacidade de exercício no curto prazo.

Um estudo com uso de reabilitação pulmonar (8 semanas de treinamento supervisionado e revisão das técnicas fisioterapêuticas) reduziu a frequência das exacerbações no seguimento de 12 meses e estendeu o tempo para a ocorrência da primeira exacerbação.⁽¹²¹⁾

As diretrizes europeia⁽¹⁵⁾ e espanhola⁽⁸⁵⁾ recomendam que pacientes que apresentem alguma limitação aos esforços (escala mMRC > 1) devam ser estimulados a fazer exercícios físicos regulares e participar de programas de reabilitação pulmonar.

Nossa recomendação:

Encaminhar pacientes com bronquiectasias com limitação aos esforços para a prática de exercício regular e participação em programas de reabilitação pulmonar, se disponíveis.

Agentes osmóticos

Infecção e inflamação reduzem a altura do líquido de superfície das vias aéreas, prejudicando o *clearance*

mucociliar. Há dois agentes hiperosmolares que são mucoativos: solução salina hipertônica e manitol. Entretanto, mesmo a solução salina 0,9% pode ter propriedades mucoativas. Evidências sugerem que a solução salina hipertônica 6-7% altera a reologia do escarro, possibilitando melhor *clearance* pelos cílios.⁽¹²²⁾

Uma revisão sistemática⁽¹²³⁾ identificou dois trabalhos que mostraram benefícios com o uso da solução salina hipertônica. A inalação com solução salina hipertônica (7%) utilizada como adjuvante da fisioterapia por 4 semanas foi mais efetiva em provocar expectoração que a solução isotônica.⁽¹²⁴⁾ Em outro estudo, a solução salina hipertônica comparada à solução salina 0,9% melhorou a qualidade de vida e a função pulmonar, assim como reduziu as visitas à emergência.⁽¹²⁵⁾ Entretanto, um estudo de 12 meses comparando o uso de solução hipertônica e solução salina 0,9% evidenciou que não houve diferenças nas taxas de exacerbação, nos escores de qualidade de vida, no VEF₁ ou na redução na colonização bacteriana nas culturas de escarro.⁽¹²⁶⁾ Embora não haja apresentação industrializada de solução salina hipertônica (6% ou 7%) sendo comercializada no país, a solução pode ser facilmente preparada em farmácias de manipulação.

Uma revisão sistemática⁽¹²³⁾ identificou cinco estudos sobre o uso de manitol em adultos, evidenciando benefícios no *clearance* do muco e nas propriedades da expectoração. Entretanto, são estudos com amostras muito pequenas. Em um estudo com 461 pacientes, o manitol inalatório (400 mg) foi testado por 12 meses em pacientes com bronquiectasias. No período estudado, não houve redução na taxa de exacerbações; porém, houve melhora na qualidade de vida e no tempo até a primeira exacerbação.⁽¹²⁷⁾

Nossa recomendação:

O uso de solução salina hipertônica (6-7%) deve ser considerado em pacientes com bronquiectasias que persistam com secreções apesar de outras medidas. A primeira administração deve ser supervisionada para avaliar efeitos adversos (broncoespasmo), que podem ser evitados ou minimizados com a administração prévia de broncodilatador de curta duração.

Mucolíticos

Não existem evidências que fundamentem o uso da N-acetilcisteína ou da guaiafenesina nas bronquiectasias.^(122,123) Agentes mucocinéticos como os beta-agonistas têm o potencial de melhorar o *clearance* mucociliar.⁽¹²⁸⁾ As diretrizes europeias⁽¹⁵⁾ recomendam tentar o uso de mucolíticos por 3 meses para pacientes com dificuldade de expectorar e baixa qualidade de vida devido a isso.

Apenas dois estudos randomizados analisaram o uso da dornase alfa.^(68,129) O primeiro⁽¹²⁹⁾ não identificou alterações significativas na espirometria, qualidade de vida, grau de dispnéia ou transportabilidade do muco. O segundo⁽⁶⁸⁾ evidenciou que as taxas de exacerbação pulmonar e a queda do VEF₁ foram significativamente maiores no grupo tratado com dornase alfa.

Nossa recomendação:

Não há evidências suficientes para recomendar o uso rotineiro de mucolíticos em pacientes com bronquiectasias. O uso de dornase alfa está contraindicado para pacientes adultos com bronquiectasias não relacionadas com fibrose cística.

Vacinas

Pacientes com bronquiectasias apresentam risco aumentado para pneumonia e elevado número de exacerbações de etiologia viral.⁽¹³⁰⁾ A gripe causada pelo vírus Influenza A e B aumenta a morbidade e mortalidade de portadores de doenças crônicas, além de predispor-los ao surgimento de pneumonia bacteriana secundária.⁽¹³¹⁾ Um estudo prospectivo e observacional avaliou 3.495 pacientes internados com pneumonia adquirida na comunidade (PAC) entre 2000 e 2011.⁽¹³²⁾ Pacientes com bronquiectasias não fibrose cística e PAC correspondiam a 2% e apresentaram características e resultados clínicos semelhantes aos demais. Mesmo com o elevado achado de *P. aeruginosa* como agente etiológico da PAC, o *Streptococcus pneumoniae* foi o agente mais frequentemente isolado (44,4% vs. 42,7%; $p = 0,821$). Esse achado motivou os autores à recomendação de vacinação anti-influenza e antipneumocócica para pacientes com bronquiectasias.⁽¹³²⁾

Existem dois tipos de vacinas anti-influenza regulamentadas e disponíveis para uso no Brasil, a trivalente e a tetravalente,⁽¹³³⁾ e todos os pacientes com doenças respiratórias crônicas devem ser vacinados anualmente, respeitando-se as contraindicações.⁽¹³⁴⁾

Quanto às vacinas antipneumocócicas, a Sociedade Brasileira de Imunização e a SBPT recomendam, para portadores de doenças pulmonares crônicas, a seguinte sequência: vacina pneumocócica conjugada 13 valente (VPC13), que tem maior efeito imunogênico e, após 1 ano, vacina pneumocócica polissacarídica 23 valente (VPPS23); a VPPS23 pode ser reforçada com uma segunda dose 5 anos após a primeira dose. No caso de o indivíduo já ter sido vacinado com VPPS23, é conveniente aguardar 1 ano para proceder à vacinação com VPC13.⁽¹³⁴⁾

Nossa recomendação:

Os pacientes com bronquiectasias devem receber vacina anti-influenza anualmente e vacinas antipneumocócicas VPC13 e VPPS23 conforme o esquema sequencial recomendado pela Sociedade Brasileira de Imunização e SBPT.

Tratamento da insuficiência respiratória crônica

Oxigenoterapia domiciliar e ventilação não invasiva

Índices de PaO₂ < 60 mmHg são indicativos de gravidade da doença bronquiectásica e eventual necessidade de oxigenoterapia domiciliar prolongada (18-24 h por dia). A oxigenoterapia pode retardar a instalação de *cor pulmonale*, um dos fatores relacionados a morbidade e mortalidade nesse grupo específico de pacientes, além da própria hipoxemia e hipercapnia.⁽¹³⁵⁾

As indicações devem seguir aquelas para doenças crônicas das vias aéreas, ou seja, $\text{PaO}_2 < 55$ mmHg ou $\text{SpO}_2 < 88\%$ em ar ambiente ou PaO_2 entre 56-59 mmHg associada a *cor pulmonale* e/ou hematócrito $> 55\%$.⁽¹³⁶⁾

A ventilação mecânica não invasiva pode ser indicada na insuficiência respiratória crônica com hipercapnia, como tratamento adjuvante à reabilitação cardiopulmonar e à fisioterapia respiratória, além de ser indicada como uma terapia de suporte quando da espera de transplante pulmonar. Deve ser ressaltado que seu uso deve ser realizado com cautela ou até mesmo contraindicado quando houver excesso de secreção broncopulmonar, ficando então sua indicação principalmente para fases clinicamente estáveis do ponto de vista secretor. Dentre as possibilidades de ventilação mecânica não invasiva, a modalidade mais conveniente é a *bilevel positive airway pressure* (BiPAP, pressão positiva nas vias aéreas em dois níveis).^(15,85)

Nossa recomendação:

Em pacientes com hipoxemia crônica apesar da otimização do tratamento clínico, a oxigenoterapia domiciliar prolongada está indicada. Em pacientes clinicamente estáveis com insuficiência respiratória crônica hiperclórica, deve ser utilizada ventilação mecânica não invasiva na modalidade BiPAP como adjuvante a reabilitação e fisioterapia.

Transplante pulmonar

O transplante pulmonar está indicado para indivíduos adultos com doença pulmonar crônica terminal ou evidência de progressão da doença, com risco maior que 50% de mortalidade em 2 anos, apesar de tratamento pleno e otimizado, respeitadas as contraindicações absolutas.^(85,137) Não há recomendações específicas que definam o momento de encaminhar o paciente com bronquiectasia não fibrocística para o transplante pulmonar, de modo que as recomendações se baseiam naquelas propostas para outras doenças pulmonares crônicas e para bronquiectasias associadas à fibrose cística.^(137,138)

O transplante pulmonar deve ser considerado para indivíduos com bronquiectasias difusas que apresentem declínio progressivo da função pulmonar a despeito do tratamento clínico pleno.^(139,140) O avanço da doença de base com grave prejuízo da função pulmonar ($\text{VEF}_1 < 30\%$ do previsto); presença de hipoxemia (com necessidade de oxigenoterapia domiciliar) e hipercapnia; necessidade de ventilação não invasiva; exacerbações graves e hospitalizações frequentes; e desenvolvimento de hipertensão pulmonar são sinais de que o paciente deva ser encaminhado para transplante pulmonar.^(85,139,141)

Em três séries de pacientes transplantados, a sobrevida em 1, 5 e 10 anos, respectivamente, variou de 68-85%,⁽¹⁴²⁻¹⁴⁴⁾ 61-73%⁽¹⁴²⁻¹⁴⁴⁾ e 48%.⁽¹⁴³⁾ Nesses estudos, os transplantes foram mais frequentemente bilaterais (sequenciais) do que unilaterais. Por se tratar de doença supurativa a indicação é que seja sempre realizado o transplante bilateral.

Nossa recomendação:

Deve-se considerar a indicação de transplante pulmonar para pacientes com $\text{VEF}_1 < 30\%$ do previsto ou para aqueles com valores maiores de VEF_1 mas com declínio acelerado da função pulmonar. Alguns fatores, quando presentes, devem alertar para a possibilidade de encaminhamento precoce do paciente para a avaliação de transplante pulmonar: exacerbações graves e frequentes, com internações em UTI; pneumotórax ou hemoptise recorrentes ou refratários ao tratamento; insuficiência respiratória crônica; e hipercapnia ou hipertensão pulmonar.

Tratamento cirúrgico

A cirurgia de ressecção é um tratamento potencialmente curativo para pacientes com doença localizada e quadro refratário ao tratamento clínico. O tratamento cirúrgico com intenção paliativa (doença difusa) deve ser reservado somente para casos de hemoptise grave com embolização ineficaz ou na presença de áreas abscedadas que não foram responsivas ao tratamento com antimicrobianos e medidas associadas.^(15,145)

A lobectomia por toracoscopia em doenças inflamatórias crônicas do pulmão pode ser realizada com segurança, além de apresentar um baixo índice de conversão para toracotomia.^(146,147) A cirurgia realizada por videotoracoscopia reduz o tempo de permanência hospitalar e tem menor índice de complicações, principalmente no que diz respeito ao sangramento, quando comparada com a toracotomia.⁽¹⁴⁸⁾

Em um grupo específico de pacientes com doença focal e sem resposta ao tratamento clínico, a ressecção se associou com melhora significativa dos sintomas e risco de mortalidade e morbidade aceitável.⁽¹⁴⁹⁾ Uma meta-análise revelou uma taxa de mortalidade da ordem de 1,5% e melhora da sintomatologia em 66,5%.⁽¹⁴⁵⁾ A melhora da qualidade de vida após 1 ano de seguimento foi excelente em 73,3% dos pacientes em um estudo, mostrando-se inalterada em somente 8,3% deles.⁽¹⁵⁰⁾ Um grupo de autores também demonstrou melhora na qualidade de vida e capacidade de exercício preservada em pacientes selecionados submetidos à cirurgia.⁽¹⁵¹⁾ A presença de bronquiectasias residuais, infecção por micobactérias não tuberculosas ou imunossupressão podem configurar fatores de risco para a baixa resposta clínica após a cirurgia. A doença de base também é um fator determinante para a decisão terapêutica.^(145,152)

Nossa recomendação:

O tratamento cirúrgico deve ser reservado para indivíduos com doença bronquiectásica localizada e refratária ao tratamento clínico, e o procedimento preferencial é a videotoracoscopia.

MANEJO TERAPÊUTICO DAS EXACERBAÇÕES

Definição e papel das exacerbações

Exacerbação é caracterizada pela piora de três ou mais dos seguintes sintomas, por pelo menos 48 h:

1) tosse; 2) volume ou viscosidade do escarro; 3) purulência de escarro; 4) dispneia ou intolerância ao exercício; 5) fadiga; e 6) hemoptise.⁽¹⁵³⁾

A radiografia de tórax pode apresentar preenchimento de secreção nas bronquiectasias pré-existentes, sem sinais de consolidações. O diagnóstico é clínico, e exames complementares podem ser usados para diagnósticos diferenciais, como pneumonia, pneumotórax, tromboembolismo pulmonar, cardiopatias, dentre outros.

As causas das exacerbações ainda não são completamente compreendidas, mas entende-se que exista uma relação entre infecção brônquica crônica bacteriana e inflamação. Infecções virais ou novas bactérias podem ser gatilhos para um desequilíbrio dessa relação.^(10,154)

Além de ter grande impacto na qualidade de vida dos pacientes, exacerbações elevam os custos em saúde. Outra consequência importante é a maior mortalidade, uma vez que pacientes com mais de três exacerbações ou alguma internação nos últimos 12 meses apresentam aumento na mortalidade.^(155,156)

Gravidade das exacerbações

Uma vez diagnosticada a exacerbação, a anamnese e o exame físico devem ser direcionados para a determinação da gravidade da crise. Exacerbações graves requerem antibiótico endovenoso e/ou internação hospitalar. São sinais que indicam gravidade da exacerbação^(47,85,157): frequência respiratória ≥ 25 ciclos/min, desconforto respiratório com uso de musculatura acessória, deterioração da saturação de oxigênio, cianose, temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ou outro critério para sepse e hemoptise (> 25 ml em 24 h). Pacientes com instabilidade hemodinâmica, alteração do nível de consciência ou confusão mental devem ser considerados para tratamento em UTI. A indisponibilidade de tratamento endovenoso domiciliar pode levar à necessidade de internação de pacientes que usam antibiótico por via oral e não apresentaram resposta ao tratamento.

Vale ressaltar que a infecção crônica por *P. aeruginosa* está associada a admissões hospitalares mais frequentes, tempo prolongado de hospitalizações, pior função pulmonar e maior mortalidade.^(73,158) Assim,

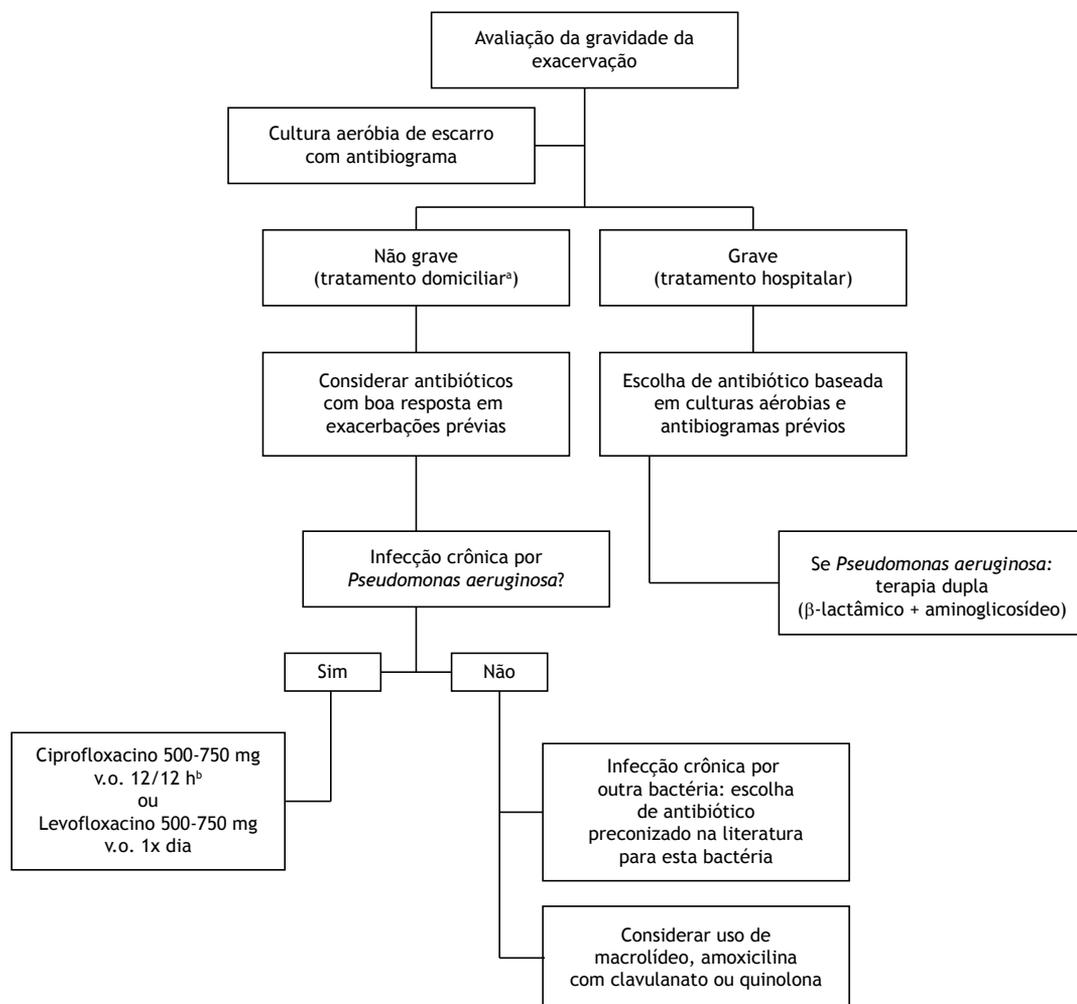


Figura 7. Fluxograma para o manejo terapêutico na exacerbação. *Se necessário tratamento endovenoso em exacerbação não grave, avaliar a possibilidade de administração endovenosa domiciliar. ^bA dose de ciprofloxacino de 750 mg de 12/12 h deve ser reservada para exacerbações graves em pacientes com mais de 50 kg.

pacientes com infecção crônica por *P. aeruginosa* devem ser cuidadosamente avaliados quanto à gravidade da exacerbação.

Em pacientes hospitalizados, são preditores de maior mortalidade: sexo masculino, uso de corticoides sistêmicos, VEF₁ baixo, aumento de creatinina, história de tabagismo e necessidade de ventilação mecânica.⁽¹⁵⁹⁾

Tratamento das exacerbações

Escolha do antibiótico

O uso de antibióticos é essencial para o tratamento de exacerbações em bronquiectasias. Ao diagnóstico da exacerbação, indica-se coleta de amostra de escarro, mas o início do tratamento não deve esperar esse resultado. Ele será utilizado apenas caso o paciente não responda adequadamente ao tratamento inicialmente escolhido. A escolha do esquema antibiótico deve levar em consideração resultados prévios de culturas aeróbias de escarro e resposta a antibióticos em exacerbações anteriores, conforme ilustrado na Figura 7. Independentemente do antibiótico escolhido, sugere-se sempre a utilização das doses máximas preconizadas, com o intuito de garantir melhor penetração do fármaco em vias aéreas dilatadas, alteradas estruturalmente e com acúmulo de secreções.

Tempo de tratamento

Poucos estudos avaliaram o tempo de tratamento da exacerbação. Atualmente, recomenda-se tratamento entre 14 e 21 dias. Em quadros leves, em que o paciente retorna aos sintomas basais rapidamente após o início do tratamento, pode-se considerar apenas 10 dias.⁽¹⁵⁾

Não há evidências na literatura sobre quais os melhores desfechos a ser utilizados para determinar a resolução da exacerbação. Para pacientes com exacerbações graves, recomenda-se associar a melhora clínica a marcadores inflamatórios e função pulmonar (espirometria ou PFE). Há aumento significativo de leucócitos, neutrófilos, PCR e fibrinogênio na exacerbação; porém, uma pequena porcentagem de pacientes não apresenta melhora inflamatória ao final do tratamento. Quanto à função pulmonar, observa-se sua queda na exacerbação, frequentemente com recuperação em até 2 semanas após o tratamento. Quanto maior a queda, maior o risco de longa recuperação.⁽¹⁶⁰⁻¹⁶²⁾

Outras medidas terapêuticas

Há poucas evidências para o uso de outras medicações e medidas adjuvantes; porém, algumas podem ser consideradas em situações específicas:

- Corticosteroides sistêmicos: devem ser usados sempre quando há asma ou DPOC associadas. Podem ser considerados em pacientes com hipersecreção, em doses baixas (0,25 a 0,5 mg/kg de prednisona ou equivalente), com atenção aos riscos de efeitos colaterais.
- Broncodilatadores inalatórios: podem ser associados em pacientes com dispneia significativa, em especial em internações, sempre levando em consideração os possíveis eventos adversos.
- Fisioterapia respiratória: recomenda-se que exercícios para higiene brônquica sejam aumentados durante a exacerbação, independentemente da técnica que o paciente utiliza habitualmente. Em caso de hospitalização, indica-se o acompanhamento diário com fisioterapeuta, no mínimo duas sessões por dia.
- Agentes hiperosmolares: podem ser considerados para a melhora de higiene brônquica. A opção mais usada é a salina hipertônica, iniciando-se a 3%, com possibilidade de aumento até 7% se bem tolerada. Pelo risco de induzir broncoespasmo, deve-se utilizar broncodilatadores de início rápido de ação 15-30 min antes da inalação e supervisionar a primeira vez em que o paciente utilizar essa medicação.

Antibióticos inalatórios: não são recomendados rotineiramente para o tratamento de exacerbações. Caso o paciente já faça uso crônico desses, podem ser mantidos desde que avaliados quanto aos riscos de efeitos colaterais quando associados a antibioticoterapia sistêmica.^(163,164)

Nossa recomendação:

Após o diagnóstico de uma exacerbação, deve-se definir a gravidade da mesma a fim de se decidir se o tratamento será domiciliar ou com internação hospitalar. Antes de iniciar antibioticoterapia (baseada em culturas prévias), deve-se coletar nova amostra de escarro para análise microbiológica, que será usada no caso de não resposta ao tratamento. Medidas adjuvantes devem ser instituídas conforme julgamento clínico (uso de corticosteroides, broncodilatadores, fisioterapia respiratória e/ou agentes hipertônicos).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O Quadro 6 resume as recomendações para o acompanhamento e tratamento dos pacientes com bronquiectasias não fibrocísticas.

Quadro 6. Quadro de recomendações para acompanhamento e tratamento dos pacientes com bronquiectasias não fibrocísticas.

Recomendações	
Acompanhamento	Realizar espirometria com broncodilatador a cada 6 meses, determinação de volumes pulmonares (se disponível) anual, e teste de caminhada de seis minutos (a critério médico).
Aspectos funcionais	

PCR: proteína C reativa; FACED: acrônimo de **E**xacerbação, **V**EF₁, **I**dade (do inglês **A**ge), **C**olonização crônica por *Pseudomonas aeruginosa*, **E**xtensão dos achados tomográficos é **D**ispneia; BD: broncodilatador; VPC13: vacina pneumocócica conjugada 13 valente; VPPS23: vacina pneumocócica polissacarídica 23 valente; SBI: Sociedade Brasileira de Imunização; SBPT: Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia; e BiPAP: *bilevel positive airway pressure* (BiPAP, pressão positiva das vias aéreas em dois níveis).

Quadro 6. Continuação...

			Recomendações
	Aspectos microbiológicos		Coletar amostras do trato respiratório inferior (escarro, por exemplo) em intervalos regulares de 3-4 meses e nas exacerbações pulmonares para a realização de cultura aeróbia; coleta anual para fungos e micobactérias; caso o paciente esteja em uso crônico de macrolídeos, deve-se realizar cultura para micobactérias a cada 6 meses.
	Marcadores sistêmicos		Embora a PCR pareça ser um marcador relacionado à inflamação e disponível para uso na prática clínica, não há evidências suficientes para recomendar seu uso de rotina para avaliar a gravidade da doença.
	Escores de gravidade e prognóstico		Deve-se calcular um escore de gravidade e estimativa de prognóstico ao diagnóstico do paciente com bronquiectasias. A obtenção periódica do escore (anualmente, por exemplo) auxilia no manejo terapêutico. Até o momento atual, os escores FACED e E-FACED estão validados para uso no Brasil.
Tratamento do paciente estável	Infecção crônica das vias aéreas	Primoinfecção	Na primeira identificação de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> no escarro de um paciente, ele deve ser tratado com um antibiótico sistêmico com ação antipseudomonas associado a um antibiótico inalatório. Recomenda-se a realização de cultura de escarro de controle no período de 2-4 semanas após o término do tratamento.
		Infecção brônquica crônica	Pacientes com bronquiectasias com infecção brônquica crônica por <i>Pseudomonas aeruginosa</i> e exacerbadores podem se beneficiar e devem ser tratados com o uso prolongado de antibióticos por via inalatória; a escolha dependerá da disponibilidade da medicação e do acesso à mesma.
	Inflamação crônica	Macrolídeos	Usar macrolídeos como terapia continuada pelo prazo mínimo de 6-12 meses para pacientes com bronquiectasias com pelo menos duas exacerbações por ano; preferência pelo uso da azitromicina; pode-se considerar o uso, embora sem evidências, para pacientes com menos de duas exacerbações ao ano, mas com histórico de exacerbação grave, imunodeficiência primária ou secundária, pacientes nos quais as exacerbações têm impacto significativo na qualidade de vida ou naqueles com bronquiectasias mais graves. Deve-se excluir a infecção ativa por micobactérias não tuberculosas
		Corticoide inalatório	Não há evidências suficientes para o uso rotineiro de corticoide inalatório em adultos com bronquiectasias. A terapêutica pode se justificar em alguns subgrupos de adultos quando houver asma ou DPOC associadas.
	Broncodilatadores		Não há evidências suficientes para se recomendar o uso rotineiro de BDs em pacientes com bronquiectasias sem dispneia; BDs de longa duração podem ser recomendados quando ocorrer a associação de bronquiectasias com asma ou DPOC. Devido ao potencial risco de broncoespasmo com o uso inalatório de drogas mucoativas e antibióticos, sugere-se o uso de BDs antes da utilização dessas drogas.
	Clearance das vias aéreas	Fisioterapia respiratória	Técnicas fisioterapêuticas para melhorar o <i>clearance</i> mucociliar devem ser realizadas e ensinadas para todos os pacientes com bronquiectasias com produção crônica de secreção e/ou sinais (tomográficos) de tampões mucosos.
Exercício físico e reabilitação pulmonar		Encaminhar pacientes com bronquiectasias com limitação aos esforços para a prática de exercício regular e programas de reabilitação pulmonar, se disponíveis.	

PCR: proteína C reativa; FACED: acrônimo de **Ex**acerbação, **VEF**₁, idade (do inglês **Age**), **Colonização** crônica por *Pseudomonas aeruginosa*, **Extensão** dos achados tomográficos e **Disp**neia; BD: broncodilatador; VPC13: vacina pneumocócica conjugada 13 valente; VPPS23: vacina pneumocócica polissacarídica 23 valente; SBIm: Sociedade Brasileira de Imunização; SBPT: Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia; e BiPAP: *bilevel positive airway pressure* (BiPAP, pressão positiva das vias aéreas em dois níveis).

Quadro 6. Continuação...

		Recomendações	
	Agentes osmóticos	Solução salina hipertônica (6-7%) deve ser considerada em pacientes com bronquiectasias que persistam com secreções apesar de outras medidas. A primeira administração deve ser supervisionada para avaliar efeitos adversos (broncoespasmo), que podem ser evitados (minimizados) com administração prévia de BD de curta duração.	
	Mucolíticos	Não há evidências suficientes para recomendar o uso rotineiro de mucolíticos em pacientes com bronquiectasias. O uso de dornase alfa está contraindicado para pacientes adultos com bronquiectasias não fibrocísticas.	
	Vacinas	Pacientes com bronquiectasias devem receber vacina anti-influenza anual e vacinas antipneumocócica VPC13 e VPPS23 conforme o esquema sequencial recomendado pela SBIm e SBPT.	
	Insuficiência respiratória crônica	Oxigenoterapia domiciliar e ventilação não invasiva Transplante pulmonar	Em pacientes com hipoxemia crônica apesar da otimização do tratamento clínico, está indicada a oxigenoterapia domiciliar prolongada. Em pacientes clinicamente estáveis com insuficiência respiratória crônica hipercápica, deve ser utilizada ventilação não invasiva na modalidade BiPAP como adjuvante à reabilitação e fisioterapia. Deve-se considerar a indicação de transplante pulmonar para pacientes com VEF ₁ < 30% do previsto ou naqueles com valores maiores que esse mas com declínio acelerado da função pulmonar. Alguns fatores, quando presentes, devem alertar para a possibilidade de encaminhamento precoce do paciente para a avaliação de transplante pulmonar: exacerbações graves e frequentes, internações em UTI; presença de pneumotórax ou hemoptise recorrentes ou refratários ao tratamento; e insuficiência respiratória crônica, hipercapnia ou hipertensão pulmonar.
	Tratamento cirúrgico	O tratamento cirúrgico deve ser reservado para indivíduos com doença bronquiectásica localizada e refratária ao tratamento clínico, e o procedimento preferencial é a videotoracoscopia.	
Tratamento das exacerbações		Após o diagnóstico de uma exacerbação, deve-se definir a gravidade da mesma a fim de se decidir se o tratamento será domiciliar ou com internação hospitalar. Antes de iniciar antibioticoterapia (baseada em culturas prévias), deve-se coletar nova amostra de escarro para análise microbiológica, que será usada no caso de falta de resposta ao tratamento. Medidas adjuvantes devem ser instituídas conforme julgamento clínico (corticosteroides, BDs, fisioterapia respiratória e/ou agentes hipertônicos).	

PCR: proteína C reativa; FACED: acrônimo de **Ex**acerbação, **VEF**₁, idade (do inglês **Age**), **Colonização** crônica por *Pseudomonas aeruginosa*, **Extensão** dos achados tomográficos e **Dis**pneia; BD: broncodilatador; VPC13: vacina pneumocócica conjugada 13 valente; VPPS23: vacina pneumocócica polissacarídica 23 valente; SBIm: Sociedade Brasileira de Imunização; SBPT: Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia; e BiPAP: *bilevel positive airway pressure* (BiPAP, pressão positiva das vias aéreas em dois níveis).

REFERÊNCIAS

- Barker AF, Bardana EJ Jr. Bronchiectasis: update of an orphan disease. *Am Rev Respir Dis.* 1988;137(4):969-78. <https://doi.org/10.1164/ajrccm/137.4.969>
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretária de Vigilância à Saúde [homepage on the Internet]. Brasília: Ministério da Saúde [cited 2019 Apr 1]. Perfil da morbimortalidade por doenças respiratórias crônicas no Brasil, 2003 a 2013. *Boletim Epidemiológico.* 2016;47(19). [Adobe Acrobat document, 9 p.]. Available from: <http://portal.arquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2016/maio/06/2015-026-doencas-respiratorias-cronicas.pdf>
- Chandrasekaran R, Mac Aogáin M, Chalmers JD, Elborn SJ, Chotirmall SH. Geographic variation in the aetiology, epidemiology and microbiology of bronchiectasis. *BMC Pulm Med.* 2018;18(1):83. <https://doi.org/10.1186/s12890-018-0638-0>
- Seitz AE, Olivier KN, Adjemian J, Holland SM, Prevots DR. Trends in bronchiectasis among medicare beneficiaries in the United States, 2000 to 2007. *Chest.* 2012;142(2):432-439. <https://doi.org/10.1378/chest.11-2209>
- Weycker D, Hansen GL, Seifer FD. Prevalence and incidence of noncystic fibrosis bronchiectasis among US adults in 2013. *Chron Respir Dis.* 2017;14(4):377-384. <https://doi.org/10.1177/1479972317709649>
- Quint JK, Millett ER, Joshi M, Navaratnam V, Thomas SL, Hurst JR, et al. Changes in the incidence, prevalence and mortality of bronchiectasis in the UK from 2004 to 2013: a population-based cohort study. *Eur Respir J.* 2016;47(1):186-93. <https://doi.org/10.1183/13993003.01033-2015>
- Ringshausen FC, de Roux A, Diel R, Hohmann D, Welte T, Rademacher J. Bronchiectasis in Germany: a population-based estimation of disease prevalence. *Eur Respir J.* 2015;46(6):1805-7. <https://doi.org/10.1183/13993003.00954-2015>

8. Monteagudo M, Rodriguez-Blanco T, Barrecheguren M, Simonet P, Miravittles M. Prevalence and incidence of bronchiectasis in Catalonia, Spain: A population-based study. *Respir Med.* 2016;121:26-31. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2016.10.014>
9. Rezende Gonçalves J, Corso Pereira M, Figueiras Pedreira De Cerqueira EM, Oliveira Magro D, Mello Moreira M, Paschoal IA. Severe obstructive disease: similarities and differences between smoker and non-smoker patients with COPD and/or bronchiectasis. *Rev Port Pneumol.* 2013;19(1):13-8. <https://doi.org/10.1016/j.rppneu.2012.05.003>
10. Patel IS, Vlahos I, Wilkinson TM, Lloyd-Owen SJ, Donaldson GC, Wilks M, et al. Bronchiectasis, exacerbation indices, and inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170(4):400-7. <https://doi.org/10.1164/rccm.200305-648OC>
11. O'Brien C, Guest PJ, Hill SL, Stockley RA. Physiological and radiological characterisation of patients diagnosed with chronic obstructive pulmonary disease in primary care. *Thorax.* 2000;55(8):635-42. <https://doi.org/10.1136/thorax.55.8.635>
12. Joish VN, Spilsbury-Cantalupo M, Operschall E, Luong B, Boklage S. Economic burden of non-cystic fibrosis bronchiectasis in the first year after diagnosis from a US health plan perspective. *Appl Health Econ Health Policy.* 2013;11(3):299-304. <https://doi.org/10.1007/s40258-013-0027-z>
13. de la Rosa D, Martínez-García MA, Oliveira C, Girón R, Máz L, Prados C. Annual direct medical costs of bronchiectasis treatment: Impact of severity, exacerbations, chronic bronchial colonization and chronic obstructive pulmonary disease coexistence. *Chron Respir Dis.* 2016;13(4):361-371. <https://doi.org/10.1177/1479972316643698>
14. Amalakuhan B, Maselli DJ, Martínez-García MA. Update in Bronchiectasis 2014. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;192(10):1155-61. <https://doi.org/10.1164/rccm.201505-0926UP>
15. Polverino E, Goeminne PC, McDonnell MJ, Aliberti S, Marshall SE, Loebinger MR, et al. European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis. *Eur Respir J.* 2017;50(3). pii: 1700629. <https://doi.org/10.1183/13993003.00629-2017>
16. Athanazio RA, Silva Filho LVRF, Vergara AA, Ribeiro AF, Riedi CA, Procianny EDFA, et al. Brazilian guidelines for the diagnosis and treatment of cystic fibrosis. *J Bras Pneumol.* 2017;43(3):219-245. <https://doi.org/10.1590/s1806-37562017000000065>
17. Loebinger MR, Wells AU, Hansell DM, Chinyanganya N, Devaraj A, Meister M, et al. Mortality in bronchiectasis: a long-term study assessing the factors influencing survival. *Eur Respir J.* 2009;34(4):843-9. <https://doi.org/10.1183/09031936.00003709>
18. ten Hacken NH, Wijkstra PJ, Kerstjens HA. Treatment of bronchiectasis in adults. *BMJ.* 2007;335(7629):1089-93. <https://doi.org/10.1136/bmj.39384.657118.80>
19. King PT. The pathophysiology of bronchiectasis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2009;4:411-9. <https://doi.org/10.2147/COPD.S6133>
20. Cole PJ. Inflammation: a two-edged sword—the model of bronchiectasis. *Eur J Respir Dis Suppl.* 1986;147:6-15.
21. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, Woods R, Elliott WM, Buzatu L, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2004;350(26):2645-53. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa032158>
22. Tiddens HA, Donaldson SH, Rosenfeld M, Paré PD. Cystic fibrosis lung disease starts in the small airways: can we treat it more effectively? *Pediatr Pulmonol.* 2010;45(2):107-17. <https://doi.org/10.1002/ppul.21154>
23. Wurzel DF, Mackay IM, Marchant JM, Wang CY, Yerkovich ST, Upham JW, et al. Adenovirus species C is associated with chronic suppurative lung diseases in children. *Clin Infect Dis.* 2014;59(1):34-40. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu225>
24. Becroft DM. Bronchiolitis obliterans, bronchiectasis, and other sequelae of adenovirus type 21 infection in young children. *J Clin Pathol.* 1971;24(1):72-82. <https://doi.org/10.1136/jcp.24.1.72>
25. Kaschula RO, Druker J, Kipps A. Late morphologic consequences of measles: a lethal and debilitating lung disease among the poor. *Rev Infect Dis.* 1983;5(3):395-404. <https://doi.org/10.1093/clinids/5.3.395>
26. Johnston ID, Anderson HR, Lambert HP, Patel S. Respiratory morbidity and lung function after whooping-cough. *Lancet.* 1983;2(8359):1104-8. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(83\)90626-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(83)90626-8)
27. Brasil. Ministério da Saúde [homepage on the Internet]. Brasília: o Ministério [cited 2019 Apr 1]. Tuberculose: o que é, causas, sintomas, tratamento, diagnóstico e prevenção [about 20 screens]. Available from: <http://portalm.s.saude.gov.br/saude-de-a-z/tuberculose>
28. Jordan TS, Spencer EM, Davies P. Tuberculosis, bronchiectasis and chronic airflow obstruction. *Respirology.* 2010;15(4):623-8. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2010.01749.x>
29. Olm MA, Caldini EG, Mauad T. Diagnosis of primary ciliary dyskinesia. *J Bras Pneumol.* 2015;41(3):251-63. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132015000004447>
30. Weibel ER, Sapoval B, Filoche M. Design of peripheral airways for efficient gas exchange. *Respir Physiol Neurobiol.* 2005;148(1-2):3-21. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2005.03.005>
31. Svartengren K, Philipson K, Svartengren M, Nerbrink O, Camner P. Clearance in smaller airways of inhaled 6-microm particles in subjects with immotile-cilia syndrome. *Exp Lung Res.* 1995;21(5):667-82. <https://doi.org/10.3109/01902149509050835>
32. Schwardt JD, Neufeld GR, Baumgardner JE, Scherer PW. Noninvasive recovery of acinar anatomic information from CO2 expirograms. *Ann Biomed Eng.* 1994;22(3):293-306. <https://doi.org/10.1007/BF02368236>
33. Reid LM. Reduction in bronchial subdivision in bronchiectasis. *Thorax.* 1950;5(3):233-47. <https://doi.org/10.1136/thx.5.3.233>
34. Kang EY, Miller RR, Muller NL. Bronchiectasis: comparison of preoperative thin-section CT and pathologic findings in resected specimens. *Radiology.* 1995;195(3):649-54. <https://doi.org/10.1148/radiology.195.3.7753989>
35. Im JG, Kim SH, Chung MJ, Koo JM, Han MC. Lobular low attenuation of the lung parenchyma on CT: evaluation of forty-eight patients. *J Comput Assist Tomogr.* 1996;20(5):756-62. <https://doi.org/10.1097/00004728-199609000-00013>
36. Bueno J, Flors L. The role of imaging in the diagnosis of bronchiectasis: the key is in the distribution. *Radiologia.* 2018;60(1):39-48. <https://doi.org/10.1016/j.rx.2017.06.009>
37. Kwak N, Lee CH, Lee HJ, Kang YA, Lee JH, Han SK, et al. Non-tuberculous mycobacterial lung disease: diagnosis based on computed tomography of the chest. *Eur Radiol.* 2016;26(12):4449-4456. <https://doi.org/10.1007/s00330-016-4286-6>
38. Kudoh S, Keicho N. Diffuse panbronchiolitis. *Clin Chest Med.* 2012;33(2):297-305. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2012.02.005>
39. Franquet T, Giménez A, Rosón N, Torrubia S, Sabaté JM, Pérez C. Aspiration diseases: findings, pitfalls, and differential diagnosis. *Radiographics.* 2000;20(3):673-85. <https://doi.org/10.1148/radiographics.20.3.g00ma01673>
40. Oliveira C, Padilla A, Martínez-García MA, de la Rosa D, Girón RM, Vendrell M, et al. Etiology of Bronchiectasis in a Cohort of 2047 Patients. An Analysis of the Spanish Historical Bronchiectasis Registry. *Arch Bronconeumol.* 2017;53(7):366-374. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2016.12.003>
41. Lonni S, Chalmers JD, Goeminne PC, McDonnell MJ, Dimakou K, De Soyza A, et al. Etiology of Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis in Adults and Its Correlation to Disease Severity. *Ann Am Thorac Soc.* 2015;12(12):1764-70. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201507-472OC>
42. Shoemark A, Ozerovitch L, Wilson R. Aetiology in adult patients with bronchiectasis. *Respir Med.* 2007;101(6):1163-70. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2006.11.008>
43. Athanazio R, Pereira MC, Gramblicka G, Cavalcanti-Lundgren F, de Figueiredo MF, Arancibia F, et al. Latin America validation of FACED score in patients with bronchiectasis: an analysis of six cohorts. *BMC Pulm Med.* 2017;17(1):73. <https://doi.org/10.1186/s12890-017-0417-3>
44. Cherniack NS, Carton RW. Factors associated with respiratory insufficiency in bronchiectasis. *Am J Med.* 1966;41(4):562-71. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(66\)90218-X](https://doi.org/10.1016/0002-9343(66)90218-X)
45. Koulouris NG, Retsou S, Kosmas E, Dimakou K, Malagari K, Mantzikopoulos G, et al. Tidal expiratory flow limitation, dyspnoea and exercise capacity in patients with bilateral bronchiectasis. *Eur Respir J.* 2003;21(5):743-8. <https://doi.org/10.1183/09031936.03.00301103>
46. Roberts HR, Wells AU, Milne DG, Rubens MB, Kolbe J, Cole PJ, et al. Airflow obstruction in bronchiectasis: correlation between computed tomography features and pulmonary function tests. *Thorax.* 2000;55(3):198-204. <https://doi.org/10.1136/thorax.55.3.198>
47. Pasteur MC, Bilton D, Hill AT; British Thoracic Society Bronchiectasis non-CF Guideline Group. British Thoracic Society guideline for non-CF bronchiectasis. *Thorax.* 2010;65 Suppl 1:i1-58. <https://doi.org/10.1136/thx.2010.136119>
48. Lee AL, Hill CJ, Cecins N, Jenkins S, McDonald CF, Burge AT, et al. Minimal important difference in field walking tests in non-cystic fibrosis bronchiectasis following exercise training. *Respir Med.* 2014;108(9):1303-9. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2014.07.006>
49. de Camargo AA, Amaral TS, Rached SZ, Athanazio RA, Lanza FC, Sampaio LM, et al. Incremental shuttle walking test: a reproducible

- and valid test to evaluate exercise tolerance in adults with noncystic fibrosis bronchiectasis. *Arch Phys Med Rehabil.* 2014;95(5):892-9. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2013.11.019>
50. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(1):111-7. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.166.1.at1102>
 51. Lee AL, Button BM, Ellis S, Stirling R, Wilson JW, Holland AE, et al. Clinical determinants of the 6-Minute Walk Test in bronchiectasis. *Respir Med.* 2009;103(5):780-5. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2008.11.005>
 52. Cartledge MK, Smith MP, Bedi P, Donaldson S, Clarke A, Mantoani LC, et al. Validation of the Incremental Shuttle Walk Test as a Clinical End Point in Bronchiectasis. *Chest.* 2018;154(6):1321-1329. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.09.019>
 53. McDonnell MJ, Aliberti S, Goeminne PC, Dimakou K, Zucchetti SC, Davidson J, et al. Multidimensional severity assessment in bronchiectasis: an analysis of seven European cohorts. *Thorax.* 2016;71(12):1110-1118. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-208481>
 54. Jarvis WR. The epidemiology of colonization. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1996;17(1):47-52. <https://doi.org/10.2307/30142366>
 55. Finch S, McDonnell MJ, Abo-Leyah H, Aliberti S, Chalmers JD. A Comprehensive Analysis of the Impact of *Pseudomonas aeruginosa* Colonization on Prognosis in Adult Bronchiectasis. *Ann Am Thorac Soc.* 2015;12(11):1602-11. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201506-333OC>
 56. Martínez-García MA, Soler-Cataluña JJ, Perpiña-Tordera M, Román-Sánchez P, Soriano J. Factors associated with lung function decline in adult patients with stable non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Chest.* 2007;132(5):1565-72. <https://doi.org/10.1378/chest.07-0490>
 57. Boyton RJ, Reynolds CJ, Quigley KJ, Altmann DM. Immune mechanisms and the impact of the disrupted lung microbiome in chronic bacterial lung infection and bronchiectasis. *Clin Exp Immunol.* 2013;171(2):117-23. <https://doi.org/10.1111/cei.12003>
 58. Faner R, Sibila O, Agustí A, Bernasconi E, Chalmers JD, Huffnagle GB, et al. The microbiome in respiratory medicine: current challenges and future perspectives. *Eur Respir J.* 2017;49(4). pii: 1620286. <https://doi.org/10.1183/13993003.02086-2016>
 59. Chalmers JD, Goeminne P, Aliberti S, McDonnell MJ, Lonni S, Davidson J, et al. The bronchiectasis severity index: An international derivation and validation study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;189(5):576-85. <https://doi.org/10.1164/rccm.201309-1575OC>
 60. Aliberti S, Lonni S, Dore S, McDonnell MJ, Goeminne PC, Dimakou K, et al. Clinical phenotypes in adult patients with bronchiectasis. *Eur Respir J.* 2016;47(4):1113-22. <https://doi.org/10.1183/13993003.01899-2015>
 61. Metersky ML, Aksamit TR, Barker A, Choate R, Daley CL, Daniels LA, et al. The Prevalence and Significance of *Staphylococcus aureus* in Patients with Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis. *Ann Am Thorac Soc.* 2018;15(3):365-370. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201706-426OC>
 62. Cuthbertson L, Rogers GB, Walker AW, Oliver A, Hafiz T, Hoffman LR, et al. Time between collection and storage significantly influences bacterial sequence composition in sputum samples from cystic fibrosis respiratory infections. *J Clin Microbiol.* 2014;52(8):3011-6. <https://doi.org/10.1128/JCM.00764-14>
 63. The UK Cystic Fibrosis Trust Microbiology Laboratory Standards Working Group. [updated 2010, cited 2019 Apr 1]. Laboratory Standards for Processing Microbiological Samples from People with Cystic Fibrosis [Adobe Acrobat document, 40p.]. Available from: <https://www.cysticfibrosis.org.uk/~media/documents/the-work-we-do/care/consensus-docs-with-new-address/laboratory-standards.ashx?la=en>
 64. Aaron SD, Vandemheen KL, Ferris W, Fergusson D, Tullis E, Haese D, et al. Combination antibiotic susceptibility testing to treat exacerbations of cystic fibrosis associated with multidrug-resistant bacteria: a randomised, double-blind, controlled clinical trial. *Lancet.* 2005;366(9484):463-71. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67060-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67060-2)
 65. Brodt AM, Stovold E, Zhang L. Inhaled antibiotics for stable non-cystic fibrosis bronchiectasis: a systematic review. *Eur Respir J.* 2014;44(2):382-93. <https://doi.org/10.1183/09031936.00018414>
 66. Wilson CB, Jones PW, O'Leary CJ, Hansell DM, Cole PJ, Wilson R. Effect of sputum bacteriology on the quality of life of patients with bronchiectasis. *Eur Respir J.* 1997;10(8):1754-60. <https://doi.org/10.1183/09031936.97.10081754>
 67. O'Leary CJ, Wilson CB, Hansell DM, Cole PJ, Wilson R, Jones PW. Relationship between psychological well-being and lung health status in patients with bronchiectasis. *Respir Med.* 2002;96(9):686-92. <https://doi.org/10.1053/rmed.2002.1330>
 68. O'Donnell AE, Barker AF, Ilowite JS, Fick RB. Treatment of idiopathic bronchiectasis with aerosolized recombinant human DNase I. rDNase Study Group. *Chest.* 1998;113(5):1329-34. <https://doi.org/10.1378/chest.113.5.1329>
 69. Pasteur MC, Helliwell SM, Houghton SJ, Webb SC, Foweraker JE, Coulden RA, et al. An investigation into causative factors in patients with bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162(4 Pt 1):1277-84. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.162.4.9906120>
 70. Wilson CB, Jones PW, O'Leary CJ, Hansell DM, Dowling RB, Cole PJ, et al. Systemic markers of inflammation in stable bronchiectasis. *Eur Respir J.* 1998;12(4):820-4. <https://doi.org/10.1183/09031936.98.12040820>
 71. Coban H, Gungen AC. Is There a Correlation between New Scoring Systems and Systemic Inflammation in Stable Bronchiectasis? *Can Respir J.* 2017;2017:9874068. <https://doi.org/10.1155/2017/9874068>
 72. Fuschillo S, De Felice A, Balzano G. Mucosal inflammation in idiopathic bronchiectasis: cellular and molecular mechanisms. *Eur Respir J.* 2008;31(2):396-406. <https://doi.org/10.1183/09031936.00069007>
 73. Araujo D, Shteinberg M, Aliberti S, Goeminne PC, Hill AT, Fardon TC, et al. The independent contribution of *Pseudomonas aeruginosa* infection to long-term clinical outcomes in bronchiectasis. *Eur Respir J.* 2018;51(2). pii: 1701953. <https://doi.org/10.1183/13993003.01953-2017>
 74. Martínez-García MÁ, de Gracia J, Vendrell Relat M, Girón RM, Máiz Carro L, de la Rosa Carrillo D, et al. Multidimensional approach to non-cystic fibrosis bronchiectasis: the FACED score. *Eur Respir J.* 2014;43(5):1357-67. <https://doi.org/10.1183/09031936.00026313>
 75. Martínez-García MA, Athanazio RA, Girón R, Máiz-Carro L, de la Rosa D, Oliveira C, et al. Predicting high risk of exacerbations in bronchiectasis: the E-FACED score. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017;12:275-284. <https://doi.org/10.2147/COPD.S121943>
 76. de la Rosa Carrillo D, Athanazio R, Girón Moreno RM, Máiz Carro L, Oliveira C, de Gracia J, et al. The annual prognostic ability of FACED and E-FACED scores to predict mortality in patients with bronchiectasis. *ERJ Open Res.* 2018;4(1). pii: 00139-2017. <https://doi.org/10.1183/23120541.00139-2017>
 77. Agarwal R, Chakrabarti A, Shah A, Gupta D, Meis JF, Guleria R, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: review of literature and proposal of new diagnostic and classification criteria. *Clin Exp Allergy.* 2013;43(8):850-73. <https://doi.org/10.1111/cea.12141>
 78. Patterson TF, Thompson GR 3rd, Denning DW, Fishman JA, Hadley S, Herbrecht R, et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2016;63(4):e1-e60.
 79. Ryu YJ, Koh WJ, Daley CL. Diagnosis and Treatment of Nontuberculous Mycobacterial Lung Disease: Clinicians' Perspectives. *Tuberc Respir Dis (Seoul).* 2016;79(2):74-84. <https://doi.org/10.4046/trd.2016.79.2.74>
 80. Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, Catanzaro A, Daley C, Gordin F, et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175(4):367-416. <https://doi.org/10.1164/rccm.200604-571ST>
 81. Stoller JK, Aboussouan LS. A review of α 1-antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;185(3):246-59. <https://doi.org/10.1164/rccm.201108-1428CI>
 82. Rubbo B, Lucas JS. Clinical care for primary ciliary dyskinesia: current challenges and future directions. *Eur Respir Rev.* 2017;26(145). pii: 170023. <https://doi.org/10.1183/16000617.0023-2017>
 83. Smyth AR, Bell SC, Bojcin S, Bryon M, Duff A, Flume P, et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. *J Cyst Fibros.* 2014;13 Suppl 1:S23-42. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2014.03.010>
 84. Yazdani R, Abolhassani H, Asgardoon M, Shaghghi M, Modaresi M, Azizi G, et al. Infectious and Noninfectious Pulmonary Complications in Patients With Primary Immunodeficiency Disorders. *J Invest Allergol Clin Immunol.* 2017;27(4):213-224. <https://doi.org/10.18176/jiaci.0166>
 85. Martínez-García MA, Máiz L, Oliveira C, Girón RM, de la Rosa D, Blanco M, et al. Spanish Guidelines on Treatment of Bronchiectasis in Adults. *Arch Bronconeumol.* 2018;54(2):88-98. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2017.07.016>
 86. Treggiari MM, Retsch-Bogart G, Mayer-Hamblett N, Khan U, Kulich M, Kronmal R, et al. Comparative efficacy and safety of 4 randomized regimens to treat early *Pseudomonas aeruginosa* infection in children

- with cystic fibrosis. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2011;165(9):847-56. <https://doi.org/10.1001/archpediatrics.2011.136>
87. Ratjen F, Munck A, Kho P, Angyalosi G; ELITE Study Group. Treatment of early *Pseudomonas aeruginosa* infection in patients with cystic fibrosis: the ELITE trial. *Thorax.* 2010;65(4):286-91. <https://doi.org/10.1136/thx.2009.121657>
 88. Vallières E, Tumelty K, Tunney MM, Hannah R, Hewitt O, Elborn JS, et al. Efficacy of *Pseudomonas aeruginosa* eradication regimens in bronchiectasis. *Eur Respir J.* 2017;49(4). pii: 1600851. <https://doi.org/10.1183/13993003.00851-2016>
 89. White L, Mirrani G, Grover M, Rollason J, Malin A, Suntharalingam J. Outcomes of *Pseudomonas* eradication therapy in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Respir Med.* 2012;106(3):356-60. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2011.11.018>
 90. Yang JW, Fan LC, Lu HW, Miao XY, Mao B, Xu JF. Efficacy and safety of long-term inhaled antibiotic for patients with noncystic fibrosis bronchiectasis: a meta-analysis. *Clin Respir J.* 2016;10(6):731-739. <https://doi.org/10.1111/crj.12278>
 91. Nadig TR, Flume PA. Aerosolized Antibiotics for Patients with Bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;193(7):808-10. <https://doi.org/10.1164/rccm.201507-1449LE>
 92. Aksamit T, De Soya A, Bandel TJ, Criollo M, Elborn JS, Operschall E, et al. RESPIRE 2: a phase III placebo-controlled randomised trial of ciprofloxacin dry powder for inhalation in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Eur Respir J.* 2018;51(1). pii: 1702053. <https://doi.org/10.1183/13993003.02053-2017>
 93. De Soya A, Aksamit T, Bandel TJ, Criollo M, Elborn JS, Operschall E, et al. RESPIRE 1: a phase III placebo-controlled randomised trial of ciprofloxacin dry powder for inhalation in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Eur Respir J.* 2018;51(1). pii: 1702052. <https://doi.org/10.1183/13993003.02052-2017>
 94. Haworth CW, Froehlich J, O'Neal T, Davis A, Gonda I, O'Donnell A. Inhaled Liposomal Ciprofloxacin in Patients with Bronchiectasis and Chronic *Pseudomonas Aeruginosa* Infection: Results from Two Parallel Phase III Trials (ORBIT-3 and -4). *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195:A7604.15.
 95. Murray MP, Govan JR, Doherty CJ, Simpson AJ, Wilkinson TS, Chalmers JD, et al. A randomized controlled trial of nebulized gentamicin in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(4):491-9. <https://doi.org/10.1164/rccm.201005-0756OC>
 96. Hill SL, Burnett D, Hewetson KA, Stockley RA. The response of patients with purulent bronchiectasis to antibiotics for four months. *Q J Med.* 1988;66(250):163-73.
 97. Wong C, Jayaram L, Karalus N, Eaton T, Tong C, Hockey H, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations in non-cystic fibrosis bronchiectasis (EMBRACE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2012;380(9842):660-7. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60953-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60953-2)
 98. Altenburg J, de Graaff CS, Stienstra Y, Sloos JH, van Haren EH, Koppers RJ, et al. Effect of azithromycin maintenance treatment on infectious exacerbations among patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: the BAT randomized controlled trial. *JAMA.* 2013;309(12):1251-9. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.1937>
 99. Serisier DJ, Martin ML, McGuckin MA, Lourie R, Chen AC, Brain B, et al. Effect of long-term, low-dose erythromycin on pulmonary exacerbations among patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: the BLESS randomized controlled trial. *JAMA.* 2013;309(12):1260-7. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.2290>
 100. Wu Q, Shen W, Cheng H, Zhou X. Long-term macrolides for non-cystic fibrosis bronchiectasis: a systematic review and meta-analysis. *Respirology.* 2014;19(3):321-9. <https://doi.org/10.1111/resp.12233>
 101. Kelly C, Chalmers JD, Crossingham I, Relph N, Felix LM, Evans DJ, et al. Macrolide antibiotics for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;3:CD012406. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012406.pub2>
 102. Gao YH, Guan WJ, Xu G, Tang Y, Gao Y, Lin ZY, et al. Macrolide therapy in adults and children with non-cystic fibrosis bronchiectasis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2014;9(3):e90047. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0090047>
 103. Fan LC, Lu HW, Wei P, Ji XB, Liang S, Xu JF. Effects of long-term use of macrolides in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Infect Dis.* 2015;15:160. <https://doi.org/10.1186/s12879-015-0872-5>
 104. Zhuo GY, He Q, Xiang-Lian L, Ya-Nan Y, Si-Te F. Prolonged treatment with macrolides in adult patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Pulm Pharmacol Ther.* 2014;29(1):80-8. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2014.02.002>
 105. Shi ZL, Peng H, Hu XW, Hu JG. Effectiveness and safety of macrolides in bronchiectasis patients: a meta-analysis and systematic review. *Pulm Pharmacol Ther.* 2014;28(2):171-8. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2013.09.003>
 106. Renna M, Schaffner C, Brown K, Shang S, Tamayo MH, Hegyi K, et al. Azithromycin blocks autophagy and may predispose cystic fibrosis patients to mycobacterial infection. *J Clin Invest.* 2011;121(9):3554-63. <https://doi.org/10.1172/JCI46095>
 107. Albert RK, Schuller JL; COPD Clinical Research Network. Macrolide antibiotics and the risk of cardiac arrhythmias. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;189(10):1173-80. <https://doi.org/10.1164/rccm.201402-0385C1>
 108. Rao GA, Mann JR, Shoaibi A, Bennett CL, Nahhas G, Sutton SS, et al. Azithromycin and levofloxacin use and increased risk of cardiac arrhythmia and death. *Ann Fam Med.* 2014;12(2):121-7. <https://doi.org/10.1370/afm.1601>
 109. Kapur N, Petsky HL, Bell S, Kolbe J, Chang AB. Inhaled corticosteroids for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;5:CD000996. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000996.pub3>
 110. Nicotra MB. Bronchiectasis. *Semin Respir Infect.* 1994;9(1):31-40.
 111. Franco F, Sheikh A, Greenstone M. Short acting beta-2 agonists for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003(3):CD003572. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003572>
 112. Sheikh A, Nolan D, Greenstone M. Long-acting beta-2-agonists for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001(4):CD002155. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002155>
 113. Martínez-García MA, Soler-Cataluña JJ, Catalán-Serra P, Román-Sánchez P, Tordera MP. Clinical efficacy and safety of budesonide-formoterol in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Chest.* 2012;141(2):461-468. <https://doi.org/10.1378/chest.11-0180>
 114. Lasserson T, Holt K, Evans D, Greenstone M. Anticholinergic therapy for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001(4):CD002163. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002163>
 115. Flude LJ, Agent P, Bilton D. Chest physiotherapy techniques in bronchiectasis. *Clin Chest Med.* 2012;33(2):351-61. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2012.02.009>
 116. Lee AL, Burge A, Holland AE. Airway clearance techniques for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013(5):CD008351. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008351.pub2>
 117. Lee AL, Burge AT, Holland AE. Positive expiratory pressure therapy versus other airway clearance techniques for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;9:CD011699. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011699.pub2>
 118. Chang AB, Bell SC, Torzillo PJ, King PT, Maguire GP, Byrnes CA, et al. Chronic suppurative lung disease and bronchiectasis in children and adults in Australia and New Zealand Thoracic Society of Australia and New Zealand guidelines. *Med J Aust.* 2015;202(1):21-3. <https://doi.org/10.5694/mja14.00287>
 119. Davis PB. Cystic fibrosis since 1938. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173(5):475-82. <https://doi.org/10.1164/rccm.200505-840OE>
 120. Lee AL, Hill CJ, McDonald CF, Holland AE. Pulmonary Rehabilitation in Individuals With Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis: A Systematic Review. *Arch Phys Med Rehabil.* 2017;98(4):774-782.e1. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2016.05.017>
 121. Lee AL, Hill CJ, Cecins N, Jenkins S, McDonald CF, Burge AT, et al. The short and long term effects of exercise training in non-cystic fibrosis bronchiectasis—a randomised controlled trial. *Respir Res.* 2014;15:44. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-15-44>
 122. Amorim A, Gamboa F, Azevedo P. New advances in the therapy of non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Rev Port Pneumol.* 2013;19(6):266-75. <https://doi.org/10.1016/j.rppneu.2013.03.006>
 123. Snijders D, Calgato S, Bertozzi I, Quartesan S, Kozuh I, Lunardi F, et al. Inhaled mucocactive drugs for treating non-cystic fibrosis bronchiectasis in children. *Int J Immunopharmacol Pharmacol.* 2013;26(2):529-34. <https://doi.org/10.1177/039463201302600228>
 124. Kellett F, Redfern J, Niven RM. Evaluation of nebulised hypertonic saline (7%) as an adjunct to physiotherapy in patients with stable bronchiectasis. *Respir Med.* 2005;99(1):27-31. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2004.05.006>
 125. Kellett F, Robert NM. Nebulised 7% hypertonic saline improves lung function and quality of life in bronchiectasis. *Respir Med.* 2011;105(12):1831-5. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2011.07.019>
 126. Nicolson CH, Stirling RG, Borg BM, Button BM, Wilson JW, Holland AE. The long term effect of inhaled hypertonic saline 6% in non-cystic

- fibrosis bronchiectasis. *Respir Med.* 2012;106(5):661-7. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2011.12.021>
127. Bilton D, Tino G, Barker AF, Chambers DC, De Soyza A, Dupont LJ, et al. Inhaled mannitol for non-cystic fibrosis bronchiectasis: a randomised, controlled trial. *Thorax.* 2014;69(12):1073-9. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2014-205587>
 128. Nair GB, Ilowite JS. Pharmacologic agents for mucus clearance in bronchiectasis. *Clin Chest Med.* 2012;33(2):363-70. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2012.02.008>
 129. Wills PJ, Wodehouse T, Corkery K, Mallon K, Wilson R, Cole PJ. Short-term recombinant human DNase in bronchiectasis. Effect on clinical state and in vitro sputum transportability. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;154(2 Pt 1):413-7. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.154.2.8756815>
 130. Gao YH, Guan WJ, Xu G, Lin ZY, Tang Y, Lin ZM, et al. The Role of viral infection in pulmonary exacerbations of bronchiectasis in adults: a prospective study. *Chest.* 2015;147(6):1635-1643. <https://doi.org/10.1378/chest.14-1961>
 131. Shrestha S, Foxman B, Dawid S, Aiello AE, Davis BM, Berus J, et al. Time and dose-dependent risk of pneumococcal pneumonia following influenza: a model for within-host interaction between influenza and *Streptococcus pneumoniae*. *J R Soc Interface.* 2013;10(66):20130233. <https://doi.org/10.1098/rsif.2013.0233>
 132. Polverino E, Cilloniz C, Menendez R, Gabarrus A, Rosales-Mayor E, Alcaraz V, et al. Microbiology and outcomes of community acquired pneumonia in non cystic-fibrosis bronchiectasis patients. *J Infect.* 2015;71(1):28-36. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2015.03.009>
 133. Lundgren F, Maranhão B, Martins R, Chatkin JM, Palmieri M, Rabahi MF, et al. Vaccination in the prevention of infectious respiratory diseases in adults. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2014;60(1):4-15. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.60.02.004>
 134. Sociedade Brasileira de Imunizações [homepage on the Internet]. São Paulo: a Sociedade [2019 Apr 1]. *Pneumologia-Guia de Imunização SBIm/SBPT.* 2018-2019. [Adobe Acrobat document, 34 p.]. Available from: <https://sbim.org.br/images/files/guia-pneumologia-sbim-2018-2019.pdf>
 135. Onen ZP, Gulbay BE, Sen E, Yildiz OA, Saryal S, Acican T, et al. Analysis of the factors related to mortality in patients with bronchiectasis. *Respir Med.* 2007;101(7):1390-7. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2007.02.002>
 136. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) [homepage on the Internet]. Bethesda: GOLD [cited 2019 Apr 1]. *Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of COPD - 2018 Report.* [Adobe Acrobat document, 155p.]. Available from: <http://www.goldcopd.org>
 137. Weill D, Benden C, Corris PA, Dark JH, Davis RD, Keshavjee S, et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014—an update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2015;34(1):1-15. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2014.06.014>
 138. Corris PA. Lung transplantation for cystic fibrosis and bronchiectasis. *Semin Respir Crit Care Med.* 2013;34(3):297-304. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1348469>
 139. Mauchley DC, Daley CL, Iseman MD, Mitchell JD. Pulmonary resection and lung transplantation for bronchiectasis. *Clin Chest Med.* 2012;33(2):387-96. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2012.04.001>
 140. Hayes D Jr, Meyer KC. Lung transplantation for advanced bronchiectasis. *Semin Respir Crit Care Med.* 2010;31(2):123-38. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1249109>
 141. Camargo PC, Teixeira RH, Carraro RM, Campos SV, Afonso Junior JE, Costa AN, et al. Lung transplantation: overall approach regarding its major aspects. *J Bras Pneumol.* 2015;41(6):547-53. <https://doi.org/10.1590/s1806-3756201500000100>
 142. Beirne PA, Banner NR, Khaghani A, Hodson ME, Yacoub MH. Lung transplantation for non-cystic fibrosis bronchiectasis: analysis of a 13-year experience. *J Heart Lung Transplant.* 2005;24(10):1530-5. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2004.12.114>
 143. Birch J, Sunny SS, Hester KLM, Parry G, Kate Gould F, Dark JH, et al. Outcomes of lung transplantation in adults with bronchiectasis. *BMC Pulm Med.* 2018;18(1):82. <https://doi.org/10.1186/s12890-018-0634-4>
 144. Rademacher J, Ringshausen FC, Suhling H, Fuge J, Marsch G, Warnecke G, et al. Lung transplantation for non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Respir Med.* 2016;115:60-5. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2016.04.007>
 145. Fan LC, Liang S, Lu HW, Fei K, Xu JF. Efficiency and safety of surgical intervention to patients with Non-Cystic Fibrosis bronchiectasis: a meta-analysis. *Sci Rep.* 2015;5:17382. <https://doi.org/10.1038/srep17382>
 146. Weber A, Stammberger U, Inci I, Schmid RA, Dutly A, Weder W. Thoracoscopic lobectomy for benign disease—a single centre study on 64 cases. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2001;20(3):443-8. [https://doi.org/10.1016/S1010-7940\(01\)00689-3](https://doi.org/10.1016/S1010-7940(01)00689-3)
 147. Mitchell JD, Yu JA, Bishop A, Weyant MJ, Pomerantz M. Thoracoscopic lobectomy and segmentectomy for infectious lung disease. *Ann Thorac Surg.* 2012;93(4):1033-9; discussion 1039-40. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2012.01.012>
 148. Zhang P, Zhang F, Jiang S, Jiang G, Zhou X, Ding J, et al. Video-assisted thoracic surgery for bronchiectasis. *Ann Thorac Surg.* 2011;91(1):239-43. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2010.08.035>
 149. Gursoy S, Ozturk AA, Ucvet A, Erbaycu AE. Surgical management of bronchiectasis: the indications and outcomes. *Surg Today.* 2010;40(1):26-30. <https://doi.org/10.1007/s00595-009-4013-x>
 150. Coutinho D, Fernandes P, Guerra M, Miranda J, Vouga L. Surgical treatment of bronchiectasis: A review of 20 years of experience. *Rev Port Pneumol (2006).* 2016;22(2):82-5. <https://doi.org/10.1016/j.rppnen.2015.09.007>
 151. Vallilo CC, Terra RM, de Albuquerque AL, Suesada MM, Mariani AW, Salge JM, et al. Lung resection improves the quality of life of patients with symptomatic bronchiectasis. *Ann Thorac Surg.* 2014;98(3):1034-41. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2014.04.049>
 152. Hiramatsu M, Shiraishi Y, Nakajima Y, Miyaoka E, Katsuragi N, Kita H, et al. Risk factors that affect the surgical outcome in the management of focal bronchiectasis in a developed country. *Ann Thorac Surg.* 2012;93(1):245-50. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2011.08.077>
 153. Hill AT, Haworth CS, Aliberti S, Barker A, Blasi F, Boersma W, et al. Pulmonary exacerbation in adults with bronchiectasis: a consensus definition for clinical research. *Eur Respir J.* 2017;49(6). pii: 1700051. <https://doi.org/10.1183/13993003.00051-2017>
 154. Tunney MM, Einarsson GG, Wei L, Drain M, Klem ER, Cardwell C, et al. Lung microbiota and bacterial abundance in patients with bronchiectasis when clinically stable and during exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187(10):1118-26. <https://doi.org/10.1164/rccm.201210-1937OC>
 155. de la Rosa Carrillo D, Navarro Rolon A, Girón Moreno RM, Montull Veiga B, Oliveira Fuster C, Padilla Galo A, et al. Cost of Hospitalizations due to Exacerbation in Patients with Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis. *Respiration.* 2018;96(5):406-416. <https://doi.org/10.1159/000489935>
 156. Chalmers JD, Aliberti S, Filonenko A, Shteinberg M, Goeminne PC, Hill AT, et al. Characterization of the “Frequent Exacerbator Phenotype” in Bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;197(11):1410-1420. <https://doi.org/10.1164/rccm.201711-2202OC>
 157. Hill AT, Pasteur M, Cornford C, Welham S, Bilton D. Primary care summary of the British Thoracic Society Guideline on the management of non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Prim Care Respir J.* 2011;20(2):135-40. <https://doi.org/10.4104/pcrj.2011.00007>
 158. Chawla K, Vishwanath S, Manu MK, Lazer B. Influence of pseudomonas aeruginosa on exacerbation in patients with bronchiectasis. *J Glob Infect Dis.* 2015;7(1):18-22. <https://doi.org/10.4103/0974-777X.150885>
 159. Finklea JD, Khan G, Thomas S, Song J, Myers D, Arroliga AC. Predictors of mortality in hospitalized patients with acute exacerbation of bronchiectasis. *Respir Med.* 2010;104(6):816-21. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2009.11.021>
 160. Brill SE, Patel AR, Singh R, Mackay AJ, Brown JS, Hurst JR. Lung function, symptoms and inflammation during exacerbations of non-cystic fibrosis bronchiectasis: a prospective observational cohort study. *Respir Res.* 2015;16:16. <https://doi.org/10.1186/s12931-015-0167-9>
 161. Guan WJ, Gao YH, Xu G, Lin ZY, Tang Y, Li HM, et al. Inflammatory Responses, Spirometry, and Quality of Life in Subjects With Bronchiectasis Exacerbations. *Respir Care.* 2015;60(8):1180-9. <https://doi.org/10.4187/respcare.04004>
 162. Murray MP, Turnbull K, Macquarrie S, Hill AT. Assessing response to treatment of exacerbations of bronchiectasis in adults. *Eur Respir J.* 2009;33(2):312-8. <https://doi.org/10.1183/09031936.00122508>
 163. Ailiyaer Y, Wang XX, Zhang Y, Li C, Li T, Qi Q, et al. A Prospective Trial of Nebulized Amikacin in the Treatment of Bronchiectasis Exacerbation. *Respiration.* 2018;95(5):327-333. <https://doi.org/10.1159/000486134>
 164. Bilton D, Henig N, Morrissey B, Gotfried M. Addition of inhaled tobramycin to ciprofloxacin for acute exacerbations of *Pseudomonas aeruginosa* infection in adult bronchiectasis. *Chest.* 2006;130(5):1503-10. <https://doi.org/10.1378/chest.130.5.1503>



Fluorescência com verde de indocianina para auxiliar na ligadura do ducto torácico por videotoroscopia

Benoit Jacques Bibas^{1,a}, Rafael Lucas Costa-de-Carvalho^{1,b},
Flavio Pola-dos-Reis^{1,c}, Leticia Leone Lauricella^{1,d},
Paulo Manoel Pêgo-Fernandes^{1,e}, Ricardo Mingarini Terra^{1,f}

AO EDITOR,

A ligadura cirúrgica do ducto torácico pode ser um procedimento desafiador. Se o vazamento de quilo puder ser identificado, a ligadura direta com sutura inabsorvível deve ser realizada.⁽¹⁾ Nos casos em que o local de vazamento do quilo ou o próprio ducto não é identificado, a ligadura em massa do ducto acima do hiato esofágico é a abordagem de escolha.⁽²⁾ Isso garante o fechamento em sua entrada no tórax, selando todos os ductos acessórios que poderiam ser a fonte do quilotórax.^(2,3) A ligadura do ducto torácico geralmente é realizada por meio de toroscopia, técnica que permite a magnificação da imagem e facilita a identificação do local a ser abordado.⁽¹⁾ Como estratégia adicional, a administração enteral de uma fonte de gordura, como azeite ou creme, durante o ato operatório pode ser utilizada, facilitando a identificação por aumentar o fluxo de quilo.⁽¹⁾ Mais recentemente, uma nova modalidade de imagem intraoperatória que combina corantes e dispositivos de imagem *near infrared* (NIR; próxima do infravermelho) para expandir o espectro visível foi desenvolvida. Denominada fluorescência invisível NIR com *indocyanine green* (ICG; verde de indocianina), a técnica permite a visualização da luz emitida pelo corante e possibilita a sobreposição dessa imagem com o vídeo cirúrgico, destacando o local da fluorescência.⁽⁴⁾ Descrevemos a seguir um caso no qual essa técnica foi utilizada.

Um paciente de 55 anos foi diagnosticado com carcinoma de células escamosas da orofaringe com envolvimento nodal cervical esquerdo. Seis meses após tratamento com carboplatina e paclitaxel, seguido de radioterapia (70 Gy), a doença linfonodal recorre. Propôs-se como tratamento o esvaziamento linfonodal cervical radical. Três dias após a cirurgia, a radiografia de tórax mostrou imagem de derrame pleural. Esse foi punccionado. A análise do líquido mostrou níveis elevados de triglicérides (450 mg/dl), consistente com um quilotórax. Sendo assim, optou-se por drenagem pleural. No mesmo dia, um fluido de aparência semelhante começou a ser exteriorizado pelo dreno cervical, cuja análise também foi consistente com quilo. Como proposta terapêutica, foi iniciada dieta oral com triglicérides de cadeia média, com boa resposta inicial, evidenciada pela redução do débito líquido em ambos os drenos, que foram removidos quatro dias depois. O paciente recebeu alta hospitalar dois dias após a retirada dos drenos. Uma semana depois, o paciente retornou ao pronto-socorro com abaulamento na região cervical (Figuras 1A, B e C). A radiografia de tórax era

normal. A coleção de fluido cervical foi drenada com cateter percutâneo. O fluido apresentava uma aparência leitosa com níveis elevados de triglicérides (350 mg/dl). Após quinze dias de jejum oral, nutrição parenteral e octreotida sem controle definitivo da fístula cervical, optou-se pela ligadura do ducto torácico. Para a melhor visualização do ducto torácico, 50 ml de azeite de oliva foram administrados entericamente 60 min antes do procedimento. Sob anestesia geral, foi realizada videotoroscopia com três portais utilizando o sistema de imagem endoscópica PINPOINT® (Stryker Corporation, Kalamazoo, MI, EUA), que combina imagens endoscópicas com a fluorescência emitida pelo ICG, permitindo a sua visualização. Com o auxílio de ultrassonografia identificando a presença de linfonodos na região inguinal, foram injetados 2 ml de solução de ICG (0,5%) bilateralmente. Após massagem no local, em aproximadamente 5 min foi possível visualizar o corante na topografia do ducto torácico na cor verde, o que definitivamente facilitou a identificação deste, tendo em vista que não havia vazamento de quilo no tórax (Figura 1D). O fechamento do ducto foi realizado com cliques metálicos (Figura 1E). O paciente teve uma recuperação sem complicações. O dreno torácico foi removido no segundo dia, sucedido de alta hospitalar no quarto dia. Não houve recidiva da fístula quilosa.

O ICG é uma pequena molécula de indocianina heptametina dissulfonada, aprovada pela *Food and Drug Administration* para medições do débito cardíaco, da função hepática e do fluxo sanguíneo do fígado, assim como para a angiografia oftalmológica.⁽⁵⁾ Em sua administração, a ICG se liga às lipoproteínas do plasma e é ativada por raios NIR de 760-780 nm, resultando em fluorescência. Por conta do seu diâmetro hidrodinâmico extremamente pequeno, a molécula, além de poder ser transportada através dos vasos sanguíneos, é também capaz de viajar através de gânglios e ductos linfáticos.⁽⁵⁾ Em virtude do desenvolvimento de equipamentos que permitem a sobreposição em tempo real da imagem de uma câmera de vídeo com a imagem da fluorescência, surgiram inúmeras aplicações cirúrgicas para a substância; entre elas, a avaliação da perfusão de retalhos e anastomoses, o reconhecimento de estruturas anatômicas, como vasos sanguíneos, biliares ou linfáticos, e a identificação da drenagem linfática em cirurgias oncológicas, entre outras.^(6,7) Na cirurgia torácica, essa ferramenta foi utilizada para identificar nódulos pulmonares (plano intersegmentar) e avaliar a perfusão do conduto durante a esofagectomia.⁽⁴⁾ Ashitate et al.⁽⁵⁾ demonstraram

1. Divisão 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/0000-0002-5092-0505>; b. <http://orcid.org/0000-0001-5956-2962>; c. <http://orcid.org/0000-0002-4510-1070>;

d. <http://orcid.org/0000-0002-8378-7704>; e. <http://orcid.org/0000-0001-7243-5343>; f. <http://orcid.org/0000-0001-8577-8708>

que, em suínos, a injeção de ICG na parte inferior da perna forneceu imagens do ducto torácico com início em aproximadamente 5 min após sua administração, com imagens sustentadas por pelo menos 60 min. Além disso, um modelo de lesão confirmou que era possível identificar o vazamento de quilo sem se perder a precisão.⁽⁵⁾

O uso clínico de ICG para o tratamento de quilotórax ainda é relativamente novo.^(8,9) Chang et al.⁽⁹⁾ relataram o caso de uma criança de três meses com doença cardíaca congênita que apresentava quilotórax no pós-operatório. Durante a re-esternotomia, nenhum vazamento de quilo foi encontrado. A ferramenta permitiu a visualização e o tratamento da fístula em

um local incomum, lateralmente à aorta. Kaburagi et al.⁽⁸⁾ descreveram a injeção de ICG no mesentério durante uma ligação transabdominal do ducto torácico para um quilotórax pós-esofagectomia.

No presente caso, usamos imagens de fluorescência NIR com ICG para ajudar a identificar o ducto torácico. Ficou claro que a técnica melhorou a visualização do ducto torácico. A necessidade de injeção da substância em linfonodos representou uma dificuldade técnica, que pôde ser superada com o auxílio da ultrassonografia. Acreditamos que o método fornece excelente visualização intraoperatória em tempo real do ducto torácico e deve se tornar parte do arsenal do cirurgião torácico, especialmente nos casos em

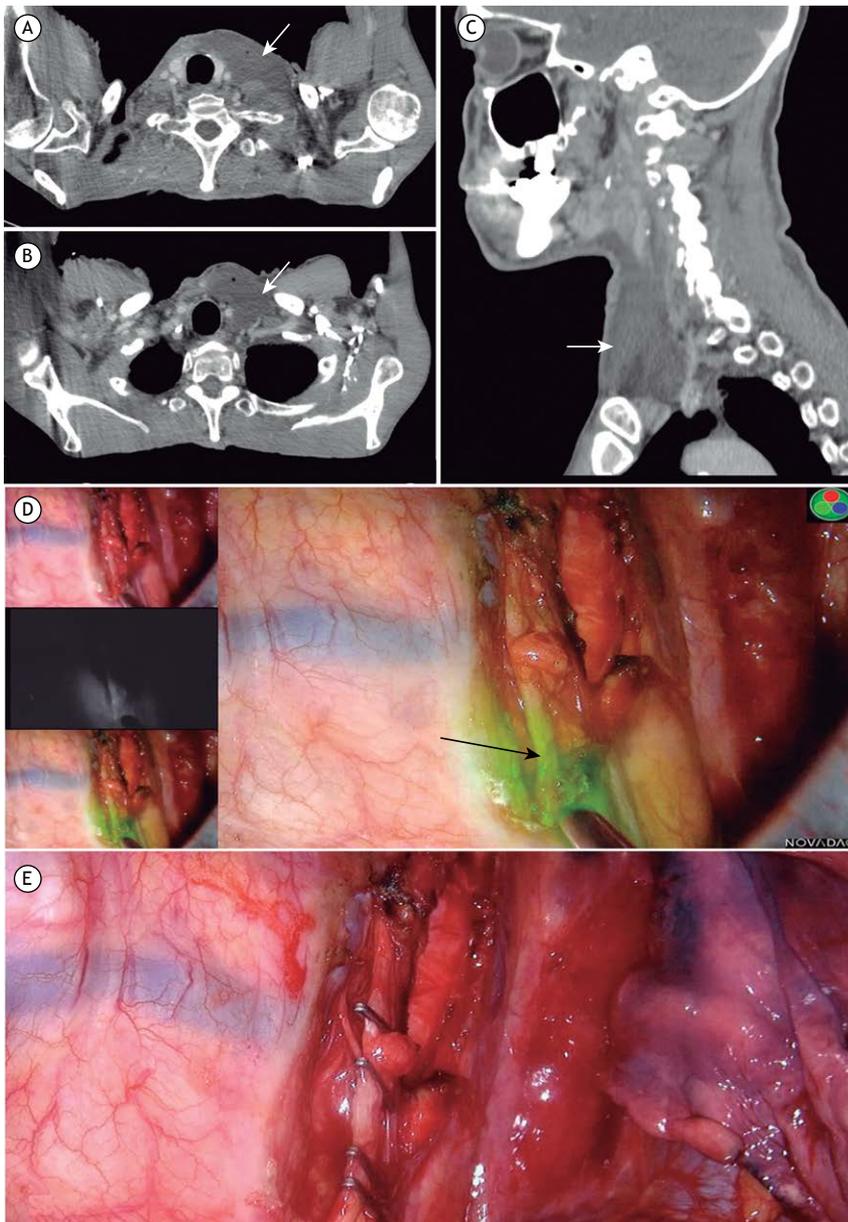


Figura 1. Em A e B, TC de pescoço mostrando uma grande coleção de fluidos (seta). Em C, reconstrução sagital da TC. Em D, visão intraoperatória do ducto torácico dissecado após a injeção de verde de indocianina (flecha). Em E, ligadura do ducto com cliques.

que se espera que a identificação do ducto ou fístula quilosa seja problemática, como em reoperações, após

radioterapia, em crianças e em situações nas quais não há vazamento ativo de quilo no tórax.

REFERÊNCIAS

1. Nair SK, Petko M, Hayward MP. Aetiology and management of chylothorax in adults. *Eur J Cardiothoracic Surg.* 2007;32(2):362-9. <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2007.04.024>
2. Martucci N, Tracey M, Rocco G. Postoperative Chylothorax. *Thorac Surg Clin.* 2015;25(4):523-8. <https://doi.org/10.1016/j.thorsurg.2015.07.014>
3. Patterson GA, Todd TR, Delarue NC, Ilves R, Pearson FG, Cooper JD. Supradiaphragmatic ligation of the thoracic duct in intractable chylous fistula. *Ann Thorac Surg.* 1981;32(1):44-9. [https://doi.org/10.1016/S0003-4975\(10\)61372-0](https://doi.org/10.1016/S0003-4975(10)61372-0)
4. Chiu C, Chao Y, Liu Y, Wen C, Chen W, Wu C, et al. Clinical use of near-infrared fluorescence imaging with indocyanine green in thoracic surgery: a literature review. *J Thorac Dis.* 2016;8(Suppl 9):S744-S748. <https://doi.org/10.21037/td.2016.09.70>
5. Ashitate Y, Tanaka E, Stockdale A, Choi S, Frangioni JV. Near-infrared fluorescence imaging of thoracic duct anatomy and function in open surgery and video-assisted thoracic surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;142(1):31-8.e1-2. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2011.03.004>
6. Spinoglio G, Bertani E, Borin S, Piccioli A, Petz W. Green indocyanine fluorescence in robotic abdominal surgery. *Updates Surg.* 2018;70(3):375-379. <https://doi.org/10.1007/s13304-018-0585-6>
7. Baiocchi GL, Diana M, Boni L. Indocyanine green-based fluorescence imaging in visceral and hepatobiliary and pancreatic surgery: State of the art and future directions. *World J Gastroenterol.* 2018;24(27):2921-2930. <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i27.2921>
8. Kaburagi T, Takeuchi H, Oyama T, Nakamura R, Takahashi T, Wada N, et al. Intraoperative fluorescence lymphography using indocyanine green in a patient with chylothorax after esophagectomy: report of a case. *Surg Today.* 2013;43(2):206-10. <https://doi.org/10.1007/s00595-012-0391-6>
9. Chang TI, Chen YS, Huang SC. Intraoperative indocyanine green fluorescence lymphography to detect chylous leakage sites after congenital heart surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;148(2):739-40. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2014.03.021>



Leiomioma metastático benigno pulmonar apresentando padrão de pequenos nódulos difusos

Jean-Michel Dossegger^{1,a}, Leonardo Hoehl Carneiro^{1,b},
Rosana Souza Rodrigues^{1,2,c}, Miriam Menna Barreto^{1,d}, Edson Marchiori^{1,e}

AO EDITOR,

Mulher, 46 anos, não tabagista, asmática controlada, fazendo tratamento regular com associação de salmeterol e fluticasona por via inalatória até um ano antes, quando surgiram queixas de tosse, chiado no peito e dispneia aos médios esforços. Não havia histórico de perda de peso, hemoptise, dor torácica, exposição ambiental e/ou medicamentosa. Ao exame físico, o útero era palpável e firme, com fundo uterino entre a sínfise púbica e a cicatriz umbilical. O restante do exame físico foi normal. O exame de escarro, a bioquímica do sangue e os marcadores tumorais, incluindo CA 19-9 e CA 125, também estavam dentro da normalidade. Na espirometria foi identificado um quadro de obstrução leve com prova broncodilatadora positiva. A radiografia (Figura 1A) e a TC de tórax (Figuras 1B e 1C) evidenciaram numerosas opacidades nodulares arredondadas, mal definidas, confluentes, de diâmetros variados (2-10 mm) em ambos os pulmões. A broncoscopia não mostrou alterações. A citologia do lavado brônquico foi negativa para malignidade e agentes infecciosos. Foi realizada biópsia transbrônquica do lobo médio que demonstrou nódulos relativamente mal circunscritos, compostos de feixes entrelaçados de células fusiformes uniformes, com núcleos ovais e nucléolos inconspícuos,

situados em um fundo de colágeno, com parênquima pulmonar adjacente comprimido (Figura 1D). O estudo imuno-histoquímico foi positivo para vimentina, actina de músculo liso e desmina, bem como para receptor de estrogênio e de progesterona, mas foi negativo para citoqueratinas e p63, confirmando a origem a partir do músculo liso uterino. O índice de proliferação do Ki-67 foi inferior a 5%, típico dos tumores benignos do músculo liso. Os achados histológicos e de imagem estabeleceram o diagnóstico de leiomioma metastático benigno (LMB). No momento da escrita da presente carta, a paciente está sendo submetida a tratamento hormonal com acetato de goserrelina, mensalmente, sendo acompanhada ambulatorialmente e encontra-se em pré-operatório para cirurgia de histerectomia e ooforectomia.

O LMB pulmonar é uma condição rara, caracterizada por tumores benignos que ocorrem quando leiomiomas uterinos formam metástases para o pulmão. Geralmente é visto em mulheres em idade reprodutiva, com história de leiomioma uterino e submetidas à histerectomia, mas tumores pulmonares podem ocorrer na ausência de histerectomia em alguns casos, como no descrito aqui. Acredita-se que a disseminação metastática ocorra por via hematogênica. Os pulmões são o sítio metastático

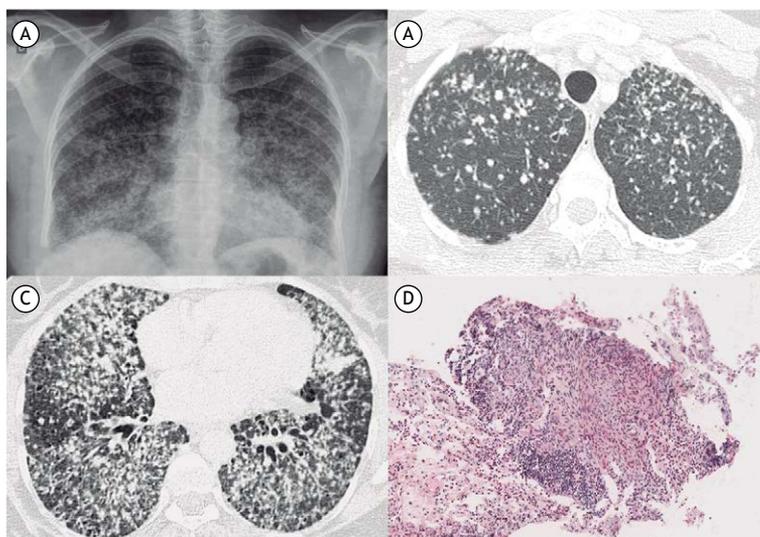


Figura 1. Em A, radiografia do tórax em incidência posteroanterior mostrando infiltração parenquimatosa difusa por pequenos nódulos pulmonares. Em B e C, cortes axiais de TC demonstrando que os pequenos nódulos apresentam tamanhos variados, contornos irregulares e tendem à confluência. Em D, estudo histológico evidenciando nódulo de limites mal definidos, composto de células fusiformes sem atipia, dispostas em feixes, com baixa atividade mitótica e ausência de necrose (H&E; aumento, 10×).

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

2. Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

a. <http://orcid.org/0000-0002-9604-2293>; b. <http://orcid.org/0000-0003-1199-3696>; c. <http://orcid.org/0000-0002-9952-3834>;

d. <http://orcid.org/0000-0002-8775-0458>; e. <http://orcid.org/0000-0001-8797-7380>

mais comum; porém, as metástases à distância podem ocorrer em outros órgãos, como linfonodos, sistema nervoso central, mediastino, ossos e coração.⁽¹⁻⁴⁾ Como a maioria dos tumores é assintomática, sua identificação costuma ser incidental em radiografias de tórax de rotina. Contudo, em alguns casos, podem cursar com tosse, hemoptise, dispneia e diminuição da função pulmonar. Os achados de imagem característicos do LMB pulmonar são múltiplos nódulos pulmonares de tamanhos variados, não ultrapassando uma dezena segundo a maior parte dos relatos de literatura. No entanto, eventualmente podem se apresentar como lesões císticas ou cavitárias, ou com padrão miliar.⁽²⁻⁴⁾ O principal diagnóstico diferencial nesses casos são metástases de leiomiossarcoma uterino.⁽²⁾ A biópsia cirúrgica com estudo imuno-histoquímico é o padrão ouro para o diagnóstico.^(2,5) No nosso caso, o padrão histopatológico era bastante típico, com fascículos entrelaçados de células musculares lisas sem invasão vascular ou atipia celular e uma atividade mitótica

muito baixa. Múltiplas opções de tratamento têm sido relatadas na literatura, incluindo observação cuidadosa, ressecção cirúrgica e terapia hormonal antiestrogênica.⁽²⁾ O LMB tende a ter um curso indolente e um desfecho favorável, podendo ter regressão espontânea após a menopausa, embora as lesões pulmonares possam continuar a progredir, resultando em insuficiência pulmonar e até em morte.^(2,4)

É interessante ressaltar que as lesões pulmonares na nossa paciente ocorreram concomitantemente ao leiomioma uterino, e não posteriormente, como é mais comumente relatado. Além disso, deve ser assinalada a profusão de pequenos nódulos confluentes, muito mais numerosos que os observados em relatos de literatura.

Em conclusão, o LMB deve ser incluído no diagnóstico diferencial de micronódulos e de nódulos pulmonares difusos em mulheres, sendo imperativo que o médico assistente investigue sintomas ou história ginecológica atual e pregressa de leiomiomas uterinos.

REFERÊNCIAS

1. Fan D, Yi X. Pulmonary benign metastasizing leiomyoma: a case report. *Int J Clin Exp Pathol.* 2014;7(10):7072-5.
2. Taftaf R, Starnes S, Wang J, Shipley R, Namad T, Khaled R, et al. Benign metastasizing leiomyoma: a rare type of lung metastases-two case reports and review of the literature. *Case Rep Oncol Med.* 2014;2014:842801. <https://doi.org/10.1155/2014/842801>
3. Challa R, Irion KL, Hochegger B, Shackloth M, Elsayed H, Gosney JR, et al. Large pulmonary masses containing varicose veins: a rare presentation of benign metastasizing leiomyomas. *Br J Radiol.* 2010;83(995):e243-6. <https://doi.org/10.1259/bjr/49938718>
4. Rege AS, Snyder JA, Scott WJ. Benign metastasizing leiomyoma: a rare cause of multiple pulmonary nodules. *Ann Thorac Surg.* 2012;93(6):e149-51. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2011.12.047>
5. Goto T, Maeshima A, Akanabe K, Hamaguchi R, Wakaki M, Oyamada Y, et al. Benign metastasizing leiomyoma of the lung. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2012;18(2):121-4. <https://doi.org/10.5761/atcs.cr.11.01688>



Exposição ocupacional a poeira: um risco à saúde subestimado?

Sandra Saleiro^{1,a}, Luís Rocha^{1,2,b}, João Bento^{1,2,c}, Luís Antunes^{3,d}, José Torres da Costa^{4,e}

AO EDITOR,

A exposição ocupacional a poeira, mesmo em doses baixas, é um risco à saúde dos trabalhadores porque se relaciona significativamente com sintomas respiratórios. Sabe-se que o tempo de exposição a substâncias no ar (poeira, gases, vapores ou produtos químicos) relaciona-se diretamente com a probabilidade de problemas respiratórios, asma, câncer de pulmão, pneumonite de hipersensibilidade e outras doenças pulmonares intersticiais.^(1,2)

Embora na maioria das indústrias a qualidade do ar seja avaliada regularmente e os limites de exposição legais sejam respeitados, os trabalhadores às vezes apresentam problemas de saúde que podem ser atribuídos à exposição ocupacional à poeira.^(3,4) Portanto, decidimos aplicar um questionário para avaliar o impacto que a exposição ocupacional à poeira tem no surgimento de sintomas respiratórios em trabalhadores em uma fábrica de autopeças no norte de Portugal. No momento, a fábrica é propriedade de um grupo multinacional dedicado à pesquisa, desenvolvimento e produção de equipamentos para a indústria automobilística, com aproximadamente 1.000 funcionários fixos e 200 temporários. A maioria (85%) dos funcionários trabalha na área de produção, onde há formação de poeira e vaporização e aerossolização de resíduos de óleo. O ciclo de produção se inicia com o enrolamento do fio metálico em espiral, que é então revestido com um composto plástico sob alta pressão com fricção intensa, produzindo uma grande quantidade de poeira. Os cabos são então cortados e, por meio de injeção, aplica-se plástico ou zamak (uma liga de zinco, alumínio, magnésio e cobre). Esse processo gera material particulado: poeira total (0-25 µm), poeira respirável (0-10 µm) e compostos orgânicos voláteis (que têm uma fase particulada). De acordo com a legislação de Portugal, é necessária uma avaliação periódica das concentrações de material particulado na atmosfera do local de trabalho.^(4,5) Especificamente na fábrica em questão, há exaustores instalados na área de produção e nas estações de trabalho onde o risco de exposição é maior. Além disso, a poeira total, a poeira respirável e as concentrações de compostos orgânicos voláteis são medidas anualmente por um laboratório externo licenciado, com análise gravimétrica de amostras de ar colhidas em um dia de trabalho nas estações de trabalho com o maior risco de exposição (isto é, as estações nas áreas de produção, extrusão, corte e injeção de espirais).

Os resultados são então comparados com os limites de exposição estabelecidos pela legislação de Portugal.⁽⁴⁾

Durante 1 mês, o departamento de saúde e segurança ocupacional da empresa forneceu a cada trabalhador um questionário autoaplicável, de preenchimento voluntário e não anônimo, sobre a presença de sintomas oculares, nasais e respiratórios (ataques de tosse, aperto no peito, falta de ar e dispneia) e sua relação com o período de trabalho (perguntas cujas respostas deveriam ser apenas sim ou não). O questionário de sintomas foi escolhido porque se trata de uma maneira simples e barata de obter informações sobre o estado de saúde dos trabalhadores, além de ser facilmente reproduzível para o rastreamento de doenças ocupacionais. Como em Portugal não há um questionário validado para a avaliação de sintomas respiratórios no local de trabalho, o questionário usado foi elaborado a partir da versão de 1976 da escala do *Medical Research Council* britânico e da versão portuguesa do *Control of Allergic Rhinitis and Asthma Test* (Teste de Controlo da Asma e Rinite Alérgica), já validada para uso em adultos em Portugal.⁽⁶⁾

Os prontuários clínicos dos participantes foram analisados para que se obtivessem, além de dados demográficos e dos resultados mais recentes de testes de função pulmonar, informações sobre o tipo de estação de trabalho, tempo de exposição à poeira, história de doenças respiratórias e tabagismo. A relação entre a presença de pelo menos um sintoma respiratório e o tempo de exposição à poeira foi avaliada por meio de regressão logística.

Duzentos e sete trabalhadores preencheram o questionário. Destes, 58,5% eram mulheres, com média de idade de 38,7 anos. Além disso, 161 (77,8%) trabalhavam na área de produção, 38 (18,4%) trabalhavam no departamento de logística e 8 (3,8%) trabalhavam no escritório. Dos 207 trabalhadores, 110 (53,1%) relataram pelo menos um sintoma: sintomas oculares, em 48 (23,2%); sintomas nasais, em 67 (32,4%); ataques de tosse, em 48 (23,2%); aperto no peito, em 40 (19,3%); falta de ar, em 41 (19,8%); dispneia, em 32 (15,5%). Além disso, 31 (15,0%) relataram apenas um sintoma, ao passo que 37 (17,8%) relataram dois sintomas e 42 (20,3%) relataram três ou mais sintomas. Dos 110 trabalhadores que relataram pelo menos um sintoma, 81 (73,6%) relataram sintomas nos dias de trabalho e apenas 6 (5,5%) relataram sintomas nos dias de folga. A análise dos prontuários clínicos revelou uma mediana de tempo de exposição à poeira de 9 anos (7 anos em homens e

1. Departamento de Pneumologia, Instituto Português de Oncologia do Porto, Porto, Portugal.

2. Departamento de Saúde Ocupacional, Instituto Português de Oncologia do Porto, Porto, Portugal.

3. Departamento de Epidemiologia, Instituto Português de Oncologia do Porto, Porto, Portugal.

4. Departamento de Imunoalergologia, Centro Hospitalar Universitário São João, Porto, Portugal.

a. <http://orcid.org/0000-0002-9060-8321>; b. <http://orcid.org/0000-0003-0246-7918>; c. <http://orcid.org/0000-0002-2220-4739>;

d. <http://orcid.org/0000-0002-3098-0711>; e. <http://orcid.org/0000-0003-0527-9031>

Tabela 1. Análise multivariada dos sintomas e de sua relação com o tempo de exposição à poeira.

Sintomas	OR	IC95%
Oculares	1,00	0,95-1,05
Nasais	1,02	0,96-1,07
Tosse	0,96	0,91-1,02
Aperto no peito	1,05	0,99-1,11
Falta de ar	1,04	0,98-1,10
Dispneia	1,08	1,01-1,14

10 anos em mulheres); 97 (47%) dos participantes trabalhavam na empresa há mais de 10 anos, o que representa um tempo significativo de exposição à poeira, especialmente para os trabalhadores da área de produção. Dos 207 participantes, 132 (63,7%) eram não fumantes, 67 (32,4%) eram fumantes e 8 (3,7%) eram ex-fumantes. O tempo de exposição à poeira correlacionou-se significativamente com aperto no peito, falta de ar e dispneia ($p = 0,012$, $p = 0,05$ e $p < 0,001$, respectivamente). Na análise multivariada (regressão logística e teste de Wald), após ajustes de possíveis fatores de confusão, tais como história de doenças respiratórias e tabagismo, apenas a dispneia manteve correlação estatisticamente significativa com o tempo de exposição à poeira ($p = 0,02$; Tabela 1). Embora 31 (14,9%) dos participantes apresentassem função pulmonar prejudicada, o prejuízo não se relacionou com o tempo de exposição à poeira ($p = 0,263$ no teste de Mann-Whitney). Obstrução leve ou obstrução das pequenas vias aéreas foi o padrão mais comum nesses trabalhadores, possivelmente relacionado com asma ($n = 5$) e tabagismo ($n = 21$). Não foi possível determinar a relação entre o padrão de obstrução e a exposição à poeira, em virtude do pequeno número de casos. O tipo de estação de trabalho não teve efeito estatisticamente significativo na probabilidade de apresentar sintomas respiratórios. No entanto, a maioria (77,8%) dos participantes trabalhava na área de produção; 18,4% trabalhavam no departamento de logística e apenas 3,8% trabalhavam no escritório.

Os sintomas avaliados no presente estudo foram semelhantes aos avaliados em outros estudos. Em um estudo com trabalhadores expostos a sílica livre,

Castro et al.⁽⁷⁾ observaram uma prevalência de sintomas respiratórios semelhante à observada em nosso estudo (tosse em 30,5% e dispneia em 11%), embora a proporção de fumantes ou ex-fumantes tenha sido maior em sua amostra (52%).⁽⁷⁾ A exposição ocupacional é responsável por uma proporção substancial (10-20%) de sintomas ou comprometimento funcional consistentes com DPOC.⁽²⁾

No presente estudo, os sintomas respiratórios foram mais comuns nos dias de trabalho e o tempo de exposição à poeira foi um fator de risco independente de dispneia. Embora o questionário empregado não tenha sido elaborado para avaliar o comprometimento pulmonar, observamos que o ambiente de trabalho foi responsável pelos sintomas respiratórios relatados pela população estudada. Outros estudos que analisaram a prevalência de sintomas respiratórios e sua relação com a exposição ocupacional também relataram a presença de doença das vias aéreas superiores e inferiores.^(8,9)

O presente estudo demonstra que, além das medições periódicas da qualidade do ar, devem ser feitos maiores esforços para melhorar as medidas de proteção coletiva e conscientizar os trabalhadores quanto ao uso correto de equipamentos de proteção individual, a fim de reduzir os riscos da exposição à poeira. Não podemos descartar a possibilidade de que os sintomas relatados em nosso estudo estivessem relacionados com o uso incorreto de equipamentos de proteção individual, porque este não foi o foco de nossa análise.

Em consequência do presente estudo, o departamento de saúde ocupacional da empresa implantou um plano de vigilância respiratória, incluindo palestras coletivas sobre riscos ocupacionais, prevenção de riscos e normas de segurança, em especial o uso correto de equipamentos de proteção individual. Além disso, os trabalhadores passam por avaliação médica periódica para a identificação precoce de sintomas respiratórios.

AGRADECIMENTOS

Gostaríamos de agradecer a todos os trabalhadores que participaram da pesquisa. Somos também gratos à empresa automobilística Fico Cables.

REFERÊNCIAS

- Algranti E. Epidemiologia das doenças ocupacionais respiratórias no Brasil. In: Silva LCC, editor. Epidemiologia das doenças respiratórias. Rio de Janeiro: Revinter; 2001. p. 78-124.
- Balmes J, Becklake M, Blanc P, Henneberger P, Kreiss K, Mapp C, et al. American Thoracic Society Statement: Occupational contribution to the burden of airway disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167(5):787-97. <https://doi.org/10.1164/rccm.167.5.787>
- Portugal. Assembleia da República. Decreto-Lei no. 102/2009 de 10 de Setembro de 2009. *Diário da República, Primeira Série*, no. 176:6167-6192.
- Instituto Português da Qualidade. Norma Portuguesa 1796 de 2014: Segurança e saúde do trabalho—valores limite e índices biológicos de exposição profissional a agentes químicos. Caparica: IPQ; 2014.
- Portugal. Assembleia da República. Decreto-Lei n.24/2012 de 6 de fevereiro de 2012. *Diário da República, Primeira Série*, n. 26:580-589.
- caratnetwork.org [homepage on the Internet]. CARAT Teste de Controlo da Asma e Rinite Alérgica. Available from: www.caratnetwork.org
- Castro HA, Vicentini G, Ribeiro PC, Mendonça IC. Perfil respiratório de 457 trabalhadores expostos à poeira de sílica livre no Estado de Rio de Janeiro. *Pulmão RJ*. 2004;13(2):81-5.
- Rondon EN, Silva RM, Botelho C. Respiratory symptoms as health status indicators in workers at ceramics manufacturing facilities. *J Bras Pneumol*. 2011;37(1):36-45. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132011000100007>
- Faria NM, Facchini LA, Fass AG, Tomasi E. Farm work, dust exposure and respiratory symptoms among farmers [Article in Portuguese]. *Rev Saude Publica*. 2006;40(5):827-36. <https://doi.org/10.1590/S0034-89102006005000006>



Nódulo calcificado móvel na cavidade pleural: toracolitíase

Dante Luiz Escuissato^{1,a}, Gláucia Zanetti^{2,b}, Edson Marchiori^{2,c}

Mulher de 50 anos, tabagista, foi encaminhada ao nosso hospital para avaliação de um nódulo pulmonar em radiografia de tórax durante um check-up de rotina. Ela estava assintomática do ponto de vista respiratório. Os achados do exame físico e os resultados dos exames laboratoriais foram normais. A TC de tórax demonstrou a presença de um nódulo calcificado na cavidade pleural esquerda (Figuras 1A e 1B). As imagens de TC de seguimento obtidas 1 ano depois mostraram que o nódulo era móvel e que havia migrado lateralmente (Figuras 1C e 1D). Esse achado foi considerado como diagnóstico de toracolitíase.

A toracolitíase é uma condição benigna rara, caracterizada pela presença de um ou mais corpos livres

móveis, com ou sem calcificação, na cavidade pleural. A toracolitíase é raramente sintomática, e a maioria dos casos é diagnosticada com base em um achado incidental em radiografias e/ou TC, assim como durante uma cirurgia ou na autópsia. A mobilidade do corpo (nódulo), como demonstrado por estudos de imagem sequenciais, é o achado mais característico. Embora a maioria desses nódulos seja móvel durante o seguimento, alguns são imóveis e difíceis de diagnosticar. A toracolitíase não requer nenhum tratamento específico, muito menos ressecção cirúrgica.⁽¹⁻³⁾ Para pacientes com nódulos pleurais calcificados e móveis, clínicos e radiologistas devem recomendar a observação clínica, pois a remoção do nódulo pode não ser necessária para o diagnóstico.



Figura 1. TC de tórax axial e coronal (A e B, respectivamente) com janela de mediastino, evidenciando um nódulo calcificado de 8 mm localizado medialmente ao ângulo costofrênico posterior. TC de tórax de seguimento adquirida nos mesmos planos (C e D, respectivamente), mostrando que o nódulo calcificado havia migrado lateralmente.

REFERÊNCIAS

1. Peungjesada S, Gupta P, Mottershaw AM. Thoracolithiasis: a case report. *Clin Imaging*. 2012;36(3):228-30. <https://doi.org/10.1016/j.clinimag.2011.08.023>
2. Kim Y, Shim SS, Chun EM, Won TH, Park S. A Pleural Loose Body Mimicking a Pleural Tumor: A Case Report. *Korean J Radiol*. 2015;16(5):1163-5. <https://doi.org/10.3348/kjr.2015.16.5.1163>
3. Kinoshita F, Saida Y, Okajima Y, Honda S, Sato T, Hayashibe A, et al. Thoracolithiasis: 11 cases with a calcified intrapleural loose body. *J Thorac Imaging*. 2010;25(1):64-7. <https://doi.org/10.1097/RTI.0b013e3181a4ba03>

1. Universidade Federal do Paraná, Curitiba (PR) Brasil.

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

a. <http://orcid.org/0000-0002-8978-4897>; b. <http://orcid.org/0000-0003-0261-1860>; c. <http://orcid.org/0000-0001-8797-7380>



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

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

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

Apresentação e submissão dos manuscritos

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Exemplos:

Artigos regulares

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

Resumos

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

Capítulos de livros

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

Teses

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

Artigos publicados na internet

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

Homepages/endereços eletrônicos

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

Outras situações

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

Toda correspondência deve ser enviada para:

Prof. Dr. Rogério Souza

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

E-mail do Jornal Brasileiro de Pneumologia:

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

Estaduais da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia

ASSOCIAÇÃO ALAGOANA DE DOENÇAS DO TÓRAX

Presidente: Tadeu Peixoto Lopes
Secretário: Artur Gomes Neto
Endereço: Rua Professor José Silveira Camerino, n. 1085/ Sala 501, Pinheiro, 57057-250- Maceió – AL
CEP: (82) 30321967
Telefone: sociedadealagoana.dt@gmail.com
E-mail: tadeupj@hotmail.com

ASSOCIAÇÃO CATARINENSE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA (ACAPTI)

Presidente: Antônio César Cavallazzi
Secretário: Adilson Medeiros dos Santos
Endereço: Rodovia SC, 401 Km 4 – 3854 – Saco Grande
CEP: 88.032 - 005 - Florianópolis – SC
Telefone: (48)32310314
E-mail: acapti@acapti.org.br
acavallazzi@uol.com.br
Site: www.acapti.org.br

ASSOCIAÇÃO DE PNEUMOLOGIA E CIRURGIA TORÁCICA DO RIO GRANDE DO NORTE

Presidente: Paulo Roberto de Albuquerque
Secretária: Suzianne Ruth Hosannah de Lima Pinto
Endereço: Av. Campos Sales, 762 – Tirol
CEP: 59.020-300 - Natal – RN
Telefone: (84)32010367 – (84)999822853
E-mail: paulo213@uol.com.br

ASSOCIAÇÃO MARANHENSE DE PNEUMOLOGIA E CIRURGIA TORÁCICA

Presidente: Maria do Rosario da Silva Ramos Costa
Secretário: João Batista de Sá Filho
Endereço: Travessa do Pimenta, 46 - Olho D'Água
CEP: 65.065-340 - São Luís – MA
Telefone: (98) 32486379/21091295/(98)999736600
E-mail: rrcosta2904@gmail.com

ASSOCIAÇÃO PARAENSE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Presidente: José Tadeu Colares Monteiro
Secretária: Lilian França dos Santos Monteiro Pereira
Endereço: Passagem Bolonha, 134, Bairro Nazaré
CEP: 66053-060 - Belém – PA
Telefone: (91)989346998
E-mail: spapnt@gmail.com
tadeucolares@hotmail.com

ASSOCIAÇÃO PIAUIENSE DE PNEUMOLOGIA E CIRURGIA TORÁCICA

Presidente: Braulio Dyego Martins Vieira
Secretária: Tatiana Santos Malheiros Nunes
Endereço: Avenida Jose dos Santos e Silva, 1903
Núcleo de Cirurgia Torácica
CEP: 64001-300 - Teresina – PI
Telefone: (86)32215068/(86)999306664
E-mail: brauliodyego@gmail.com

SOCIEDADE AMAZONENSE DE PNEUMOLOGIA E CIRURGIA TORÁCICA

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

SOCIEDADE BRASILENSE DE DOENÇAS TORÁCICAS

Presidente: Jefferson Fontinele e Silva
Secretária: Licia Zanol Lorenzini Stanzani
Endereço: Setor de Clubes Sul, Trecho 3, Conj. 6
CEP: 70.200-003 - Brasília – DF
Telefone: (61) 3245-8001
E-mail: sbdt@ambr.org.br;
jeffersonfontinele@hotmail.com

SOCIEDADE CEARENSE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

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

SOCIEDADE DE PNEUMOLOGIA DA BAHIA

Presidente: Guilherme Sóstenes Costa Montal
Secretária: Isabella Oliveira Paixão de Araújo
Endereço: ABM - Rua Baependi, 162 Sala 03, Terreo- Ondina
CEP: 40170-070 - Salvador – BA
Telefone: (71) 33326844
E-mail: pneumoba@gmail.com - spba@outlook.com.br

SOCIEDADE DE PNEUMOLOGIA DO ESPÍRITO SANTO

Presidente: Rafael de Castro Martins
Secretária: Karina Tavares Oliveira
Endereço: Rua Eurico de Aguiar, 130, Sala 514 Ed. Blue Chip - Praia do Campo
CEP: 29.055-280 - Vitória – ES
Telefone: (27) 3345-0564 - (27)999826598
E-mail: rafaelcastromartins@gmail.com

SOCIEDADE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA DO MATO GROSSO

Presidente: Carlos Fernando Gossn Garcia
Secretária: Karla de Moura Carlos
Endereço: Av. Miguel Sutil, n. 8000, Edf. Santa Rosa Tower, sala 1207
CEP: 78040-400- Cuiabá – MT
Telefone: (65)999681445
E-mail: cftgarcia@yahoo.com.br

SOCIEDADE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA DO MATO GROSSO DO SUL

Presidente: Henrique Ferreira de Brito
Secretário: Luiz Armando Pereira Patusco
Endereço: Rua 15 de novembro, 2552 - Edifício One Offices, Sala 901
CEP: 79020-300- Campo Grande - MS
Telefone: (67)981628382
E-mail: hfbrito_med35@hotmail.com

SOCIEDADE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO

Presidente: Rogério Lopes Rufino Alves
Secretário: Alexandre Ciminelli Malizia
Endereço: Largo do Machado, 21 - GR. 08 - sala 914 - Catete
CEP: 22221-020 - Rio de Janeiro – RJ
Telefone: (21) 3852-3677
E-mail: sopterj@sopterj.com.br
Site: www.sopterj.com.br

SOCIEDADE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA DO RIO GRANDE DO SUL

Presidente: Adalberto Sperb Rubin
Vice: Gustavo Chatkin
Endereço: Av. Ipiranga, 5.311, sala 403
CEP: 90.621-001 - Porto Alegre – RS
Telefone: (51) 3384-2889
E-mail: sptrs.secretaria@gmail.com
Site: www.sptrs.org.br

SOCIEDADE GOIANA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Presidente: Karla Cristina de Moraes Arantes Curado
Secretária: Roseliane de Souza Araújo
Endereço: Galeria Pátio 22 - Rua 22 n. 69, Sala 17 – Setor Oeste
CEP: 74.120-130 - Goiânia – GO
Telefone: (62)3251-1202 / (62) 3214-1010
E-mail: sgpt2007@gmail.com
karlacurado1@hotmail.com

SOCIEDADE MINEIRA DE PNEUMOLOGIA E CIRURGIA TORÁCICA

Presidente: Rodrigo Luis Barbosa Lima
Secretário: Leonardo Brant Rodrigues
Endereço: Av. João Pinheiro, 161 - sala 203 - Centro
CEP: 30.130-180 - Belo Horizonte – MG
Telefone: (31) 3213-3197
E-mail: smptct@smptct.org.br
Site: www.smpct.org.br

SOCIEDADE PARAIBANA DE TISIOLOGIA E PNEUMOLOGIA

Presidente: Maria Enequina Claudino Aquino Scurcialupi
Secretária: Gerlânia Simplicio Sousa
Endereço: Rua José Florentino Jr. 333– Tambauzinho
CEP: 58042-040 – João Pessoa – PB
Telefone: (83)38863700
E-mail: enedinapneumo@enedinapneumo.com

SOCIEDADE PARANAENSE DE TISIOLOGIA E DOENÇAS TORÁCICAS

Presidente: Irinei Melek
Secretária Geral: Áquila Andrade Carneiro
Endereço: Av. Sete de Setembro, 5402 - Conj. 105, 10º andar Batel
CEP: 80240-000 - Curitiba – PR
Telefone: (41) 3342-8889
E-mail: contato@pneumopr.org.br
Site: www.pneumopr.org.br

SOCIEDADE PAULISTA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

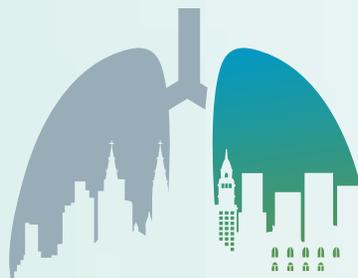
Presidente: Roberto Rodrigues Junior
Secretária: William Salibe Filho
Endereço: Rua Machado Bittencourt, 205, 8º andar, conj. 83 - Vila Clementino
CEP: 04.044-000 São Paulo – SP
Telefone: 0800 17 1618
E-mail: sppt@sppt.org.br
Site: www.sppt.org.br

SOCIEDADE PERNAMBUCANA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Presidente: Adriana Velozo Gonçalves
Secretária: Danielle Cristina Silva Clímaco
Endereço: Rua João Eugênio de Lima , 235, Boa Viagem
CEP: 51030-360 - Recife – PE
Telefone: (81)988817435
E-mail: pneumopernambuco@gmail.com
adrianavelozo@hotmail.com

SOCIEDADE SERGIPANA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Presidente: Anaelze Siqueira Tavares Tojal
Secretário: Ostílio Fonseca do Vale
Endereço: Av. Gonçalves Prado Rollemberg, 211, Sala 11 Bairro São José
CEP: 49050-370- Aracaju - SE
Telefone: (79) 21071412 - (79)999780042
E-mail: anaelze.tojal@gmail.com



XXI Curso Nacional de Atualização em Pneumologia

16 a 18 de abril de 2020

III Curso Nacional de Atualização em Pneumopediatria

17 e 18 de abril de 2020

São Paulo - Centro de Convenções Rebouças



40° Congresso Brasileiro de
Pneumologia e Tisiologia

16° Congresso Brasileiro de
Endoscopia Respiratória

11° Congresso Luso-Brasileiro de
Pneumologia

08 a 11 de outubro de 2020
Centro de Convenções Royal Hall
CAMPINAS / SP