



Jornal Brasileiro de **Pneumologia**

PUBLICAÇÃO OFICIAL DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Volume 45, Número 5
setembro | outubro
2019

Volume 45, Número 5
setembro | outubro
2019

DESTAQUE

**Experiência brasileira
com nintedanibe na
fibrose pulmonar
idiopática**

**Série brasileira de
fibrose pulmonar
familiar**

**Uso de narguilé
entre estudantes
de medicina**



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. 5, setembro/outubro 2019

EDITOR CHEFE

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

VICE-EDITOR

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

EDITORES ASSOCIADOSAlfredo Nicodemos da Cruz Santana - HRAN da Faculdade de Medicina da ESCS - Brasília - DF | **Área:** Doenças pulmonares intersticiaisBruno do Valle Pinheiro - Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora - MG | **Área:** Terapia intensiva/Ventilação mecânicaDanilo Cortozzi Berton - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre - RS | **Área:** Fisiologia respiratóriaDenise Rossato Silva - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre - RS | **Área:** Tuberculose/Outras infecções respiratóriasDirceu Solé - Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo - SP | **Área:** Pneumopatia Edson Marchiori - Universidade Federal Fluminense, Niterói - RJ | **Área:** ImagemFabiano Di Marco - University of Milan - Italy | **Área:** Asma / DPOCFernanda Carvalho de Queiroz Mello - Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro - RJ | **Área:** Tuberculose/Outras infecções respiratóriasFrederico Leon Arrabal Fernandes - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP | **Área:** DPOC/Fisiologia respiratóriaGiovanni Battista Migliori - Director WHO Collaborating Centre for TB and Lung Diseases, Fondazione S. Maugeri, Care and Research Institute, Tradate - Italy | **Área:** TuberculoseKlaus Irion - School of Biological Sciences, The University of Manchester - United Kingdom | **Área:** ImagemMarcelo Basso Gazzana - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre - RS | **Área:** Circulação pulmonarMárcia Margaret Menezes Pizzichini - Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis - SC | **Área:** AsmaOtávio Tavares Ranzani - Barcelona Global Health Institute - ISGlobal, Barcelona - Espanha | **Área:** Epidemiologia/Tuberculose /Outras infecções respiratóriasPedro Rodrigues Genta - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP | **Área:** SonoRicardo Mingarini Terra - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP | **Área:** Cirurgia torácica e broncoscopiaSimone Dal Corso - Universidade Nove de Julho, São Paulo - SP | **Área:** Fisioterapia respiratória/ExercícioUbiratan de Paula Santos - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP | **Área:** Tabagismo/Doenças respiratórias ambientais e ocupacionaisZafeiris Louvaris - University Hospitals Leuven, Leuven - Belgium | **Área:** Fisiologia respiratória**CONSELHO EDITORIAL**

Alberto Cukier - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP

Alvaro A. Cruz - Universidade Federal da Bahia, Salvador - BA

Ana C. Krieger - Weill Cornell Medical College - New York - USA

Ana Luiza Godoy Fernandes - Universidade Federal de São Paulo, São Paulo - SP

Antonio Segorbe Luis - Universidade de Coimbra, Coimbra - Portugal

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

Brent Winston - University of Calgary, Calgary - Canada

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ilma Aparecida Paschoal - Universidade de Campinas, Campinas - SP

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

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

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

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

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

José Dirceu Ribeiro - Universidade de Campinas, Campinas - SP

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Paul Noble - Duke University, Durham, NC - USA

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

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

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

Renato Sotto Mayor - Hospital Santa Maria, Lisboa - Portugal

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

Rik Gosselink - University Hospitals Leuven - Bélgica

Robert Skomro - University of Saskatoon, Saskatoon - Canadá

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

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

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/jbneu

ISI Web of KnowledgeSM

SCOPUS



INDEX COPERNICUS
INTERNATIONAL





SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

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

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

E- mail: sbpt@sbpt.org.br

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

Diretoria da SBPT (Biênio 2019-2020):

Presidente: Dr. José Miguel Chatkin - RS

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

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

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

Diretor Financeiro: Dr. Luiz Paulo Pinheiro Loivos - RJ

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

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

Diretora de Comunicação: Dra. Tatiana Galvão - BA

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

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

CONSELHO FISCAL (Biênio 2019-2020)

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

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

COORDENADORES DOS DEPARTAMENTOS DA SBPT:

Departamento Cirurgia Torácica: Sérgio Tadeu Lima Fortunato Pereira

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

Departamento Endoscopia Respiratória: Guilherme Sôstenes Costa Montal

Departamento Função Pulmonar: Maria Raquel Soares

Departamento imagem: Bruno Hochhegger

Departamento Patologia pulmonar: Vera Luiza Capelozzi

Departamento Pneumopediatria: Diego Djones Brandenburg

COORDENADORES DAS COMISSÕES CIENTÍFICAS DA SBPT:

Comissão DPOC: Paulo José Zimmermann Teixeira

Comissão Asma Brônquica: Maria Alenita de Oliveira

Comissão Câncer de Pulmão: Gustavo Faibischew Prado

Comissão Circulação Pulmonar: Caio Júlio Cesar dos Santos Fernandes

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

Comissão de Epidemiologia e Pesquisa: Juliana Carvalho Ferreira

Comissão de Fisioterapia: Flávio Maciel Dias de Andrade

Comissão Doença Pulmonar Avançada: Licia Zanol Lorencini Stanza-ni

Comissão Doenças intersticiais: Ronaldo Adib Kairalla

Comissão Fibrose Cística: Rodrigo Abensur Athanazio

Comissão Infecções Respiratórias: Rosemeri Maurici da Silva

Comissão Pleura: Roberta Karla Barbosa de Sales

Comissão Tabagismo: Luiz Fernando Ferreira Pereira

Comissão Terapia Intensiva: Eduardo Leite Vieira Costa

Comissão Tuberculose: Denise Rossato Silva

SECRETARIA ADMINISTRATIVA DO JORNAL BRASILEIRO DE PNEUMOLOGIA

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

Analista Editorial: Luana Maria Bernardes Campos.

E-mail: jbp@jbp.org.br | jbp@sbpt.org.br

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

Distribuição: Gratuita para sócios da SBPT e bibliotecas

Impresso em papel livre de ácidos

APOIO:



Ministério da
Educação

Ministério da
Ciência, Tecnologia
e Inovação



Expediente



Jornal Brasileiro de Pneumologia

Publicação Contínua e Bimestral, J Bras Pneumol. v. 45, n. 5, setembro/outubro 2019

EDITORIAL

Narguilé, uma forma de consumo de tabaco em ascensão

Stella Regina Martins, Ubiratan de Paula Santos

Como e por que revisar artigos para o Jornal Brasileiro de Pneumologia

Bruno Guedes Baldi, Pedro Rodrigues Genta

Fibrose pulmonar familiar: um mundo sem fronteiras

Raphael Borie, Bruno Crestani

Fibrose pulmonar idiopática: precisão diagnóstica e tratamento precoce

Antônio Moraes

EDUCAÇÃO CONTINUADA: IMAGEM

Pequenos nódulos centrolobulares múltiplos

Edson Marchiori, Bruno Hochhegger, Gláucia Zanetti

EDUCAÇÃO CONTINUADA: METODOLOGIA CIENTÍFICA

Diretrizes de prática clínica: como elas ajudam médicos e pacientes a tomar decisões importantes sobre saúde?

Juliana Carvalho Ferreira, Cecilia Maria Patino

EDUCAÇÃO CONTINUADA: FISIOLOGIA RESPIRATÓRIA

Desafios práticos do diagnóstico de obstrução na presença de restrição

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

ARTIGO ORIGINAL

Efeitos da implementação de um programa de educação de higienização das mãos entre profissionais de uma UTI: análise de séries temporais interrompidas

Diana Marcela Prieto Romero, Maycon Moura Reboredo, Edimar Pedrosa Gomes, Cristina Martins Coelho, Maria Aparecida Stroppa de Paula, Luciene Carnevale de Souza, Fernando Antonio Basile Colugnati, Bruno Valle Pinheiro

Lesão inflamatória pulmonar em coelhos: efeitos da ventilação oscilatória de alta frequência em posição prona

Jose Roberto Fioretto, Rafaelle Batistella Pires, Susiane Oliveira Klefens, Cilmery Suemi Kurokawa, Mario Ferreira Carpi, Rossano César Bonatto, Marcos Aurélio Moraes, Carlos Fernando Ronchi

Fibrose pulmonar familiar: um espectro heterogêneo de apresentações

Ana Beatriz Hortense, Marcel Koenigkam dos Santos, Danilo Wada, Alexandre Todorovic Fabro, Mariana Lima, Silvia Rodrigues, Rodrigo Tocantins Calado, José Baddini-Martinez

Acurácia da ausculta torácica na detecção de mecânica respiratória anormal no pós-operatório imediato de cirurgia cardíaca

Glaciele Xavier, César Augusto Melo-Silva, Carlos Eduardo Ventura Gaio dos Santos, Veronica Moreira Amado

Tumores carcinoides brônquicos: segunda neoplasia primária e desfechos do tratamento cirúrgico

Jefferson Luiz Gross, Marcel Adalid Tapia Vega, Guilherme Strambi Frenhi, Silvio Melo Torres, Antonio Hugo José Froes Marques Campos, Clovis Antonio Lopes Pinto, Felipe D'Almeida Costa, Fabio José Haddad



Jornal Brasileiro de Pneumologia

Publicação Contínua e Bimestral, J Bras Pneumol. v. 45, n. 5, setembro/outubro 2019

Tradução e adaptação cultural do King's Brief Interstitial Lung Disease health status questionnaire

Karoline Silveira, Leila John Marques Steidle, Darlan Laurício Matte, Pedro Heliodoro Tavares, Mariangela Pimentel Pincelli, Marcia Margaret Menezes Pizzichini, Emilio Pizzichini, Surinder Singh Birringer, Michelle Gonçalves de Souza Tavares

Fatores relacionados ao consumo do narguilé entre estudantes de medicina

Roseliane de Souza Araújo, Yves de Oliveira Milhomem, Henrique Falcão Silva Pereira, José Laerte Rodrigues da Silva Junior

Segurança e tolerabilidade de Nintedanibe em pacientes com fibrose pulmonar idiopática no Brasil

Carlos Alberto de Castro Pereira, José Antonio Baddini-Martinez, Bruno Guedes Baldi, Sérgio Fernandes de Oliveira Jezler, Adalberto Sperb Rubin, Rogerio Lopes Rufino Alves, Gilmar Alves Zonzin, Manuel Quaresma, Matthias Trampisch, Marcelo Fouad Rabahi

Tendências de indicadores relacionados ao tabagismo nas capitais brasileiras entre os anos de 2006 e 2017

Deborah Carvalho Malta, Alanna Gomes da Silva, Ísis Eloah Machado, Ana Carolina Micheletti Gomide Nogueira De Sá, Filipe Malta dos Santos, Elton Junio Sady Prates, Elier Broche Cristo

Mecânica respiratória de pacientes com obesidade mórbida

Maurício de Sant'Anna Jr, Renata Ferreira Carvalhal, Fernando da Franca Bastos de Oliveira, Walter Araújo Zin, Agnaldo José Lopes, Jocemir Ronaldo Lugon, Fernando Silva Guimarães

Valores de referência para a difusão do monóxido de carbono (fator de transferência) em uma amostra brasileira da raça branca

Virgínia Pacheco Guimarães, Débora Marques de Miranda, Marco Antônio Soares Reis, Thamine Lessa Andrade, Renato Lopes Matos, Maria Raquel Soares, Carlos Alberto de Castro Pereira

CARTA AO EDITOR**Tendências prescritivas e percepções no tratamento da asma: um inquérito entre pneumologistas brasileiros**

José Eduardo Delfini Cançado, Rodrigo Abensur Athanazio, Luis Fernando Rensi Cunha, Marcia Margaret Menezes Pizzichini

Linfangiomatose pulmonar difusa

Igor Biscotto, Rosana Souza Rodrigues, Danielle Nunes Forny, Miriam Menna Barreto, Edson Marchiori

Stent biodegradável em paciente com estenose recorrente após transplante de pulmão

Hugo Goulart de Oliveira, Diogo Martins de Oliveira, Camila Greggianin, Cristiano Feijó Andrade, Fábio Munhoz Svartman

Avaliação clínica, funcional e da citologia de escarro em bronquiolite obliterante pós-infecciosa: é possível a coexistência com asma?

Sarah Angélica Maia, Denise Eli, Roberta Cunha, Eleassandra Bitencourt, Carlos Antônio Riedi, Herberto José Chong Neto, Débora Carla Chong e Silva, Nelson Augusto Rosário Filho

IMAGENS EM PNEUMOLOGIA**Causa incomum de derrame pleural em paciente com insuficiência cardíaca**

Daniel Bruno Takizawa, Philippe de Figueiredo Braga Colares, Olívia Meira Dias



Narguilé, uma forma de consumo de tabaco em ascensão

Stella Regina Martins^{1,a}, Ubiratan de Paula Santos^{1,b}

O equipamento conhecido como narguilé (também chamado de *shisha*, *hookah* ou *water pipe*), usado principalmente em países do norte da África e da Ásia, surgiu provavelmente na Índia no século XVI.⁽¹⁾ O consumo de tabaco com seu uso vem crescendo em todo o mundo e, especialmente entre jovens, tem se tornado epidêmico.⁽²⁾

Um estudo envolvendo 11 mil recrutas das Forças Armadas dos Estados Unidos revelou que 28% já tinham feito uso de narguilé e que 10% fizeram seu uso no último mês. Seu uso foi maior entre fumantes de cigarros, indivíduos mais jovens e indivíduos solteiros.⁽³⁾

No presente número do JBP, Araújo et al.⁽⁴⁾ abordam uma pesquisa realizada com estudantes do 3º e 6º anos de uma faculdade de medicina no estado de Goiás que, embora envolvendo um pequeno número de alunos, revelou uma preocupante situação. A prevalência de experimentação de narguilé alcançou cerca de 60%, sendo que um terço dos alunos afirmou tê-lo usado nos últimos seis meses e 28% o fez nos últimos 30 dias. A prevalência foi maior em fumantes (80%) e nos que consumiam bebidas alcoólicas (72%). A maioria dos estudantes informou que fumar narguilé fazia mal; essa proporção foi maior entre os alunos do 6º ano. Entretanto, apesar de seu maior conhecimento em relação aos riscos, não houve diferenças na prevalência de seu uso. Esses dados revelam uma prevalência maior em relação ao estudo com recrutas supracitado⁽³⁾ e em uma pesquisa com estudantes de medicina de uma universidade brasileira.⁽⁵⁾

No Brasil, existem poucos estudos populacionais sobre a prevalência do uso do narguilé. No período entre maio e dezembro de 2015, foi realizado um estudo com 16.273 indivíduos na faixa etária de 12 a 65 anos, através de entrevistas presenciais, em 26 capitais e no Distrito Federal.⁽⁶⁾ Os resultados evidenciaram que a proporção total do uso do narguilé nos últimos 12 meses foi de 1,65%, ou seja, o equivalente a 2,5 milhões de indivíduos. Entre os mais jovens (12-24 anos) que se declararam tabagistas, 18,96% fumaram narguilé nos últimos 12 meses, enquanto, entre não tabagistas, essa proporção foi de 2,71%. Esse mesmo estudo revelou que, comparado ao uso de cigarros, a maior prevalência de uso de narguilé está entre jovens de alto nível socioeconômico e na população de não heterossexuais.⁽⁶⁾

Durante muitos séculos, o narguilé foi visto como uma forma mais segura e menos danosa à saúde para se fumar o tabaco. Entretanto, as evidências científicas disponíveis na atualidade não sustentam mais essa hipótese.⁽⁷⁾ Um fator importante no crescente uso do equipamento é a

falsa percepção de segurança, sustentada, por um lado, pela crença de que as substâncias tóxicas seriam filtradas pela água e, por outro lado, pelo fato de que o narguilé é fumado com menor frequência que cigarros, devido à pouca praticidade de seu uso durante as atividades habituais. A propaganda cada vez mais extensa e intensa, o fácil acesso, a inclusão de aditivos com inúmeros sabores e aromas atrativos no fumo e o comportamento de se fumar em grupo são outros importantes determinantes.⁽⁸⁾

Sabemos que, durante o uso do narguilé, ocorre não somente a queima do carvão, mas também a combustão incompleta do tabaco, visto que essa acontece em uma temperatura próxima a 500°C, inferior à temperatura de combustão do cigarro comum. Nessa temperatura são liberadas concentrações mais elevadas de produtos tóxicos que são inalados pelos seus usuários e pelos que estão no mesmo ambiente não apenas no momento do uso, pois materiais particulados com cancerígenos adsorvidos persistem durante dias no recinto.⁽⁹⁾

Cerca de 300 produtos químicos já foram identificados na fumaça do narguilé.⁽¹⁰⁾ Dentre os produtos identificados, foram quantificadas 82 substâncias tóxicas, 23 delas cancerígenas; entre elas, hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, compostos heterocíclicos, aminas aromáticas primárias, aminas N-heterocíclicas, nitrosaminas específicas do tabaco e metais, responsáveis por doenças cardiorrespiratórias e câncer, além da nicotina, que causa dependência.⁽⁸⁾

No mercado, existem inúmeros produtos com e sem tabaco para uso no narguilé. Os produtos informados como sem tabaco, conhecidos também como essências herbais, estão isentos de nicotina. Nos rótulos das essências herbais, comercializadas como "uma alternativa mais saudável de fumar o narguilé", encontramos os descritores "livre de tabaco, 0% nicotina e 0% alcatrão", tornando-as mais atrativas para os jovens.⁽⁹⁾ Entretanto, pesquisas evidenciaram que as essências herbais são adocicadas com a cana-de-açúcar, que forma o melaço. Mediante o aquecimento, são gerados altos teores dos cancerígenos aldeídos voláteis na fumaça.⁽¹¹⁾ A única diferença encontrada na corrente primária do fumo para narguilé com ou sem tabaco foi a ausência de nicotina no segundo. Todas as outras substâncias tóxicas e cancerígenas, como alcatrão, monóxido de carbono, óxido nítrico, fluoranteno, pireno, formaldeído, acetaldeído e acetona, estavam em concentrações iguais ou até mais elevadas nas essências herbais do que no fumo com tabaco.⁽⁸⁾

Os resultados das inúmeras pesquisas e os dados de estudos realizados no Brasil,^(5,6) assim como os publicados no presente número do JBP,⁽⁴⁾ reforçam a necessidade

1. Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
a. http://orcid.org/0000-0003-3321-8519; b. http://orcid.org/0000-0003-4919-884X

da adoção de novas medidas, baseadas nos artigos da Convenção-Quadro para o Controle do Tabaco da Organização Mundial de Saúde, ratificada pelo Brasil em 2005,⁽¹²⁾ a fim de proteger as gerações atuais e futuras dos malefícios do produto em questão. Entre as medidas recomendadas, podemos citar a proibição de símbolos, imagens e palavras que levem à conclusão equivocada de que o narguilé, seus produtos e acessórios são menos prejudiciais à saúde; a proibição de aditivos atrativos; a proibição de estabelecimentos e de comércio do narguilé e de seus produtos perto de instituições educacionais;

e a inserção de rótulos com advertências sobre os danos de seu uso tanto no corpo do equipamento, quanto nos seus acessórios. Também é fundamental a sensibilização e a qualificação de profissionais de saúde, educadores e de toda a população sobre os perigos à saúde causados não somente pelo narguilé, com ou sem tabaco, mas também pelas novas modalidades de produtos de tabaco, tais como o cigarro eletrônico e o tabaco aquecido, com os quais a indústria do tabaco tenta reverter a queda, mundialmente observada, na prevalência de tabagistas.^(7,13-15)

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: WHO. Tobacco Free Initiative. WHO Study Group on Tobacco Product Regulation (TobReg) [cited 2019 Jul 1]: Advisory Note: Waterpipe Tobacco Smoking: Health Effects, Research Needs and Recommended Actions by Regulators; 2005. [Microsoft Word document, 20p.]. Available from: http://www.who.int/tobacco/global_interaction/tobreg/Waterpipe%20recommendation_Final.pdf?ua=1
2. Maziak W. The global epidemic of waterpipe smoking. *Addict Behav.* 2011;36(1-2):1-5. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2010.08.030>
3. Linde BD, Ebbert JO, Pasker CK, Wayne Talcott G, Schroeder DR, Hanson AC, et al. Prevalence and predictors of hookah use in US Air Force military recruits. *Addict Behav.* 2015;47:5-10. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2015.03.012>
4. Araújo RS, Milhomem YO, Pereira HFS, Silva Junior JLR. Factors related to the use of hookah among medical students. *J Bras Pneumol.* 2019;45(5):e20180184. <https://dx.doi.org/10.1590/18063713/e20180184>
5. Martins SR, Paceli RB, Bussacos MA, Fernandes FL, Prado GF, Lombardi EM, et al. Experimentation with and knowledge regarding water-pipe tobacco smoking among medical students at a major university in Brazil. *J Bras Pneumol.* 2014;40(2):102-10. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132014000200002>
6. Bertoni N, Szklo A, Boni RD, Coutinho C, Vasconcellos M, Nascimento Silva P, et al. Electronic cigarettes and narghile users in Brazil: Do they differ from cigarettes smokers? *Addict Behav.* 2019;98:106007. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2019.05.031>
7. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva [homepage on the Internet]. Rio de Janeiro: INCA; c2019 [cited 2019 Sep 1]. Narguilé: o que sabemos? [Adobe Acrobat document, 102p.]. Available from: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/narguile-o-que-sabemos.pdf>
8. Shihadeh A, Schubert J, Klaiany J, El Sabban M, Luch A, Saliba NA. Toxicant content, physical properties and biological activity of waterpipe tobacco smoke and its tobacco-free alternatives. *Tob Control.* 2015;24 Suppl 1:i22-i30. <https://doi.org/10.1136/tobaccocontrol-2014-051907>
9. Torrey CM, Moon KA, Williams DA, Green T, Cohen JE, Navas-Acien A, et al. Waterpipe cafes in Baltimore, Maryland: Carbon monoxide, particulate matter, and nicotine exposure. *J Expo Sci Environ Epidemiol.* 2015;25(4):405-10. <https://doi.org/10.1038/jes.2014.19>
10. Hammal F, Chappell A, Wild TC, Kindziarski W, Shihadeh A, Vanderhoek A, et al. 'Herbal' but potentially hazardous: an analysis of the constituents and smoke emissions of tobacco-free waterpipe products and the air quality in the cafés where they are served. *Tob Control.* 2015;24(3):290-7. <https://doi.org/10.1136/tobaccocontrol-2013-051169>
11. Monzer B, Sepetdjian E, Saliba N, Shihadeh A. Charcoal emissions as a source of CO and carcinogenic PAH in mainstream narghile waterpipe smoke. *Food Chem Toxicol.* 2008;46(9):2991-5. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2008.05.031>
12. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Convenção-Quadro para o Controle do Tabaco. Texto oficial. Rio de Janeiro: INCA; 2011.
13. Hoffman SJ, Mammone J, Rogers Van Katwyk S, Sritharan L, Tran M, Al-Khateeb S, et al. Cigarette consumption estimates for 71 countries from 1970 to 2015: systematic collection of comparable data to facilitate quasi-experimental evaluations of national and global tobacco control interventions. *BMJ.* 2019;365:l2231. <https://doi.org/10.1136/bmj.l2231>
14. 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>
15. GBD 2015 Tobacco Collaborators. Smoking prevalence and attributable disease burden in 195 countries and territories, 1990-2015: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet.* 2017;389(10082):1885-1906. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30819-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30819-X)



Como e por que revisar artigos para o Jornal Brasileiro de Pneumologia

Bruno Guedes Baldi^{1,2,a}, Pedro Rodrigues Genta^{1,3,b}

A Sociedade Real de Edimburgo, a partir de 1731, adotou um sistema de revisão de artigos científicos por seus membros que é reconhecido como o precursor do processo de revisão por pares. O sistema de revisão de artigos científicos por pares continua a ser empregado por toda a comunidade científica, com uma novidade a partir da segunda metade do século passado, que foi o convite de revisores externos às sociedades científicas.⁽¹⁾ Esse sistema é a força motriz da qual as publicações científicas dependem.

O revisor tem a responsabilidade de melhorar a qualidade do artigo e a clareza da mensagem transmitida, minimizando erros em diversos pontos, como em metodologia, escrita e qualidade do uso do idioma, assim como na apresentação e interpretação dos resultados, emitindo impressões que auxiliam o editor na tomada de decisões.^(2,3) Idealmente, um artigo sai do processo de revisão lapidado, tendo incorporado melhorias em seu formato e adquirindo maior acuidade científica.

O presente editorial tem como objetivos reforçar as razões para a participação da comunidade científica na realização de revisão de artigos submetidos ao Jornal Brasileiro de Pneumologia (JBP) e descrever, de forma sucinta, sugestões de como avaliar um trabalho científico.

POR QUE REVISAR UM ARTIGO CIENTÍFICO?

- Auxiliar a comunidade científica: se você é um autor renomado, você estará retribuindo as revisões de seus trabalhos e poderá prestar um enorme apoio a um jovem cientista pelas orientações que poderá oferecer. Se você é um jovem cientista, você certamente se beneficiará, obtendo experiência. Seja júnior ou sênior, a revisão de artigos é uma atividade fundamental para as publicações científicas no mundo todo, incluindo o JBP. A disponibilidade de revisores afinados com o propósito do JBP permitirá que o periódico se aprimore progressivamente pela redução do tempo durante o qual um artigo fica aguardando a revisão, assim como pela constante melhora da qualidade das avaliações. O resultado é a atração da submissão de artigos com qualidade progressivamente melhor, refletindo o amadurecimento da nossa comunidade científica, o que contribui para a evolução da ciência na área respiratória e em outras afins.
- Manter-se atualizado em sua área: revisando artigos, você terá a oportunidade de rever a

literatura pertinente e ter contato com a produção científica atualizada. Adicionalmente, você poderá conhecer novos métodos e diferentes abordagens para problemas comuns.

- Melhorar a capacidade de revisão e a análise crítica: a revisão de artigos não só aprimora sua capacidade em avaliar e revisar textos científicos, bem como aperfeiçoa suas qualidades em escrever um artigo.
- Tornar-se corresponsável pelo artigo: o revisor se torna corresponsável pelo artigo, e isso por si só é uma enorme recompensa.
- Obter prestígio pelos pares no assunto: constar da lista de revisores de uma publicação indica que você é uma autoridade confiável na área respectiva.

COMO REVISAR UM ARTIGO CIENTÍFICO?

Recomendações para a revisão de um artigo científico estão apresentadas no Quadro 1. Antes de aceitar a avaliação de um artigo, o revisor deve verificar três pontos fundamentais⁽²⁻⁴⁾: 1) se o artigo está inserido na sua área de experiência; 2) se há algum conflito de interesse em relação ao artigo em questão; e 3) se tem disponibilidade para cumprir os prazos estabelecidos.

No processo de revisão é importante que sejam lidas as instruções aos revisores e que esses tenham ciência do escopo do periódico. O revisor deve demonstrar cuidado, transparência, ética e profissionalismo. Faça comentários construtivos e elabore justificativas, lembrando que o objetivo principal é melhorar a qualidade do artigo.⁽²⁻⁴⁾ Tenha paciência com autores menos experientes, sobretudo quando enxergar um potencial para a pesquisa apresentada. Seja respeitoso nos comentários, pois uma revisão rude pode ser o suficiente para um jovem pesquisador perder noites de sono e desencorajar-se. Seja claro e conciso na solicitação de revisão e não tente modificar significativamente o manuscrito. Um trabalho com muitas deficiências deve ser rejeitado na primeira revisão.^(3,5) Rejeitar o trabalho depois de uma extensa revisão é muito decepcionante para o autor.

Realize uma leitura inicial para se familiarizar e adquirir uma impressão geral do artigo. Em seguida, proceda à avaliação seção a seção, realizando os comentários. Na elaboração da revisão, recomendamos a escrita de um parágrafo inicial com o resumo dos principais resultados. Em seguida, de maneira didática, sugerimos a elaboração da avaliação, dividindo-a em comentários

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

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

3. Editor associado do Jornal Brasileiro de Pneumologia – JBP – Brasília (DF) Brasil.

a. http://orcid.org/0000-0002-9609-5117; b. http://orcid.org/0000-0002-6764-165X

Quadro 1. Recomendações para a revisão de um artigo científico.

Comentários gerais
• Verifique se o tema está incluído na sua área de atuação, se há conflito de interesses, e se há disponibilidade para cumprir os prazos • Seja claro, conciso, respeitoso e ético • Evite comentários ofensivos • Avalie aspectos metodológicos, escrita, qualidade do uso do idioma, apresentação e interpretações dos resultados • Observe a relevância e a originalidade do trabalho • Realize uma leitura inicial para obter uma impressão geral do artigo • Na elaboração da revisão, escreva um parágrafo inicial resumindo os principais resultados e, em seguida, os divida em comentários maiores e menores
Seção a seção
• Título Objetivo e claro Coerência com o texto • Resumo Verificar se reflete os pontos-chave do artigo • Introdução Deve ser sucinta, com 2-3 parágrafos Avaliar se descreve o escopo do problema e lacunas na literatura Deve ser racional e hipóteses do estudo devem estar incluídas no parágrafo final • Metodologia Observar se está suficientemente detalhada para permitir replicação Características do estudo devem estar apresentadas, incluindo tipo, desenho, população, critérios de inclusão e exclusão, desfechos e tamanho amostral Avaliar se utilizou técnicas adequadas Análise estatística utilizada, aprovação do comitê de ética local e consentimento informado (se pertinente) necessitam estar inseridos • Resultados Devem refletir de forma clara o que foi apresentado na metodologia Interpretações e especulações não devem ser apresentadas nos resultados Verificar a apresentação e qualidade de tabelas e figuras Tabelas e figuras não devem em geral repetir informações contidas no texto • Discussão No primeiro parágrafo, recomenda-se que o resumo dos resultados esteja apresentado Observar se foi contextualizado, a seguir, com informações da literatura Parágrafo sobre limitações do estudo deve estar apresentado • Conclusões Observar se as conclusões estão coerentes com os resultados e a hipótese levantada Perspectivas futuras podem ser acrescentadas • Referências Devem ser atuais e pertinentes Observar se atendem o padrão da publicação

maiores e menores e numerando-os. É fundamental contextualizar os resultados encontrados em relação aos conhecimentos existentes e observar a relevância e a originalidade do tema.

Título

O título deve ser coerente com o conteúdo apresentado no texto e preferencialmente objetivo e claro.^(2,5)

Resumo

Comece lendo o resumo e entenda qual o escopo do artigo. Verifique se o resumo reflete de fato o

que o artigo apresenta, com detalhes suficientes dos pontos-chave.⁽²⁾ Certifique-se de que se trata de assunto de seu domínio. Continue lendo-o na íntegra para ter uma visão geral da qualidade da escrita, da pertinência do estudo e da qualidade da pesquisa.^(2,6)

Introdução

A introdução deve conter em geral de dois a três parágrafos, informando o escopo do problema e as lacunas da literatura, descrevendo o racional do estudo.⁽⁵⁾ O leitor deve ser convencido de que o trabalho é original e relevante. Uma hipótese é desejável e sintetiza os objetivos do estudo.

Métodos

Os métodos devem ser suficientemente detalhados para que permitam a reprodução da pesquisa. Devem ser apresentados o tipo e o desenho do estudo, a população avaliada, os critérios de inclusão e de exclusão, assim como os desfechos primários e secundários.⁽⁵⁾ As técnicas utilizadas devem ser adequadas para o objetivo do estudo e capazes de produzir resultados precisos e confiáveis. O tamanho amostral deve ser descrito com detalhes suficientes para leitor possa calculá-lo. Recomenda-se detalhar a descrição estatística e como a hipótese foi testada. Quando achar conveniente, análises adicionais podem ser sugeridas. A aprovação do comitê de ética local e o consentimento informado (se necessário) devem ser informados nessa seção.

Resultados

Os resultados devem refletir o que foi apresentado na metodologia e ser resumidos de forma clara e adequada. Recomenda-se não incluir interpretações ou especulações, que devem ser apresentadas na discussão. Verifique se as tabelas estão bem organizadas, possibilitando o entendimento dos resultados e análises. Em geral, as tabelas e figuras não devem repetir os resultados apresentados no texto.

Gráficos e figuras refletem bem a qualidade do artigo, seja pela originalidade dos dados apresentados, seja pela forma, caprichosa ou não, pela qual foram construídos. Verifique se é possível entender claramente os dados expostos em gráficos.

Discussão

No primeiro parágrafo, é esperado que os autores resumam os principais resultados. Posteriormente, orienta-se que se faça uma análise crítica dos principais resultados do estudo, comparando-os com dados previamente publicados. No penúltimo parágrafo é fundamental que sejam incluídas as limitações do estudo.

Conclusões

Conclusões finalizam a seção de discussão. Verifique se os resultados suportam as conclusões e se respondem a hipótese levantada. Perspectivas futuras em relação ao tema em questão podem ser incluídas.

Referências

Confira se as referências são atuais e pertinentes. Verifique se artigos originais são citados e não somente artigos de revisão. Confirme que estejam de acordo com o padrão da publicação.

Nossa publicação depende de um corpo editorial forte e atuante, de um bom nível de submissões e de revisores disponíveis e ágeis. Agradecemos a todos os revisores que têm participado da análise dos manuscritos submetidos. Esperamos que novos colegas possam rever artigos para o JBP com cuidado e excelência, um processo fundamental para o aprimoramento e a consolidação internacional do nosso jornal. Caso exista interesse em participar como revisor, entre em contato conosco, mencionando sua área de experiência. O futuro do JBP está em nossas mãos.

REFERÊNCIAS

1. Spier R. The history of the peer-review process. Trends Biotechnol. 2002;20(8):357-8. [https://doi.org/10.1016/S0167-7799\(02\)01985-6](https://doi.org/10.1016/S0167-7799(02)01985-6)
2. Hoppin FG Jr. How I review an original scientific article. Am J Respir Crit Care Med. 2002;166(8):1019-23. <https://doi.org/10.1164/rccm.200204-324OE>
3. Spigt M, Arts IC. How to review a manuscript. J Clin Epidemiol. 2010;63(12):1385-90. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.09.001>
4. COPE Council [homepage on the Internet]. Eastleigh: United Kingdom [cited 2019 Sep 1]. COPE Ethical Guidelines for Peer Reviewers. September 2017. [Adobe Acrobat document, 6p.]. Available from: www.publicationethics.org/files/Ethical_Guidelines_For_Peer_Reviewers_2.pdf
5. Brown LM, David EA, Karamlou T, Nason KS. Reviewing scientific manuscripts: a comprehensive guide for peer reviewers. J Thorac Cardiovasc Surg. 2017;153(6):1609-1614. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2016.12.067>
6. Rochitte CE, Mesquita CT. What are the Characteristics of an Excellent Review of Scientific Articles? Arq Bras Cardiol. 2018;110(2):106-108. <https://doi.org/10.5935/abc.20180032>



Fibrose pulmonar familiar: um mundo sem fronteiras

Raphael Borie^{1,a}, Bruno Crestani^{1,b}

Houve um progresso incrível em nossa compreensão dos distúrbios fibróticos pulmonares nos últimos 20 anos. Isso levou ao desenvolvimento de critérios diagnósticos bem aceitos para fibrose pulmonar idiopática (FPI)^(1,2) e ao desenvolvimento de dois medicamentos, a pirfenidona e o nintedanibe,^(3,4) que são capazes de retardar a progressão da doença e podem melhorar a sobrevida. Isso foi demonstrado em diferentes registros clínicos da Austrália,⁽⁵⁾ Europa^(6,7) e EUA,⁽⁸⁾ com perfil aceitável de tolerância. No mesmo período, mutações genéticas raras associadas à fibrose pulmonar familiar (FPF), envolvendo genes relacionados aos surfactantes (*SFTPA1*, *SFTPA2*, *SFTPC*, *ABCA3*, etc.) e *telomere-related genes* (TRG, genes relacionados aos telômeros), tais como *TERT*, *TERC*, *RTEL1*, *PARN*, *NAF1*, *DKC1* e *TINF2*, foram identificadas. Também foi demonstrado que a presença de um polimorfismo genético comum envolvendo o promotor *MUC5B* é um importante fator de risco para FPF e FPI esporádica.⁽⁹⁾ Esses estudos seminais, juntamente com estudos de associação em todo o genoma, permitiram estabelecer a base genética da FPI.^(10,11) Estudos mais recentes demonstraram que essa base genética era compartilhada por distúrbios fibróticos pulmonares não idiopáticos, tais como pneumonite de hipersensibilidade crônica,⁽¹²⁾ pneumonia intersticial com características autoimunes⁽¹³⁾ e doença pulmonar intersticial (DPI) associada a artrite reumatoide.^(14,15) No presente número do JBP, dois grupos de autores relatam sua experiência com o uso de antifibróticos na FPI e na caracterização da FPF no Brasil.^(16,17)

Embora não haja uma definição consensual, a FPF é geralmente definida por história familiar de dois ou mais parentes com DPI.⁽¹⁸⁾ A prevalência de FPI é estimada em 20 casos por 100.000 habitantes,⁽¹⁹⁾ e aproximadamente 10% dos casos são de FPF.⁽²⁰⁾ Adultos com FPF são essencialmente indistinguíveis de pacientes com FPI esporádica em termos de apresentação clínica, achados radiográficos e histopatologia, exceto que aqueles com FPF tendem a apresentá-la mais precocemente.⁽²¹⁾

No presente número do JBP, Hortense et al.⁽¹⁷⁾ relatam seus achados em uma amostra com 35 pacientes com FPF. Todos os pacientes foram diagnosticados com DPI fibrosante e tinham pelo menos um membro da família com DPI fibrosante. Os pacientes foram avaliados entre 2014 e 2017. Não houve predominância de gênero, e a mediana da idade foi bem elevada (66 anos). Tabagismo e exposição ambiental foram bem frequentes, em 45% e 80% dos casos, respectivamente. Entre os pacientes, os padrões encontrados na TCAR foram heterogêneos: pneumonia intersticial usual (PIU) típica, em 6 (17%);

pneumonia intersticial não específica, em 9 (26%); pneumonia em organização, em 3 (9%); e pneumonite por hipersensibilidade crônica, em 2 (6%). Quando disponível, a histologia pulmonar (n = 6) confirmou a heterogeneidade dos achados de TCAR. Destaca-se que apenas 4 pacientes (11%) apresentavam doença hematológica e/ou hepática sugestiva de mutação em TRG.⁽¹⁷⁾

O estudo de Hortense et al.⁽¹⁷⁾ confirma que os pacientes com FPF podem apresentar uma grande variedade de características clínicas. Por exemplo, um estudo envolvendo 111 famílias com FPF que comparou 309 indivíduos com DPI com 360 parentes não afetados revelou que sexo masculino (55,7% vs. 37,2%; p < 0,0001), maior idade (68,3 vs. 53,1 anos; p < 0,0001), e história de tabagismo (67,3% vs. 34,1%; p < 0,0001) foram fatores de risco para o desenvolvimento de DPI.⁽²¹⁾ Além disso, o padrão de PIU foi altamente prevalente, sendo identificado em 85% dos pacientes. No entanto, observou-se uma heterogeneidade patológica intrafamiliar — dois ou mais padrões patológicos foram identificados nos indivíduos afetados em 45% das famílias, evidenciando PIU e histopatologia de pneumonia intersticial não específica em várias famílias, o que sugere que padrões distintos de DPI envolvem vias patogênicas semelhantes.⁽²¹⁾ A identificação de tabagismo e de exposição ambiental como fatores de risco para FPI ilustra a interação fundamental entre a susceptibilidade genética e a exposição ambiental no desenvolvimento da fibrose pulmonar,⁽²¹⁾ o que pode contribuir para a heterogeneidade do padrão patológico.

Geralmente se observa um modo autossômico dominante de herança com penetrância incompleta na FPF.⁽²¹⁾ Mutações em TRG são detectadas em aproximadamente 30% das famílias investigadas. Menor idade ao diagnóstico e presença de doença hematológica ou hepática são associadas a aumento da prevalência de mutações em TRG na FPF.⁽¹⁰⁾ Tais mutações são associadas a pior prognóstico e maior incidência de complicações hematológicas após transplante pulmonar na FPI.⁽²²⁾ Menos frequentemente, pode haver mutações em genes relacionados ao surfactante. Nesse caso, a DPI pode melhorar com o uso de esteroides ou azitromicina em crianças, embora não haja essa evidência em adultos.⁽²³⁾ No entanto, na maioria dos casos (60–70%), a FPF permanece geneticamente inexplicada e pode estar relacionada a mutações genéticas únicas ainda a serem identificadas ou a uma transmissão genética não-Mendeliana associada a fatores de risco ambientais. Hortense et al.⁽¹⁷⁾ sugeriram que é necessário realizar um diagnóstico preciso e específico para cada paciente, incluindo fenotipagem

1. Service de Pneumologie A, Centre de Référence des Maladies Pulmonaires Rares; Fibrosis Inflammation and REmodeling in Cardiovascular, Renal and Respiratory Diseases—DHU FIRE—Hôpital Bichat, APHP INSERM, Unité 1152, Université Paris Diderot, Paris, France.
a. <http://orcid.org/0000-0002-9906-0024>; b. <http://orcid.org/0000-0002-2961-3455>

pulmonar e diagnóstico genético, para a proposição e avaliação do tratamento. No entanto, o acesso à análise e expertise genética é limitado e pode ser um fator limitante para pacientes com suspeita de uma forma genética de fibrose pulmonar. Novas ferramentas de comunicação on-line podem oferecer uma resposta para essa difícil questão. Na França, organizamos uma discussão multidisciplinar (DMD) genética baseada na Web e dedicada a todos os casos suspeitos ou confirmados de fibrose pulmonar herdada utilizando a rede OrphaLung de doenças pulmonares raras. Essa DMD genética oferece a oportunidade de discutir casos de suspeita de formas genéticas de fibrose pulmonar com especialistas na interpretação de dados genéticos, no monitoramento de pacientes e familiares e no tratamento desses pacientes. Essa DMD genética está aberta a participantes internacionais. Até agora, 37 diferentes centros de DPI de nove países diferentes participaram, e mais de 150 casos foram discutidos.

Há evidências limitadas sobre o efeito do nintedanibe e da pirfenidona na FPF. Um estudo retrospectivo multicêntrico europeu que incluiu 33 pacientes com fibrose pulmonar e mutação em *TERT* ou *TERC* não conseguiu demonstrar um efeito da pirfenidona sobre o declínio da função pulmonar.⁽²⁴⁾ Uma análise *post hoc* de dois ensaios identificou 102 pacientes que eram portadores de variantes raras de um TRG.⁽²⁵⁾ Esses pacientes apresentaram declínio mais rápido da CVF do que os pacientes sem a variante rara (1,66% vs.

0,83% por mês), e a pirfenidona reduziu o declínio da CVF naquele subgrupo de pacientes.⁽²⁵⁾ Diretrizes nacionais e internacionais não recomendam uma estratégia específica de tratamento em pacientes com FPF.⁽²⁶⁻²⁸⁾ Em nosso centro, discutimos o uso de tratamento antifibrótico com nintedanibe ou pirfenidona para cada paciente com FPF. Diferentes moléculas, principalmente os andrógenos, têm a capacidade de estimular a atividade da telomerase.⁽²⁹⁾ Foi demonstrado que o danazol, um andrógeno sintético, aumenta o comprimento dos telômeros de leucócitos do sangue em pacientes com mutações em TRG e distúrbios hematológicos.⁽²⁹⁾ O danazol está sendo testado prospectivamente em pacientes com mutações em TRG e fibrose pulmonar (NCT03710356). Novas moléculas direcionadas ao sistema telômero homeostase estão sendo desenvolvidas na tentativa de se concentrar nesse subgrupo específico de pacientes.⁽³⁰⁾

Estudos colaborativos internacionais são absolutamente necessários para um maior avanço na compreensão da fibrose pulmonar, principalmente da FPF, área na qual os centros especializados são limitados. É nossa responsabilidade compartilhada construir, manter e desenvolver redes mundiais de clínicos e cientistas, utilizando todas as ferramentas modernas de comunicação, para compartilhar dados e conhecimentos, a fim de desenvolver novos programas de pesquisa e oferecer aos pacientes e suas famílias a expertise necessária e merecida.

REFERÊNCIAS

- Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ, Lederer DJ, et al. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198(5):e44-e68. <https://doi.org/10.1164/rccm.201807-1255ST>
- Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(6):788-824. <https://doi.org/10.1164/rccm.2009-040GL>
- Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2014;370(22):2071-82. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1402584>
- King TE Jr, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, Fagan EA, Glasspole I, Glassberg MK, et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2014;370(22):2083-92. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1402582>
- Jo HE, Glasspole I, Grainge C, Goh N, Hopkins PM, Moodley Y, et al. Baseline characteristics of idiopathic pulmonary fibrosis: analysis from the Australian Idiopathic Pulmonary Fibrosis Registry. *Eur Respir J*. 2017;49(2). pii: 1601592. <https://doi.org/10.1183/13993003.01592-2016>
- Guenther A, Krauss E, Tello S, Wagner J, Paul B, Kuhn S, et al. The European IPF registry (euriPFreg): baseline characteristics and survival of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res*. 2018;19(1):141. <https://doi.org/10.1186/s12931-018-0845-5>
- Zurkova M, Kriegova E, Kolek V, Lostakova V, Sterclova M, Bartos V, et al. Effect of pirfenidone on lung function decline and survival: 5-yr experience from a real-life IPF cohort from the Czech EMPIRE registry. *Respir Res*. 2019;20(1):16. <https://doi.org/10.1186/s12931-019-0977-2>
- Dempsey TM, Sangaralingham LR, Yao X, Sanghavi D, Shah ND, Limper AH. Clinical Effectiveness of Antifibrotic Medications for Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(2):168-174. <https://doi.org/10.1164/rccm.201902-0456OC>
- Seibold MA, Wise AL, Speer MC, Steele MP, Brown KK, Loyd JE, et al. A common MUC5B promoter polymorphism and pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2011;364(16):1503-12. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1013660>
- Borie R, Tabèze L, Thabut G, Nunes H, Cottin V, Marchand-Adam S, et al. Prevalence and characteristics of TERT and TERC mutations in suspected genetic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2016;48(6):1721-1731. <https://doi.org/10.1183/13993003.02115-2015>
- Fingerlin TE, Murphy E, Zhang W, Peljto AL, Brown KK, Steele MP, et al. Genome-wide association study identifies multiple susceptibility loci for pulmonary fibrosis. *Nat Genet*. 2013;45(6):613-20. <https://doi.org/10.1038/ng.2609>
- Ley B, Newton CA, Arnould I, Elicker BM, Henry TS, Vittinghoff E, et al. The MUC5B promoter polymorphism and telomere length in patients with chronic hypersensitivity pneumonitis: an observational cohort-control study. *Lancet Respir Med*. 2017;5(8):639-647. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(17\)30216-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(17)30216-3)
- Newton CA, Oldham JM, Ley B, Anand V, Adegunsoye A, Liu G, et al. Telomere length and genetic variant associations with interstitial lung disease progression and survival. *Eur Respir J*. 2019;53(4). pii: 1801641. <https://doi.org/10.1183/13993003.01641-2018>
- Juge PA, Borie R, Kannengiesser C, Gazal S, Revy P, Wernmeau-Stervino L, et al. Shared genetic predisposition in rheumatoid arthritis-interstitial lung disease and familial pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2017;49(5). pii: 1602314. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-eular.5237>
- Juge PA, Lee JS, Ebstein E, Furukawa H, Dobrinskikh E, Gazal S, et al. MUC5B Promoter Variant and Rheumatoid Arthritis with Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med*. 2018;379(23):2209-2219. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801562>
- Pereira CAC, Baddini-Martinez JA, Baldi BG, Jezler SFO, Rubin AS, Alves RLR, et al. Safety and tolerability of nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2019;45(5):e20180414.
- Hortense AB, Santos MK, Wada D, Fabro AT, Lima M, Rodrigues S, et al. Familial pulmonary fibrosis: a heterogeneous spectrum of

- presentations. *J Bras Pneumol.* 2019;45(5):e20180079. <https://doi.org/10.1590/1806-3713/e20180079>
18. Kropski JA, Pritchett JM, Zoz DF, Crossno PF, Markin C, Garnett ET, et al. Extensive phenotyping of individuals at risk for familial interstitial pneumonia reveals clues to the pathogenesis of interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;191(4):417-26. <https://doi.org/10.1164/rccm.201406-1162OC>
19. Hutchinson J, Fogarty A, Hubbard R, McKeever T. Global incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review. *Eur Respir J.* 2015;46(3):795-806. <https://doi.org/10.1183/09031936.00185114>
20. Lawson WE, Loyd JE. The genetic approach in pulmonary fibrosis: can it provide clues to this complex disease? *Proc Am Thorac Soc.* 2006;3(4):345-9. <https://doi.org/10.1513/pats.200512-137TK>
21. Steele MP, Speer MC, Loyd JE, Brown KK, Herron A, Slifer SH, et al. Clinical and pathologic features of familial interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172(9):1146-52. <https://doi.org/10.1164/rccm.200408-1104OC>
22. Borie R, Kannengiesser C, Hirschi S, Le Pavec J, Mal H, Bergot E, et al. Severe hematologic complications after lung transplantation in patients with telomerase complex mutations. *J Heart Lung Transplant.* 2015;34(4):538-46. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2014.11.010>
23. Nathan N, Giraud V, Picard C, Nunes H, Dastot-Le Moal F, Copin B, et al. Germline SFTPA1 mutation in familial idiopathic interstitial pneumonia and lung cancer. *Hum Mol Genet.* 2016;25(8):1457-67. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddw014>
24. Justet A, Thabut G, Manali E, Molina Molina M, Kannengiesser C, Cadranel J, et al. Safety and efficacy of pirfenidone in patients carrying telomerase complex mutation. *Eur Respir J.* 2018;51(3). pii: 1701875. <https://doi.org/10.1183/13993003.01875-2017>
25. Dressen A, Abbas AR, Cabanski C, Reeder J, Ramalingam TR, Neighbors M, et al. Analysis of protein-altering variants in telomerase genes and their association with MUC5B common variant status in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: a candidate gene sequencing study. *Lancet Respir Med.* 2018;6(8):603-614. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30135-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30135-8)
26. Raghu G, Rochwerf B, Zhang Y, Garcia CA, Azuma A, Behr J, et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;192(2):e3-19. <https://doi.org/10.1164/rccm.201506-1063ST>
27. Borie R, Kannengiesser C, Sicre de Fontbrune F, Gouya L, Nathan N, Crestani B. Management of suspected monogenic lung fibrosis in a specialised centre. *Eur Respir Rev.* 2017;26(144). pii: 160122. <https://doi.org/10.1183/16000617.0122-2016>
28. Cottin V, Crestani B, Cadranel J, Cordier JF, Marchand-Adam S, Prévot G, et al. French practical guidelines for the diagnosis and management of idiopathic pulmonary fibrosis - 2017 update. Full-length version. *Rev Mal Respir.* 2017;34(8):900-968. <https://doi.org/10.1016/j.rmr.2017.07.017>
29. Townsley DM, Dumitriu B, Liu D, Biancotto A, Weinstein B, Chen C, et al. Danazol Treatment for Telomere Diseases. *N Engl J Med.* 2016;374(20):1922-31. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1515319>
30. Bär C, Povedano JM, Serrano R, Benitez-Buelga C, Popkes M, Formentini I, et al. Telomerase gene therapy rescues telomere length, bone marrow aplasia, and survival in mice with aplastic anemia. *Blood.* 2016;127(14):1770-9. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-08-667485>



Fibrose pulmonar idiopática: precisão diagnóstica e tratamento precoce

Antônio Morais^{1,2,a}

A fibrose pulmonar idiopática (FPI) é o maior desafio diagnóstico no contexto das doenças do interstício pulmonar em geral e das pneumonias intersticiais em particular.⁽¹⁻⁴⁾ Isso se deve à sobreposição clínica, imagiológica e histológica com outras pneumonias crônicas fibrosantes, em que um padrão de pneumonia intersticial usual (PIU) pode ocorrer, como no caso da pneumonite de hipersensibilidade crônica ou de doenças do tecido conjuntivo.^(1,4) Um documento da *Fleischner Society*⁽⁵⁾ definiu o diagnóstico imagiológico da FPI em caso de presença de PIU típica, defendendo o mesmo diagnóstico nos casos de PIU provável apenas quando não houver nenhum elemento clínico, de exposição ambiental ou de autoimunidade que sugira outra pneumonia crônica fibrosante. Nesses casos, o estudo diagnóstico deverá prosseguir, com a realização de biópsia pulmonar.⁽⁵⁾ Este rigor de avaliação aproxima o documento⁽⁵⁾ de diretrizes internacionais publicadas em 2011,⁽¹⁾ que aconselham uma estratégia mais interventiva, nomeadamente com realização de lavagem broncoalveolar e biópsia pulmonar cirúrgica nos casos de PIU provável. Dentro da investigação do diagnóstico diferencial, como é demonstrado na presente edição do JBP,⁽⁶⁾ a pesquisa do contexto familiar é altamente relevante no diagnóstico diferencial da FPI, dado que esse tipo de fibrose aponta para um diferente perfil de evolução e de resposta terapêutica, devendo ser sempre documentada qualquer relação familiar no diagnóstico de doença intersticial pulmonar.

Em 2014, foram publicados os resultados de dois ensaios clínicos correspondentes a dois diferentes fármacos, pirfenidona⁽⁷⁾ e nintedanib,⁽⁸⁾ que demonstraram um impacto positivo na evolução da FPI ao diminuírem de forma significativa a queda funcional respiratória, medida através da CVF, em comparação com placebo, durante 52 semanas. Essa dupla publicação constitui até os dias de hoje o maior marco na evolução da abordagem terapêutica das doenças do interstício pulmonar. Durante longos anos, a terapêutica combinada com corticoide e azatioprina, baseada no contexto errado de uma inflamação persistente que conduzia à fibrose, e posteriormente com adição da N-acetilcisteína, já baseada no conceito de o stress oxidativo ser um componente de uma cicatrização anômala após dano do epitélio alveolar, com consequente deposição de matriz extracelular e progressão da fibrose, foi usada de forma indiscriminada, verificando-se invariavelmente uma progressão da doença e uma sobrevida que, em média, era de três anos após o diagnóstico.^(9,10) Posteriormente, demonstrou-se que essa terapêutica em pacientes com FPI não proporcionava quaisquer benefícios; pelo contrário, poderia causar efeitos adversos significativos, dado que o braço dessa terapêutica tripla teve de ser interrompido

de forma prematura devido a um número significativo de hospitalizações e mortes, em comparação com os outros dois braços do estudo (N-acetilcisteína e placebo).⁽¹¹⁾ Apesar de o uso de pirfenidona já ter sido aprovado em 2008 no Japão e em 2011 na Europa, foi apenas após o estudo de King Jr et al.⁽⁷⁾ que esse uso foi considerado globalmente e aprovado na maioria dos países, paralelamente com o uso de nintedanib. Naquela altura, os pacientes passaram a ter pela primeira vez a disponibilidade de fármacos que lhes poderiam proporcionar uma redução na evolução da sua doença, permitindo-lhes, assim, a perspectiva de uma maior sobrevida e tempo mais prolongado com qualidade de vida, além de uma maior preservação da sua autonomia.

Após o entusiasmo inicial, dúvidas se levantaram sobre se aqueles fármacos seriam benéficos para todos os pacientes com o diagnóstico de FPI e se sua prescrição deveria ser efetuada imediatamente após o diagnóstico, nomeadamente em pacientes ainda pouco sintomáticos e com função pulmonar preservada. A estratificação dos dados daqueles ensaios^(7,8) não deixou dúvidas sobre o benefício de ambos os fármacos independentemente das características dos pacientes, nomeadamente idade e sexo, bem como independentemente do estágio da doença de acordo com os valores de CVF e DLCO.⁽¹²⁾ Efetivamente, ao se comparar pacientes CVF > 90% do valor previsto com aqueles com valores menores, verificou-se que a queda funcional era similar, obtendo-se o mesmo resultado com o uso de pirfenidona em pacientes com CVF > 80% do previsto em comparação com aqueles com CVF < 80% do previsto; esses resultados sustentam o benefício do tratamento precoce de forma a proporcionar um efeito de desaceleração na evolução da doença o mais cedo possível, o que se traduziria na necessidade de um diagnóstico igualmente precoce.^(13,14) Analogamente, em relação a pacientes com doença mais avançada (CVF < 50% do previsto), foi comprovado que esses tinham uma queda funcional mais lenta, de valor sobreponível ao de pacientes com melhor estágio funcional, após iniciarem a terapêutica antifibrótica.⁽¹⁵⁾ Após um período inicial durante o qual os pacientes tratados se encontravam habitualmente com uma CVF entre 50% e 80% do previsto, de acordo com os critérios de inclusão de alguns dos ensaios clínicos referidos, os resultados conduziram para a prescrição atual de terapêutica antifibrótica a qualquer paciente com o diagnóstico de FPI, que deve ser instituída o mais precocemente possível.^(16,17) Recentemente, foram publicados estudos sobre o uso prolongado desses dois fármacos^(18,19) (até cerca de quatro anos), que relataram que o efeito da medicação se manteve durante o período dos estudos, dado que a queda da CVF por ano teve a mesma

1. Grupo de Doenças Pulmonares Intersticiais, Centro Hospitalar de São João, Porto, Portugal.

2. Faculdade de Medicina do Porto, Porto, Portugal.

a. http://orcid.org/0000-0001-8348-8651

dimensão. A questão atual relaciona-se principalmente com o potencial efeito que esses fármacos poderão ter em outras doenças crônicas fibróticas progressivas, nomeadamente após a publicação recente de resultados que sugerem um efeito idêntico na diminuição do grau de deterioração funcional.^(20,21)

Na presente edição do JBP, Pereira et al.,⁽²²⁾ em um estudo de vida real com um grupo selecionado de 57 pacientes com FPI que se beneficiaram de um programa de acesso ao tratamento com nintedanib, descreveram a segurança e a tolerabilidade da medicação. Os pacientes incluídos foram diagnosticados principalmente com base em exames de imagem, dado que apenas 22,8% tinham sido submetidos a biópsia pulmonar cirúrgica, o que está em linha com os dados da literatura. Relativamente aos efeitos adversos, corroborando estudos publicados previamente,^(23,24) os sintomas

gastrointestinais foram os mais frequentemente observados, nomeadamente diarreia, em 78,9% dos pacientes, sendo essa considerada severa em 22,2%. Contrariamente, a elevação dos parâmetros de função hepática foi relatada apenas em 1 paciente. Os efeitos adversos foram em grande parte responsáveis pela descontinuação permanente do tratamento em 20 pacientes (35,1%) e na redução da dose em 21 (36,8%). A continuação da publicação de estudos de vida real de várias proveniências geográficas, como o atual,⁽²²⁾ tem sido fulcral para um conhecimento preciso do perfil de tolerância dos antifibróticos.

Em conclusão, no presente estado da arte, o diagnóstico diferencial da FPI deve ser efetuado de forma rigorosa e o mais precocemente possível, de forma a que os pacientes tenham um benefício da terapêutica antifibrótica numa fase ainda precoce da doença.

REFERÊNCIAS

- Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(6):788-824. <https://doi.org/10.1164/rccm.2009-040GL>
- Robalo Cordeiro C, Campos P, Carvalho L, Campainha S, Clemente S, Figueiredo L, et al. Consensus document for the diagnosis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: Joint Consensus of Sociedade Portuguesa de Pneumologia, Sociedade Portuguesa de Radiologia e Medicina Nuclear e Sociedade Portuguesa de Anatomia Patológica. *Rev Port Pneumol* (2006). 2016;22(2):112-22. <https://doi.org/10.1016/j.rppnen.2016.01.003>
- Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE Jr, Lynch DA, Nicholson AG, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(6): 733-48. <https://doi.org/10.1164/rccm.201308-1483ST>
- Walsh SLF, Wells AU, Desai SR, Poletti V, Picicchi S, Dubini A, et al. Multicentre evaluation of multidisciplinary team meeting agreement on diagnosis in diffuse parenchymal lung disease: a case-cohort study. *Lancet Respir Med*. 2016;4(7):557-565. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(16\)30033-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(16)30033-9)
- Lynch DA, Sverzellati N, Travis WD, Brown KK, Colby TV, Galvin JR, et al. Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: a Fleischner Society White Paper. *Lancet Respir Med*. 2018;6(2):138-153. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(17\)30433-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(17)30433-2)
- Hortense AB, Santos MKD, Vlada D, Fabro AT, Lima M, Rodrigues S, et al. Familial pulmonary fibrosis: a heterogeneous spectrum of presentations. *J Bras Pneumol*. 2019;45(5):e20180079. <https://doi.org/10.1590/1806-3713/e20180079>
- King TE Jr, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, Fagan EA, Glaspole I, Glassberg MK, et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2014;370(22):2083-92. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1402582>
- Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2014;370(22):2071-82. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1402584>
- King TE Jr, Pardo A, Selman M. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet*. 2011;378(9807):1949-61. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60052-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60052-4)
- Soares Pires F, Caetano Mota P, Melo N, Costa D, Jesus JM, Cunha R, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis—clinical presentation, outcome and baseline prognostic factors in a Portuguese cohort. *Rev Port Pneumol*. 2013;19(1):19-27. <https://doi.org/10.1016/j.rppnen.2012.06.003>
- Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network, Raghu G, Anstrom KJ, King TE Jr, Lasky JA, Martinez FJ. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2012;366(21):1968-77. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1113354>
- Noble PW, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, du Bois RM, Fagan EA, et al. Pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis: analysis of pooled data from three multinational phase 3 trials. *Eur Respir J*. 2016;47(1):243-53. <https://doi.org/10.1183/13993003.00026-2015>
- Kolb M, Richeldi L, Behr J, Maher TM, Tang W, Stowasser S, et al. Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and preserved lung volume. *Thorax*. 2017;72(4):340-346. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-208710>
- Albera C, Costabel U, Fagan EA, Glassberg MK, Gorina E, Lancaster L, et al. Efficacy of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis with more preserved lung function. *Eur Respir J*. 2016;48(3):843-51. <https://doi.org/10.1183/13993003.01966-2015>
- Wuyts WA, Kolb M, Stowasser S, Stansen W, Huggins JT, Raghu G. First Data on Efficacy and Safety of Nintedanib in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Forced Vital Capacity of $\leq 50\%$ of Predicted Value. *Lung*. 2016;194(5):739-43. <https://doi.org/10.1007/s00408-016-9912-1>
- Raghu G, Rochwerf B, Zhang Y, Garcia CA, Azuma A, Behr J, et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192(2):e3-19. <https://doi.org/10.1164/rccm.201506-1063ST>
- Robalo-Cordeiro C, Campos P, Carvalho L, Borba A, Clemente S, Freitas S, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis in the era of antifibrotic therapy: Searching for new opportunities grounded in evidence. *Rev Port Pneumol* (2006). 2017;23(5):287-293. <https://doi.org/10.1016/j.rppnen.2017.05.005>
- Cottin V, Koschel D, Günther A, Albera C, Azuma A, Sködl CM, et al. Long-term safety of pirfenidone: results of the prospective, observational PASSPORT study. *ERJ Open Res*. 2018;4(4). pii: 00084-2018. <https://doi.org/10.1183/23120541.00084-2018>
- Crestani B, Huggins JT, Kaye M, Costabel U, Glaspole I, Ogura T, et al. Long-term safety and tolerability of nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: results from the open-label extension study, INPULSIS-ON. *Lancet Respir Med*. 2019;7(1):60-68. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30339-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30339-4)
- Distler O, Highland KB, Gahlemann M, Azuma A, Fischer A, Mayes MD, et al. Nintedanib for Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med*. 2019;380(26):2518-2528. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1903076>
- Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Walsh SLF, Inoue Y, et al. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *N Engl J Med*. 2019 Sep 29. [Epub ahead of print] <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908681>
- Pereira CAC, Baddini-Martinez JA, Baldi BG, Jezler SFO, Rubin AS, Alves RLR, et al. Safety and tolerability of nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2019;45(5):e20180414.
- Tzouveleakis A, Karampitsakos T, Kontou M, Granitsas A, Malliou I, Anagnostopoulos A, et al. Safety and efficacy of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis: A real-life observational study in Greece. *Pulm Pharmacol Ther*. 2018;49:61-66. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2018.01.006>
- Bargagli E, Piccioli C, Rosi E, Torricelli E, Turi L, Piccioli E, et al. Pirfenidone and Nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis: Real-life experience in an Italian referral centre. *Pulmonology*. 2019;25(3):149-153. <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2018.06.003>



Pequenos nódulos centrolobulares múltiplos

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

Homem, 55 anos, procurou o ambulatório com queixas de dispneia progressiva há 6 anos, com relato de piora há 4 meses. A TC mostrou pequenos nódulos centrolobulares disseminados, mantendo distância de poucos milímetros da superfície pleural e das cissuras, sem tocá-las (Figura 1).

O paciente apresenta na TC pequenos nódulos intersticiais múltiplos. O padrão nodular se refere à presença de múltiplas opacidades pulmonares arredondadas, com densidade de partes moles, menores que 3 cm. Pequenos nódulos (ou micronódulos) são aqueles com diâmetro menor que 1 cm. Eles podem ser classificados quanto a sua distribuição pelo parênquima pulmonar em perilinfáticos, centrolobulares ou randômicos.⁽¹⁾

O padrão perilinfático caracteriza-se por pequenos nódulos que se localizam preferencialmente no interstício peribroncovascular, nos septos interlobulares e nas regiões subpleurais (regiões que contêm os linfáticos pulmonares).

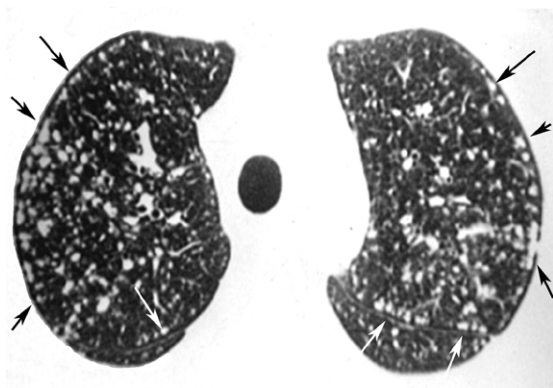


Figura 1. Corte axial de TC ao nível dos lobos superiores mostrando pequenos nódulos com densidade de partes moles, distribuídos homogeneamente pelos pulmões, sem, contudo, tocar as superfícies pleurais marginais (setas negras) e as cissuras (setas brancas).

Esse padrão de distribuição é encontrado frequentemente na sarcoidose, na silicose e na linfangite carcinomatosa. A distribuição centrolobular caracteriza-se pela presença de nódulos a poucos milímetros da superfície pleural e das cissuras, sem, no entanto, tocá-las. Pneumonite por hipersensibilidade, silicose e bronquiolites são exemplos de doenças que podem cursar com esse padrão. O padrão randômico caracteriza-se pela presença de pequenos nódulos distribuídos aleatoriamente em relação ao lóbulo secundário e uniformemente disseminados pelos pulmões. Doenças nodulares que se disseminam por via hematogênica, como metástases e doenças granulomatosas miliares (principalmente tuberculose e histoplasmoze), apresentam padrão randômico de distribuição.

No caso aqui descrito, os nódulos apresentavam a típica distribuição centrolobular, poupando as superfícies pleurais. As principais doenças que se apresentam com esse padrão são a silicose, a pneumonite por hipersensibilidade e algumas formas de bronquiolite. Na maioria dos casos, os nódulos da pneumonite por hipersensibilidade e das bronquiolites têm atenuação em vidro fosco. Na pneumonite por hipersensibilidade, a história de exposição a determinados antígenos em geral auxilia no diagnóstico. Nas bronquiolites, os nódulos frequentemente se associam ao padrão de árvore em brotamento, que corresponde à presença de opacidades ramificadas centrolobulares, mais evidentes na periferia pulmonar, assemelhando-se ao aspecto de brotamento de determinados vegetais.⁽²⁾

Na silicose, é fundamental que se obtenha dados sobre a história ocupacional do paciente, não só a atual como de toda a sua vida profissional. A história da atividade profissional com exposição à sílica, associada com padrão de imagem compatível, é suficiente para o diagnóstico de silicose, não necessitando comprovação histopatológica.⁽³⁾ Nosso paciente trabalhou em estaleiro naval como jateador de areia, o que permitiu o diagnóstico final de silicose.

REFERÊNCIAS

1. Marchiori E, Zanetti G, Hochhegger B. Small interstitial nodules. J Bras Pneumol. 2015;41(3):250. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132015000000059>
2. Marchiori E, Hochhegger B, Zanetti G. Tree-in-bud pattern. J Bras Pneumol. 2017;43(6):407. <https://doi.org/10.1590/s1806-37562017000000303>
3. Marchiori E, Ferreira A, Saez F, Gabetto JM, Souza AS Jr, Escussato DL, et al. Conglomerated masses of silicosis in sandblasters: high-resolution CT findings. Eur J Radiol. 2006;59(1):56-9. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2006.01.015>

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>



Diretrizes de prática clínica: como elas ajudam médicos e pacientes a tomar decisões importantes sobre saúde?

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

CENÁRIO PRÁTICO

Em 2017, uma diretriz de prática clínica (DPC) sobre o uso de ventilação mecânica em pacientes adultos com síndrome do desconforto respiratório aguda (SDRA), promovido por três sociedades médicas, recomendou o uso de baixos volumes correntes (4-8 ml/kg do peso corporal previsto) e baixas pressões inspiratórias (pressão de platô < 30 cmH₂O). A DPC classificou essa recomendação como "forte" e com "confiança moderada nas estimativas de efeito."⁽¹⁾

INTRODUÇÃO

Quando clínicos e pacientes tomam decisões relacionadas à saúde, devem considerar os potenciais benefícios e malefícios de procedimentos diagnósticos e intervenções, bem como valores e preferências dos pacientes. Quando os benefícios superam os malefícios, o procedimento diagnóstico ou intervenção deve ser recomendado, caso contrário, deve ser evitado. No entanto, em tempos de abundância de informações, como podemos facilitar esse processo de tomada de decisão tanto para clínicos quanto para pacientes? As DPCs proporcionam recomendações sobre perguntas clínicas específicas e fornecem um resumo das evidências — e de sua qualidade — para ajudar na tomada de decisões de clínicos e pacientes.

COMO SÃO FEITAS AS RECOMENDAÇÕES?

No passado, as recomendações baseavam-se geralmente na opinião de especialistas, mas esse processo frequentemente se baseava em evidências de baixa qualidade e, portanto, talvez não representasse a melhor escolha para o paciente. Desde então, sistemas formais foram criados, tais como o sistema *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations* (GRADE), que utiliza processos metodológicos rigorosos.⁽²⁾ Como exemplo, a Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia recentemente adotou o GRADE como abordagem formal para a elaboração de GPC brasileiros, que serão publicados no JBP.

O GRADE proporciona uma abordagem sistemática para a elaboração de DPCs, incluindo a formulação de perguntas clínicas alinhadas com desfechos centrados no paciente, revisão sistemática da literatura e um processo de avaliação estruturada da qualidade das evidências, que embasam a elaboração das recomendações. Ensaios randomizados controlados geralmente fornecem evidências de qualidade mais alta, mas cinco limitações podem afetar a qualidade dos estudos: limitações do estudo (vieses), imprecisão, inconsistência entre estudos, evidências indiretas e vies de publicação.

O processo de redação das recomendações das DPCs é rigoroso. A DPC deve ser redigida com clareza para evitar ambiguidades e utilizar abordagens padronizadas. A força de uma recomendação reflete até que ponto se pode confiar que os efeitos desejáveis de uma intervenção superam os efeitos indesejáveis. O Quadro 1 mostra o que uma recomendação forte ou condicional significa para clínicos, pacientes e formuladores de políticas de saúde. Quatro fatores-chave determinam a força de uma recomendação: equilíbrio entre consequências desejáveis e indesejáveis; qualidade das evidências; variabilidade de valores e preferências; e custos.

Em nosso exemplo, a DPC faz uma recomendação forte para o uso de baixos volumes correntes e baixas pressões inspiratórias para pacientes com SDRA, pois as evidências sugerem que os benefícios superam os malefícios. A recomendação inclui uma afirmação sobre a qualidade das evidências, considerada moderada, significando que, embora o painel recomende a intervenção, eles reconhecem o fato de que a qualidade das evidências não é alta e que é provável que novas pesquisas tenham impacto em nossa confiança na estimativa do efeito da intervenção.

Por fim, é importante lembrar que as recomendações das DPCs são apenas uma orientação para a tomada de decisões e devem ser sempre contextualizadas, considerando as preferências, valores e perspectivas dos pacientes, bem como os recursos locais disponíveis.

Quadro 1. Exemplos de recomendações que orientam pacientes, clínicos e formuladores de políticas na tomada de decisões.

	Recomendação forte	Recomendação condicional
Pacientes	A maioria dos pacientes orientados escolheria a abordagem recomendada, e apenas uma minoria não a aceitaria	A maioria dos pacientes orientados escolheria a abordagem recomendada, mas muitos não
Clínicos	A maioria dos pacientes deve receber a conduta recomendada	Os clínicos devem garantir que a assistência aos pacientes esteja em conformidade com seus valores e preferências
Formuladores de políticas	A recomendação pode ser adotada como política na maioria das situações	São necessários debate substancial e envolvimento das partes interessadas

REFERÊNCIAS

1. Fan E, Del Sorbo L, Goligher EC, Hodgson CL, Munshi L, Walkey AJ, et al. An Official American Thoracic Society/European Society of Intensive Care Medicine/Society of Critical Care Medicine Clinical Practice Guideline: Mechanical Ventilation in Adult Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(9):1253-1263. <https://doi.org/10.1164/rccm.201703-0548ST>
2. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336(7650):924-6. <https://doi.org/10.1136/bmj.39489.470347.AD>
1. Methods in Epidemiologic, Clinical, and Operations Research—MECOR—program, American Thoracic Society/Asociación Latinoamericana del Tórax, Montevideo, Uruguay.
2. Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
3. Department of Preventive Medicine, Keck School of Medicine, University of Southern California, Los Angeles, CA, USA.

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



Desafios práticos do diagnóstico de obstrução na presença de restrição

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

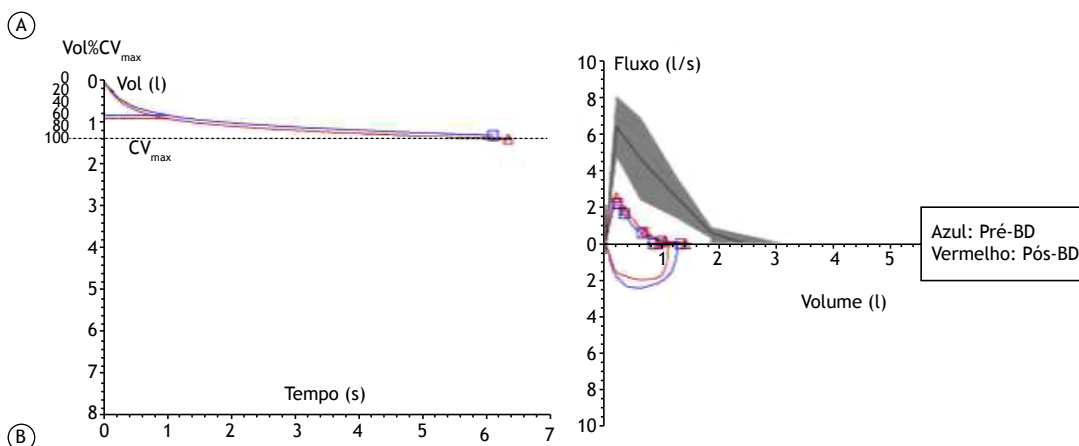
CONTEXTO

Em um número anterior desta série,⁽¹⁾ destacamos que alterações fibróticas/restritivas e alterações centradas nas vias aéreas/obstrutivas podem coexistir em pacientes individuais, levando a fluxos e volumes dentro da faixa de "normalidade". Se as consequências funcionais das primeiras se sobrepõem às das segundas, o reconhecimento da obstrução pode ser ainda mais desafiador.

PANORAMA

Uma mulher de 77 anos de idade, obesa — índice de massa corporal (IMC) = 34,1 kg/m² — e com DPOC (carga tabágica, 30 anos-maço) foi encaminhada pelo médico

de família à clínica respiratória em razão de dispneia persistente (escore da escala modificada do *Medical Research Council* = 3) apesar da terapia inalatória com β_2 -agonista de longa duração e corticoide. Sua história médica incluía asma na infância, tuberculose pulmonar, hipertensão sistêmica mal controlada, troca valvar aórtica por bioprótese em razão de estenose grave e fibrilação atrial. A espirometria mostrou distúrbio obstrutivo ventilatório pré- e pós-broncodilatador ($\downarrow$ VEF₁/CVF) com redução moderada a grave da CVF e do VEF₁ (Figura 1A). A pletismografia corporal revelou restrição associada ($\downarrow$ CPT) com relação VR/CPT elevada (Figura 1B). Ao final do teste de caminhada de seis minutos (100 m), ela apresentou dispneia grave (escala de Borg, 8/10) e FR elevada (32 ciclos/min). A TC de tórax revelou lesões



Espirometria		Pré-BD	LIN	LSN	Escore Z	%prev.	Pós-BD	%prev.	Δ l	$\Delta\%$
CVF	l	1,32	1,85	3,13	-1,83	53	1,41	57	0,09	6,82
VEF ₁	l	0,85	1,31	2,53	-1,76	44	0,93	48	0,08	9,40
VEF ₁ /CVF	%	64,13	69,27	86,27	-1,60	82	65,68	84	1,55	2,42
PFE	l/s	2,21	4,80	8,01	-2,62	34	2,54	40	0,34	15,23
FMEM25-75%	l/s	0,42	1,06	2,66	-1,80	23	0,47	25	0,005	11,07

Pletismografia

CPT	l	2,96	3,47	5,63	-2,89	65	2,82	62	-0,14	-4,69
VR	l	1,67	1,39	2,94	-1,25	77	1,34	62	-0,32	-19,27
VGIT	l	1,76	1,54	3,66	-1,55	68	1,72	66	-0,04	-1,99
CI	l	1,20	1,09	2,00	-1,48	78	1,10	71	-0,10	-8,64
VR/CPT	%	56,20	35,38	57,38	1,75	121	47,60	103	-8,60	-15,30

Figura 1A e B. Em A e B, resultados da prova de função pulmonar mostrando distúrbio ventilatório misto em uma mulher de 77 anos de idade com dispneia grave apesar da terapia farmacológica para asma/DPOC. Pré-BD: pré-broncodilatador; Pós-BD: pós-broncodilatador; LIN: limite inferior de normalidade; LSN: limite superior de normalidade; prev.: previsto; Δ l: diferença entre Pós-BD e Pré-BD em litros; $\Delta\%$: diferença entre Pós-BD e Pré-BD em %; FMEM: fluxo médio expiratório máximo; VGIT: volume de gás intratorácico (capacidade residual funcional por pletismografia); e CI: capacidade inspiratória.

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/0000-0001-7593-2433>; c. <http://orcid.org/0000-0002-8393-3126>

C

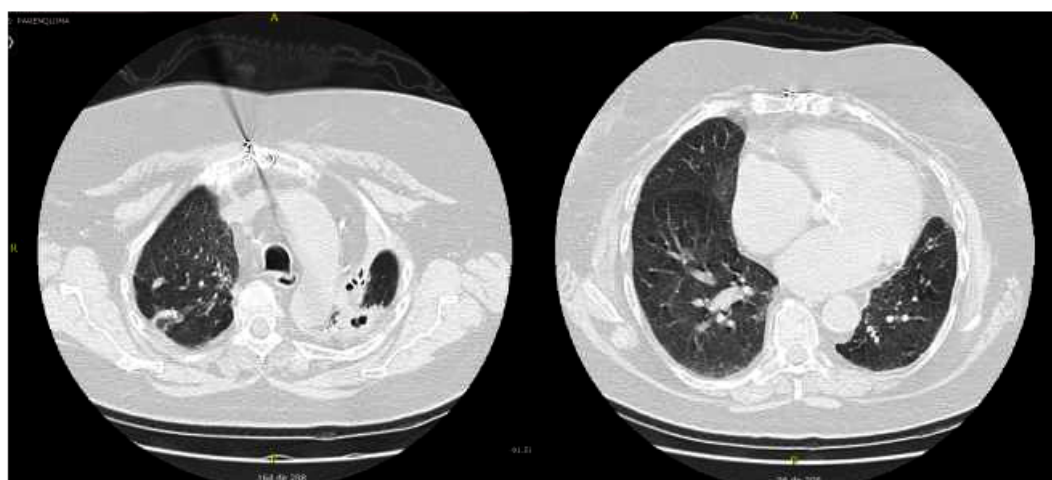


Figura 1C. Em C, TCs de tórax demonstraram enfisema centrolobular coexistindo com lesões fibróticas e atelectasias, principalmente no lobo superior esquerdo (imagem à esquerda), e cardiomegalia (imagem à direita).

fibróticas extensas e atelectasias, além de cardiomegalia grave em associação com enfisema (Figura 1C).

Baixa CV em paciente com limitação do fluxo aéreo mais frequentemente reflete um aumento maior do “pisso” da CV (VR) do que de seu “teto” (CPT). No cenário clínico apropriado, no entanto, isso pode ser atribuído a uma restrição coexistente, ou seja, um “teto” baixo.⁽²⁾ No presente caso, uma diferença relativamente pequena entre CVF% (% do previsto) e VEF₁% (por ex., < 12%),⁽³⁾ além de CVF% < 85% e relação VEF₁/CVF $\geq$ 55%,⁽⁴⁾ pode ter levantado a suspeita de restrição associada — que foi confirmada por pletismografia. IMC elevado, cicatrizes crônicas, atelectasias e cardiomegalia⁽⁵⁾ podem todos ter contribuído para o distúrbio restritivo. Deve-se, no entanto, ter a preocupação de que a restrição, por si só, pode aumentar a relação VR/CPT, pois o aumento da retração elástica pulmonar reduz mais a CPT do que o VR. Assim, uma relação VR/CPT elevada não indica necessariamente aprisionamento aéreo.⁽²⁾ Relação VEF₁/CVF persistentemente baixa associada à redução de 320 ml no VR pós-broncodilatador em uma fumante pesada forneceu pistas adicionais de que, neste caso,

a relação VR/CPT elevada realmente representava aprisionamento aéreo.

Independentemente da etiologia, os pacientes que apresentam distúrbio misto são particularmente propensos a relatar dispneia aos esforços: a CPT menos a diferença da capacidade residual funcional — ou seja, a capacidade inspiratória (CI) — representa o limite para a expansão do V_T durante o esforço. A CI da paciente era de apenas 1,20 l (2,96-1,76 l): a dispneia se dá sempre que o V_T é uma fração demasiadamente grande da CI (> 0,7).⁽⁶⁾ Segue-se que atingir um V_T de ~0,8 l seria suficiente para provocar dispneia grave: isso explica a grave intolerância ao exercício e a taquipneia da paciente apesar do tratamento com β_2 -agonista inalatório de longa duração e corticoide inalatório.

MENSAGEM CLÍNICA

A redução da CV em pacientes com limitação do fluxo aéreo pode ser reflexo de aprisionamento aéreo ou distúrbio ventilatório misto. Este é confirmado por VEF₁/CV(F) e CPT abaixo do 5º percentil dos valores previstos.⁽²⁾ Uma história clínica e exame físico detalhados juntamente com exames de imagem do tórax geralmente apontam o(s) mecanismo(s) subjacente(s).

REFERÊNCIAS

- Neder JA, Berton DC, O'Donnell DE. Why we should never ignore an “isolated” low lung diffusing capacity. J Bras Pneumol. 2019;45(4):e20190241 <https://doi.org/10.1590/1806-3713/e20190241>
- Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. Eur Respir J. 2005;26(5):948-68. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00035205>
- Pereira CA, Sato T. Limitação ao fluxo aéreo e capacidade vital reduzida: distúrbio ventilatório obstrutivo ou combinado? J Pneumol. 1991;17(2):59-67.
- Glady CA, Aaron SD, Lunau M, Clinch J, Dales RE. A spirometry-based algorithm to direct lung function testing in the pulmonary function laboratory. Chest. 2003;123(6):1939-46. <https://doi.org/10.1378/chest.123.6.1939>
- Neder JA, Rocha A, Berton DC, O'Donnell DE. Clinical and Physiologic Implications of Negative Cardiopulmonary Interactions in Coexisting Chronic Obstructive Pulmonary Disease-Heart Failure. Clin Chest Med. 2019;40(2):421-438. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2019.02.006>
- Neder JA, Berton DC, Marillier M, Bernard AC, O'Donnell DE; Canadian Respiratory Research Network. The role of evaluating inspiratory constraints and ventilatory inefficiency in the investigation of dyspnea of unclear etiology. Respir Med. 2019;158:6-13. [Epub ahead of print] <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2019.09.007>



Efeitos da implementação de um programa de educação de higienização das mãos entre profissionais de uma UTI: análise de séries temporais interrompidas

Diana Marcela Prieto Romero^{1,a}, Maycon Moura Reboredo^{1,2,b},
Edimar Pedrosa Gomes^{1,2,c}, Cristina Martins Coelho^{1,d},
Maria Aparecida Stroppa de Paula^{1,e}, Luciene Carnevale de Souza^{1,f},
Fernando Antonio Basile Colugnati^{2,g}, Bruno Valle Pinheiro^{1,2,h}

1. Núcleo de Pesquisa em Pneumologia e Terapia Intensiva, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora (MG) Brasil.
 2. Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora (MG) Brasil.
- a. <http://orcid.org/0000-0003-1608-8003>
b. <http://orcid.org/0000-0001-8155-7414>
c. <http://orcid.org/0000-0002-2135-3628>
d. <http://orcid.org/0000-0001-6267-6880>
e. <http://orcid.org/0000-0003-4665-2402>
f. <http://orcid.org/0000-0002-8159-9312>
g. <http://orcid.org/0000-0002-8288-203X>
h. <http://orcid.org/0000-0002-5288-3533>

Recebido: 29 maio 2018.

Aprovado: 23 setembro 2018.

Trabalho realizado no Hospital Universitário, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora (MG) Brasil.

RESUMO

Objetivo: Avaliar os efeitos da implementação de um programa de educação sobre higienização das mãos e a adesão a essa prática entre profissionais de uma UTI.

Métodos: Estudo quase-experimental com séries temporais interrompidas conduzido ao longo de 12 meses: 5 meses antes do programa de educação (período basal), 2 meses durante a fase intensiva do programa (período de intervenção) e 5 meses durante a fase de manutenção do programa (período pós-intervenção). A avaliação da adesão às práticas de higienização das mãos foi feita por um dos pesquisadores sem conhecimento da equipe da UTI. O desfecho primário foi a variação da taxa de adesão à higienização das mãos. Também foram avaliadas a duração da ventilação mecânica (VM), a incidência de pneumonia associada à ventilação mecânica (PAVM) em 28 e 60 dias e mortalidade nos mesmos momentos. **Resultados:** Com base em 959 observações, houve um aumento nas taxas de adesão à higienização das mãos de 31,5% no período basal para 65,8% no período de intervenção e para 83,8% no período pós-intervenção, representando uma razão de prevalência 2,09 e 2,66 maior que o período basal, respectivamente ($p < 0,001$). Apesar desse aumento, não houve diferenças significativas em relação à duração da VM ou à incidência de PAVM e taxa de mortalidade em 28 e 60 dias. **Conclusões:** Neste estudo, o programa de educação em higienização das mãos aumentou a adesão a esse procedimento durante o período de monitorização, sem alterar as taxas de PAVM, a duração da VM e a mortalidade.

Descritores: Desinfecção das mãos; Pessoal de saúde; Pneumonia associada à ventilação mecânica; Respiração artificial; Fidelidade a diretrizes.

INTRODUÇÃO

As infecções associadas aos cuidados de saúde (IACS) são reconhecidas como um dos principais problemas entre os pacientes internados, com taxas de prevalência que chegam a 6,4-8,7% em estudos conduzidos na América do Norte e Europa.^(1,2) Entre as IACS, a pneumonia associada à ventilação mecânica (PAVM) é uma das mais comuns, sendo a mais frequente entre os pacientes internados em UTI.⁽³⁾ Sua ocorrência prolonga a duração da ventilação mecânica (VM) e da hospitalização, resultando em aumento dos custos.⁽⁴⁾ A mortalidade entre os pacientes com PAVM é elevada, entre 20% e 50%, embora não seja possível precisar o quanto dessa mortalidade pode ser atribuída especificamente à infecção.^(5,6)

Várias medidas têm sido recomendadas na prevenção da PAVM, como, por exemplo, o emprego de ventilação não invasiva na tentativa de evitar a intubação traqueal; a incorporação de protocolos de avaliação diária sobre a possibilidade de interrupção da sedação e do desmame; a manutenção da cabeça elevada; o uso de cânulas

revestidas com nitrato de prata ou com maior capacidade de vedação para a possibilidade de aspiração da secreção subglótica; e a adoção de cuidados da cavidade oral com clorexidina e/ou de descontaminação seletiva oral ou digestiva.^(7,8)

Embora não faça parte de pacotes específicos para a prevenção de PAVM, a higienização adequada das mãos dos profissionais envolvidos no cuidado dos pacientes é recomendada como medida global de prevenção de infecções,⁽⁹⁾ visto que, na patogênese das IACS, incluindo a PAVM, a disseminação de patógenos de um paciente para outro, a partir das mãos desses profissionais, é um fator importante.⁽¹⁰⁾ Mesmo com sua importância comprovada, as taxas de adesão às medidas de higienização das mãos ainda são baixas.⁽¹¹⁾ Por outro lado, estudos têm mostrado que medidas de educação são efetivas em aumentar essa adesão e em reduzir as taxas de infecção.^(12,13) Entretanto, esses estudos são de difícil extrapolação, pois as intervenções, os tempos de observação e as características das unidades e de seus profissionais são variados. Além disso, poucos estudos

Endereço para correspondência:

Bruno do Valle Pinheiro. Avenida Eugênio do Nascimento, s/n, Dom Bosco, CEP 36038-330, Juiz de Fora, MG, Brasil.
Tel./Fax: 55 32 2102-3848. Celular: 55 32 99977-6584. E-mail: bvallepinheiro@gmail.com
Apoio financeiro: Nenhum.

avaliaram o impacto da implementação isolada de um programa de educação em higienização das mãos sobre a ocorrência de PAVM. Nossa hipótese foi de que um programa de educação em higienização das mãos seria capaz de aumentar a adesão a essa medida e, consequentemente, reduzir a ocorrência de PAVM. Para comprovar essa hipótese, conduzimos o presente estudo em uma UTI de um hospital de ensino.

MÉTODOS

Este estudo quase experimental com séries temporais interrompidas foi conduzido entre janeiro e dezembro de 2016 em uma UTI clinicocirúrgica de nove leitos para a internação de pacientes adultos do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora (HU-UFJF), um hospital de ensino que consta de 150 leitos. O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HU-UFJF.

Na unidade já estavam padronizadas algumas medidas de controle de infecção hospitalar, como o isolamento de contato (uso de máscara, gorro e capote para o contato com pacientes nos quais foram isolados *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina, *Enterococcus faecalis* resistente à vancomicina ou bacilos Gram negativos multirresistentes) e a implementação de um pacote de medidas preventivas contra PAVM (manutenção de cabeceira elevada, avaliação diária da possibilidade de suspensão da sedação e de se iniciar o desmame, limpeza da cavidade oral com clorexidina e profilaxia de lesão aguda da mucosa gastroduodenal e de trombose venosa profunda).

Procedimentos

Durante um período de dois meses (junho e julho de 2016), realizou-se um programa de educação de todos os profissionais e alunos que atuam na UTI do HU-UFJF. O programa era baseado em reuniões semanais, com grupos de até oito pessoas, nas quais os seguintes temas eram discutidos: importância das IACS, frequência com que elas ocorrem na UTI do HU-UFJF, importância da transmissão cruzada dessas infecções, o papel da correta higienização das mãos como medida preventiva e frequência com que ela tem sido realizada pelos profissionais e alunos que atuam na UTI, assim como momentos em que a higienização das mãos deve ser realizada e a técnica adequada para fazê-la. Após esses dois meses, ao longo de cinco meses (entre agosto e dezembro de 2016), a educação foi mantida com reuniões mensais, nas quais os mesmos conteúdos eram reforçados e os dados sobre a adesão à higienização das mãos e as taxas de IACS eram mostrados e discutidos com os participantes.

Monitorização da adesão à higienização das mãos

Os profissionais e estudantes foram monitorados em suas atividades na UTI, da forma mais discreta possível, mas sem que o observador estivesse escondido. As seguintes indicações de higienização das mãos foram computadas: 1. antes do contato direto com pacientes

(mesmo quando se utilizam luvas); 2. depois do contato direto com pacientes (incluindo após a remoção de luvas); 3. antes da realização de procedimentos assépticos (antes do manuseio de dispositivo invasivo na assistência ao paciente, estando ou não de luvas); 4. depois do risco de exposição a fluidos corporais (após contato com fluidos ou excreções corporais, membrana mucosa, pele não intacta, curativos, se estiver indo de um sítio corporal contaminado para outro limpo durante o cuidado do paciente); e 5. depois do contato com objetos inanimados e superfícies (inclusive equipamentos médicos) imediatamente próximos aos pacientes. O observador registrava as oportunidades de higienização das mãos, definidas pela presença de uma ou mais indicações, e se a higienização era ou não executada. A higienização poderia ser feita pela lavagem das mãos com água e sabão ou pela fricção das mesmas com álcool gel. A taxa de adesão era calculada pela divisão do número de higienizações que eram necessárias e eram executadas pelo número de oportunidades. Não era avaliada a qualidade da lavagem ou da higienização das mãos com álcool. As oportunidades foram categorizadas conforme ocorressem com médicos, enfermeiros, fisioterapeutas, técnicos de enfermagem, estudantes ou outros profissionais.

A monitorização da adesão à higienização das mãos foi feita por um dos autores, durante períodos de 2 h, aleatoriamente distribuídos entre os dias da semana. Ela foi realizada ao longo de doze meses, cinco meses antes do programa de educação (período basal), dois meses durante a fase intensiva do programa (período de intervenção) e cinco meses durante a fase de manutenção do programa (período pós-intervenção).

Desfechos

O desfecho primário foi a variação da taxa de adesão à higienização das mãos entre os períodos basal, de intervenção e pós-intervenção. Como desfecho secundário, analisamos as variações das taxas de adesão conforme os profissionais avaliados (médicos, enfermeiros, fisioterapeutas, técnicos de enfermagem e estudantes) entre os períodos basal, de intervenção e pós-intervenção. Também avaliamos as incidências de PAVM, expressas em número de eventos por 1.000 dias de ventilação, as proporções de pacientes que desenvolveram PAVM, a duração da VM (por número de dias fora da VM em 28 dias) e a mortalidade em 28 e 60 dias entre os períodos basal e pós-intervenção. Em pacientes há pelo menos 48 h em VM, o diagnóstico de PAVM foi definido pela presença de novo ou progressivo infiltrado na radiografia de tórax, acompanhado de pelo menos dois dos seguintes achados: febre ou hipotermia (temperatura > 37,8°C ou < 36,0°C); leucocitose ou leucopenia (leucócitos > 12.000/mm³ ou < 4.000/mm³); e presença de secreção traqueal purulenta, confirmada pelo crescimento de bactérias potencialmente patogênicas em cultura semiquantitativa de aspirado traqueal.⁽⁴⁾

Análise estatística

Os dados estão apresentados como médias e desvios-padrão, medianas e intervalos interquartis

ou porcentagens, de acordo com suas características e distribuição (teste de Shapiro-Wilk e análise visual da distribuição pelo histograma). As diferenças entre os grupos foram avaliadas utilizando-se o teste t independente, teste U de Mann-Whitney, teste do qui-quadrado ou teste exato de Fisher, conforme apropriado. A análise de Kaplan-Meier foi utilizada para comparar a mortalidade e a incidência de PAVM em 60 dias entre os períodos basal e pós-intervenção, sendo as diferenças quanto às distribuições avaliadas através do teste de *log-rank*.

Para a estimativa das razões de prevalência, utilizaram-se modelos de equação de estimação generalizadas adequados para dados correlacionados, tendo as oportunidades $\times$ leito como *clusters*, família de probabilidade de Poisson e função de ligação logarítmica. A variância estimada foi do tipo robusta, assumindo-se uma estrutura de correlação independente. No caso das estimativas dessas razões para os tipos de profissionais e das taxas de prevalência (apresentadas em gráfico), utilizou-se o mesmo tipo de modelo com um termo de interação entre profissionais $\times$ momento (basal, intervenção e pós-intervenção). As estimativas e testes estatísticos realizados por esse modelo estão apresentadas em forma de gráfico. Os testes foram realizados com os programas *Statistical Package for the Social Sciences*, versão 13 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA) e MedCalc, versão 17.8.6 (MedCalc Software, Mariakerke, Bélgica).

RESULTADOS

Durante o período de estudo, foram internados 324 pacientes na UTI do HU-UFJF: 142 no período basal, 51 no de intervenção e 131 no de pós-intervenção. Desses, 130 pacientes estiveram em VM e, portanto, sob o risco de desenvolver PAVM: 57 no período basal, 17 no de intervenção e 56 no de pós-intervenção. A

Tabela 1 mostra as características demográficas e clínicas basais dos pacientes em VM internados antes e depois da implementação do programa de educação.

Foram observadas 959 oportunidades de higienização das mãos em 42 períodos de 2 h cada um, sendo 419 (43,7%) antes, 114 (11,9%) durante e 426 (44,4%) depois da implementação do programa. Em relação aos profissionais, os técnicos de enfermagem contribuíram com 41,2% das oportunidades; os médicos, com 24,5%; os enfermeiros, com 14,3%; os estudantes, com 6,5%; os fisioterapeutas, com 6,3%; e os demais profissionais, com 7,3%. Observou-se um aumento progressivo e estatisticamente significativo nas taxas de adesão à higienização das mãos na unidade, as quais subiram de 31,5% no período basal para 65,8% durante os dois meses de intervenção e para 83,8% nos cinco meses pós-intervenção, representando uma razão de prevalência de 2,09 e 2,66 maior que a do período basal, respectivamente (Tabela 2). Embora não tenhamos feito cálculo amostral, considerando-se um nível de significância de 5% e esse incremento de adesão de 84%, temos um poder estatístico de 100%, algo que, entretanto, deve ser interpretado com cautela, visto que ainda assim é possível haver erros tipo II, mesmo que com probabilidade nula.

Esse mesmo comportamento foi observado quando as taxas foram analisadas entre os profissionais que atuam na UTI. Somente entre os fisioterapeutas não se observou um aumento estatisticamente significativo nas taxas de adesão à higienização das mãos no período pós-intervenção, mas isso em função de a taxa já ser elevada no período basal (Figura 1).

Em relação aos desfechos secundários, não houve diferenças significativas entre os períodos basal e pós-intervenção em relação à incidência de PAVM e sua ocorrência em 28 ou 60 dias. Não houve diferenças significativas entre os dois períodos em

Tabela 1. Características dos pacientes internados nos períodos basal e pós-intervenção.^a

Características	Período basal (n = 57)	Período pós-intervenção (n = 56)	p
Idade, anos	63,0 [28,5]	57,0 [17,0]	0,73
Sexo masculino	31 (54,4)	35 (62,5)	0,38
SAPS II	50,3 $\pm$ 19,8	51,9 $\pm$ 18,4	0,65
SOFA	9 [9]	9 [5]	0,94
Indicação de admissão na UTI, N (%)			0,20
Clínica	32 (57,1)	26 (46,4)	
Cirurgia eletiva	22 (38,6)	26 (46,4)	
Cirurgia de urgência	3 (5,3)	4 (7,2)	
Comorbidades			
Hipertensão	27 (47,4)	28 (50,0)	0,78
Diabetes	13 (22,8)	8 (14,3)	0,24
DPOC	7 (12,3)	8 (14,3)	0,75
Insuficiência cardíaca	9 (15,8)	7 (12,5)	0,62
Insuficiência renal	6 (10,5)	11 (19,6)	0,17
Neoplasia ativa	14 (24,6)	13 (23,2)	0,87
Imunodeficiência	13 (22,8)	12 (21,4)	0,86

SAPS: *Simplified Acute Physiology Score*; e SOFA: *Sequential Organ Failure Assessment*. ^aValores expressos em mediana [intervalo interquartil], n (%) ou média $\pm$ dp.

relação à mortalidade em 28 ou 60 dias e nem em relação ao número de dias de vida na UTI e fora da VM dentro dos primeiros 28 dias (Tabela 3). A análise das curvas de Kaplan-Meier em relação a mortalidade e ocorrência de PAVM não mostrou diferenças entre os dois períodos (Figura 2).

DISCUSSÃO

O programa de educação em higienização das mãos implementado foi capaz de aumentar significativamente a adesão a esse procedimento durante o período monitorado. Entretanto, não se observaram reduções nas taxas de PAVM, na duração da VM nem na mortalidade.

A transmissão de microrganismos patogênicos através das mãos é um fator importante na ocorrência de IACS.^(14,15) Reconhecendo essa importância e sabendo

da baixa adesão a medidas de higienização das mãos, a Organização Mundial da Saúde (OMS) publicou em 2009 diretrizes para a implementação e avaliação de programas de higienização das mãos em unidades de saúde.⁽¹¹⁾ Naquelas diretrizes, recomenda-se a adoção de cinco estratégias: disponibilidade de produtos para higienização das mãos à beira do leito ou com o profissional de saúde, programas de educação do time de profissionais, lembretes (orais e verbais), feedback dos resultados e suporte da administração do hospital para o envolvimento do time.

Vários estudos já foram conduzidos para avaliar a eficácia daquelas diretrizes⁽¹¹⁾ ou de alguns de seus componentes sobre diferentes desfechos. Em 2017, Gould et al.⁽¹²⁾ publicaram uma revisão sistemática com 26 estudos, entre randomizados e não controlados, sobre os efeitos de estratégias para aumentar a adesão às recomendações de higienização das mãos. Eles concluíram que tanto os programas baseados nos cinco componentes recomendados pela OMS⁽¹¹⁾ quanto os baseados em parte deles podem trazer incrementos na adesão à higienização das mãos, com baixo nível de evidência. Entre os estudos que avaliaram programas com as cinco recomendações da OMS, apenas 1 foi randomizado e mostrou uma diferença de 6,3% na taxa de adesão em favor do grupo intervenção. Outros

Tabela 2. Razão de prevalência de adesão à higienização das mãos nos períodos de observação.

Período	RP	IC95%	p
Basal	1		
Intervenção	2,09	2,22-3,19	< 0,0001
Pós-intervenção	2,66	1,52-2,86	< 0,0001

RP: razão de prevalência. Resultados obtidos por modelagem de Poisson para medidas repetidas.

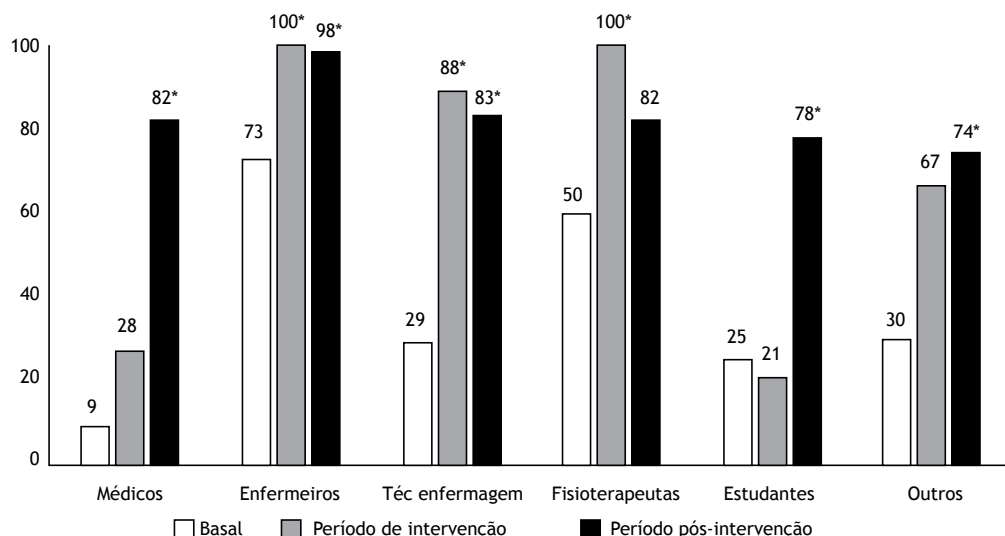


Figura 1. Prevalências da adesão à higienização das mãos nos períodos de observação analisados entre os profissionais que atuam na UTI. Téc: técnicos. *p < 0,05 em relação ao período basal.

Tabela 3. Desfechos de acordo com os grupos de pacientes sob ventilação mecânica.^a

Desfechos	Período basal (n = 57)	Período pós-intervenção (n = 56)	p
TDI de PAVM	0,011	0,012	0,39
PAVM em 28 dias	4 (7,0)	7 (12,5)	0,33
PAVM em 60 dias	8 (14,0)	11 (19,6)	0,42
Óbito em 28 dias	31 (54,4)	25 (44,6)	0,30
Óbito em 60 dias	34 (59,6)	33 (58,9)	0,94
Dias fora da VM dentro de 28 dias	5,9 [9,9]	6,1 [10,0]	0,94

TDI: taxa de densidade de incidência (por 1.000 dias de VM); PAVM: pneumonia associada à ventilação mecânica; e VM: ventilação mecânica. ^aValores expressos em valor absoluto (proporção) ou mediana [intervalo interquartil].

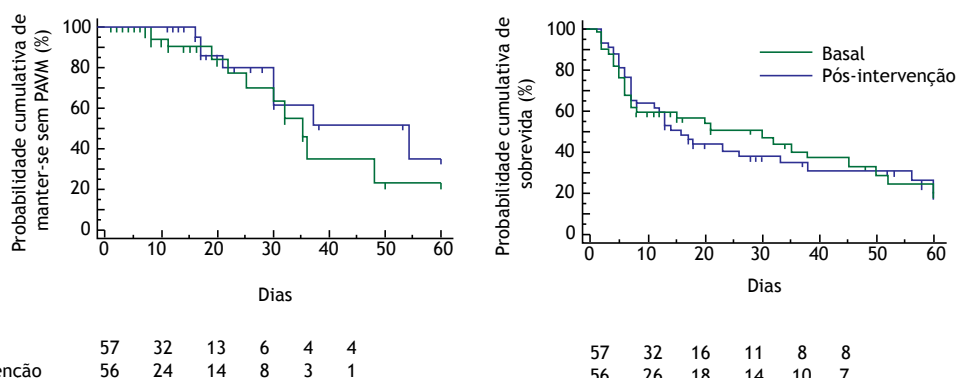


Figura 2. Curvas de Kaplan-Meier para ocorrência de pneumonia associada à ventilação mecânica (PAVM) e mortalidade no período de 60 dias.

4 estudos randomizados avaliaram programas com parte das recomendações da OMS e a meta-análise de seus resultados mostrou maior adesão a favor da intervenção (OR = 1,19; IC95%: 1,01-1,42).

Em outra revisão sistemática com critérios menos restritos de inclusão, Luangasanatip et al.⁽¹³⁾ encontraram 6 estudos randomizados e 25 não controlados. Entre os estudos randomizados, 2 foram submetidos a meta-análise, resultando em uma OR de 1,35 (IC95%: 1,04-1,76) a favor do grupo intervenção em relação à adesão às práticas de higienização das mãos. Entre os estudos não controlados do tipo antes e depois, 18 foram incluídos na meta-análise, a qual apresentou resultado médio semelhante, embora com intervalo de confiança mais alargado (OR = 1,82; IC95%: 0,2-12,2).

Nosso estudo foi composto basicamente de sessões educativas, sendo que nas mesmas eram passados feedbacks sobre as taxas de adesão vigentes e sobre os indicadores de infecção da UTI. A disponibilidade de produtos para a higienização das mãos à beira do leito, outra das recomendações da OMS, já existia antes do início do estudo. Os resultados encontrados, com aumentos de 2,09 e 2,66, respectivamente, na taxa de adesão no período de implementação do programa e no período pós-implementação estão em linha com estudos prévios,^(16,17) nos quais, basicamente, medidas educativas foram implementadas. Em um estudo randomizado, conduzido em 30 UTIs canadenses ao longo de 12 meses, a implementação de um programa educacional resultou em um aumento da adesão à higienização das mãos de 15,8% para 48,2% no grupo intervenção contra um aumento de 15,9% para 42,6% no grupo controle, uma diferença de 6,3% (IC95%: 4,3-8,4%).⁽¹⁶⁾ Em outro estudo conduzido em 100 hospitais chineses e também com um programa baseado apenas em educação, observou-se um aumento absoluto na taxa de adesão de 32,7% (IC95%: 15,6-49,7%) para oportunidades antes do contato com pacientes e de 20,4% (IC95%: 5,6%-35,2%) para oportunidades depois do contato.⁽¹⁷⁾ Comparações entre os resultados dos diferentes estudos são difíceis de serem feitas, em função, entre outras razões, das

particularidades das UTIs avaliadas, que têm perfis diferentes de pacientes internados e de profissionais envolvidos, com comportamentos diferentes em relação às práticas de higienização. Essas particularidades levam ao reconhecimento de que as campanhas para o aumento da adesão à higienização das mãos devem ser adaptadas às necessidades locais, bem como aos recursos disponíveis. No nosso caso, uma estratégia baseada em educação e, portanto, de baixo custo, mostrou-se efetiva.

A maioria dos estudos que avaliou os desfechos clínicos decorrentes de medidas para aumentar a adesão à higienização das mãos encontrou reduções nas taxas de infecção e colonização por *S. aureus* resistente à meticilina e uma redução nas infecções por *Clostridium difficile*.⁽¹⁸⁻²⁰⁾ Poucos estudos avaliaram os efeitos dessas estratégias especificamente sobre a ocorrência de PAVM. Em um deles,⁽²¹⁾ conduzido em duas UTIs de pós-operatório de cirurgias cardiovasculares, um programa composto de educação dos profissionais envolvidos associado à monitorização da adesão às práticas de higienização das mãos e de limpeza da cavidade oral demonstrou uma redução de 59% na ocorrência de PAVM. Embora não seja possível estabelecer o impacto de cada uma das medidas (monitorização da higienização das mãos ou limpeza da cavidade oral), os autores encontraram uma correlação negativa entre a adesão à higienização das mãos e as taxas de PAVM ($r^2 = 0,878$; $p < 0,001$), sugerindo sua importância.⁽²¹⁾ Em outro estudo,⁽²²⁾ um programa para aumento na adesão de higienização das mãos foi implementado em 150 unidades de internação de 12 hospitais. Além de aumentar a adesão de 58,1% para 94,7% em dois anos, a frequência de PAVM foi reduzida de 49% para 45% ($p = 0,045$).⁽²²⁾ Da mesma forma, um programa educacional de 12 meses conduzido em uma UTI de um hospital terciário promoveu um aumento de 75% na taxa de higienização das mãos e uma redução na ocorrência de PAVM de 6,9 para 3,7 episódios por 1.000 dias de VM ($p < 0,01$).⁽²³⁾

Em nosso estudo, a melhora das taxas de adesão à higienização das mãos não se associou a redução na ocorrência de PAVM. Entre os fatores que podem ter

contribuído para esse resultado negativo pode estar a baixa incidência de PAVM por *S. aureus* resistente a meticilina em nossa unidade, patógeno sobre o qual a higienização das mãos tem maior efeito em reduzir infecções. Como em nossa unidade predominam as PAVM por microrganismos Gram negativos, sobretudo *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii*, o aumento nas taxas de higienização das mãos pode não ter resultado na redução dessa infecção. Algumas limitações do estudo também podem explicar a manutenção das taxas de PAVM, tais como a magnitude da melhora da adesão à higienização das mãos pode não ter sido suficiente para reduzir a PAVM; os períodos de monitorização e o número de pacientes observados podem ter sido insuficientes, resultando em um poder estatístico limitado para detectar o efeito clínico; o observador apenas registrava a realização ou não da higienização, não verificando se a técnica adequada era realizada; a PAVM é multifatorial e a abordagem de apenas um dos fatores envolvidos pode não ter sido suficiente para a redução de sua ocorrência. Da mesma forma, em nosso estudo, não observamos reduções na mortalidade, na duração da VM ou na duração da internação. A falta de impacto do programa

implementado sobre a ocorrência de PAVM e o fato de que esses desfechos decorrem mais frequentemente da condição que originou a internação do que de eventuais infecções adquiridas explicam esse resultado negativo.

Outras limitações importantes merecem ser consideradas. Por não se tratar de um ensaio clínico controlado e randomizado, outros fatores que não a implementação do programa de educação podem ter contribuído para o aumento na adesão à higienização das mãos. Embora houvesse uma preocupação do observador de se passar despercebido pela equipe durante os períodos de monitorização, é possível que sua presença tenha sido notada. Isso pode ter feito com que a adesão à higienização tenha sido maior nos períodos de observação do que nos demais momentos em que ele não estivesse na UTI. Como o estudo foi conduzido em uma única UTI, com características epidemiológicas próprias, seus resultados não podem ser necessariamente extrapolados para outras unidades.

Em conclusão, um programa educacional foi capaz de aumentar a adesão à higienização das mãos em uma UTI geral, sem se associar, entretanto, com a redução na incidência de PAVM, na mortalidade, na duração da VM e na duração de internação na UTI.

REFERÊNCIAS

- Zarb P, Coignard B, Griskeviciene J, Muller A, Vankerckhoven V, Weist K, et al. The European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) pilot point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use. *Euro Surveill*. 2012;17(46). pii: 20316.
- Rutledge-Taylor K, Matlow A, Gravel D, Embree J, Le Saux N, Johnston L, et al. A point prevalence survey of health care-associated infections in Canadian pediatric inpatients. *Am J Infect Control*. 2012;40(6):491-6. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2011.08.008>
- Magill SS, Edwards JR, Fridkin SK; Emerging Infections program Healthcare-Associated Infections and Antimicrobial Use Prevalence Survey Team. Survey of health care-associated infections. *N Engl J Med*. 2014;370(26):2542-3. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1405194>
- Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, et al. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis*. 2016;63(5):e61-e111.
- Melsen WG, Rovers MM, Groenwold RH, Bergmans DC, Camus C, Bauer TT, et al. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis of individual patient data from randomised prevention studies. *Lancet Infect Dis*. 2013;13(8):665-71.
- Bekaert M, Timsit JF, Vansteelandt S, Depuydt P, Vésin A, Garrouste-Orgeas M, et al. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: a reappraisal using causal analysis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(10):1133-9. <https://doi.org/10.1164/rccm.201105-0867OC>
- Klompas M, Branson R, Eichenwald EC, Greene LR, Howell MD, Lee G, et al. Strategies to prevent ventilator-associated pneumonia in acute care hospitals: 2014 update. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2014;35 Suppl 2:S133-54.
- Rello J, Afonso E, Lisboa T, Ricart M, Balsera B, Rovira A, et al. A care bundle approach for prevention of ventilator-associated pneumonia. *Clin Microbiol Infect*. 2013;19(4):363-9. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2012.03808.x>
- Boyce JM, Pittet D. Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee, HICPAC/SHEA/APIC/IDSA Hand hygiene Task Force. Guideline for Hand Hygiene in Health-Care Settings. Recommendations of the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee and the HICPAC/SHEA/APIC/IDSA Hand Hygiene Task Force. Society for Healthcare Epidemiology of America/Association for Professionals in Infection Control/Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep*. 2002;51(RR-16):1-45, quiz CE1-4.
- Strich JR, Palmore TN. Preventing Transmission of Multidrug-Resistant Pathogens in the Intensive Care Unit. *Infect Dis Clin North Am*. 2017;31(3):535-50. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2017.05.010>
- WHO Guidelines on Hand Hygiene in Health Care: First Global Patient Safety Challenge Clean Care Is Safer Care. Geneva: World Health Organization; 2009.
- Gould DJ, Moralejo D, Drey N, Chudleigh JH, Taljaard M. Interventions to improve hand hygiene compliance in patient care. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;9:CD005186.
- Luangsanatip N, Hongsuwan M, Limmathurotsakul D, Lubell Y, Lee AS, Harbarth S, et al. Comparative efficacy of interventions to promote hand hygiene in hospital: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2015;351:h3728.
- Pittet D. The Lowbury lecture: behaviour in infection control. *J Hosp Infect*. 2004;58(1):1-13. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2004.06.002>
- Teare EL, Cookson B, French GL, Jenner EA, Scott G, Pallett A, et al. UK handwashing initiative. *J Hosp Infect*. 1999;43(1):1-3. <https://doi.org/10.1053/jhin.1999.0251>
- Mertz D, Dafoe N, Walter SD, Brazil K, Loeb M. Effect of a multifaceted intervention on adherence to hand hygiene among healthcare workers: a cluster-randomized trial. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010;31(11):1170-6. <https://doi.org/10.1086/656592>
- Huang J, Jiang D, Wang X, Liu Y, Fennie K, Burgess J, et al. Changing knowledge, behavior, and practice related to universal precautions among hospital nurses in China. *J Contin Educ Nurs*. 2002;33(5):217-24. <https://doi.org/10.3928/0022-0124-20020901-07>
- Stone SP, Fuller C, Savage J, Cookson B, Hayward A, Cooper B, et al. Evaluation of the national Cleanyourhands campaign to reduce *Staphylococcus aureus* bacteraemia and *Clostridium difficile* infection in hospitals in England and Wales by improved hand hygiene: four year, prospective, ecological, interrupted time series study. *BMJ*. 2012;344:e3005.
- Al-Tawfiq JA, Abed MS, Al-Yami N, Birrer RB. Promoting and sustaining a hospital-wide, multifaceted hand hygiene program resulted in significant reduction in health care-associated infections. *Am J Infect Control*. 2013;41(6):482-6. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2012.08.009>
- Kirkland KB, Homa KA, Lasky RA, Ptak JA, Taylor EA, Splaine ME. Impact of a hospital-wide hand hygiene initiative on healthcare-associated infections: results of an interrupted time series. *BMJ Qual Saf*. 2012;21(12):1019-26. <https://doi.org/10.1136/bmjqs-2012-000800>
- Su KC, Kou YR, Lin FC, Wu CH, Feng JY, Huang SF, et al. A simplified prevention bundle with dual hand hygiene audit reduces early-onset ventilator-associated pneumonia in cardiovascular surgery units: An interrupted time-series analysis. *PLoS One*. 2017;12(8):e0182252.
- Shabot MM, Chassin MR, France AC, Inurria J, Kendrick J, Schmaltz SP. Using the Targeted Solutions Tool® to Improve Hand Hygiene Compliance Is Associated with Decreased Health Care-Associated Infections. *Jt Comm J Qual Patient Saf*. 2016;42(1):6-17. [https://doi.org/10.1016/S1553-7250\(16\)42001-5](https://doi.org/10.1016/S1553-7250(16)42001-5)
- Koff MD, Corwin HL, Beach ML, Surgenor SD, Loftus RW. Reduction in ventilator associated pneumonia in a mixed intensive care unit after initiation of a novel hand hygiene program. *J Crit Care*. 2011;26(5):489-495. <https://doi.org/10.1016/j.jccr.2010.12.013>



Lesão inflamatória pulmonar em coelhos: efeitos da ventilação oscilatória de alta frequência em posição prona

Jose Roberto Fioretto^{1,a}, Rafaelle Batistella Pires^{2,b}, Susiane Oliveira Klefens^{1,c}, Cilmerly Suemi Kurokawa^{1,d}, Mario Ferreira Carpi^{1,e}, Rossano César Bonatto^{1,f}, Marcos Aurélio Moraes^{1,g}, Carlos Fernando Ronchi^{1,3,h}

RESUMO

Objetivo: Comparar os efeitos das posições prona e supina durante ventilação oscilatória de alta frequência (VOAF) sobre oxigenação e inflamação pulmonar, lesão histológica e estresse oxidativo em um modelo de lesão pulmonar aguda (LPA) em coelhos. **Métodos:** Trinta coelhos Norfolk machos brancos foram submetidos à LPA por meio de lavagem traqueal com salina (30 ml/kg, 38°C). A lesão foi induzida durante a ventilação mecânica convencional, e a LPA foi considerada confirmada na presença de relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100$ mmHg. Os coelhos foram aleatoriamente divididos em dois grupos: VOAF em posição supina (grupo PS, n = 15); e VOAF em posição prona (grupo PP, n = 15). Para a VOAF, a pressão média das vias aéreas foi inicialmente estabelecida em 16 cmH₂O. No 30°, 60° e 90° min após o início do protocolo de VOAF, a pressão média das vias aéreas foi reduzida para 14, 12 e 10 cmH₂O, respectivamente. No 120° min, os animais foram recolocados ou permaneceram na posição supina por mais 30 min. Foram avaliados os índices de oxigenação e escores histológicos de lesão pulmonar, bem como os níveis de TNF- α em lavado broncoalveolar e tecido pulmonar. **Resultados:** Após a indução da LPA, todos os animais apresentaram hipoxemia significativa, diminuição da complacência do sistema respiratório, diminuição da oxigenação e aumento da pressão média das vias aéreas em comparação aos valores basais. Não houve diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos, em nenhum dos momentos avaliados, quanto a PaO_2 e índice de oxigenação. Entretanto, os níveis de TNF- α no lavado broncoalveolar foram significativamente menores no grupo PP que no grupo PS, assim como os escores histológicos de lesão pulmonar. **Conclusões:** A posição prona parece atenuar a lesão pulmonar inflamatória e histológica durante a VOAF em coelhos com LPA.

Descritores: Respiração artificial/efeitos adversos; Decúbito ventral; Pulmão/fisiopatologia; Pneumonia; Síndrome do desconforto respiratório do adulto; Lesão pulmonar aguda; Modelos animais de doenças; Coelhos.

1. Disciplina de Pediatria, Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista – UNESP – Botucatu (SP) Brasil.
2. Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais, Universidade de São Paulo, Bauru (SP) Brasil.
3. Departamento de Fisioterapia, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia (MG) Brasil.
- a. <http://orcid.org/0000-0003-4034-5962>
- b. <http://orcid.org/0000-0002-3961-5534>
- c. <http://orcid.org/0000-0002-4988-8317>
- d. <http://orcid.org/0000-0003-1380-7527>
- e. <http://orcid.org/0000-0002-1482-564X>
- f. <http://orcid.org/0000-0002-0648-876X>
- g. <http://orcid.org/0000-0003-0007-1506>
- h. <http://orcid.org/0000-0002-5927-9320>

Recebido: 26 fevereiro 2018.

Aprovado: 12 agosto 2018.

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

INTRODUÇÃO

A síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) é uma síndrome heterogênea com patologia e mecanismos complexos.⁽¹⁾ É uma condição potencialmente fatal que se associa a altas mortalidade e morbidade, assim como altos custos.⁽²⁻⁵⁾ O manejo clínico da SDRA é essencialmente de suporte e inclui a ventilação mecânica (VM) protetora otimizada, cujas estratégias devem ser direcionadas a minimizar a lesão pulmonar induzida pelo ventilador, a toxicidade do oxigênio e a inflamação pulmonar.⁽⁶⁾ Em um estudo recente, Amato et al.⁽⁷⁾ constataram uma forte associação entre diminuições da pressão motriz e aumento da sobrevida em pacientes com SDRA. Portanto, a ventilação oscilatória de alta frequência (VOAF) é um método ventilatório atraente,^(8,9) pois envolve o uso de um volume corrente menor (V_T , 1-3 ml/kg) com uma frequência oscilatória maior que à da respiração fisiológica (5-10 Hz), evitando assim excursões de volume e aumentos da pressão alveolar. Durante a VOAF, aplica-se uma pressão média das vias aéreas ($P_{média}$) constante

para atingir e manter o recrutamento alveolar, mesmo no final da expiração.^(10,11)

Apesar das vantagens da VOAF, os resultados de estudos clínicos não apoiam seu uso rotineiro. O recente *Oscillation for Acute Respiratory Distress Syndrome Treated Early Trial*⁽¹²⁾ foi interrompido em razão do aumento da mortalidade hospitalar no grupo VOAF. No entanto, os pacientes daquele grupo necessitaram de mais suporte vasoativo que os do grupo controle, dificultando a análise dos resultados. Em duas recentes revisões sistemáticas e meta-análises, Meade et al.⁽¹³⁾ e Goligher et al.⁽¹⁴⁾ avaliaram o uso da VOAF em pacientes com SDRA. Meade et al.⁽¹³⁾ compararam a VOAF à VM convencional (VMC) protetora em pacientes com SDRA e constataram que a mortalidade foi maior nos pacientes do grupo VOAF que nos pacientes do grupo VMC, embora esse efeito tenha variado dependendo da gravidade da hipoxemia, sendo que aparentemente a lesão pulmonar foi maior entre os pacientes com SDRA leve ou moderada, embora a taxas de mortalidade tenham parecido ser menores entre os

Endereço para correspondência:

Carlos Fernando Ronchi. Universidade Federal de Uberlândia, Rua Benjamin Constant, 1286, CEP 38400-678, Uberlândia, MG, Brasil.

Tel.: 55 34 3218-2934. Fax: 55 34 99950-6299. E-mail: fernando.ronchi@yahoo.com.br

Apoio financeiro: Este estudo recebeu apoio financeiro da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP; Processo n. 2010/06242-8).

pacientes com SDRA grave. Goligher et al.⁽¹⁴⁾ também analisaram a VOA em comparação à VMC protetora, comparando a VOA ao uso de V_T baixo e *positive end-expiratory pressure* (PEEP, pressão expiratória final positiva) alta, e concluíram que a VOA, utilizada como nos estudos realizados até hoje, não fornece nenhum benefício na mortalidade em comparação à VMC protetora e pode até ser prejudicial em comparação ao uso de V_T baixo com PEEP alta.

Como terapia adjuvante, a posição prona otimiza o recrutamento pulmonar e a combinação ventilação-perfusão.^(15,16) Na posição prona, a perfusão pulmonar é distribuída de forma mais uniforme, o que melhora a ventilação para as áreas dorsais dos pulmões, melhorando assim a perfusão.^(17,18) Além disso, a posição prona diminui a hiperdistensão alveolar⁽¹⁹⁾ e o colapso alveolar cíclico, bem como reduz a lesão pulmonar induzida pelo ventilador,⁽²⁰⁾ redirecionando as forças compressivas exercidas pelo peso do coração sobre os pulmões,⁽²¹⁾ e melhora a drenagem de secreções.⁽²²⁾

No estudo *Prone Positioning in Severe Acute Respiratory Distress Syndrome*,⁽²³⁾ pacientes com SDRA grave que estavam em VM foram alocados para serem colocados na posição prona por pelo menos 16 h consecutivas ou para permanecerem na posição supina tradicional. Os autores constataram que as taxas de mortalidade em 28 e 90 dias foram menores no grupo posição prona. Uma meta-análise subsequente demonstrou que, se utilizada por períodos maiores que 16 h por dia e em conjunto com a VM protetora, a posição prona durante a VM reduz significativamente a mortalidade em pacientes com SDRA moderada ou grave.⁽²⁴⁾

Há poucos estudos avaliando os efeitos da combinação posição prona e VOA sobre oxigenação, inflamação pulmonar e dano confirmado histologicamente em modelos experimentais de lesão pulmonar aguda (LPA).⁽²⁵⁾ Até onde sabemos, não há estudos avaliando a regionalização da lesão pulmonar em relação a histologia, inflamação pulmonar e estresse oxidativo.

A hipótese do presente estudo é a de que a posição prona combinada com VOA melhora a oxigenação, bem como atenua a lesão pulmonar causada por inflamação ou estresse oxidativo. Portanto, o objetivo foi comparar as posições prona e supina durante VOA quanto aos seus efeitos sobre oxigenação, inflamação pulmonar, lesão histológica pulmonar e estresse oxidativo em um modelo de LPA em coelhos.

MÉTODOS

Delineamento, animais e instrumentação

Trata-se de um estudo aleatório, prospectivo, com animais in vivo. Trinta coelhos Norfolk machos brancos, pesando 2,0-3,0 kg, foram obtidos do Biotério da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista. Os coelhos foram primeiramente anestesiados com injeções i.m. de cetamina (50 mg/kg) e xilazina (4 mg/kg).^(26,27) Cada coelho foi então

ventilado com oxigênio inalatório a 100% durante respiração espontânea, e, em seguida, o pescoço e o tórax foram raspados para a colocação de eletrodos para a monitoração da frequência cardíaca. A região anterior do pescoço foi anestesiada com lidocaína a 2%, realizou-se uma traqueotomia, e foi inserido um tubo traqueal (tubo PORTEX de 3,0-3,5 mm de diâmetro; Smith Medical, Hythe, Inglaterra). Logo em seguida, a ventilação foi iniciada com o ventilador (Galileo Gold; Hamilton Medical AG, Bonaduz, Suíça) no modo controle de volume regulado por pressão com os seguintes parâmetros iniciais: $\text{FiO}_2 = 1,0$; $V_T = 6 \text{ ml/kg}$; PEEP = 5 cmH_2O ; e FR = 40-50 ciclos/min. Um cateter vascular de calibre 22 (Introcan Safety; B. Braun, Melsungen, Alemanha) foi então inserido na artéria carótida comum, e um cateter de duplo lúmen de 5-French (Arrow International Inc., Reading, PA, EUA) foi inserido na veia cava superior através da veia jugular. O cateter arterial foi utilizado para avaliar os gases sanguíneos e as pressões arteriais com um sistema de monitoração (LogiCal; Medex, Dublin, OH, EUA) conectado a um monitor fisiológico convencional (DX 2010; Dixtal, Manaus, Brasil). O cateter de duplo lúmen foi utilizado para a infusão intravenosa contínua de cetamina (10 mg/kg por hora) e xilazina (4 mg/kg por hora). A paralisia muscular foi induzida por administração intravenosa de brometo de pancurônio (0,2 mg/kg) e mantida com doses de 0,1 mg/kg, conforme necessário, para minimizar os movimentos respiratórios e evitar taquicardia desproporcional.

Durante o experimento, utilizamos a infusão intravenosa contínua de norepinefrina (0,5-1 $\mu\text{g/kg}$ por minuto) para manter a pressão arterial média acima de 50 mmHg, conforme necessário. A necessidade de suporte inotrópico foi determinada utilizando um escore vasoativo-inotrópico.⁽²⁸⁾ A manutenção de fluidos foi realizada por infusão contínua de solução salina a 0,9% contendo 5% de glicose a 4 ml/kg por hora. A temperatura corporal foi monitorada continuamente por sonda esofágica e mantida entre 38-39°C com mantas térmicas elétricas. Também foi realizada oximetria de pulso contínua.

Os coelhos foram manuseados com cuidado para minimizar seu desconforto, sofrimento e dor, em conformidade com o Guia de Tratamento e Uso de Animais de Laboratório publicado pelo *National Institutes of Health* dos EUA (Publicação n. 85-23 do NIH, revisão de 2011). O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Experimental da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista (Protocolo n. 795).

Indução da lesão pulmonar

A lesão pulmonar foi induzida por meio de lavagem com surfactante.^(26,29) Resumidamente, foram realizadas seis lavagens pulmonares sucessivas com alíquotas de 30 ml/kg de salina aquecida (37-38°C) passadas pela cânula traqueal a uma pressão máxima de 30 cmH_2O , por 60 s, a cada 3-5 min. A drenagem do líquido foi obtida por gravidade, por movimentos externos de compressão

torácica e por sucção suave. Após a estabilização, foram obtidas amostras de sangue arterial para gasometria para verificar se os animais estavam hipoxêmicos (relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100$ mmHg em duas análises, com intervalo de 15 min entre elas). Se os animais ainda não estivessem hipoxêmicos, eram realizadas duas lavagens adicionais de forma sequencial, sendo que novas gasometrias eram realizadas 10 min após, e assim por diante, até que a relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ atingisse o valor desejado. Após outro período de estabilização, os animais receberam duas insuflações sustentadas de 30 s com Pmédia de 30 cmH_2O , uma manobra dinâmica para promover o recrutamento pulmonar e normalizar o histórico do volume.⁽³⁰⁾

Grupos experimentais

Utilizando o programa *Research Randomizer* (disponível em <http://www.randomizer.org>), dividimos os coelhos aleatoriamente em dois grupos: LPA+VOAF em posição supina (grupo PS, $n = 15$); e LPA+VOAF em posição prona (grupo PP, $n = 15$). No início do período experimental, ventilamos os animais de ambos os grupos com um ventilador SensorMedics 3100A (CareFusion, Yorba Linda, CA, EUA), utilizando os seguintes parâmetros: Pmédia de 16 cmH_2O ; frequência oscilatória de 10 Hz; tempo inspiratório de 33% do ciclo respiratório; e amplitude de pressão inicial de 20 cmH_2O . A amplitude de pressão foi modificada para atingir a faixa de PaCO_2 desejada (40–45 mmHg). Em ambos os grupos, a FiO_2 foi mantida em 1,0 durante todo o experimento.

Após um período de estabilização de 15 min, os animais foram movidos para a posição prona ou mantidos na posição supina, de acordo com a randomização. Esse momento foi denominado tempo zero (T_0) do protocolo experimental. No 30º min, 60º

min e 90º min após o início do protocolo (T_{30} , T_{60} e T_{90} , respectivamente), a Pmédia foi reduzida para 14, 12 e 10 cmH_2O , respectivamente, para evitar instabilidade hemodinâmica. No 120º min (T_{120}), todos os animais foram colocados ou permaneceram na posição supina e foram ventilados por mais 30 min (isto é, até T_{150}). Amostras de sangue arterial para gasometria foram obtidas antes e depois da indução da lesão pulmonar e a cada 30 min durante todo o período de observação de 150 min. Foram realizadas gasometrias nos momentos correspondentes (basal, ALI confirmada, T_{30} , T_{60} , T_{90} , T_{120} e T_{150}), como mostra a Figura 1.

Em concordância com outros estudos utilizando metodologia semelhante, optamos por incluir 15 animais em cada grupo.^(26,29) Os coelhos que morreram antes de T_{150} foram substituídos. Durante o período experimental, os grupos foram comparados com relação à pressão arterial média (para avaliar a estabilidade hemodinâmica), a relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ e o índice de oxigenação — $[\text{FiO}_2 \times \text{Pmédia}] / \text{PaO}_2 \times 100$ — expresso em $\text{cmH}_2\text{O}/\text{mmHg}$. No T_{150} , os coelhos foram sacrificados por meio da administração de altas doses intravenosas de cetamina e xilazina. Os seguintes desfechos foram então avaliados: concentrações de malondialdeído (peroxidação lipídica) para a quantificação do estresse oxidativo no tecido pulmonar ventral e dorsal; proporções de neutrófilos no lavado broncoalveolar; níveis de $\text{TNF-}\alpha$ no lavado broncoalveolar e no tecido pulmonar para a quantificação da inflamação pulmonar; e análise histopatológica para quantificação do dano no tecido pulmonar.

Coleta de tecidos

O pulmão direito foi dissecado e armazenado para análise do estresse oxidativo, e o pulmão esquerdo foi dissecado para o lavado broncoalveolar. As amostras

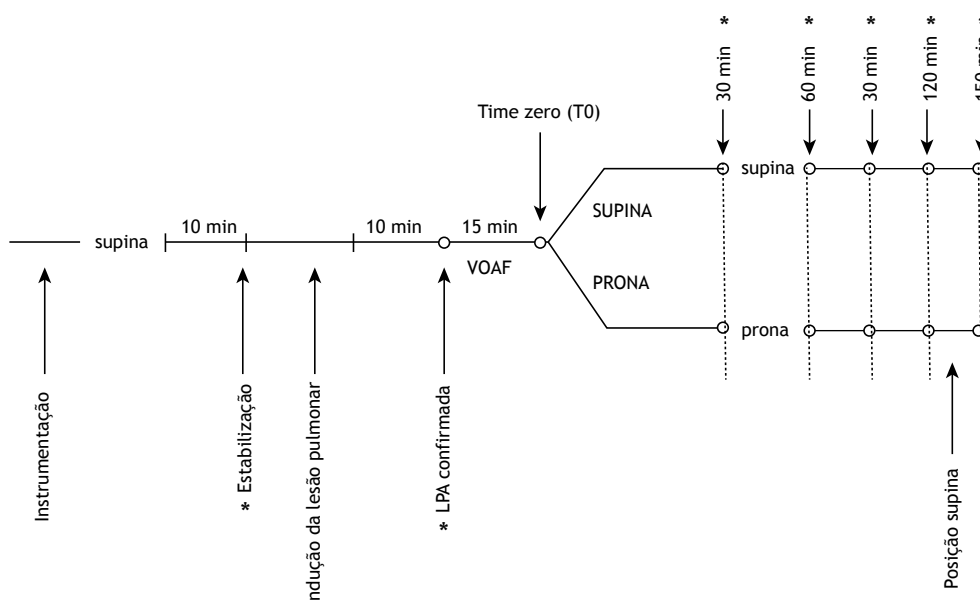


Figura 1. Delineamento do protocolo experimental. LPA: lesão pulmonar aguda; e VOAF: ventilação oscilatória de alta frequência. *Gasometria arterial.

de tecido para estudo do estresse oxidativo foram congeladas instantaneamente em nitrogênio líquido e armazenadas a -80°C até a análise, conforme descrito anteriormente.^(26,27)

Lavagem broncoalveolar

O lavado broncoalveolar foi coletado, e as células foram contadas em um hemocítmetro. A diferenciação celular foi realizada com o uso de coloração do tipo Romanowsky (Panótico Rápido; Laborclin, Pinhais, Brasil), e foi avaliada a proporção de neutrófilos.

Mensuração de TNF- α

Os níveis de TNF- α foram medidos no lavado broncoalveolar e nos homogeneizados de tecido pulmonar por técnica de radioimunoensaio, conforme já relatado.⁽³¹⁾ Os padrões utilizados foram um antissoro específico para TNF- α humano (Caltag Laboratories, South San Francisco, CA, EUA) na diluição de 1:100.000; TNF- α humano radiomarcado (New England Nuclear, Boston, MA, EUA); e TNF- α humano purificado (Collaborative Research, Bedford, MA, EUA).

MENSURAÇÃO DE PEROXIDAÇÃO LIPÍDICA

As concentrações de malondialdeído, um marcador de dano oxidativo lipídico, foram medidas nos homogeneizados de tecido pelo método elaborado por Esterbauer e Cheeseman.⁽³²⁾ Os tecidos pulmonares foram homogeneizados em tampão Tris-HCl gelado (20 mM, pH 7,4), na proporção de 1 g de tecido para 10 ml de tampão. O homogeneizado foi centrifugado a $3.000 \times g$ a 4°C por 10 min. O sobrenadante (200 μl) foi separado e misturado com uma solução contendo metanol e N-metil-2-fenilindol (10,3 mM) em acetonitrila (650 μl ; Oxis International, Portland, OR, EUA). A solução foi acidificada com ácido clorídrico a 37% (150 μl) e incubada a 45°C por 60 min. As amostras foram novamente centrifugadas, conforme descrito acima, para dissolver qualquer precipitado formado durante a incubação. A absorbância foi medida com um espectrofotômetro (DU 650; Beckman Coulter, Carlsbad, CA, EUA) a 586 nm, contra curvas padrão de 1,1,3,3-tetrametoxipropano e de diacetil 4-hidroxinonenal (Oxis International). As medidas do tecido pulmonar foram indexadas ao conteúdo proteico do tecido pulmonar.

Análise histopatológica

Os pulmões foram preenchidos com formalina tamponada a 10% por gravidade (a uma pressão máxima de 30 cmH_2O) para a preservação da arquitetura alveolar. No mínimo 48 h após a fixação, os fragmentos foram incluídos em parafina. Os cortes axiais de pulmão foram realizados, corados com H&E e examinados por dois patologistas que estavam cegos quanto aos grupos e que trabalharam de forma independente. Para cada lâmina, selecionamos aleatoriamente dez campos microscópicos para exame, realizando assim 20 testes por animal. O dano histológico pulmonar foi

quantificado por um escore incluindo sete variáveis: inflamação alveolar, inflamação intersticial, hemorragia alveolar, hemorragia intersticial, edema, atelectasia e necrose. Para cada uma dessas sete variáveis, a gravidade foi classificada da seguinte forma: 0 = sem lesão, 1 = lesão em 25% do campo, 2 = lesão em 50% do campo, 3 = lesão em 75% do campo e 4 = lesão difusa. Portanto, a pontuação máxima possível era 28.⁽³³⁾

Análise estatística

Os dados foram analisados no SigmaPlot, versão 11.0 para Windows (Systat Software, San Jose, CA, EUA). Os dados com distribuição normal foram comparados entre os grupos para os mesmos momentos por meio do teste t ou entre os momentos por meio de *one-way* ANOVA de Kruskal-Wallis e expressos em média $\pm$ desvio-padrão. Os dados com distribuição não normal foram comparados por meio do teste de soma de postos de Mann-Whitney e expressos em mediana (variação). As comparações intragrupo nos diferentes momentos foram realizadas utilizando ANOVA para medidas repetidas de Friedman por postos, sendo que todos os procedimentos de comparação múltipla entre pares foram realizados por meio do teste de Dunn. As tabelas de contingência dos dados categóricos foram comparadas por meio do teste exato de Fisher. As análises teciduais entre grupos e regiões de lesão pulmonar foram realizadas utilizando *two-way* ANOVA. Valores de $p \leq 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

RESULTADOS

Não houve diferenças estatísticas entre os dois grupos quanto ao peso corporal ($p = 0,50$) e número de lavagens necessárias para indução da LPA ($p = 0,75$). A proporção de líquido recuperado dos pulmões lavados foi de 85,7% e 86,2% nos grupos PP e PS, respectivamente ($p = 0,49$).

Não houve diferença estatística na pressão arterial média entre os dois grupos. Os animais de ambos os grupos estavam hemodinamicamente estáveis, sendo que a pressão arterial média permaneceu acima de 50 mmHg em razão da infusão contínua de norepinefrina, sem diferenças entre os grupos PS e PP quanto à mediana do escore vasoativo-inotrópico, que foi de 50 (variação: 0-70) e 50 (variação: 0-50), respectivamente ($p = 0,27$). Houve três mortes durante o período experimental, todas no grupo PS.

Após as lavagens, houve hipoxemia significativa, diminuição da complacência do sistema respiratório e aumento da $P_{\text{média}}$ nos animais de ambos os grupos (Tabela 1), sendo então confirmado o sucesso da indução da LPA. No $T_{30'}$, ambos os grupos apresentaram melhora significativa da oxigenação, com índices de oxigenação semelhantes aos observados no momento basal, sendo que esses índices permaneceram estáveis até T_{150} (Figura 2).

As concentrações medianas de malondialdeído não foram diferentes entre os grupos PP e PS, tanto

Tabela 1. Índices de oxigenação, mecânica pulmonar e dados hemodinâmicos basais e após a indução da lesão pulmonar.^a

Parâmetros	Grupo			
	Posição supina		Posição prona	
	Basal	Pós-indução	Basal	Pós-indução
PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	447,6 (364,18-492,75)	72,1 (52,08-86,18)*	481,7 (428,37-493,88)	64,5 (48,25-81,88)*
IO ^b (cmH ₂ O/mmHg)	1,5 (1,41-2,06)	13,7 (11,21-21,15)*	1,44 (1,38-1,74)	14,7 (11,8-21,26)*
Csr (ml/cmH ₂ O)	3,3 (3,1-3,68)	1,2 (1,0-1,3)*	3,8 (2,83-4,4)	1,2 (1,0-1,38)*
Pmédia (cmH ₂ O)	7,0 (6,9-7,1)	10,0 (9,5-11,0)*	7,04 ± 0,5	9,75 ± 0,63*

IO: índice de oxigenação; Csr: complacência do sistema respiratório; e Pmédia: pressão média das vias aéreas. ^aResultados expressos em média ± dp para dados com distribuição normal e em mediana (variação) para dados com distribuição não normal. ^bCalculado como $[FiO_2 \times P_{\text{média}}] / PaO_2 \times 100$. *p < 0,05 vs. pós-indução; one-way ANOVA de Kruskal-Wallis para dados com distribuição normal e teste de soma de postos de Mann-Whitney para dados com distribuição não normal.

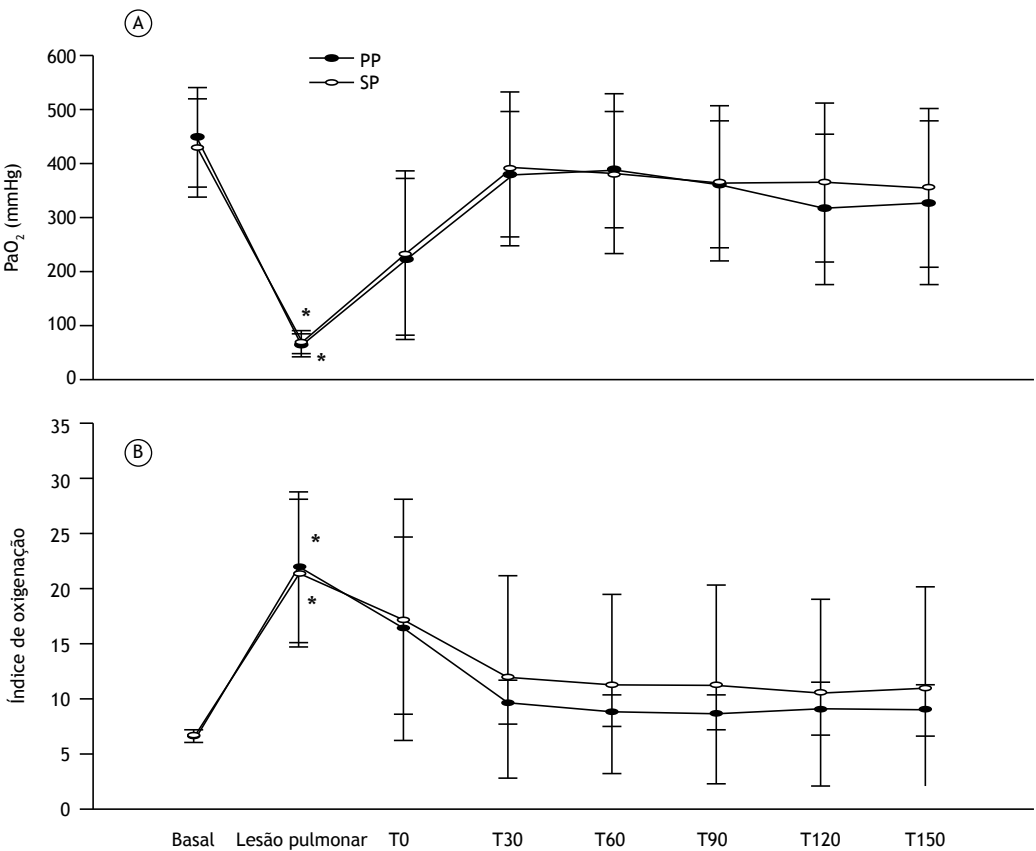


Figura 2. PaO₂ e índice de oxigenação^a ao longo do tempo (A e B, respectivamente) nos grupos experimentais.^b PP: grupo posição prona (ovais cheios); SP: grupo posição supina (ovais vazados); T₀: tempo zero; T₃₀: 30 min; T₆₀: 60 min; T₉₀: 90 min; T₁₂₀: 120 min; e T₁₅₀: 150 min. ^aCalculado como $[FiO_2 \times P_{\text{média}}] / PaO_2 \times 100$. ^bValores expressos em média ± dp. *p ≤ 0,05 vs. basal.

medidas em amostras de tecido pulmonar ventral — 8,2 nm (variação: 7,7-11,4 nm) e 8,7 nm (variação: 5,7-13,6 nm), respectivamente (p = 0,62) — quanto em amostras de tecido pulmonar dorsal — 7,4 nm (variação: 5,9-0,8 nm) e 8,1 nm (variação: 7,1-9,5 nm), respectivamente (p = 0,62). A proporção média de neutrófilos no lavado broncoalveolar foi menor no grupo PP que no grupo PS (16 ± 14 vs. 25 ± 18), embora a diferença não tenha sido significativa (p = 0,76). No entanto, os níveis de TNF-α no lavado broncoalveolar foram significativamente menores no grupo PP que no grupo PS (Figura 3), e essa diferença

foi maior nas amostras de tecido pulmonar dorsal. O escore histológico de lesão pulmonar também foi significativamente menor no grupo PP que no grupo PS (Figura 4).

DISCUSSÃO

Os resultados do presente estudo apoiam os de estudos anteriores, a saber, que a VOAF, por si só, melhora a oxigenação e tem efeito protetor contra a lesão pulmonar histológica e inflamatória. Além disso, quando a VOAF foi combinada à posição prona neste modelo animal de

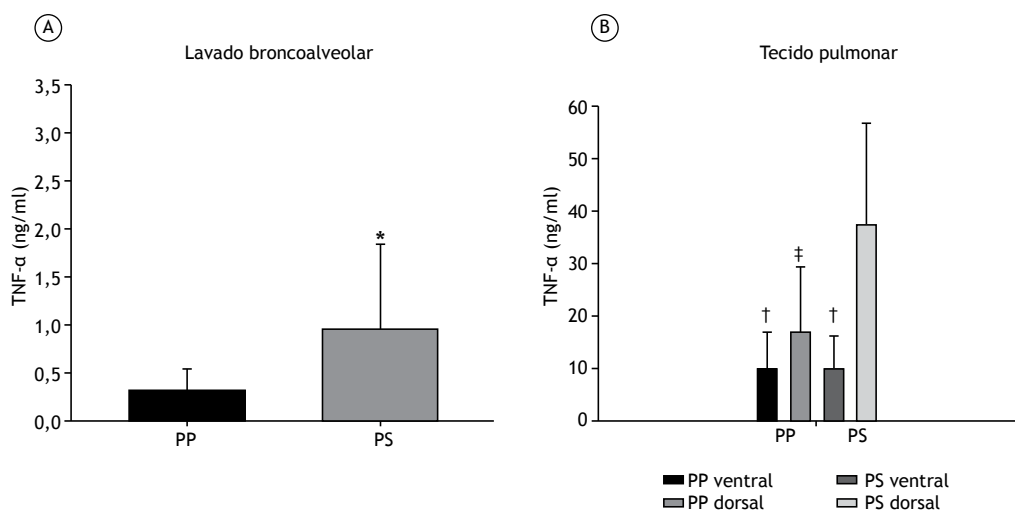


Figura 3. Níveis de TNF-α no lavado broncoalveolar e tecido pulmonar (A e B, respectivamente).^a Em B, comparam-se amostras de tecido pulmonar ventral e dorsal nos grupos posição prona (PP) e posição supina (PS). ^aValores expressos em média ± dp. *p ≤ 0,05 vs. grupo PP. †p > 0,05 vs. tecido pulmonar dorsal no grupo PP. ‡p ≤ 0,05 vs. tecido pulmonar dorsal no grupo PS.

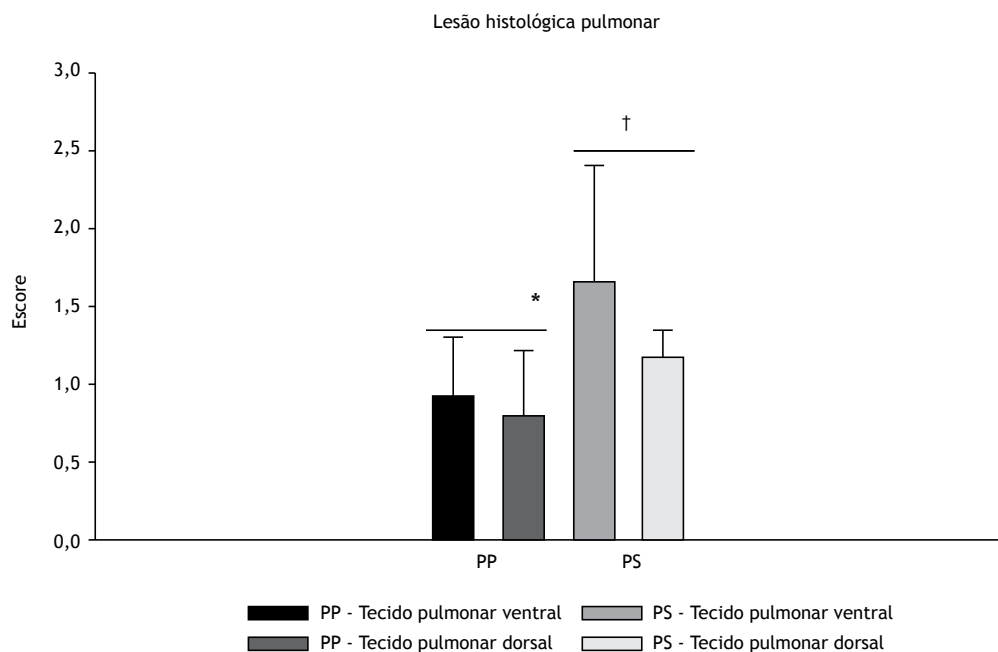


Figura 4. Escores histológicos de lesão pulmonar nos grupos posição prona (PP) e posição supina (PS), incluindo comparações entre escores para amostras de tecido pulmonar ventral e dorsal.^{a,*} ^aValores expressos em mediana (variação). *p < 0,05 vs. tecido pulmonar ventral (teste de soma de postos de Mann-Whitney). †p < 0,05 vs. grupo PP (teste de soma de postos de Mann-Whitney). ‡p > 0,05 para interações entre regiões pulmonares e posição (ANOVA de Kruskal-Wallis, seguida pelo teste de Dunn).

LPA, observamos melhor proteção contra a resposta inflamatória, avaliada pela determinação dos níveis de TNF-α, bem como menores escores histológicos de lesão. Apesar do menor número de células inflamatórias no lavado broncoalveolar no grupo PP, a diferença em comparação ao grupo PS não foi significativa.

Sabe-se há décadas que a posição prona melhora a oxigenação em modelos animais de lesão pulmonar e em pacientes com SDRA grave. Os mecanismos dessa

melhora incluem um gradiente de pressão pleural mais uniforme e menos compressão do pulmão pelo coração, bem como uma distribuição mais uniforme e uma melhor combinação entre ventilação e perfusão.⁽³⁴⁾ Além desses efeitos fisiológicos, constatamos que, na posição prona, houve alterações estruturais nos pulmões; isto é, as áreas pulmonares dorsais foram preservadas quanto à lesão histológica e inflamatória.

Um estudo anterior realizado por nosso grupo mostrou que a VOA despenha um importante papel protetor na LPA, melhorando a oxigenação, minimizando os processos inflamatórios, reduzindo o dano histológico e atenuando a lesão pulmonar oxidativa, mostrando-se superior à VMC protetora nesses aspectos.⁽²⁹⁾ Da mesma forma, um estudo conduzido por Liu et al.⁽³⁵⁾ mostrou que a VOA a uma frequência oscilatória relativamente alta atenuou a lesão pulmonar em um modelo ovino de SDRA. Naquele estudo, a VOA a uma frequência oscilatória de 9 Hz minimizou o estresse pulmonar e o V_T , resultando em menos lesão pulmonar e menores níveis de mediadores inflamatórios que os observados quando se empregou a VOA a uma frequência oscilatória de 3 Hz ou a VMC.

Em um estudo clínico prospectivo aleatório envolvendo pacientes com SDRA,⁽³⁶⁾ os autores analisaram a oxigenação por meio do cálculo da relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ e do índice de oxigenação, analisando a inflamação pulmonar por meio da determinação dos níveis de citocinas no soro e no lavado broncoalveolar, bem como por meio da citologia do lavado bronchoalveolar. Os autores concluíram que a posição prona durante a VMC ou a VOA melhorou a oxigenação em comparação à posição supina durante toda a VOA. Além disso, constataram que a posição prona durante a VOA reduziu os níveis séricos de IL-8 e a proporção de neutrófilos no lavado broncoalveolar, indicando diminuição da inflamação pulmonar. Tais dados foram confirmados por nossos achados, que mostraram que, no tecido pulmonar dorsal, a resposta inflamatória, avaliada por meio da determinação dos níveis de TNF- α , foi menos pronunciada no grupo PP que no grupo PS.

No presente estudo, a proporção de neutrófilos no lavado broncoalveolar não foi significativamente diferente entre os dois grupos, embora tenha havido uma tendência a valores menores no grupo PP. É possível que a proporção de neutrófilos tenha sido maior no grupo PS em razão do maior dano ocorrido no tecido pulmonar dorsal durante a indução da LPA. Isso sugere que a posição prona foi protetora contra a lesão inflamatória pulmonar. O fato de que nossos achados não atingiram significância estatística provavelmente deveu-se ao curto período de VM. Com relação à avaliação da inflamação pulmonar, constatamos que os níveis de TNF- α no lavado broncoalveolar foram menores, provavelmente indicando menos lesão inflamatória, no grupo PP que no grupo PS, assim como os níveis de TNF- α nos homogeneizados de tecido pulmonar das regiões ventral e dorsal. No entanto, os valores de TNF- α para as regiões ventral e dorsal foram comparáveis no grupo PP. Resultados semelhantes foram observados por Fu et al.,⁽³⁷⁾ que induziram LPA em leitões recém-nascidos que foram ventilados subsequentemente por 24 h. Os autores observaram que, entre os leitões com LPA, a lesão histológica

pulmonar foi mais grave na região dependente da gravidade que na região não dependente da gravidade, e também que diferentes estratégias de ventilação resultaram em diferentes efeitos sobre os pulmões lesionados. Apesar de melhorar a oxigenação, a VOA com uma estratégia de alto volume pulmonar, quando comparada à VMC, mostrou causar maior atenuação da lesão pulmonar ao reduzir a infiltração pulmonar por células polimorfonucleares, a hemorragia, o edema alveolar e a formação de membranas hialinas.⁽³⁷⁾

Em um estudo envolvendo pacientes com pneumonia grave adquirida na comunidade e SDRA em VMC protetora, Chan et al.⁽³⁸⁾ mostraram que a oxigenação foi melhor e os níveis de IL-6 foram significativamente menores nos pacientes ventilados em posição prona que nos ventilados em posição supina. De forma semelhante, em um estudo inicial sobre SDRA, Rival et al.⁽³⁹⁾ constataram que a manobra de recrutamento e a posição prona provavelmente têm efeitos combinados, bem como mostraram que a manobra de recrutamento provavelmente causou maior melhora na PaO_2 quando os pacientes estavam em posição prona, especialmente se eles permaneceram nessa posição por um longo período de tempo.

Nosso estudo apresenta algumas limitações. Uma é o fato de se tratar de um estudo experimental, já que modelos animais não podem replicar todas as características da LPA/SDRA em humanos.⁽⁴⁰⁾ Além disso, em razão do risco de instabilidade hemodinâmica, o tempo de ventilação é limitado em modelos de LPA em coelhos. No presente estudo, os coelhos foram ventilados por apenas duas horas, e, portanto, foi difícil aplicar a VOA e o tempo em posição prona ideais para atingir o efeito anti-inflamatório e diminuir a lesão. Ademais, avaliamos a posição prona apenas durante a VOA. São necessários estudos mais longos envolvendo grupos de animais saudáveis e não ventilados (controles) e grupos de animais ventilados com VMC, bem como estudos clínicos avaliando desfechos em pacientes tratados com essas estratégias combinadas.

Em conclusão, nossos achados corroboram os de estudos anteriores que mostraram que a VOA melhora a oxigenação e tem efeito protetor contra a resposta inflamatória e o dano histológico pulmonar em modelos de lesão pulmonar. Além disso, nossos dados enfatizam o importante papel protetor da posição prona. Neste modelo de LPA em coelhos submetidos subsequentemente a VOA, em que comparamos regiões pulmonares dependentes e não dependentes da gravidade, a posição prona minimizou os processos inflamatórios e o dano histológico.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos à equipe do Laboratório Experimental do Departamento de Pediatria da Universidade Estadual Paulista (UNESP) sua assistência.

REFERÊNCIAS

1. ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. JAMA. 2012;307(23):2526-33.
2. MacCallum NS, Evans TW. Epidemiology of acute lung injury. Curr

- Opin. Crit. Care. 2005;11(1):43-9. <https://doi.org/10.1097/00075198-200502000-00007>
3. de Hemptinne Q, Rimmelink M, Brimiouille S, Salmon I, Vincent JL. ARDS: a clinicopathological confrontation. *Chest*. 2009;135(4):944-949. <https://doi.org/10.1378/chest.08-1741>
 4. Herridge MS, Cheung AM, Tansey CM, Matte-Martyn A, Diaz-Granados N, Al-Saidi F, et al. One-year outcomes in survivors of the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2003;348(8):683-93. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa022450>
 5. Cheung AM, Tansey CM, Tomlinson G, Diaz-Granados N, Matté A, Barr A, et al. Two-year outcomes, health care use, and costs of survivors of acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174(5):538-44. <https://doi.org/10.1164/rccm.200505-693OC>
 6. Fioretto JR, Batista KA, Carpi MF, Bonatto RC, Moraes MA, Ricchetti SM, et al. High-frequency oscillatory ventilation associated with inhaled nitric oxide compared to pressure-controlled assist/control ventilation and inhaled nitric oxide in children: Randomized, non-blinded, crossover study. *Pediatr Pulmonol*. 2011;46(8):809-16. <https://doi.org/10.1002/ppul.21452>
 7. Amato MB, Meade MO, Slutsky AS, Brochard L, Costa EL, Schoenfeld DA, et al. Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2015;372(8):747-55. <https://doi.org/10.1056/NEJMsa1410639>
 8. Turner DA, Arnold JH. Insights in pediatric ventilation: timing of intubation, ventilatory strategies, and weaning. *Curr Opin Crit Care*. 2007;13(1):57-63. <https://doi.org/10.1097/MCC.0b013e32801297f9>
 9. Girard TD, Bernard GR. Mechanical ventilation in ARDS: a state-of-the-art review. *Chest*. 2007;131(3):921-929. <https://doi.org/10.1378/chest.06-1515>
 10. Fioretto JR, Rebello CM. High-frequency oscillatory ventilation in pediatrics and neonatology. *Rev Bras Ter Intensiv*. 2009;21(1):96-103. <https://doi.org/10.1590/S0103-507X2009000100014>
 11. Chan KP, Stewart TE, Mehta S. High-frequency oscillatory ventilation for adult patients with ARDS. *Chest*. 2007;131(6):1907-16. <https://doi.org/10.1378/chest.06-1549>
 12. Ferguson ND, Cook DJ, Guyatt GH, Mehta S, Hand L, Austin P, et al. High-frequency oscillation in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2013;368(9):795-805. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1215554>
 13. Meade MO, Young D, Hanna S, Zhou Q, Bachman TE, Bollen C, et al. Severity of Hypoxemia and Effect of High-Frequency Oscillatory Ventilation in Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196(6):727-733. <https://doi.org/10.1164/rccm.201609-1938OC>
 14. Goligher EC, Munshi L, Adhikari NKJ, Meade MO, Hodgson CL, Wunsch H, et al. High-Frequency Oscillation for Adult Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Am Thorac Soc*. 2017;14(Supplement, 4):S289-S296.
 15. Cakar N, der Kloot TV, Youngblood M, Adams A, Nahum A. Oxygenation response to a recruitment maneuver during supine and prone positions in an oleic acid-induced lung injury model. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(6):1949-56. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.161.6.9907113>
 16. Pelosi P, Brazzi L, Gattinoni L. Prone position in acute respiratory distress syndrome. *Eur Respir J*. 2002;20(4):1017-28. <https://doi.org/10.1183/09031936.02.00401702>
 17. Richard JC, Janier M, Lavenne F, Berthier V, Lebars D, Annat G, et al. Effect of position, nitric oxide, and almitrine on lung perfusion in a porcine model of acute lung injury. *J Appl Physiol* (1985). 2002;93(6):2181-91. <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00313.2002>
 18. Pelosi P, Tubiolo D, Mascheroni D, Vicardi P, Crotti S, Valenza F, et al. Effects of the prone position on respiratory mechanics and gas exchange during acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157(2):387-93. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.157.2.97-04023>
 19. Galiatsou E, Kostanti E, Svarna E, Kitsakos A, Koulouras V, Efremidis SC, et al. Prone position augments recruitment and prevents alveolar overinflation in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174(2):187-97. <https://doi.org/10.1164/rccm.200506-899OC>
 20. Gattinoni L, Protti A. Ventilation in the prone position: for some but not for all? *CMAJ*. 2008;178(9):1174-6. <https://doi.org/10.1503/cmaj.080359>
 21. Albert RK, Hubmayr RD. The prone position eliminates compression of the lungs by the heart. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(5):1660-5. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.161.5.9901037>
 22. Gillart T, Bazin JE, Guelon D, Constantin JM, Mansoor O, Conio N, et al. Effect of bronchial drainage on the improvement in gas exchange observed in ventral decubitus in ARDS [Article in French]. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2000;19(3):156-63. [https://doi.org/10.1016/S0750-7658\(00\)00199-4](https://doi.org/10.1016/S0750-7658(00)00199-4)
 23. Guérin C, Reigner J, Richard JC, Beuret P, Gacouin A, Boulain T, et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2013;368(23):2159-68. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1214103>
 24. Sud S, Friederich JO, Adhikari NK, Taccone P, Mancebo J, Polli F, et al. Effect of prone positioning during mechanical ventilation on mortality among patients with acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ*. 2014;186(10):E381-90. <https://doi.org/10.1503/cmaj.140081>
 25. Brederlau J, Muellenbach R, Kredel M, Greim C, Roewer N. High frequency oscillatory ventilation and prone positioning in a porcine model of lavage-induced acute lung injury. *BMC Anesthesiol*. 2006;6:4. <https://doi.org/10.1186/1471-2253-6-4>
 26. Ronchi CF, Fioretto JR, Ferreira AL, Berchieri-Ronchi CB, Correa CR, Kurokawa CS, et al. Biomarkers for oxidative stress in acute lung injury induced in rabbits submitted to different strategies of mechanical ventilation. *J Appl Physiol* (1985). 2012;112(7):1184-90. <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.01334.2011>
 27. Ronchi CF, Ferreira AL, Campos FJ, Kurokawa CS, Carpi MF, Moraes MA, et al. Interactive effects of mechanical ventilation, inhaled nitric oxide and oxidative stress in acute lung injury. *Respir Physiol Neurobiol*. 2014;190:118-23. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2013.10.008>
 28. Gaies MG, Gurney JG, Yen AH, Napoli ML, Gajarski RJ, Ohye RG, et al. Vasoactive-inotropic score as a predictor of morbidity and mortality in infants after cardiopulmonary bypass. *Pediatr Crit Care Med*. 2010;11(2):234-8. <https://doi.org/10.1097/PCC.0b013e3281b806fc>
 29. Ronchi CF, dos Anjos Ferreira AL, Campos FJ, Kurokawa CS, Carpi MF, de Moraes MA, et al. High-frequency oscillatory ventilation attenuates oxidative lung injury in a rabbit model of acute lung injury. *Exp Biol Med* (Maywood). 2011;236(10):1188-96. <https://doi.org/10.1258/ebm.2011.011085>
 30. McCulloch PR, Forkert PG, Froese AB. Lung volume maintenance prevents lung injury during high frequency oscillatory ventilation in surfactant-deficient rabbits. *Am Rev Respir Dis*. 1988;137(5):1185-92. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.137.5.1185>
 31. Coalson JJ, Winter VT, Siler-Khodt T, Yoder BA. Neonatal chronic lung disease in extremely immature baboons. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160(4):1333-46. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.160.4.9810071>
 32. Esterbauer H, Cheeseman KH. Determination of aldehydic lipid peroxidation products: malonaldehyde and 4-hydroxynonenal. *Methods Enzymol*. 1990;186:407-21. [https://doi.org/10.1016/0076-6879\(90\)86134-H](https://doi.org/10.1016/0076-6879(90)86134-H)
 33. Rotta AT, Gunnarsson B, Hernan LJ, Fuhrman BP, Steinhorn DM. Partial liquid ventilation influences pulmonary histopathology in an animal model of acute lung injury. *J Crit Care*. 1999;14(2):84-92. [https://doi.org/10.1016/S0883-9441\(99\)90019-9](https://doi.org/10.1016/S0883-9441(99)90019-9)
 34. Fessler HE, Talmor DS. Should prone positioning be routinely used for lung protection during mechanical ventilation? *Respir Care*. 2010;55(1):88-99.
 35. Liu S, Yi Y, Wang M, Chen Q, Huang Y, Liu L, et al. Higher frequency ventilation attenuates lung injury during high-frequency oscillatory ventilation in sheep models of acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology*. 2013;119(2):398-411. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e32829419a6>
 36. Papazian L, Gainnier M, Marin V, Donati S, Arnal JM, Demory D, et al. Comparison of prone positioning and high-frequency oscillatory ventilation in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 2005;33(10):2162-71. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000181298.05474.2B>
 37. Fu W, Qin X, You C, Meng Q, Zhao Y, Zhang Y. High frequency oscillatory ventilation versus conventional ventilation in a newborn piglet model with acute lung injury. *Respir Care*. 2013;58(5):824-30.
 38. Chan MC, Hsu JY, Liu HH, Lee YL, Pong SC, Chang LY, et al. Effects of prone position on inflammatory markers in patients with ARDS due to community-acquired pneumonia. *J Formos Med Assoc*. 2007;106(9):708-16. [https://doi.org/10.1016/S0929-6646\(08\)60032-7](https://doi.org/10.1016/S0929-6646(08)60032-7)
 39. Rival G, Patry C, Floret N, Navellou JC, Belle E, Capellier G. Prone position and recruitment manoeuvre: the combined effect improves oxygenation. *Crit Care*. 2011;15(3):R125. <https://doi.org/10.1186/cc10235>
 40. Wang HM, Bodenstein M, Markstaller K. Overview of the pathology of three widely used animal models of acute lung injury. *Eur Surg Res*. 2008;40(4):305-16. <https://doi.org/10.1159/000121471>



Fibrose pulmonar familiar: um espectro heterogêneo de apresentações

Ana Beatriz Hortense^{1,a}, Marcel Koenigkam dos Santos^{2,b}, Danilo Wada^{3,c}, Alexandre Todorovic Fabro^{4,d}, Mariana Lima^{5,e}, Sílvia Rodrigues^{5,f}, Rodrigo Tocantins Calado^{2,g}, José Baddini-Martinez^{2,h}

1. Programa de Pós-Graduação, Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto (SP) Brasil.
 2. Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto (SP) Brasil.
 3. Serviço de Radiologia, Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto (SP) Brasil.
 4. Departamento de Patologia e Medicina Legal, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto (SP) Brasil.
 5. Setor de Doenças do Aparelho Respiratório, Hospital do Servidor Público Estadual Francisco Morato de Oliveira, São Paulo (SP) Brasil.
- a. <http://orcid.org/0000-0003-3942-6087>
b. <http://orcid.org/0000-0002-7160-4691>
c. <http://orcid.org/0000-0002-6433-4849>
d. <http://orcid.org/0000-0002-7687-3161>
e. <http://orcid.org/0000-0002-5438-3428>
f. <http://orcid.org/0000-0002-4909-9617>
g. <http://orcid.org/0000-0002-7966-6029>
h. <http://orcid.org/0000-0001-8160-5084>

Recebido: 9 março 2018.

Aprovado: 29 outubro 2018.

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

INTRODUÇÃO

A fibrose pulmonar familiar (FPF) pode ser definida como a ocorrência de pelo menos dois casos de algum tipo de pneumonia intersticial fibrosante (PIF) em membros de uma mesma família biológica.⁽¹⁾ Ainda que alguns estudos empreguem definições mais restritivas, tais como a exigência dos afetados serem parentes até no máximo em terceiro grau, o primeiro conceito é atualmente bastante aceito.^(2,3) É importante notar que as formas de pneumopatias intersticiais que acometem os parentes não precisam ser, obrigatoriamente, as mesmas.^(1,2)

Classicamente sempre se admitiu que quadros de FPF fossem raros. Um documento referendado por diversas sociedades internacionais estimou que a frequência de formas familiares de fibrose pulmonar idiopática (FPI)

RESUMO

Objetivo: Descrever as características clínicas, funcionais e radiológicas de um grupo de casos índice diagnosticados com fibrose pulmonar familiar (FPF) no Brasil. **Métodos:** Trinta e cinco pacientes com FPF (18 mulheres; 51,4%), com mediana de idade de 66,0 anos (variação: 35,5-89,3 anos), responderam a um questionário padronizado e foram submetidos a testes de função pulmonar e TCAR de tórax. Tecido pulmonar foi obtido para revisão em 6 casos: a partir de biópsias cirúrgicas em 5 e de autópsia em 1. **Resultados:** Antecedentes de tabagismo e de exposição a aves ou mofo foram referidos por 45,7% e 80,0% dos casos, respectivamente. Tosse e dispneia significativa foram referidas por 62,8% e 48,6% dos pacientes, respectivamente. Estertores finos foram detectados em 91,4% dos indivíduos. Em 4 pacientes, os achados levantaram suspeitas de doença dos telômeros. As medianas da CVF e da DLCO foram, respectivamente, de 64,9% (variação: 48,8-105,7%) e 38,9% (variação: 16,0-60,0%) em porcentagem dos valores previstos. Apesar de espirometria normal, 9 pacientes exibiram DLCO reduzida. Em relação às TCAR, padrões típicos de pneumonia intersticial usual foram encontrados em 6 pacientes (17,1%). Em 25 casos (71,5%) os achados tomográficos foram mais consistentes com um diagnóstico de não relacionado a fibrose pulmonar idiopática. Em 11 pacientes (31,4%) o padrão radiológico foi incomum para doença pulmonar intersticial. Das seis amostras de tecido pulmonar analisadas, quatro mostraram pneumonias intersticiais com acentuação bronquiocêntrica e, em função de outros dados clínicos e radiológicos, pneumonite de hipersensibilidade foi diagnosticada. **Conclusões:** Pacientes com FPF podem apresentar características clínicas diversas. A maioria das TCAR desses pacientes exibe padrões não típicos de pneumonia intersticial usual. A pesquisa da história clínica de outros casos de pneumopatias fibrosantes na família deve ser feita em todos os pacientes em investigação, independentemente da idade.

Descritores: Fibrose pulmonar idiopática; Testes de função respiratória; Tomografia computadorizada por raios X.

era inferior a 5%.⁽⁴⁾ Contudo, quando profissionais da saúde foram especificamente treinados para pesquisar casos de PIF em familiares de indivíduos diagnosticados com FPI, a prevalência do achado familiar chegou a 20%.⁽⁵⁾ Portanto, a FPF pode ser uma condição bem mais comum do que se imagina, desde que adequadamente investigada.

Um motivo adicional para o interesse pela FPF ter crescido muito em tempos recentes é a possibilidade de que mecanismos genéticos identificados para formas familiares de PIF também possam estar relacionados com a patogênese de formas esporádicas dessas doenças, em especial a FPI. Um exemplo de importante mecanismo genético compartilhado por FPF e FPI esporádica é o polimorfismo rs35705950 do *promotor* do gene *MUC5B*, que, quando presente em dois alelos, aumenta em mais

Endereço para correspondência:

José Baddini-Martinez. Avenida Bandeirantes, 3900, CEP 14048-900, Ribeirão Preto, SP, Brasil.

Tel.: 55 16 3602-2531. E-mail: baddini@fmrp.usp.br

Apoio financeiro: Este estudo recebeu apoio financeiro do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq; Processo: 470238/2014-3).

de 20 vezes os riscos para o surgimento de ambas as doenças.⁽⁶⁾ Outro grupo de genes muito relevantes, que podem se mostrar associados ao surgimento de quadros esporádicos ou familiares de PIF, é aquele relacionado com a função dos telômeros.^(7,8)

Ainda que os aspectos genéticos sejam dos mais expressivos a ser estudados em pacientes com FPF, a investigação das apresentações clínicas, radiológicas e anatomopatológicas é igualmente importante, pois tem sido reconhecida a possibilidade de uma grande diversidade de fenótipos nesses pacientes.⁽¹⁻³⁾ Deve-se notar ainda que, no melhor do nosso conhecimento, não existe, até o momento, nenhum estudo publicado sobre qualquer aspecto relacionado com a FPF a partir de dados colhidos da população brasileira. Em função do exposto, o presente artigo teve como finalidade descrever as características clínicas, funcionais e radiológicas de casos índice diagnosticados como FPF em nosso país. Além disso, também são discutidos os achados histológicos dos pacientes que foram submetidos a biópsias pulmonares.

MÉTODOS

Pacientes

O presente estudo é uma série de casos composta por casos índice com FPF. Foi realizada uma busca ativa por casos de FPF a partir do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, localizado na cidade de Ribeirão Preto (SP), no período entre março de 2014 e novembro de 2017. Foram selecionados pacientes de ambos os sexos, maiores de 18 anos, que exibissem diagnóstico de PIF e que tivessem dentro da família biológica pelo menos um caso adicional desse tipo de doença. Só foram incluídos no estudo pacientes cujas radiografias de tórax e/ou TCAR e as de pelo menos um parente acometido pudessem ser analisadas pelos membros da equipe de pesquisa. Todos os voluntários assinaram o termo de consentimento informado, e o protocolo de pesquisa foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da instituição (Processo no. 883.203).

Avaliação clínica e laboratorial

Com o emprego de uma ficha padronizada foram colhidas informações clínicas de todos os casos índice identificados. Os dados colhidos incluíram informações demográficas, idade ao início dos sintomas, idade ao diagnóstico de PIF, grau de parentesco do familiar acometido mais próximo, história de exposições ambientais, manifestações compatíveis com doenças colágeno-vasculares, sintomas digestivos altos, grau de dispneia avaliado pela escala *Medical Research Council* modificada,⁽⁹⁾ intensidade da tosse e presença de expectoração, sibilância, estertores finos e hipocratismo digital, assim como medida de SpO₂ em repouso e em ar ambiente.

Os voluntários foram submetidos a espirometrias em equipamentos aprovados para uso pela *American*

Thoracic Society, com medidas de capacidades, volumes pulmonares e DLCO, seguindo normas e recomendações da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia.⁽¹⁰⁾ Os valores de normalidade para os parâmetros funcionais respiratórios foram calculados a partir de equações derivadas para a população brasileira.⁽¹¹⁻¹³⁾

Exames de TCAR de tórax foram realizados utilizando um mesmo protocolo: aparelhos com multidetectores, aquisição de imagens volumétricas em inspiração e expiração, sem a administração de meio de contraste iodado.

As imagens tomográficas foram analisadas de maneira cega por dois médicos radiologistas torácicos, que classificaram os padrões encontrados, inicialmente, em uma de quatro categorias, segundo recomendações da *Fleischner Society*⁽¹⁴⁾: (i) padrão típico de pneumonia intersticial usual (PIU); (ii) padrão provável de PIU; (iii) padrão indeterminado para PIU; e (iv) achados tomográficos mais consistentes com um diagnóstico não relacionado a PFI. Nos casos incluídos na última classe, sempre foi feita uma tentativa de categorização dentro dos padrões específicos de pneumopatias intersticiais, como, por exemplo, pneumonia intersticial não específica (PINE), pneumonite de hipersensibilidade (PH), pneumonia em organização (PO), etc.^(15,16) Quando essa subcategorização não foi possível, empregou-se a designação de padrão incomparável. Nos casos em que os diagnósticos dos radiologistas não foram concordantes na leitura independente, foram obtidos diagnósticos de consenso em reunião conjunta.

Todos os exames anatomopatológicos disponíveis foram revistos por um mesmo médico patologista especializado em patologia pulmonar, segundo critérios histomorfológicos estabelecidos pela *American Thoracic Society/European Respiratory Society* e *Pulmonary Pathology Society*.^(15,17)

Os resultados estão apresentados na forma de frequências em categorias e, devido à natureza da distribuição da maioria dos resultados, na forma de medianas e extremos de variação.

RESULTADOS

A série de casos foi composta por 35 pacientes, cujas características clínicas estão listadas na Tabela 1. Houve um discreto predomínio de mulheres (51,4%) em relação aos homens. A mediana de idade do grupo no momento da avaliação foi de 66,0 anos, variando entre 35,5 e 89,3 anos. A mediana de idade dos pacientes no momento do surgimento de sintomas atribuíveis à doença pulmonar foi de 63,2 anos (34,0-84,0 anos). A mediana de idade ao estabelecimento do diagnóstico da doença pulmonar foi de 64,0 anos (35,3-85,0 anos). A comprovação da ocorrência de PIF em algum familiar foi obtida através da análise de TCAR, em 22 casos (62,9%); TCAR e exame anatomopatológico, em 3 casos (8,6%); e análise apenas de radiografias simples de tórax, em 10 (28,6%). Informações mais detalhadas dos dados disponíveis para os familiares acometidos encontram-se disponíveis no suplemento

Tabela 1. Características clínicas de 35 casos índice de fibrose pulmonar familiar.

Características	n (%)
Sexo	
Masculino	17 (48,6)
Feminino	18 (51,4)
Idade na avaliação, anos	
≤ 30	0 (0,0)
30-39	2 (5,7)
40-49	2 (5,7)
50-59	5 (14,3)
60-69	12 (34,3)
70-79	10 (28,6)
≥ 80	4 (11,4)
Idade ao início dos sintomas, anos	
≤ 30	0 (0,0)
30-39	2 (5,7)
40-49	3 (8,6)
50-59	9 (25,7)
60-69	14 (40,0)
70-79	5 (14,3)
≥ 80	2 (5,7)
Idade ao estabelecimento do diagnóstico, anos	
≤ 30	0 (0,0)
30-39	3 (8,6)
40-49	2 (5,7)
50-59	6 (17,8)
60-69	14 (40)
70-79	8 (22,9)
≥ 80	2 (5,7)
Parentesco com acometido mais próximo	
Primeiro grau	34 (97,1)
Segundo grau	1 (2,9)
Tabagismo	
Atual	14 (40,0)
Passado	19 (54,3)
Nunca fumou	
Exposições ambientais atuais ou pregressas	
Ausente	7 (20,0)
Mofo	8 (22,9)
Aves	20 (57,1)
Tosse	
Ausente ou discreta	13 (37,2)
Diária pouco intensa	16 (45,7)
Diária muito intensa	6 (17,1)
Dispneia, MRCm	
Grau 0	6 (17,1)
Grau 1	12 (34,3)
Grau 2	6 (17,1)
Grau 3	4 (11,5)
Grau 4	7 (20,0)
Expectoração	
Ausente	23 (65,7)
Presente	12 (34,3)
Escarros com sangue	2 (5,7)

MRCm: escala *Medical Research Council* modificada.

Tabela 1. Continuação...

Características	n (%)
Sibilância	
Ausente	23 (65,8)
Em infecções de vias aéreas	10 (28,6)
Frequente, mas leve	2 (5,7)
Hipocratismo digital	
Ausente	28 (80,0)
Presente	7 (20,0)
Estertores finos	
Ausentes	3 (8,6)
Presentes	32 (91,4)
SpO ₂ , %	
≥ 96	20 (57,1)
91-95	9 (25,7)
86-90	1 (2,9)
81-85	3 (8,6)
≤ 80	2 (5,7)

MRCm: escala *Medical Research Council* modificada.

on-line (Quadro S1), disponível no site do JBP (http://www.jornaldepneumologia.com.br/detalhe_anexo.asp?id=64).

História de tabagismo esteve presente em 45,7% dos pacientes, enquanto outras exposições ambientais relevantes foram referidas por 80,0% dos casos. Deve-se enfatizar que história de exposição a aves esteve presente em 57,1% dos indivíduos. Tosse, em algum grau, foi referida por 62,8% e dispneia de grau ≥ 2 pela escala *Medical Research Council* modificada, por 48,6% dos pacientes. História de sibilância e expectoração foram achados pouco frequentes. Ainda que 91,4% dos pacientes exibissem ao exame estertores finos, hipocratismo digital só foi encontrado em 20,0%. Nenhum dos indivíduos avaliados referia ou exibiu manifestações compatíveis com a ocorrência de doenças colágeno-vasculares. A mediana de SpO₂ medida em ar ambiente foi de 96%, variando entre 70% e 98%. Seis pacientes mostraram valores de SpO₂ ≤ 90%.

Quatro pacientes (11,4%) mostravam achados clínicos que levantavam suspeitas de doença relacionada a telômeros: síndrome mielodisplásica, em 2; e hepatopatia crônica, em 2, sendo 1 apenas com cirrose hepática e 1 também com história de cabelos brancos antes dos 25 anos de idade.

Do ponto de vista funcional, os valores medianos e extremos de variação da CPT, CVF, VEF₁, VEF₁/CVF e DLCO foram, respectivamente, em porcentagem dos valores previstos, 68,0% (41,3-102,4%), 64,9% (48,8-105,7%), 69,3% (49,1-117,9%), 108,5% (84,0-124,0%) e 38,9% (16,7-60,0%; Tabela 2). Fluxos aéreos expiratórios supranormais, definidos por relações VEF₁/CVF superiores a 105% do previsto, estiveram presentes em 77,1% dos pacientes. Dos 35 pacientes avaliados, os padrões dos distúrbios ventilatórios puderam ser classificados como restritivos, em 22 (62,8%); normais, em 7 (20,0%); indeterminados, em 5 (14,3%); e obstrutivo leve, em 1 (2,9%). Os

valores da DLCO mostraram-se reduzidos em todos os pacientes em que foi possível pesquisá-la (n = 30).

Do ponto de vista tomográfico, o padrão típico e o padrão indeterminado de PIU foi detectado em 6 (17,1%) e em 4 pacientes (11,4%), respectivamente. A maioria dos casos (n = 25; 71,4%) exibiu padrão com achados mais consistentes com um diagnóstico não relacionado com FPI. Desses últimos casos, 11 (31,4%) exibiam padrão de doença intersticial incompleto, ou seja, não passíveis de classificação dentro de padrões radiológicos previamente descritos para pneumopatias intersticiais. Dos demais 14 casos, 9 (25,7%) puderam ser classificados como portadores com achados de TCAR compatíveis com PINE; 3 (8,6%), com achados de TCAR compatíveis com PO; e 2 (5,7%), com achados de TCAR compatíveis com PH crônica (Tabela 3 e Figura 1).

Tecido pulmonar foi obtido para uma minuciosa revisão anatomopatológica em 6 casos, sendo 1 proveniente de autópsia e 5 provenientes de biópsias cirúrgicas. O padrão tomográfico do paciente que foi submetido à necrópsia era originalmente sugestivo de PINE, mas, ao final da evolução, exibia extensas áreas em vidro fosco e consolidações. Nesse caso o material de autópsia revelou dano alveolar difuso e PO em vários estágios de organização. Outro caso mostrou achados de TCAR com padrão indeterminado para PIU, e a biópsia demonstrou pneumonite intersticial celular e fibrosante não classificável, com múltiplos agregados linfóides (Figura 2A). Essa paciente não exibia manifestações clínicas sugestivas de alguma doença colágeno-vascular, e a pesquisa de autoanticorpos foi igualmente negativa. Nos 4 casos remanescentes, os achados tomográficos foram sugestivos de PINE, em 2; e de PH crônica, em 2, sendo que os estudos histológicos mostraram padrões de pneumonite intersticial com acentuação bronquiocêntrica em todos, com destacadas áreas de PO associadas, em 3 (Figura 2B). Esses 4 casos

Tabela 2. Achados de função pulmonar em 35 casos índice de fibrose pulmonar familiar.^a

Achados	n (%)
CPT ^b	
≥ 80	12 (38,7)
70-79	3 (9,7)
60-69	6 (19,4)
50-59	6 (19,4)
40-49	4 (12,9)
≤ 39	0 (0,0)
CVF	
≥ 80	8 (22,9)
70-79	6 (17,1)
60-69	8 (22,9)
50-59	11 (31,4)
40-49	2 (5,7)
≤ 39	0 (0,0)
VEF ₁	
≥ 80	11 (31,4)
70-79	6 (17,1)
60-69	13 (37,1)
50-59	4 (11,4)
40-49	1 (2,9)
≤ 39	0 (0,0)
VEF ₁ /CVF	
≥ 110	16 (45,7)
100-109	14 (40,0)
90-99	4 (11,4)
80-89	1 (2,9)
≤ 79	0 (0,0)
DLCO ^c	
≥ 60	0 (0,0)
50-59	8 (26,7)
40-49	5 (16,7)
30-39	10 (33,3)
20-29	4 (13,35)
≤ 19	3 (10,0)

^aTodos os achados estão em porcentagem do valor previsto. ^bDados disponíveis para 31 pacientes. ^cDados disponíveis para 30 pacientes.

não exibiam sintomas digestivos relevantes, mas relatavam exposição a pássaros e foram, portanto, após discussão multidisciplinar, diagnosticados com PH.

DISCUSSÃO

O presente estudo descreve as características clínicas da primeira série de casos índice de pacientes com FPF investigada no Brasil. Do observado, o elemento principal que sobressai é a grande variedade das formas de apresentação clínica e radiológica exibidas pela doença.

Do ponto de vista sintomatológico, ainda que as manifestações clínicas iniciais atribuíveis à doença tenham surgido entre 50 e 69 anos em 65,7% dos casos, elas puderam aparecer em pacientes com idades tão extremas quanto 34 e 84 anos. Como consequência,

14,3% dos diagnósticos foram realizados em pacientes com idades inferiores a 50 anos, enquanto 5,7% tinham idades superiores a 80 anos. Certamente que, para um clínico atento, a presença de PIF em um paciente com idade inferior a 50 anos chama a atenção para a possibilidade de doença familiar.^(1,5) Contudo, o mesmo normalmente não acontece quando se trata de indivíduos com idade mais avançada, particularmente depois dos 80 anos. Portanto, os resultados atuais apontam para a necessidade da pesquisa minuciosa da presença de outras pneumonias intersticiais em familiares, independentemente da idade ao surgimento dos sintomas ou ao estabelecimento do diagnóstico do paciente investigado.

Na casuística atual, outro caso de PIF foi identificado em pelo menos um parente do primeiro grau (pai, mãe ou irmão) em 97,1% dos indivíduos. Em apenas uma situação o parente mais próximo afetado foi um tio materno. Esse tipo de constatação reforça o significado dos resultados agora encontrados.

Quanto à pesquisa de antecedentes, 45,7% referiram história de tabagismo corrente ou pregresso, enquanto 80,0% dos acometidos reportaram exposição, atual ou antiga, a ambientes com bolor ou aves. Para a maioria dos autores, o surgimento de quadros de FPF não está apenas na dependência de fatores genéticos, mas é consequência da interação dessas anormalidades com exposições ambientais nocivas, as quais propiciam um adicional microambiente intracelular e intersticial modulador de vias moleculares dependentes de polimorfismos de nucleotídeo único, *splicing* alternativos, pequenos RNAs, atividade enzimática e mecanismos epigenéticos para a promoção de um ambiente favorável à instalação de fibrose.⁽¹⁸⁻²⁰⁾ Em outras palavras, os indivíduos nascem com uma predisposição para a doença, a qual poderá ou não se desenvolver na dependência dos tipos de exposição ambiental que vierem a acontecer. Certamente que os achados atuais apontam na mesma direção dessas hipóteses. Além disso, fica constatada a elevadíssima prevalência de fatores de risco para PH em pacientes no Brasil. Naturalmente, o último achado pode ser apenas reflexo de a amostra atual ser constituída quase que exclusivamente (91,4%) por pacientes moradores em cidades do interior paulista. Em pacientes com FPF moradores em aglomerados urbanos maiores, a exposição a aves e animais, talvez, seja menos comum.

Como esperado, em se tratando de quadros intersticiais pulmonares, dispneia e tosse seca foram as queixas clínicas mais comuns, presentes, respectivamente, em 82,9% e 61,8% dos pacientes.⁽²¹⁾ Além disso, estertores finos foram detectados na ausculta de 91,4% dos indivíduos, apontando para a importância da pesquisa desse achado na suspeita de PIF de qualquer natureza.^(22,23)

Clinicamente, a doença relacionada a telômeros como causa da FPF foi suspeitada em quatro ocasiões, devido à ocorrência simultânea de anormalidades hematológicas, hepatopatias crônicas e história de embranquecimento precoce dos cabelos.^(24,25) Ainda

Tabela 3. Padrões tomográficos de 35 casos índice de fibrose pulmonar familiar.

Padrões	n	%
Típico de PIU	6	17,1
Provável PIU	0	0,0
Indeterminado para PIU	4	11,4
Mais consistente com um diagnóstico não relacionado a FPI	25	71,4
Padrões incaracterísticos de PIF	11	31,4
Compatível com PINE	9	25,7
Compatível com pneumonia em organização	3	8,6
Compatível com pneumonia de hipersensibilidade	2	5,7

PIU: pneumonia intersticial usual; FPI: fibrose pulmonar idiopática; PIF: pneumonia intersticial fibrosante; e PINE: pneumonia intersticial não específica.

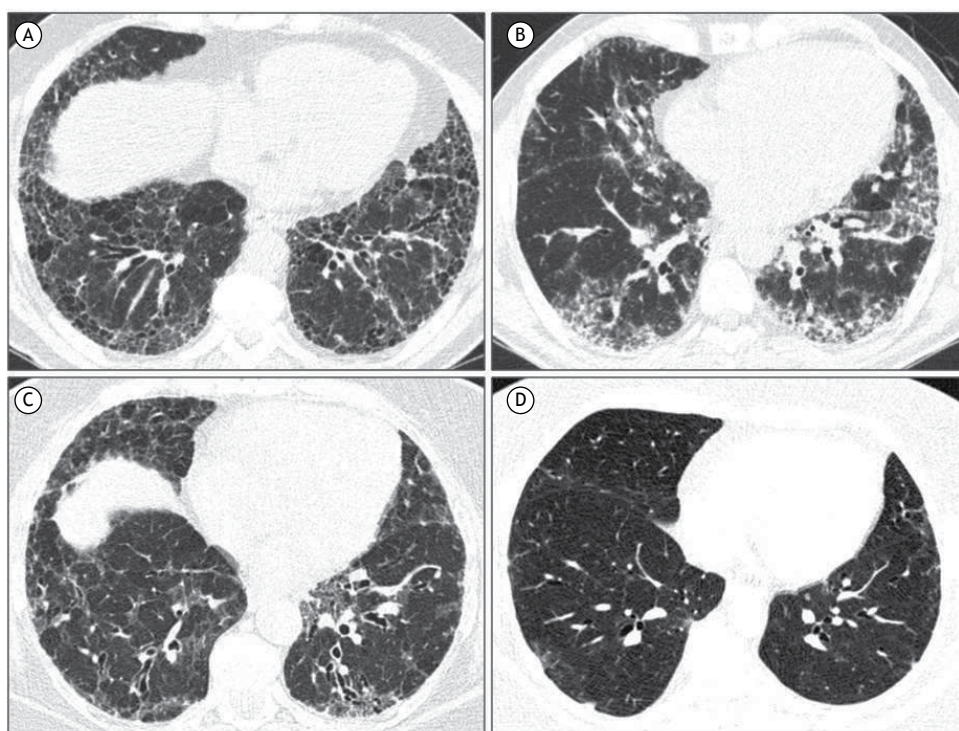


Figura 1. Imagens axiais de TCAR em janela pulmonar, representativas de pacientes com fibrose pulmonar familiar. Em A, paciente com padrão típico de pneumonia intersticial usual. Em B, paciente com achados tomográficos mais consistentes com um diagnóstico de não fibrose pulmonar idiopática, compatível com pneumonia intersticial não específica. Em C, paciente com achados tomográficos mais consistentes com um diagnóstico de não fibrose pulmonar idiopática, compatível com pneumonia de hipersensibilidade crônica. Em D, paciente com padrão indeterminado para pneumonia intersticial usual.

que tais achados não sejam específicos para esse diagnóstico, sua pesquisa nos pacientes e em familiares é importante já que constituem indicação para a realização de exames de biologia molecular para a medida do tamanho de telômeros no sangue periférico, bem como o sequenciamento da nova geração para genes específicos.⁽²⁶⁾

Funcionalmente, a maioria dos pacientes exibiu padrões compatíveis com distúrbios restritivos, o que era esperado diante da natureza das pneumopatias em investigação. O único paciente que mostrou distúrbio obstrutivo, classificado como de grau leve, exibiu tabagismo passado de 50 anos-maço. Muito relevante, os valores da DLCO mostraram-se substancialmente

reduzidos em todos os pacientes nos quais o teste foi obtido, ressaltando a grande sensibilidade diagnóstica desse exame em pacientes com PIF.⁽²⁷⁾ A importância da pesquisa da DLCO em pacientes com quadros de FPF fica mais evidente quando constatamos que todos os 9 pacientes com espirometrias normais e pesquisa da DLCO tiveram valores de DLCO alterados.

Na presente casuística o padrão tomográfico típico de PIU foi encontrado em apenas 6 casos (17,1%). A grande maioria dos pacientes (n = 25; 71,4%) exibiu achados tomográficos mais consistentes com um diagnóstico não relacionado a FPI. A análise desse último grupo permitiu a determinação de padrões tomográficos específicos em apenas 14 pacientes

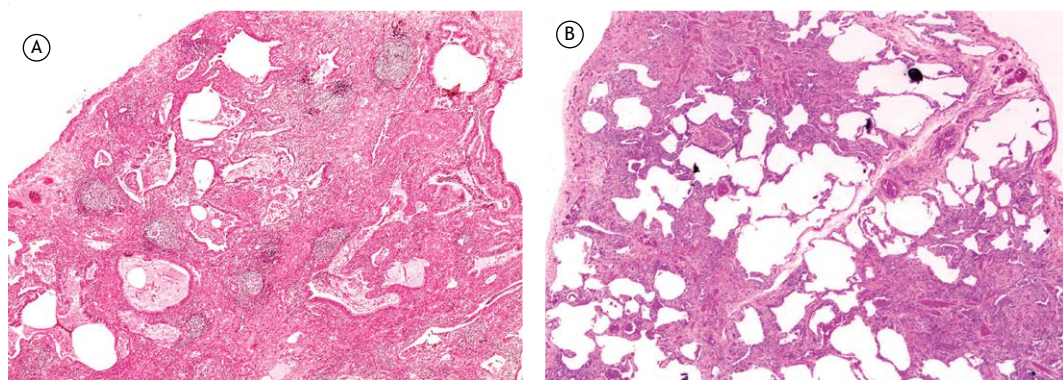


Figura 2. Perfis histopatológicos representativos de pneumopatias intersticiais familiares. Em A, padrão “inclassificável”. Notar a difusa distorção arquitetural fibroplásica com formações de cistificações associada a agregados linfóides. Em B, padrão de “acentuação bronquiolocêntrica”. Notar o predominante acometimento fibroplásico peribronquiolar com extensão subpleural “em delta” associada a pneumonia em organização. Ressaltam-se o septo interlobular e o restante da pleura com aspectos habituais (H&E; aumento: 5× para ambas).

(40,0%). Portanto, chama a atenção o grande número de acometidos por FPF ($n = 11$; 31,4%) com padrões tomográficos incomparáveis.

Ainda que pelo menos um artigo tenha reportado uma frequência elevada de padrões tomográficos compatíveis com PIU na FPF,⁽²⁾ os resultados atuais mostram grande similaridade com o encontrado em outro estudo envolvendo uma casuística numerosa, na qual 160 (55%) de 289 acometidos por FPF exibiram padrões tomográficos não classificáveis.⁽²⁸⁾ Naquele estudo, nos casos em que foi possível identificar um padrão de pneumopatia intersticial definitiva ou provável, foram detectados, respectivamente, PIU, PINE, PH e PO em 22%, 12%, 6% e 2%.⁽²⁸⁾ Essa investigação foi realizada por especialistas de renome e, ao que tudo indica, também envolveu uma revisão mais rigorosa daqueles dados previamente publicados. Assim, os resultados atuais apontam para a mesma direção de evidências prévias sugestivas de que o padrão típico de PIU aparece apenas em uma minoria de pacientes acometidos por FPF. De maneira divergente dos resultados observados naquele estudo,⁽²⁸⁾ na presente investigação o padrão PIU foi menos frequentemente encontrado do que padrão PINE, podendo esse achado estar condicionado a particularidades locais. Apesar do último fato, o presente estudo reforça o conceito de que o mais comum é a detecção de padrões tomográficos não classificáveis.

Pode-se argumentar que os padrões não classificáveis representem doença inicial e possam evoluir posteriormente para padrões mais específicos, particularmente PIU. Uma resposta definitiva sobre essa possibilidade só será fornecida com o desenvolvimento de estudos longitudinais bem desenhados. Porém, na investigação atual, padrões incomparáveis foram observados até em pacientes com idade avançada. Além disso, um estudo que avaliou exames de 26 pacientes com FPF em duas ocasiões, separadas por uma mediana de tempo de 1.049 dias, relatou que apenas padrões iniciais de possível PIU progrediram para imagens típicas de PIU.⁽²⁹⁾ Portanto, embora o significado atual dos padrões tomográficos não classificáveis da FPF

não seja perfeitamente compreendido, ao que tudo indica, eles não obrigatoriamente correspondem a PIU em fase inicial.

Tecido pulmonar estava disponível para revisão em apenas seis ocasiões. No material de autópsia o padrão encontrado foi “dano alveolar difuso e áreas de PO em diferentes graus de evolução”. Ao que tudo indica, esses achados representam eventos terminais, relacionados com um episódio de exacerbação aguda fatal ou ainda com um possível quadro infeccioso sistêmico ou relacionado com ventilação mecânica prolongada.⁽³⁰⁾ Informações mais relevantes foram fornecidas por cinco biópsias cirúrgicas eletivas. Tais biópsias não foram obtidas de maneira sistematizada, e as indicações para sua realização foram influenciadas pela prática assistencial dos médicos responsáveis pelo cuidado desses pacientes.

Em 1 caso o diagnóstico foi “pneumonite intersticial celular e fibrosante não classificável”, achado que não causa surpresa, pois um estudo anterior descreveu essa anormalidade em 43,3% das biópsias de pacientes acometidos por FPF.⁽³¹⁾ Naquele estudo,⁽³¹⁾ o padrão PIU só foi adequadamente definido em 40% das biópsias. Para os autores,⁽³¹⁾ mesmo que a maioria das biópsias dos pacientes com FPF exibam características histopatológicas individuais comumente encontradas na PIU, elas frequentemente não se encaixam perfeitamente nas definições atuais desse padrão.

O padrão mais encontrado nas biópsias da investigação atual foi pneumonite intersticial com acentuação bronquiolocêntrica em 4 casos, com áreas de PO associadas em 3. Houve relatos de exposição atual a pássaros, em 2; exposição atual a pássaros e travesseiro de penas de ganso, em 1; e exposição a pássaros no passado, em 1. Os padrões tomográficos eram compatíveis com PH, em 2; e compatíveis com PINE, em 2. Ainda que a interpretação de achados de pneumonite intersticial com acentuação bronquiolocêntrica possa ser um desafio,^(32,33) em discussão multidisciplinar, 3 casos foram diagnosticados como PH, enquanto 1 foi classificado como provável PH, pois esse indivíduo

também exibia história de trabalho na vulcanização de pneus.

A interpretação de diagnósticos de PH num contexto familiar pode tornar-se problemática caso seja levantado o argumento de que eles refletiriam apenas exposições simultâneas a antígenos em indivíduos convivendo num mesmo ambiente. Contudo, mesmo nesse contexto, entre diversas pessoas expostas, apenas algumas acabam por desenvolver a doença. Desse modo, se dois ou mais familiares desenvolvem PH quando expostos a uma mesma situação ambiental, deve-se supor que eles compartilhem alguma predisposição genética para o estabelecimento do quadro. A revisão das informações disponíveis dos familiares dos 4 pacientes que exibiam pneumonite intersticial com acentuação bronquiocêntrica não sugeriu que se tratava de acometimentos simultâneos de PH. Além disso, devido a presença de comorbidades significativas ou recusa dos pacientes, só foi possível obter amostras de tecido pulmonar em 5 dos 29 casos sem padrão tomográfico de PIU típico. Considerando esse fato, associado à alta prevalência de PH no Brasil, a ocorrência dessa doença na presente casuística pode até estar subestimada.

O presente estudo possui várias limitações, entre elas, o fato de ter sido descritas apenas características dos casos índice. Mesmo tendo sido feito um esforço para investigar outros membros das famílias, o comparecimento de familiares, sintomáticos ou não, foi pequeno infelizmente. Assim, dispusemos de poucas famílias adequadamente investigadas, a grande maioria delas com dados insuficientes para descrições mais aprofundadas. Com o estudo limitado apenas aos casos índice, garantiu-se a homogeneidade do critério de inclusão. Além disso, a ausência da pesquisa de autoanticorpos em diversos pacientes pode ter levado a perda de diagnósticos de pneumonite intersticial com características de autoimunidade em algumas situações. Do mesmo modo, a falta da realização rotineira de

endoscopia digestiva alta e pHmetria esofágica impediu a detecção de casos nos quais o refluxo digestivo possa ter contribuído para a patogênese da doença. Uma última limitação é a ausência de resultados de estudos genéticos, os quais, no momento, ainda precisam ser completados e interpretados.

A heterogeneidade fenotípica dos pacientes com FPF aqui encontrada poderia, teoricamente, ser explicada pela diversidade de mecanismos moleculares genômicos e epigenéticos envolvidos com a patogênese dos quadros. Contudo, não parece ser esse o caso, pois estudos prévios indicam que um único distúrbio genético pode se associar com diferentes formas de apresentação, o inverso sendo igualmente verdadeiro.^(1,7,34) Diante dessas possibilidades e dos achados do estudo atual, defendemos que o uso da expressão FPF seja abandonado e substituído pela denominação “pneumopatia intersticiais familiares”, designação que reflete melhor a complexidade envolvida com o tema.

Em conclusão, os médicos pneumologistas devem estar cientes da diversidade de formas de apresentação clínica das pneumopatia intersticiais familiares. É nossa observação que, na prática clínica, esse grupo de doenças é frequentemente associado apenas com FPI pelos clínicos. É importante considerar que esse fato guarda implicações, inclusive de natureza terapêutica. Afinal, tudo indica que um paciente com PH, mesmo em contexto familiar, deva ser tratado, pelo menos inicialmente, com o afastamento da exposição suspeita e uso de corticoterapia ao invés do emprego de agentes antifibróticos, os quais estariam mais bem indicados para casos exibindo padrões típicos de PIU na TCAR ou biópsia. Idealmente, num futuro breve, as decisões terapêuticas em casos de pneumopatia intersticiais familiares serão tomadas, muito provavelmente, baseando-se na caracterização adequada dos padrões moleculares integrados individuais de cada paciente.⁽³⁵⁾

REFERÊNCIAS

- Borie R, Kannengiesser C, Nathan N, Tabèze L, Pradère P, Crestani B. Familiar pulmonary fibrosis. *Rev Mal Respir.* 2015;32(4):413-34. <https://doi.org/10.1016/j.rmr.2014.07.017>
- Steele MP, Speer MC, Loyd JE, Brown KK, Herron A, Slifer SH, et al. Clinical and pathologic features of familial interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172(9):1146-52. <https://doi.org/10.1164/rccm.200408-1104OC>
- Rosas IO, Ren P, Avila NA, Chow CK, Franks TJ, Travis WD, et al. Early interstitial lung disease in familial pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176(7):698-705. <https://doi.org/10.1164/rccm.200702-254OC>
- Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(6):788-824. <https://doi.org/10.1164/rccm.2009-040GL>
- García-Sancho C, Buendía-Roldán I, Fernández-Plata MR, Navarro C, Pérez-Padilla R, Vargas MH, et al. Familial pulmonary fibrosis is the strongest risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med.* 2011;105(12):1902-7. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2011.08.022>
- Seibold MA, Wise AL, Speer MC, Steele MP, Brown KK, Loyd JE, et al. A common MUC5B promoter polymorphism and pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2011;364(16):1503-12. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1013660>
- Hoffman TW, van Moersel CHM, Borie R, Crestani B. Pulmonary phenotypes associated with genetic variation in telomere-related genes. *Curr Opin Pulm Med.* 2018;24(3):269-280. <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000475>
- Calado RT. Telomeres in lung diseases. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2014;125:173-83. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-397898-1.00008-6>
- Kovelis D, Segretti NO, Probst VS, Lareau SC, Brunetto AF, Pitta F. Validation of the Modified Pulmonary Functional Status and Dyspnea Questionnaire and the Medical Research Council scale for use in Brazilian patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Bras Pneumol.* 2008;34(12):1008-18. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132008001200005>
- Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes para testes de função pulmonar. *J Pneumol.* 2002;28(Suppl 3):S1-S82.
- 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>
- Neder JA, Andreoni S, Castelo-Filho A, Nery LE. Reference values for lung function tests. I. Static volumes. *Braz J Med Biol Res.* 1999;32(6):703-17. <https://doi.org/10.1590/S0100-879X1999000600006>

13. Neder JA, Andreoni S, Peres C, Nery LE. Reference values for lung function tests. III. Carbon monoxide diffusing capacity (transfer factor). *Braz J Med Biol Res.* 1999;32(6):729-37. <https://doi.org/10.1590/S0100-879X1999000600008>
14. Lynch DA, Sverzellati N, Travis WD, Brown KK, Colby TV, Galvin JR, et al. Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: a Fleischner Society White Paper. *Lancet Respir Med.* 2018;6(2):138-153. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(17\)30433-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(17)30433-2)
15. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE Jr, Lynch DA, Nicholson AG, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188(6):733-48. <https://doi.org/10.1164/rccm.201308-1483ST>
16. Silva CI, Müller NL, Lynch DA, Curran-Everett D, Brown KK, Lee KS, et al. Chronic hypersensitivity pneumonitis: differentiation from idiopathic pulmonary fibrosis and nonspecific interstitial pneumonia by using thin-section CT. *Radiology.* 2008;246(1):288-97. <https://doi.org/10.1148/radiol.2453061881>
17. Miller R, Allen TC, Barrios RJ, Beasley MB, Burke L, Cagle PT, et al. Hypersensitivity Pneumonitis: A Perspective From Members of the Pulmonary Pathology Society. *Arch Pathol Lab Med.* 2018;142(1):120-126. <https://doi.org/10.5858/arpa.2017-0138-SA>
18. Spagnolo P, Grunewald J, du Bois RM. Genetic determinants of pulmonary fibrosis: evolving concepts. *Lancet Respir Med.* 2014;2(5):416-28. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(14\)70047-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(14)70047-5)
19. Kaur A, Mathai SK, Schwartz DA. Genetics in Idiopathic Pulmonary Fibrosis Pathogenesis, Prognosis, and Treatment. *Front Med (Lausanne).* 2017;4:154. <https://doi.org/10.3389/fmed.2017.00154>
20. Kropski JA, Blackwell TS, Loyd JE. The genetic basis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* 2015;45(6):1717-27. <https://doi.org/10.1183/09031936.00163814>
21. Cordier JF, Cottin V. Neglected evidence in idiopathic pulmonary fibrosis: from history to earlier diagnosis. *Eur Respir J.* 2013;42(4):916-23. <https://doi.org/10.1183/09031936.00027913>
22. Cottin V, Richeldi L. Neglected evidence in idiopathic pulmonary fibrosis and the importance of early diagnosis and treatment. *Eur Respir Rev.* 2014;23(131):106-10. <https://doi.org/10.1183/09059180.00008613>
23. Baddini-Martinez J, Vianna E, Silva GA, Donadi EA, Terra-Filho J. Exame físico do tórax e do aparelho respiratório. In: Baddini-Martinez J, Dantas M, Voltarelli JC, editores. *Semiologia Geral e Especializada*. 1st ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2013, p. 102-122.
24. Calado RT, Young NS. Telomere diseases. *N Engl J Med.* 2009;361(24):2353-65. <https://doi.org/10.1056/NEJMra0903373>
25. Armanios M, Blackburn EH. The telomere syndromes. *Nat Rev Genet.* 2012;13(10):693-704. <https://doi.org/10.1038/nrg3246>
26. Kropski JA, Young LR, Cogan JD, Mitchell DB, Lancaster LH, Worrell JA, et al. Genetic Evaluation and Testing of Patients and Families with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195(11):1423-1428. <https://doi.org/10.1164/rccm.201609-1820PP>
27. Sørensen PG, Rossing N, Røth M. Carbon monoxide diffusing capacity: a reliable indicator of bleomycin-induced pulmonary toxicity. *Eur J Respir Dis.* 1985;66(5):333-40.
28. Lee HY, Seo JB, Steele MP, Schwarz MI, Brown KK, Loyd JE, et al. High-resolution CT scan findings in familial interstitial pneumonia do not conform to those of idiopathic interstitial pneumonia. *Chest.* 2012;142(6):1577-1583. <https://doi.org/10.1378/chest.11-2812>
29. Bennett D, Mazzei MA, Squitieri NC, Bargagli E, Refini RM, Fossi A, et al. Familial pulmonary fibrosis: Clinical and radiological characteristics and progression analysis in different high resolution-CT patterns. *Respir Med.* 2017;126:75-83. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2017.03.020>
30. Churg A, Wright JL, Tazelaar HD. Acute exacerbations of fibrotic interstitial lung disease. *Histopathology.* 2011;58(4):525-30. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2010.03650.x>
31. Leslie KO, Cool CD, Sporn TA, Curran-Everett D, Steele MP, Brown KK, et al. Familial idiopathic interstitial pneumonia: histopathology and survival in 30 patients. *Arch Pathol Lab Med.* 2012;136(11):1366-76. <https://doi.org/10.5858/arpa.2011-0627-OAI>
32. Kuranishi LT, Leslie KO, Ferreira RG, Coletta EA, Storrer KM, Soares MR, et al. Airway-centered interstitial fibrosis: etiology, clinical findings and prognosis. *Respir Res.* 2015;16:55. <https://doi.org/10.1186/s12931-015-0213-7>
33. Santos MK, Fabro AT, Baddini-Martinez J. Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet Respir Med.* 2018; 6(2):e5. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30019-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30019-5)
34. Borie R, Kannengiesser C, Crestani B. Familial forms of nonspecific interstitial pneumonia/idiopathic pulmonary fibrosis: clinical course and genetic background. *Curr Opin Pulm Med.* 2012;18(5):455-61. <https://doi.org/10.1097/MCP.0b013e328356b15c>
35. Spagnolo P, Cottin V. Genetics of idiopathic pulmonary fibrosis: from mechanistic pathways to personalised medicine. *J Med Genet.* 2017;54(2):93-99. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2016-103973>



Acurácia da ausculta torácica na detecção de mecânica respiratória anormal no pós-operatório imediato de cirurgia cardíaca

Glaciele Xavier^{1,2,a}, César Augusto Melo-Silva^{1,3,b},
Carlos Eduardo Ventura Gaio dos Santos^{1,4,c}, Veronica Moreira Amado^{1,4,d}

1. Laboratório de Fisiologia Respiratória, Universidade de Brasília, Brasília (DF) Brasil.

2. Instituto de Cardiologia do Distrito Federal, Brasília (DF) Brasil.

3. Divisão de Fisioterapia, Hospital Universitário de Brasília, Brasília (DF) Brasil.

4. Divisão de Pneumologia, Hospital Universitário de Brasília, Brasília (DF) Brasil.

a. <http://orcid.org/0000-0002-6098-0747>

b. <http://orcid.org/0000-0002-3544-6999>

c. <http://orcid.org/0000-0001-9621-2443>

d. <http://orcid.org/0000-0003-4253-4935>

Recebido: 23 janeiro 2018.

Aprovado: 7 dezembro 2018.

Trabalho realizado na Unidade de Terapia Intensiva de Cirurgia Cardíaca, Instituto de Cardiologia do Distrito Federal, Brasília (DF) Brasil.

RESUMO

Objetivo: Investigar a acurácia da ausculta torácica na detecção de mecânica respiratória anormal. **Métodos:** Foram avaliados 200 pacientes sob ventilação mecânica no pós-operatório imediato de cirurgia cardíaca. Foi avaliada a mecânica do sistema respiratório — complacência estática do sistema respiratório ($C_{est,sr}$) e resistência do sistema respiratório (R_{sr}) — e, em seguida, dois examinadores independentes, que desconheciam os dados referentes à mecânica do sistema respiratório, realizaram a ausculta torácica. **Resultados:** Nem murmúrio vesicular diminuído/abolido nem crepitações foram associados à $C_{est,sr}$ reduzida (≤ 60 ml/cmH₂O), independentemente do examinador. A acurácia global da ausculta torácica foi de 34,0% e 42,0% para os examinadores A e B, respectivamente. A sensibilidade e a especificidade da ausculta torácica para a detecção de murmúrio vesicular diminuído/abolido e/ou crepitações foi de 25,1% e 68,3%, respectivamente, para o examinador A, versus 36,4% e 63,4%, respectivamente, para o examinador B. Com base nos julgamentos feitos pelo examinador A, houve uma fraca associação entre R_{sr} aumentada (≥ 15 cmH₂O/l/s) e roncos e/ou sibilos ($\phi = 0,31$, $p < 0,01$). A acurácia global para a detecção de roncos e/ou sibilos foi de 89,5% e 85,0% para os examinadores A e B, respectivamente. A sensibilidade e a especificidade para a detecção de roncos e/ou sibilos foi de 30,0% e 96,1%, respectivamente, para o examinador A, versus 10,0% e 93,3%, respectivamente, para o examinador B. **Conclusões:** A ausculta torácica não parece ser um método diagnóstico acurado para a detecção de mecânica respiratória anormal em pacientes sob ventilação mecânica no pós-operatório imediato de cirurgia cardíaca.

Descritores: Testes diagnósticos de rotina; Exame físico; Sons respiratórios; Mecânica respiratória; Acurácia dos dados; Respiração artificial.

INTRODUÇÃO

A ausculta torácica realizada com o estetoscópio (acústico) tradicional é um método prático e barato de diagnosticar e monitorar anormalidades do sistema respiratório na prática clínica.⁽¹⁻³⁾ Embora rotineiramente utilizada por profissionais de saúde para a avaliação de pacientes com distúrbios cardiopulmonares, a ausculta torácica apresenta algumas limitações importantes: é uma ferramenta subjetiva; requer boa acuidade auditiva e alto nível de experiência por parte do profissional de saúde para detectar sons adventícios⁽⁴⁾; a nomenclatura para sons respiratórios não é padronizada⁽⁵⁾; os estetoscópios acústicos não são instrumentos ideais para detectar sons respiratórios, pois podem modificar sons dentro do espectro de interesse clínico⁽⁶⁾; e há uma significativa variabilidade interobservador.⁽⁷⁾ Apesar dessas limitações, a ausculta torácica atualmente é aplicada para avaliar a função respiratória de pacientes sob ventilação mecânica, e os achados são, portanto, empregados no processo de tomada de decisão para o atendimento dos pacientes. No entanto, sons respiratórios anormais podem não ser reflexo de função respiratória comprometida ou de mecânica respiratória anormal, e anormalidades na

mecânica respiratória não necessariamente se traduzem em sons audíveis. Portanto, a ausculta torácica pode não fornecer informações acuradas sobre as propriedades mecânicas do sistema respiratório.

Levantamos a hipótese de que os achados da ausculta torácica não apresentariam associação com as propriedades mecânicas do sistema respiratório em pacientes sob ventilação mecânica. Portanto, o objetivo deste estudo foi investigar a acurácia da ausculta torácica como método diagnóstico para detectar anormalidades na mecânica respiratória em pacientes sob ventilação mecânica no pós-operatório de cirurgia cardíaca.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo transversal realizado na UTI de Cirurgia Cardíaca do Instituto de Cardiologia do Distrito Federal, em Brasília (DF) Brasil. O comitê de ética em pesquisa da instituição aprovou o protocolo do estudo, e todos os pacientes avaliados assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido antes de serem submetidos à cirurgia.

Dentre os pacientes adultos consecutivos submetidos a cirurgia cardíaca entre janeiro de 2013 e dezembro de

Endereço para correspondência:

César Augusto Melo-Silva. Laboratório de Fisiologia Respiratória, Universidade de Brasília, Campus Darcy Ribeiro, CEP 70910-900, Brasília, DF, Brasil.
Tel.: 55 61 98164-2100. E-mail: cesarmelo@unb.br
Apoio financeiro: Nenhum.

2013, 200 foram recrutados para participar do estudo. Foram aplicados os seguintes critérios de inclusão: ter sido submetido a cirurgia cardíaca para tratamento definitivo ou paliativo da cardiopatia, com ou sem circulação extracorpórea; apresentar pontuação igual a 6 na escala de sedação de Ramsay; necessitar de ventilação mecânica contínua (modo controlado a volume ou a pressão); e não estar em uso de nenhuma medicação vasoativa no momento da coleta de dados. Foram excluídos os pacientes que não quiseram participar do protocolo, os que foram enviados à UTI com o tórax aberto e aqueles nos quais o processo de desmame ventilatório já havia sido iniciado. O delineamento do estudo é apresentado na Figura 1.

Protocolo

Após os primeiros 20 min do pós-operatório imediato, a partir do momento da chegada do paciente à UTI, foram avaliadas as propriedades mecânicas do sistema respiratório, e, em seguida, foi realizada a ausculta torácica. As propriedades mecânicas do sistema respiratório foram avaliadas pelo método de oclusão ao final da inspiração,⁽⁸⁾ com os pacientes posicionados em decúbito dorsal e sem disparar o ventilador mecânico (Evita 2 ou Evita 4; Dräger Medical, Lübeck, Alemanha). Os seguintes parâmetros ventilatórios foram utilizados para a avaliação da mecânica do sistema respiratório: ventilação mandatória contínua limitada a volume;

taxa de fluxo inspiratório constante (60 l/min); volume corrente de 8 ml/kg (do peso ideal); *positive end-expiratory pressure* (PEEP, pressão expiratória final positiva) de 8 cmH₂O; FiO₂ suficiente para manter a saturação periférica de oxigênio acima de 95%; e pausa de 3 s ao final da inspiração. Para a detecção de autoPEEP, foi realizada oclusão ao final da expiração.⁽⁹⁾ A complacência estática do sistema respiratório ($C_{est,sr}$) foi obtida por meio da seguinte fórmula:

$$\text{volume corrente} / \text{pressão de recolhimento elástico} - [\text{PEEP} + \text{auto-PEEP}]$$

Para a obtenção da resistência do sistema respiratório (R_{sr}), utilizou-se esta fórmula:

$$[\text{pressão de pico inspiratória} - \text{pressão de recolhimento elástico}] / \text{taxa de fluxo}$$

Foram adotados valores de referência para $C_{est,sr}$ e R_{sr} ,⁽¹⁰⁾ sendo $C_{est,sr} < 60$ ml/cmH₂O considerada abaixo do normal e $R_{sr} \geq 15$ cmH₂O/l/s considerada acima do normal.

Após a avaliação da mecânica do sistema respiratório ter sido concluída, a ausculta torácica foi realizada por dois profissionais de saúde em UTI altamente experientes (um médico e um fisioterapeuta), ambos os quais desconheciam os dados referentes à mecânica respiratória e estavam trabalhando de forma independente. A ausculta foi realizada com os pacientes na mesma posição e com os mesmos parâmetros

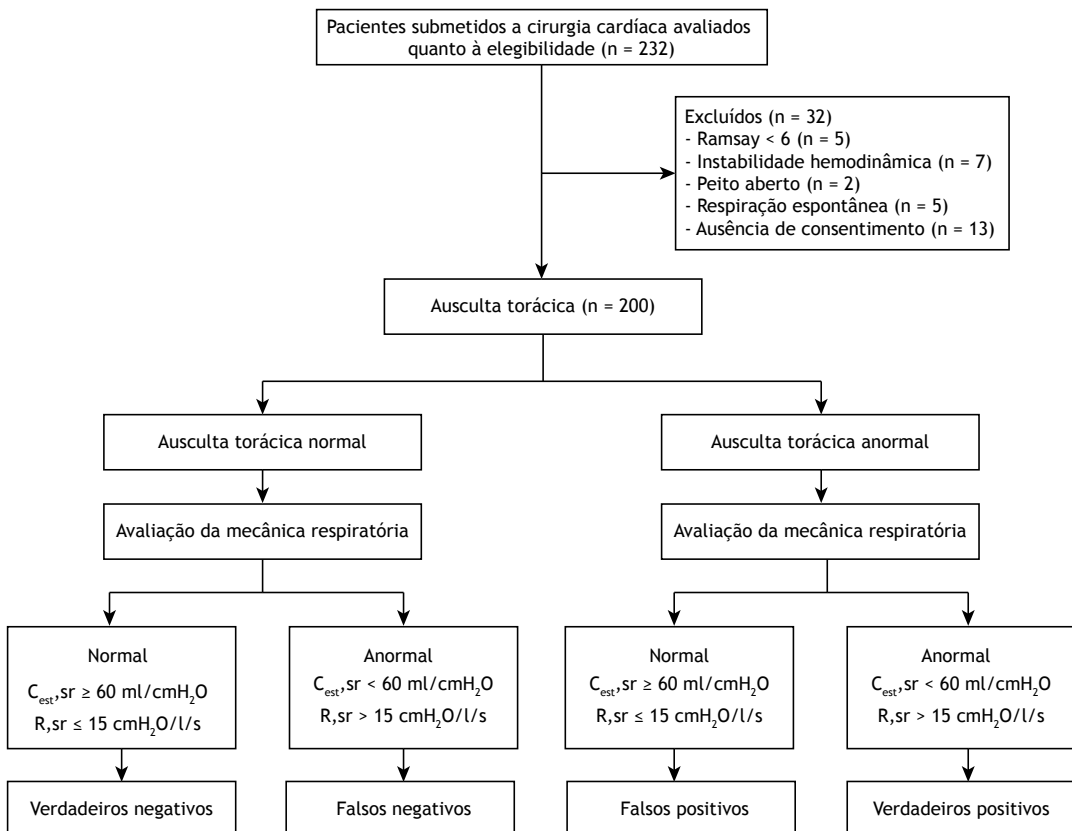


Figura 1. Delineamento do estudo. $C_{est,sr}$: complacência estática do sistema respiratório; e R_{sr} : resistência do sistema respiratório.

ventilatórios utilizados na avaliação anterior das propriedades mecânicas do sistema respiratório (sem a pausa ao final da inspiração), e ambos os profissionais utilizaram o mesmo estetoscópio (Littmann Classic II; 3M, St. Paul, MN, EUA). Para garantir a consistência entre os examinadores, a pele foi demarcada, em ambos os lados, nos seguintes locais: na parte superior do tórax, no segundo espaço intercostal, ao longo da linha hemiclavicular; na parte lateral do tórax, entre o quarto e o quinto espaços intercostais, ao longo da linha axilar média; e na parte inferior do tórax, entre o sétimo e o oitavo espaços intercostais, ao longo da linha axilar média.⁽¹¹⁾ Foi considerado achado anormal de ausculta torácica qualquer som anormal (murmúrio vesicular diminuído, crepitações, roncos ou sibilos) ouvido em um ou mais dos seis locais marcados. Como a análise da forma de onda do ventilador mecânico pode influenciar as impressões dos examinadores, enviando assim os resultados da ausculta torácica, os examinadores foram orientados a não olhar para a tela do ventilador mecânico enquanto realizavam a ausculta torácica. Murmúrio vesicular normal ou diminuído e crepitações foram considerados sons relacionados ao parênquima pulmonar ou à parede torácica, enquanto roncos e sibilos foram considerados sons relacionados às vias aéreas.

Análise estatística

O cálculo do tamanho amostral foi realizado por meio do software PASS, versão 11.0 (NCSS, LLC, Kaysville, UT, EUA), com os seguintes parâmetros: sensibilidade do teste diagnóstico de 80%; especificidade do teste diagnóstico de 90%; probabilidade de erro tipo I de 5%; poder do teste diagnóstico de 80% e prevalência de anormalidades na mecânica do sistema respiratório no pós-operatório imediato de cirurgia cardíaca de 60%. Assim, o tamanho amostral mínimo necessário foi determinado como sendo de 178 sujeitos.

O teste t de Student para amostras independentes foi utilizado para determinar se a $C_{est,sr}$ e a R_{sr} eram anormais dependendo de como elas foram classificadas por cada examinador com base nos achados da ausculta torácica. O teste do qui-quadrado ou o teste exato de Fisher foi utilizado para identificar associações entre as variáveis de ausculta torácica e aquelas relacionadas à mecânica respiratória. A acurácia da ausculta torácica na representação das alterações das propriedades mecânicas do sistema respiratório foi expressa em sensibilidade, especificidade, razão de verossimilhança positiva e razão de verossimilhança negativa. O índice kappa de Cohen (κ) foi determinado para avaliar a concordância interobservador na ausculta torácica, e o coeficiente phi (ϕ) foi calculado para testar a força das correlações entre os achados da ausculta e a mecânica respiratória. As variáveis contínuas são expressas em média $\pm$ desvio-padrão, e as variáveis categóricas são expressas em valores absolutos e relativos, salvo indicação em contrário. As análises estatísticas foram realizadas com o pacote estatístico *SPSS Statistics*,

versão 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA), e o nível de significância adotado foi de 5%.

RESULTADOS

Foram avaliados 200 pacientes (116 homens) no pós-operatório imediato de cirurgia cardíaca. Entre os pacientes avaliados, a média de idade foi de $56,9 \pm 11,7$ anos e a média de índice de massa corporal foi de $26,8 \pm 4,1$ kg/m². Os procedimentos cirúrgicos cardíacos e as comorbidades respiratórias dos pacientes são apresentados na Tabela 1.

Na amostra estudada, a $C_{est,sr}$ média foi de $50,1 \pm 18,3$ ml/cmH₂O, e 41 (20,5%) dos 200 pacientes apresentaram valor de $C_{est,sr} \geq 60$ ml/cmH₂O. De acordo com o examinador A, 147 (73,5%) dos pacientes apresentavam sons normais relacionados ao parênquima pulmonar ou à parede torácica, e não houve diferença quanto à $C_{est,sr}$ entre os pacientes nos quais tais sons foram classificados como normais e aqueles nos quais eles foram classificados como anormais ($49,6 \pm 18,3$ ml/cmH₂O vs. $50,9 \pm 22,7$ ml/cmH₂O; $p = 0,65$). O examinador B categorizou 127 (63,5%) dos pacientes como apresentando sons normais relacionados ao parênquima pulmonar ou à parede torácica e não observou diferença significativa na $C_{est,sr}$, independentemente de esses sons terem sido classificados como normais ou anormais na ausculta torácica ($49,7 \pm 18,8$ ml/cmH₂O vs. $50,3 \pm 17,5$ ml/cmH₂O; $p = 0,82$). Os dados da $C_{est,sr}$ referentes ao examinador A e ao examinador B são apresentados nas Figuras 2A e 2B, respectivamente.

Na amostra estudada, a R_{sr} média foi de $9,3 \pm 3,8$ cmH₂O/l/s, e a R_{sr} estava aumentada em 20 (10,0%) dos 200 pacientes. O examinador A constatou que a R_{sr} era significativamente menor nos pacientes com ausculta normal do que naqueles com roncos e/ou sibilos ($9,1 \pm 3,6$ cmH₂O/l/s vs. $12,5 \pm 4,9$ cmH₂O/l/s; $p < 0,01$). O examinador B categorizou 187 (93%) dos pacientes como não apresentando sons relacionados às vias aéreas e não observou diferença significativa na R_{sr} , independentemente de esses sons terem sido classificados como normais ou anormais na ausculta

Tabela 1. Procedimentos cirúrgicos cardíacos e comorbidades respiratórias dos pacientes.

Variáveis	(N = 200)
Procedimentos cirúrgicos cardíacos, n (%)	
Revascularização do miocárdio	139 (69,5)
Substituição valvar cardíaca	50 (25,0)
Plastia aórtica	5 (2,5)
Atrioseptoplastia	3 (1,5)
Plastia valvar cardíaca	2 (1,0)
Ressecção de tumor intracardíaco	1 (0,5)
Comorbidades respiratórias, n (%)	
Nenhuma	141 (70,5)
Dependência de nicotina	52 (26,0)
DPOC	5 (2,5)
Sequelas de tuberculose	2 (1,0)

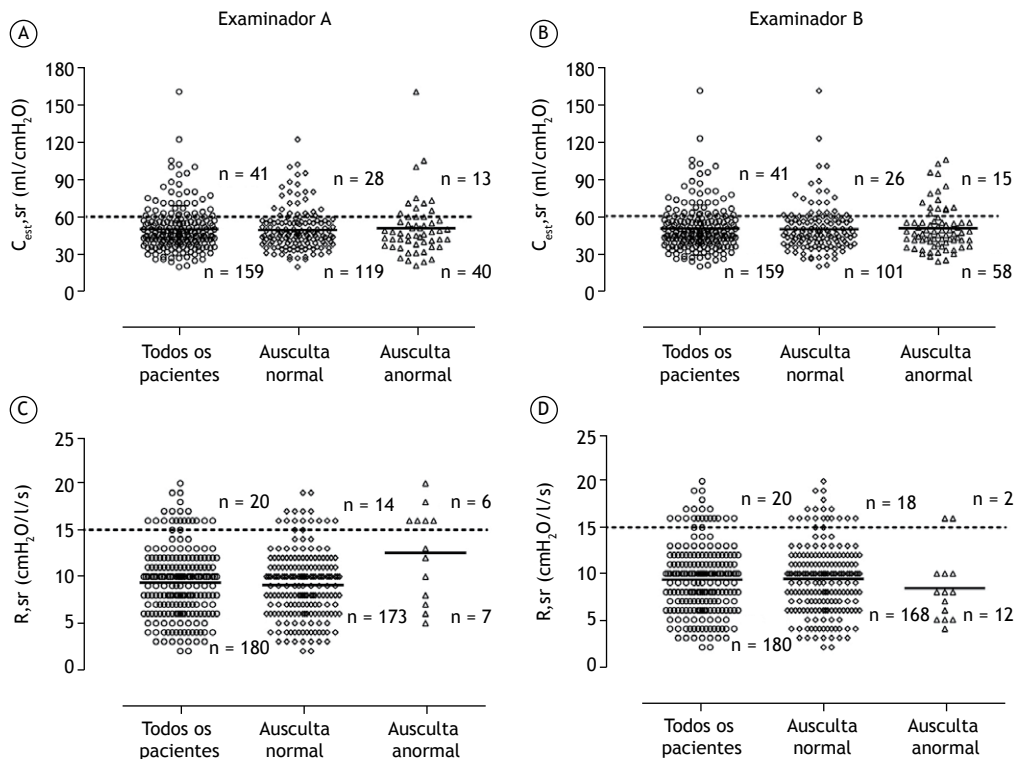


Figura 2. A e B: complacência estática do sistema respiratório ($C_{est,sr}$); C e D: resistência do sistema respiratório ($R_{s,r}$). Os círculos vazados representam valores individuais de $C_{est,sr}$ e $R_{s,r}$; os diamantes vazados representam valores individuais de $C_{est,sr}$ e $R_{s,r}$ quando os examinadores classificaram a ausculta torácica como normal; os triângulos vazados representam valores individuais de $C_{est,sr}$ e $R_{s,r}$ quando os examinadores classificaram a ausculta torácica como anormal; as linhas horizontais pontilhadas marcam os valores de corte para $C_{est,sr}$ (≥ 60 ml/cmH₂O) e $R_{s,r}$ (≤ 15 cmH₂O/L/s); e as linhas horizontais sólidas são os valores médios de $C_{est,sr}$ e $R_{s,r}$ para cada classificação da ausculta torácica.

Tabela 2. Associação entre sons relacionados ao parênquima pulmonar ou à parede torácica e complacência estática do sistema respiratório.

Variável		$C_{est,sr}$ (ml/cmH ₂ O)		p	ϕ	ϕ p
		< 60 (n)	≥ 60 (n)			
Murmúrio vesicular diminuído, murmúrio vesicular abolido e/ou crepitações	Examinador A					
	Sim	40	13	0,39	0,03	0,66
	Não	119	28			
	Examinador B					
	Sim	58	15	0,99	0	0,99
	Não	101	26			

$C_{est,sr}$: complacência estática do sistema respiratório; e ϕ : coeficiente phi.

torácica ($9,3 \pm 3,8$ cmH₂O/l/s vs. $8,4 \pm 3,7$ cmH₂O/l/s; $p = 0,35$). Os dados da $R_{s,r}$ referentes ao examinador A e ao examinador B são apresentados nas Figuras 2C e 2D, respectivamente.

Quanto à $C_{est,sr}$, as taxas de falsos positivos foram de 31,7% e 36,5% para os examinadores A e B, respectivamente, contra 74,8% e 63,5%, respectivamente, para as taxas de falsos negativos. Nem murmúrio vesicular diminuído/abolido nem crepitações foram associados a $C_{est,sr}$ reduzida, independentemente do examinador (Tabela 2). Quando murmúrio vesicular diminuído e crepitações foram analisados separadamente, a $C_{est,sr}$ reduzida não foi associada a nenhum dos dois ($p = 0,71$ e $p = 0,37$,

respectivamente, para o examinador A; e $p = 0,39$ e $p = 0,86$, respectivamente, para o examinador B).

Para a $R_{s,r}$ (Tabela 3), os examinadores A e B apresentaram taxas de falsos positivos de 3,8% e 6,6%, respectivamente, e taxas de falsos negativos de 70% e 90%, respectivamente. Como pode ser visto na Tabela 3, houve uma fraca associação positiva entre roncos/sibilos, conforme relatados pelo examinador A, e $R_{s,r}$ aumentada ($\phi = 0,31$; $p < 0,01$), embora tal associação não tenha sido observada para o examinador B ($\phi = 0,03$; $p = 0,63$). Além disso, os sons relacionados às vias aéreas não foram associados à presença de auto-PEEP ($p = 0,41$ e $p = 0,46$ para os examinadores A e B, respectivamente).

Quando realizada pelo examinador A, a ausculta torácica apresentou sensibilidade e especificidade de 25,1% e 68,3%, respectivamente, para a detecção de sons anormais relacionados ao parênquima pulmonar ou à parede torácica e de 30,0% e 96,1%, respectivamente, para a detecção de sons anormais relacionados às vias aéreas. Quando realizada pelo examinador B, a ausculta torácica apresentou sensibilidade e especificidade de 36,4% e 63,4%, respectivamente, para a detecção de sons anormais relacionados ao parênquima pulmonar ou à parede torácica, contra 10,0% e 93,3%, respectivamente, para a detecção de sons anormais relacionados às vias aéreas. Outros valores relacionados à acurácia da ausculta torácica na detecção de mecânica respiratória anormal são apresentados na Tabela 4.

Em 177 pacientes, os dois examinadores concordaram que não houve sons relacionados às vias aéreas, enquanto concordaram que houve sons relacionados às vias aéreas em 4 pacientes. No entanto, o examinador A categorizou 9 pacientes como apresentando sons relacionados às vias aéreas, enquanto o examinador B categorizou esses mesmos pacientes como não apresentando tais sons. Da mesma forma, o examinador A categorizou 10 pacientes como não apresentando sons relacionados às vias aéreas, enquanto o examinador B categorizou esses mesmos pacientes como apresentando tais sons. Para os sons relacionados às vias aéreas, houve uma concordância razoável entre os dois examinadores ($\kappa = 0,245$; IC95%: 0,040 a 0,512; $p < 0,01$). Para os sons relacionados ao parênquima

pulmonar ou à parede torácica, os dois examinadores concordaram quanto à detecção de sons normais em 94 pacientes e quanto à detecção de sons anormais em 20 pacientes. No entanto, em 33 pacientes, os sons relacionados ao parênquima pulmonar ou à parede torácica foram classificados como anormais pelo examinador A e como normais pelo examinador B. Em outros 53 pacientes, tais sons foram classificados como normais pelo examinador A e como anormais pelo examinador B. Para os sons relacionados ao parênquima pulmonar ou à parede torácica, não houve concordância entre os dois examinadores ($\kappa = 0,015$; IC95%: -0,123 a 0,164; $p = 0,82$).

DISCUSSÃO

Aqui, fornecemos dados sobre a utilidade da ausculta torácica para a detecção de anormalidades mecânicas do sistema respiratório em pacientes sob ventilação mecânica no pós-operatório imediato de cirurgia cardíaca. Demonstramos que nem a presença nem a ausência de sons respiratórios anormais foram associadas a anormalidades mecânicas do sistema respiratório e que a ausculta torácica não conseguiu identificar com acurácia os pacientes com mecânica respiratória anormal.

Menos de um terço dos pacientes avaliados no presente estudo apresentava história de doença pulmonar ou de dependência de nicotina antes de serem submetidos à cirurgia. Tais pacientes podem apresentar algum grau de anormalidade na mecânica

Tabela 3. Associação entre sons relacionados às vias aéreas e resistência do sistema respiratório.

Variável	R,sr (cmH ₂ O/l/s)		p	ϕ	ϕ p
	≥ 15 (n)	< 15 (n)			
Roncos e/ou sibilos	Examinador A		$< 0,01^a$	0,31	$< 0,01$
	Sim	6			
	Não	14			
	Examinador B		0,63 ^a	0,03	0,57
	Sim	2			
	Não	18			

R,sr: resistência do sistema respiratório; e ϕ : coeficiente phi. ^aTeste exato de Fisher.

Tabela 4. Acurácia, sensibilidade, especificidade, razão de verossimilhança positiva e razão de verossimilhança negativa da ausculta torácica na detecção de mecânica respiratória anormal.

Examinadores Variáveis	Acurácia (%)	Sensibilidade % (IC95%)	Especificidade % (IC95%)	RV + Razão (IC95%)	RV – Razão (IC95%)
A					
Murmúrio vesicular diminuído, murmúrio vesicular abolido e/ou crepitações	34,0	25,2 (21,5-28,3)	68,3 (54,1-80,6)	0,8 (0,4-1,4)	1,1 (0,9-1,4)
Roncos e/ou sibilos	89,5	30,0 (13,9-46,7)	96,1 (94,3-98)	7,7 (2,4-22,8)	0,7 (0,5-0,9)
B					
Murmúrio vesicular diminuído, murmúrio vesicular abolido e/ou crepitações	42,0	10,0 (1,8-28,6)	93,3 (92,4-95,4)	0,9 (0,6-1,7)	1,0 (0,7-1,3)
Roncos e/ou sibilos	85,0	79,5 (71,2-86,2)	20,5 (15,7-24,7)	1,5 (0,2-6,2)	0,9 (0,7-1,0)

RV+: razão de verossimilhança positiva; e RV–: razão de verossimilhança negativa.

respiratória. De fato, no pós-operatório imediato, a $C_{est,sr}$ estava diminuída em 79,5% desses pacientes e a R_{sr} estava aumentada em 10,0%.

As anormalidades mecânicas do sistema respiratório estão bem estabelecidas em pacientes submetidos a cirurgia cardíaca.^(12,13) A redução da $C_{est,sr}$ pode ser atribuída a eventos relacionados à cirurgia que afetam a pressão de recolhimento elástico do sistema respiratório, como circulação extracorpórea e resposta inflamatória à circulação extracorpórea⁽¹⁴⁾; os efeitos da paralisia muscular e da anestesia⁽¹⁵⁾; esternotomia, fechamento das pequenas vias aéreas e redução do volume pulmonar⁽¹⁶⁾; e os efeitos da circulação pulmonar na estabilidade do parênquima pulmonar.⁽¹⁷⁾ O aumento da R_{sr} pode ser causado por vários fatores, como acúmulo de líquido ou secreção nas vias aéreas, edema das vias aéreas e desigualdades nas constantes de tempo.⁽¹⁸⁾

O principal achado do presente estudo foi que a ausculta torácica apresenta baixa acurácia na detecção de mecânica respiratória anormal em pacientes sob ventilação mecânica no pós-operatório imediato de cirurgia cardíaca. Embora o examinador A tenha apresentado acurácia de 89,5% na detecção de R_{sr} aumentada, a R_{sr} média entre os pacientes nos quais o examinador A classificou os sons relacionados às vias aéreas como anormais foi de $12,5 \pm 4,9$ cmH₂O/l/s (abaixo do valor de corte para R_{sr} aumentada), o que pode, portanto, ser um resultado falso-positivo.

A ausência de associação entre a mecânica respiratória e a ausculta torácica pode ser atribuída a fatores técnicos e fisiológicos. Do ponto de vista técnico, o espectro de sons respiratórios pode ser modulado ao longo de seu trajeto desde a fonte sonora até o córtex auditivo do profissional de saúde. Esse fenômeno está relacionado à inadequação dos estetoscópios acústicos como instrumentos para detecção de sons respiratórios, pois eles podem amplificar e atenuar a transmissão sonora dentro do espectro de interesse.⁽⁶⁾ bem como ao fato de que a parede torácica pode reduzir a amplitude da transmissão sonora.⁽¹⁹⁾ Da perspectiva fisiológica, os sons respiratórios são gerados nas grandes vias aéreas e nos tecidos do parênquima pulmonar/parede torácica, sendo dependentes do padrão de fluxo aéreo, da patência das grandes vias aéreas, da rigidez/estabilidade do tecido pulmonar, da permeabilidade das pequenas vias aéreas e da propensão das vias aéreas ao colapso.⁽²⁰⁾ Embora os mecanismos de geração de sons relacionados às vias aéreas ainda não estejam totalmente elucidados, eles claramente envolvem o movimento de secreções, a vibração das paredes das vias aéreas,⁽²¹⁾ e a limitação do fluxo aéreo.^(22,23) Durante a avaliação da mecânica respiratória e os protocolos de ausculta torácica, administrou-se ar a uma alta taxa de fluxo (60 l/min), o que pode ter favorecido a geração de sons nas grandes vias aéreas. Pode-se argumentar que a ausculta torácica ainda é útil para detectar certas anormalidades mecânicas do sistema respiratório, como a limitação do fluxo aéreo. Kress et al.⁽²⁴⁾ constataram que a inspeção/palpação e ausculta

do tórax apresentaram sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo de 51%, 95%, 96% e 46%, respectivamente, para detectar PEEP intrínseco (auto-PEEP) em pacientes sob ventilação mecânica. A diferença entre os achados desses autores e os nossos achados, quanto à sensibilidade da ausculta torácica na detecção de mecânica anormal das vias aéreas com base em sons relacionados às vias aéreas, pode ser explicada por diversos fatores: diferenças nos modos e parâmetros ventilatórios empregados; administração de diferentes níveis de PEEP; e o fato de que esses autores orientaram os examinadores a ouvir sons específicos relacionados à limitação do fluxo aéreo, enquanto nós não o fizemos.

É provável que as crepitações sejam geradas pela abertura e fechamento súbitos das vias aéreas.⁽²⁵⁾ Portanto, os examinadores ouviram crepitações sempre que foram atingidas pressões críticas de abertura e fechamento das vias aéreas. Em casos de parênquima pulmonar instável com desigualdades nas constantes de tempo, algumas vias aéreas podem estar total ou parcialmente abertas enquanto outras permanecem fechadas. Se pressões críticas de abertura e fechamento não forem atingidas, haverá aumentos da pressão de pico inspiratória e da dissipação de pressão contra os componentes viscoelásticos do sistema respiratório, enquanto a $C_{est,sr}$ provavelmente diminuirá. Nessa situação, não serão ouvidas crepitações inspiratórias e nem crepitações expiratórias, pois as vias aéreas fechadas permanecerão fechadas e o ar fluirá somente através das vias aéreas abertas. Além disso, sempre que a pressão crítica de abertura de uma via aérea fechada é atingida, a pressão se propaga mais profundamente na árvore respiratória e a via aérea subsequente se abrirá se sua pressão crítica de abertura for atingida. Esse fenômeno leva a uma avalanche de aberturas de vias aéreas envolvendo um grande número de unidades alveolares. Como esse processo aumentará o volume pulmonar, a pressão diminuirá.⁽²⁶⁾ Consequentemente, haverá recrutamento corrente, o que pode levar a superestimação da $C_{est,sr}$. Isso explicaria, pelo menos em parte, a ausência de associação entre crepitações e $C_{est,sr}$ baixa no presente estudo. Deve-se considerar também que, aplicando PEEP de 8 cmH₂O, poderíamos ter, pelo menos em algum grau, aumentado a $C_{est,sr}$ e estabilizado o parênquima pulmonar em alguns pacientes. Não obstante, como a PEEP não foi titulada, mas foi aplicada como um protocolo, anormalidades mecânicas na periferia pulmonar ainda estavam presentes na maioria dos pacientes avaliados.

No presente estudo, houve uma razoável concordância interobservador na avaliação de sons relacionados às vias aéreas e não houve concordância interobservador quanto aos sons relacionados ao parênquima pulmonar ou à parede torácica. Esses resultados estão de acordo com aqueles relatados em lactentes e adultos durante respiração espontânea.^(27,28) Em outro estudo com indivíduos avaliados durante respiração espontânea, Sapiteri et al.⁽²⁹⁾ demonstraram concordância interobservador moderada para sibilos, murmúrio

vesicular reduzido e crepitações, embora os autores não tenham fornecido os valores do intervalo de confiança de 95% para o índice kappa.

Muitos fatores podem influenciar as características do murmúrio vesicular em pacientes sob ventilação mecânica (por ex., locais de ausculta, posicionamento do sujeito, tamanho corporal, forma da onda de fluxo e padrão respiratório), modificando assim a percepção do examinador sobre os sons respiratórios. Como os dois examinadores no presente estudo realizaram a ausculta torácica essencialmente sob as mesmas condições (mesmos locais de ausculta, mesmo estetoscópio e mesmos parâmetros ventilatórios) e em rápida sucessão, acreditamos que a ausência de associação seja inerente à técnica de ausculta torácica em si; concordância baixa a moderada na ausculta torácica ocorre mesmo entre os examinadores mais experientes.⁽³⁰⁾

Este estudo apresenta algumas limitações. Em primeiro lugar, foram avaliados apenas pacientes no pós-operatório imediato de cirurgia cardíaca. Portanto, seria interessante avaliar a acurácia da ausculta torácica em uma população de indivíduos que apresentem diferentes graus de anormalidades mecânicas do sistema respiratório. Além disso, o subgrupo de pacientes com história de doença respiratória antes da cirurgia não foi analisado separadamente, pois eles representavam apenas uma pequena parcela da amostra estudada. Ademais, sabe-se muito bem que as propriedades mecânicas do sistema respiratório, incluindo pulmões e parede torácica, são modificadas

pela taxa de fluxo inspiratório, tempo inspiratório e volume inspiratório.⁽³¹⁾ Portanto, pode-se argumentar que tais variáveis desempenham um papel fundamental na determinação do local em que os sons respiratórios seriam produzidos e, portanto, de que tipo de som (sons relacionados às vias aéreas ou sons relacionados ao parênquima pulmonar ou à parede torácica) seriam os sons predominantes ouvidos pelos examinadores. Como o tempo inspiratório e a taxa de fluxo não foram modificados para avaliar a acurácia da ausculta torácica sob diferentes condições inspiratórias e expiratórias, e também como a ausculta torácica pode ser parcialmente modificada pela maneira como os ventiladores mecânicos são ajustados para fornecer volume inspiratório, são necessários mais estudos que visem investigar a acurácia da ausculta torácica na detecção de mecânica respiratória anormal com volumes correntes variados.

Em resumo, constatamos uma dissociação entre mecânica respiratória anormal e sons respiratórios avaliados com estetoscópios acústicos. A ausculta torácica não parece ser um método acurado para a detecção de mecânica respiratória anormal em pacientes sob ventilação mecânica no pós-operatório imediato de cirurgia cardíaca. Portanto, a mecânica respiratória deve ser continuamente monitorada à beira do leito em pacientes sob ventilação mecânica. Embora a ausculta torácica ainda seja um componente obrigatório do exame físico, os sons respiratórios devem ser interpretados em conjunto com outros parâmetros respiratórios, como as propriedades mecânicas do sistema respiratório.

REFERÊNCIAS

- Bohadana A, Izbicki G, Kraman SS. Fundamentals of lung auscultation. *N Engl J Med*. 2014;370(8):744-51. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1302901>
- Sarkar M, Madabhavi I, Niranjana N, Dogra M. Auscultation of the respiratory system. *Ann Thorac Med*. 2015;10(3):158-68. <https://doi.org/10.4103/1817-1737.160831>
- Xavier GN, Duarte AC, Melo-Silva CA, dos Santos CE, Amado VM. Accuracy of pulmonary auscultation to detect abnormal respiratory mechanics: a cross-sectional diagnostic study. *Med Hypotheses*. 2014;83(6):733-4. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2014.09.029>
- Oliveira A, Marques A. Respiratory sounds in healthy people: a systematic review. *Respir Med*. 2014;108(4):550-70. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2014.01.004>
- Staszko KF, Lincho C, Engelke Vda C, Fiori NS, Silva KC, Nunes EI, et al. Pulmonary auscultation terminology employed in Brazilian medical journals between January of 1980 and December of 2003. *J Bras Pneumol*. 2006;32(5):400-4. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132006000500005>
- Abella M, Formolo J, Penney D. Comparison of the acoustic properties of six popular stethoscopes. *J Acoust Soc Am*. 1992;91(4 Pt 1):2224-8. <https://doi.org/10.1121/1.403655>
- Murphy R, Vyshedskiy A, Power-Charnitsky VA, Bana DS, Marinelli PM, Wong-Tse A, et al. Automated lung sound analysis in patients with pneumonia. *Respir Care*. 2004;49(12):1490-7.
- Bates J, Rossi A, Milic-Emili J. Analysis of the behavior of the respiratory system with constant inspiratory flow. *J Appl Physiol* (1985). 1985;58(6):1840-8.
- Rossi A, Polese G, Brandi G, Conti G. Intrinsic positive end-expiratory pressure (PEEPi). *Intensive Care Med*. 1995;21(6):522-36. <https://doi.org/10.1007/BF01706208>
- MacIntyre NR, Cook DJ, Ely EW Jr, Epstein SK, Fink JB, Heffner JE, et al. Evidence-based guidelines for weaning and discontinuing ventilatory support: a collective task force facilitated by the American College of Chest Physicians; the American Association for Respiratory Care; and the American College of Critical Care Medicine. *Chest*. 2001;120(6 Suppl):375S-95S.
- Marques A, Bruton A, Barney A. The reliability of lung crackle characteristics in cystic fibrosis and bronchiectasis patients in a clinical setting. *Physiol Meas*. 2009;30(9):903-12. <https://doi.org/10.1088/0967-3334/30/9/003>
- Polese G, Lubli P, Mazzucco A, Luzzani A, Rossi A. Effects of open heart surgery on respiratory mechanics. *Intensive Care Med*. 1999;25(10):1092-6. <https://doi.org/10.1007/s001340051017>
- Ranieri VM, Vitale N, Grasso S, Puntillo F, Mascia L, Paparella D, et al. Time-course of impairment of respiratory mechanics after cardiac surgery and cardiopulmonary bypass. *Crit Care Med*. 1999;27(8):1454-60. <https://doi.org/10.1097/00003246-199908000-00008>
- Hall RI, Smith MS, Ricker G. The systemic inflammatory response to cardiopulmonary bypass: pathophysiological, therapeutic, and pharmacological considerations. *Anesth Analg*. 1997;85(4):766-82. <https://doi.org/10.1213/0000539-199710000-00011>
- Warner DO. Anaesthesia and chest wall function. *Ann Acad Med Singapore*. 1994;23(4):566-71.
- Weissman C. Pulmonary complications after cardiac surgery. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*. 2004;8(3):185-211. <https://doi.org/10.1177/108925320400800303>
- Silva CA, Carvalho RS, Cagido VR, Zin WA, Tavares P, DeCampos KN. Influence of lung mechanical properties and alveolar architecture on the pathogenesis of ischemia-reperfusion injury. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2010;11(1):46-51. <https://doi.org/10.1510/ictvs.2009.222018>

18. Tavoraro KC, Guizilini S, Bolzan DW, Dauar RB, Buffolo E, Succì JE, et al. Pleural opening impairs respiratory system compliance and resistance in off-pump coronary artery bypass grafting. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2010;51(6):935-9.
19. Vovk IV, Grinchenko VT, Oleinik V. Modeling the acoustic properties of the chest and measuring breath sounds. *Acoust Phys*. 1995;41(5):667-676.
20. Pasterkamp H, Kraman SS, Wodicka GR. Respiratory sounds. Advances beyond the stethoscope. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156(3 Pt 1):974-87. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.156.3.9701115>
21. Grotberg JB, Davis SH. Fluid-dynamic flapping of a collapsible channel: sound generation and flow limitation. *J Biomech*. 1980;13(3):219-30. [https://doi.org/10.1016/0021-9290\(80\)90365-6](https://doi.org/10.1016/0021-9290(80)90365-6)
22. Gavriely N, Grotberg JB. Flow limitation and wheezes in a constant flow and volume lung preparation. *J Appl Physiol* (1985). 1988;64(1):17-20.
23. Gavriely N, Shee TR, Cugell DW, Grotberg JB. Flutter in flow-limited collapsible tubes: a mechanism for generation of wheezes. *J Appl Physiol* (1985). 1989;66(5):2251-61.
24. Kress JP, O'Connor MF, Schmidt GA. Clinical examination reliably detects intrinsic positive end-expiratory pressure in critically ill, mechanically ventilated patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159(1):290-4. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.159.1.9805011>
25. Vyshedskiy A, Alhashem RM, Paciej R, Ebril M, Rudman I, Fredberg JJ, et al. Mechanism of inspiratory and expiratory crackles. *Chest*. 2009;135(1):156-164. <https://doi.org/10.1378/chest.07-1562>
26. Alencar AM, Arold SP, Buldyrev SV, Majumdar A, Stamenović D, Stanley HE, et al. Physiology: Dynamic instabilities in the inflating lung. *Nature*. 2002;417(6891):809-11. <https://doi.org/10.1038/417809b>
27. Brooks D, Thomas J. Interrater reliability of auscultation of breath sounds among physical therapists. *Phys Ther*. 1995;75(12):1082-8. <https://doi.org/10.1093/ptj/75.12.1082>
28. Elphick HE, Lancaster GA, Solis A, Majumdar A, Gupta R, Smyth RL. Validity and reliability of acoustic analysis of respiratory sounds in infants. *Arch Dis Child*. 2004;89(11):1059-63. <https://doi.org/10.1136/ad.2003.046458>
29. Spiteri MA, Cook DG, Clarke SW. Reliability of eliciting physical signs in examination of the chest. *Lancet*. 1988;1(8590):873-5. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(88\)91613-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(88)91613-3)
30. Melbye H, Garcia-Marcos L, Brand P, Everard M, Priftis K, Pasterkamp H. Wheezes, crackles and rhonchi: simplifying description of lung sounds increases the agreement on their classification: a study of 12 physicians' classification of lung sounds from video recordings. *BMJ Open Respir Res*. 2016;28(3):e000136. <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2016-000136>
31. Kochi T, Okubo S, Zin WA, Milic-Emili J. Flow and volume dependence of pulmonary mechanics in anesthetized cats. *J Appl Physiol* (1985). 1988;64(1):441-50.



Tumores carcinoides brônquicos: segunda neoplasia primária e desfechos do tratamento cirúrgico

Jefferson Luiz Gross^{1,a}, Marcel Adalid Tapia Vega^{1,b}, Guilherme Strambi Frenhi^{1,c},
Silvio Melo Torres^{1,d}, Antonio Hugo José Froes Marques Campos^{1,e},
Clovis Antonio Lopes Pinto^{1,f}, Felipe D'Almeida Costa^{1,g}, Fabio José Haddad^{1,h}

1. A.C. Camargo Cancer Center, São Paulo (SP) Brasil.

a. <http://orcid.org/0000-0001-5124-2235>

b. <http://orcid.org/0000-0002-4166-6728>

c. <http://orcid.org/0000-0001-6690-4166>

d. <http://orcid.org/0000-0001-7274-3602>

e. <http://orcid.org/0000-0001-5322-7549>

f. <http://orcid.org/0000-0003-1711-0081>

g. <http://orcid.org/0000-0002-6470-749X>

h. <http://orcid.org/0000-0003-0293-4897>

Recebido: 29 abril 2018.

Aprovado: 9 janeiro 2019.

Trabalho realizado no A.C. Camargo Cancer Center, São Paulo (SP) Brasil.

RESUMO

Objetivo: Analisar os determinantes do prognóstico em pacientes com tumores carcinoides brônquicos tratados cirurgicamente e possível segunda neoplasia primária concomitante. **Métodos:** Trata-se de uma análise retrospectiva de 51 tumores carcinoides brônquicos tratados cirurgicamente entre 2007 e 2016. A sobrevida livre de doença (SLD) foi calculada pelo método de Kaplan-Meier, e os determinantes do prognóstico foram avaliados. As neoplasias primárias concomitantes aos tumores carcinoides brônquicos foram identificadas por meio da análise dos prontuários dos pacientes. **Resultados:** A mediana de idade foi de 51,2 anos, 58,8% dos pacientes eram do sexo feminino e 52,9% eram assintomáticos. A classificação histológica mais comum foi carcinoide típico (em 80,4%). A SLD em cinco anos foi de 89,8%. A expressão de Ki-67 foi determinada em 27 pacientes, e a SLD em cinco anos foi melhor nos pacientes nos quais a expressão de Ki-67 foi $\leq 5\%$ do que naqueles nos quais a expressão de Ki-67 foi $> 5\%$ (100% vs. 47,6%; $p = 0,01$). Neoplasias primárias concomitantes foram observadas em 14 (27,4%) dos 51 casos. Entre as neoplasias primárias malignas concomitantes, a mais comum foi o adenocarcinoma pulmonar, observado em 3 casos. Neoplasias primárias concomitantes foram mais comuns em pacientes assintomáticos e naqueles com tumores pequenos. **Conclusões:** A resseção cirúrgica é o principal tratamento de tumores carcinoides broncopulmonares e propicia um bom prognóstico. É provável que tumores carcinoides brônquicos se relacionem com segunda neoplasia primária.

Descritores: Tumor carcinoide/diagnóstico; Tumor carcinoide/cirurgia; Segunda neoplasia primária; Neoplasias pulmonares.

INTRODUÇÃO

Tumores carcinoides são neoplasias malignas raras provenientes de células neuroendócrinas. O sistema broncopulmonar é o segundo sítio mais comum, com 20-25% dos tumores carcinoides. Os tumores carcinoides brônquicos correspondem a 1-5% dos casos de câncer de pulmão.⁽¹⁻³⁾ Crescimento lento e baixa taxa de metástase são características dos tumores carcinoides. Histologicamente, os tumores carcinoides pulmonares são classificados em típicos e atípicos de acordo com algumas características, tais como número de mitoses e presença de necrose.⁽⁴⁾ Já se sugeriu que a classificação deveria ser alterada para tumores neuroendócrinos bem a moderadamente diferenciados; entretanto, a classificação de tumores da Organização Mundial da Saúde mantém os termos carcinoide típico e atípico para tumores brônquicos.⁽⁴⁾

Os princípios de estadiamento e tratamento cirúrgico de tumores carcinoides são os mesmos que os de outros tipos de câncer de pulmão. No entanto, como os tumores carcinoides têm um comportamento menos agressivo, vários aspectos do tratamento clínico e cirúrgico permanecem controversos. Os determinantes

prognósticos mais comuns são a classificação histológica, o tamanho do tumor e a expressão de Ki-67. Entretanto, como a maioria das séries de casos é pequena, não há consenso sobre os determinantes dos desfechos clínicos.^(5,6) Outro aspecto controverso dos tumores carcinoides é sua relação com segunda neoplasia primária. Há relação entre tumores carcinoides provenientes de diferentes sítios primários e segunda neoplasia primária em cerca de 20% dos casos.^(1,7-9)

O objetivo do presente estudo foi analisar os determinantes do prognóstico em pacientes com tumores carcinoides brônquicos tratados cirurgicamente e possível segunda neoplasia primária concomitante.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo retrospectivo com dados extraídos dos prontuários médicos de pacientes com diagnóstico histológico de tumor carcinoide brônquico submetidos a resseção cirúrgica no A.C. Camargo Cancer Center, na cidade de São Paulo (SP), entre 2007 e 2016. Durante o período estudado, 1.623 pacientes foram submetidos a resseção pulmonar. Em 60 deles, foram realizadas resseções de tumores carcinoides. Destes, 3

Endereço para correspondência:

Jefferson Luiz Gross. Rua Prof. Antonio Prudente, 211, Liberdade, CEP 01509-010, São Paulo, SP, Brasil.
Tel.: 55 11 2189-5119. Fax: 55 11 2189-5119. E-mail: jeffluizgross@yahoo.com.br
Apoio financeiro: Nenhum.

foram excluídos porque não haviam sido submetidos a resseção cirúrgica completa e 6 foram excluídos em virtude de dados incompletos nos prontuários. Portanto, 51 pacientes (3,1%) foram submetidos a resseção cirúrgica completa em virtude de tumor carcinoide brônquico e foram incluídos no presente estudo.

Todos os pacientes foram submetidos a TC de tórax e broncoscopia. Foram considerados tumores centrais os visualizados diretamente durante a broncoscopia e periféricos os que não o foram. O estadiamento baseou-se na TC de tórax, broncoscopia, tomografia por emissão de pósitrons com TC, ressonância magnética cerebral e cintilografia com octreotida radiomarcada, a critério do médico assistente.

Todos os blocos de parafina foram analisados por patologistas a fim de estabelecer o diagnóstico histológico e classificar os tumores carcinoides em típicos e atípicos conforme os critérios da Organização Mundial da Saúde.^(10,11) O diagnóstico histológico e a classificação final foram feitos após a análise das peças cirúrgicas.

Os dados compilados incluíram idade, sexo, história de tabagismo, sintomas, método diagnóstico, localização do tumor, estágio clínico, tipo de resseção cirúrgica, tamanho do tumor, número de linfonodos mediastinais ressecados, classificação histológica, expressão de Ki-67, presença de segunda neoplasia primária e estado na última avaliação de acompanhamento. O estadiamento dos tumores foi realizado em conformidade com a 7ª edição da classificação TNM de tumores malignos.⁽¹²⁾

Neoplasias primárias concomitantes a tumores carcinoides brônquicos foram identificadas por meio da análise dos prontuários dos pacientes. De acordo com o momento do diagnóstico, as neoplasias concomitantes foram classificadas em anteriores, simultâneas e subsequentes aos tumores carcinoides brônquicos. O diagnóstico de segunda neoplasia primária menos de 3 meses depois do diagnóstico de tumor carcinoide brônquico foi considerado diagnóstico simultâneo.

Todas as análises estatísticas foram realizadas com o programa IBM SPSS Statistics, versão 20.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, EUA). As variáveis contínuas foram expressas em forma de mediana (mínimo-máximo) para descrever as características dos pacientes. As diferenças entre as variáveis categóricas foram avaliadas por meio do teste do qui-quadrado ou do teste exato de Fisher, conforme apropriado. As taxas de sobrevida foram calculadas pelo método de Kaplan-Meier, e os grupos foram comparados pelo teste de *log-rank*. Em todos os testes, valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

O estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da instituição (Protocolo n. 1.607.727).

RESULTADOS

Durante o período estudado, 51 pacientes foram identificados e incluídos na análise. A idade variou de 16,6 a 86,1 anos (mediana: 51,2 anos). A maioria

dos pacientes era assintomática (52,9%). Entre os que apresentaram manifestações clínicas ($n = 24$), os sintomas mais comuns foram pneumonia, em 16, sibilância, em 7, hemoptise, em 6, dispneia, em 3 e tosse, em 1. O tamanho dos tumores variou de 0,4 a 7,5 cm (mediana: 2,5 cm). Outras características clinicopatológicas são apresentadas na Tabela 1.

Todos os pacientes foram submetidos a resseção cirúrgica completa. Foi realizada lobectomia em 43 casos (84,3%), resseção em cunha em 4 (7,8%) e pneumonectomia em 4 (7,8%). Foi realizada broncoplastia com lobectomia em 9 pacientes (17,6%) e arterioplastia pulmonar em 1. A mediana de linfonodos removidos foi 6 (variação: 0-31); 3 pacientes (5,8%) apresentaram metástase linfonodal. O tempo de internação hospitalar pós-operatória variou de 3 a 20 dias (mediana: 6 dias). Complicações pós-operatórias foram identificadas em 11 pacientes (21,6%): escape aéreo prolongado, em 3, derrame pleural, em 2, hemotórax, em 1, quilotórax, em 1, empiema pleural, em 1, dor crônica, em 1, infecção da ferida cirúrgica, em 1 e abdome agudo obstrutivo, em 1. Não houve mortalidade no pós-operatório.

O período de acompanhamento variou de 0,3 a 115,4 meses (mediana: 37,6 meses). Houve recidiva sistêmica em 3 pacientes (pulmão, ossos, suprarrenais e pleura). Não houve recidiva local nem morte por câncer.

A sobrevida livre de doença (SLD) em 5 anos foi de 89,8% (Figura 1). A Tabela 2 mostra os determinantes da SLD em 5 anos. Houve relação entre elevada expressão de Ki-67 e pior SLD (Figura 2). A SLD foi maior nos pacientes com expressão de Ki-67 $\leq 5\%$

Tabela 1. Características clinicopatológicas dos pacientes ($N = 51$).

Característica	n	%
Sexo		
Feminino	30	41,2
Masculino	21	58,8
Tabagismo		
Sim	16	31,4
Não	35	68,6
Manifestação clínica		
Sem sintomas	27	52,9
Sintomas clínicos	24	47,1
Histologia		
Típica	41	80,4
Atípica	10	19,6
Lado acometido		
Direito	33	64,7
Esquerdo	18	35,3
Localização		
Central	34	66,7
Periférica	17	33,3
Lobo de origem		
Superior	22	43,1
Médio	08	15,7
Inferior	21	41,2

do que naqueles com expressão de Ki-67 > 5%. No entanto, a expressão de Ki-67 foi determinada em apenas 27 pacientes. Embora a SLD tenha sido maior nos pacientes com tumores carcinoides típicos do que naqueles com tumores carcinoides atípicos (92% vs. 82%), a diferença não foi significativa ($p = 0,55$).

Catorze pacientes (27,5%) apresentaram segunda neoplasia primária. Destes, 11 receberam diagnóstico de tumor carcinóide brônquico típico. Apenas 5 pacientes eram fumantes. Dos 14 pacientes com segunda neoplasia primária, 11 (21,5%) apresentaram neoplasia maligna e 3 (6,0%) apresentaram neoplasia benigna. As neoplasias malignas mais comuns foram o adenocarcinoma pulmonar, em 3, e o carcinoma ovariano, em 2. As características das neoplasias primárias concomitantes são apresentadas na Tabela 3.

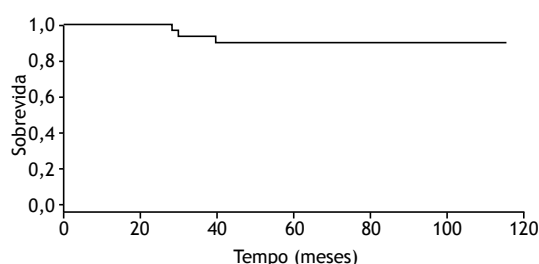


Figura 1. Sobrevida livre de doença em pacientes com tumores carcinoides brônquicos submetidos a resseção cirúrgica completa.

A segunda neoplasia primária foi considerada anterior, simultânea e subsequente ao tumor carcinóide brônquico em 6 (11,8%), 5 (9,8%) e 3 (5,9%) dos pacientes, respectivamente. A mediana de tempo entre o diagnóstico de neoplasia primária anterior e tumor carcinóide brônquico foi de 20,6 meses (variação: 7,8-196,8 meses), ao passo que a mediana de tempo entre o diagnóstico de neoplasia primária subsequente e tumor carcinóide brônquico foi de 34,7 meses (variação: 17,8-42,6 meses).

As correlações entre diferentes características dos tumores carcinoides brônquicos e neoplasias primárias concomitantes são apresentadas na Tabela 4. Como se pode observar na Tabela 4, as neoplasias primárias concomitantes foram mais comuns em pacientes assintomáticos e naqueles com tumores carcinoides brônquicos pequenos (T1 ou T2).

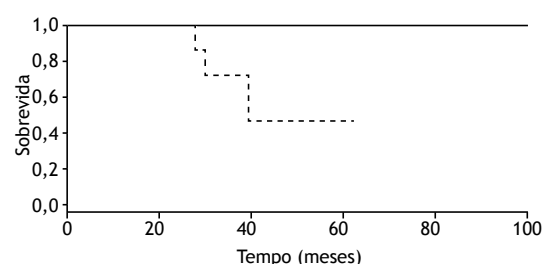


Figura 2. Sobrevida livre de doença e expressão de Ki-67. Linha contínua: Ki-67 ≤ 5%. Linha tracejada: Ki-67 > 5% ($p = 0,01$).

Tabela 2. Análise univariada dos determinantes da sobrevida livre de doença em cinco anos.

Variável	n	SLD em cinco anos, %	p
Idade, anos			
≤ 55	28	88,2	0,64
> 55	23	93,7	
Sexo			
Masculino	21	93,3	0,56
Feminino	30	85,9	
Tabagismo			
Fumante	16	90	0,82
Não fumante	35	89,5	
Histologia			
Típica	41	92	0,55
Atípica	10	80	
Apresentação clínica			
Assintomático	27	92,9	0,48
Sintomático	24	86,7	
Localização			
Central	31	88,2	0,64
Não central	20	91,7	
Estágio T			
T1 e T2	32	90,5	0,95
T3	19	90	
Expressão de Ki-67			
≤ 5%	19	100	0,01
> 5%	08	47,6	

SLD: sobrevida livre de doença; e T: tumor.

DISCUSSÃO

Os tumores carcinoides correspondem a 0,5% de todas as neoplasias malignas, e apenas 20-25% deles são provenientes do sistema broncopulmonar.⁽¹⁾ Como se trata de uma neoplasia rara, a maioria dos estudos sobre tumores carcinoides é de natureza retrospectiva e inclui um pequeno número de pacientes recrutados ao longo de muito tempo.^(5,6) Nosso estudo incluiu 51 pacientes ao longo de 10 anos, uma amostra igual à de outras séries de casos em uma única instituição, ou mesmo maior.^(6,13,14)

No presente estudo, a maioria dos tumores carcinoides foi típica e pequena, sem manifestações clínicas. As

mesmas características foram descritas em diferentes estudos, o que sugere que os tumores carcinoides têm comportamento clínico indolente.^(5,14) Manifestações clínicas ocorrem em 40-50% dos casos,^(2,7,15) e as mais comuns são pneumonia recorrente, hemoptise, sibilância, dispneia e tosse, como em nosso estudo.

A resseção cirúrgica é o principal tratamento curativo de tumores carcinoides brônquicos; entretanto, existem algumas questões sobre a extensão da resseção e o papel da linfadenectomia mediastinal.^(16,17) Segundo alguns autores, a resseção sublobar é uma abordagem cirúrgica apropriada para tumores carcinoides brônquicos típicos periféricos. No entanto, outros recomendam a lobectomia/pneumonectomia, independentemente do tipo histológico.⁽¹⁸⁻²⁰⁾ Como todos os estudos supracitados foram retrospectivos e compararam grupos heterogêneos de pacientes, é difícil tirar conclusões definitivas sobre a extensão da resseção cirúrgica no tratamento de tumores carcinoides brônquicos.⁽¹⁶⁾ A resseção sublobar poderia ser um procedimento adequado para tumores carcinoides brônquicos típicos periféricos pequenos. Além disso, a pneumonectomia deve ser evitada quando se realiza broncoplastia ou arterioplastia.^(1,19-21)

Não existem estudos definitivos sobre o papel da linfadenectomia mediastinal na sobrevida em longo prazo. Um grupo de autores observou metástases linfonodais mediastinais em 11,1% dos casos, e a maioria dos casos classificados em N2 (83,3%) não foi identificada durante a avaliação pré-operatória.⁽²²⁾ Como as metástases linfonodais mediastinais parecem ser determinantes do prognóstico, a resseção de

Tabela 3. Características da segunda neoplasia primária em pacientes com tumores carcinoides brônquicos.

Sítio primário e tipo	n
Neoplasia benigna	
Adenoma de parótida	1
Neurofibroma brônquico	1
Adenoma de paratireoide	1
Neoplasia maligna	
Pulmão, adenocarcinoma	3
Ovário, carcinoma seroso	2
Cólon e reto, adenocarcinoma	1
Melanoma	1
Palato, carcinoma de células escamosas	1
Tireoide, carcinoma papilar	1
Testículo, tumor de células germinativas	1
Colo do útero, carcinoma de células escamosas	1

Tabela 4. Correlação de variáveis clinicopatológicas em pacientes com tumores carcinoides brônquicos com e sem segunda neoplasia primária.

Variável	Segunda neoplasia primária		p
	Sim	Não	
Idade, anos			
≤ 55	5 (17,9%)	23 (82,1%)	0,09
> 55	9 (39,1%)	14 (60,9%)	
Sexo			
Masculino	8 (38,1%)	13 (61,9%)	0,15
Feminino	6 (20,0%)	24 (80,0%)	
Tabagismo			
Fumante	5 (31,2%)	11 (68,8%)	0,68
Não fumante	9 (25,7%)	26 (74,3%)	
Histologia			
Típica	13 (31,7%)	28 (68,3%)	0,25
Atípica	1 (10,0%)	9 (90,0%)	
Apresentação clínica			
Assintomático	10 (30,3%)	23 (69,7%)	0,05
Sintomático	4 (22,2%)	14 (77,8%)	
Localização			
Central	7 (22,6%)	24 (77,4%)	0,33
Não central	7 (35,0%)	13 (65,0%)	
Estágio T			
T1 e T2	12 (37,5%)	20 (62,5%)	0,05
T3	2 (10,5%)	17 (89,5%)	

T: tumor.

linfonodos mediastinais pode ser importante para o estadiamento patológico e tratamento adequado.

Como em outros estudos,^(13,17,18) a lobectomia foi a resseção cirúrgica mais comum no presente estudo (realizada em 84,3% dos casos). Para evitar a pneumonectomia, foi realizada broncoplastia em 9 pacientes (17,6%) e arterioplastia em 1. A linfadenectomia mediastinal é nossa abordagem-padrão em todos os casos de câncer de pulmão. Entretanto, em nossa série de tumores carcinoides brônquicos, nenhum linfonodo foi removido em 3 pacientes. Esses pacientes eram mais velhos e foram submetidos a resseção sublobar de tumores pequenos e periféricos. Foram encontradas metástases em apenas 3 (5,8%) dos pacientes submetidos a linfadenectomia mediastinal. Apesar desses aspectos controversos, acreditamos que se deve realizar lobectomia com linfadenectomia mediastinal em todos os pacientes com desempenho clínico adequado, independentemente do tipo histológico e da ausência de metástases linfonodais no estadiamento clínico. Recomendamos essa abordagem porque às vezes a classificação histológica completa só é possível após a resseção completa e a análise de um espécime inteiro. A possível presença de metástases linfonodais das quais não há suspeita clínica exige que se realize a linfadenectomia.

Como os tumores carcinoides brônquicos costumam ter um comportamento biológico menos agressivo, a sobrevida global é boa. Vários estudos relataram taxas baixas de recidiva e sobrevida global em 5 anos superior a 80%.^(5,18,21)

Alguns fatores prognósticos podem ajudar a prever um comportamento biológico mais agressivo em tumores carcinoides brônquicos. Há relatos de que tumores carcinoides atípicos e metástases linfonodais relacionam-se com pior prognóstico.^(5,15,21,23) A histologia é considerada um fator prognóstico independente na maioria dos estudos.^(2,5,15,19,21,24) Ao contrário do que se descreveu na maioria dos estudos,^(5-7,11,21) não houve diferença significativa entre tumores carcinoides típicos e atípicos quanto à SLD em 5 anos em nosso estudo (92% vs. 80%). Segundo Cardilo et al.,⁽²⁴⁾ a histologia não é um determinante independente da sobrevida. Kornerup et al.⁽²⁵⁾ avaliaram 68 pacientes com tumores carcinoides e não observaram diferenças entre tumores típicos e atípicos quanto à sobrevida global. No tocante à histologia, nossos resultados não estão de acordo com os de outros estudos,^(5-7,11,21) possivelmente porque houve poucas (apenas três) recidivas e a mediana do período de acompanhamento foi baixa (37,6 meses) em nosso estudo.

Em nosso estudo, a expressão de Ki-67 foi a única variável que se relacionou com o prognóstico. Como não se determina rotineiramente a expressão de Ki-67 em nossa instituição, havia dados referentes à expressão de Ki-67 em apenas 27 pacientes, e qualquer análise estatística de um pequeno grupo de casos deve ser interpretada com cautela. Mesmo assim, a SLD foi significativamente maior em pacientes com expressão de Ki-67 < 5% em nossa amostra. Kornerup et al.⁽²⁵⁾ também relataram que a classificação histológica

(tumores típicos ou atípicos) não teve influência nos desfechos, mas a expressão de Ki-67 foi um importante fator prognóstico. Zahel et al.⁽²⁶⁾ questionaram a confiabilidade dessa classificação histológica para determinar o comportamento biológico de tumores carcinoides pulmonares. Eles concluíram que a expressão de Ki-67 e a contagem mitótica são melhores preditores do comportamento clínico desses tumores.^(25,26) Em virtude dessas controvérsias, os fatores prognósticos em pacientes com tumores carcinoides brônquicos devem ser continuamente avaliados.

A ocorrência de segunda neoplasia primária em pacientes com tumores carcinoides tem sido descrita ao longo dos anos. Berge e Linel⁽⁸⁾ foram os primeiros a descrevê-la, em 1976; os autores observaram segunda neoplasia primária em 40,7% dos pacientes em seu estudo retrospectivo. Entretanto, neoplasias foram encontradas incidentalmente em 44,5% das autópsias, proporção que é semelhante à relatada para segunda neoplasia primária em pacientes com tumores carcinoides e sugere que a incidência de segunda neoplasia maligna primária em pacientes com tumores carcinoides não é maior do que a relatada em pacientes com outros tipos de câncer.⁽⁸⁾ Contudo, outros estudos, mais recentes, mostraram que a prevalência de pacientes com tumores carcinoides e segunda neoplasia primária varia de 18% a 25%.^(9,27-29)

Nosso estudo demonstrou forte relação entre tumores carcinoides brônquicos e outras neoplasias primárias (27,5%). A maioria dos tumores carcinoides brônquicos era pequena e assintomática e foi identificada após a detecção de outras neoplasias. Esses achados sugerem que os tumores carcinoides brônquicos foram achados incidentais em pacientes com neoplasias prévias. Ainda não há uma explicação para isso. Pode ser uma associação simples ou, como alguns autores sugerem,⁽³⁰⁾ a alta frequência de neoplasias concomitantes pode ser resultado da atividade mitogênica dos fatores de crescimento secretados por tumores carcinoides.

O presente estudo tem algumas limitações que devem ser levadas em consideração: sua natureza retrospectiva, o pequeno número de casos durante um longo período de tempo, o pequeno número de recidivas e o curto período de acompanhamento.

O presente estudo mostrou que os tumores carcinoides brônquicos são neoplasias raras e que a resseção cirúrgica completa propicia um bom prognóstico. Embora sejam necessários mais estudos para identificar determinantes do prognóstico, a atividade mitótica, medida pela expressão de Ki-67, parece ser um importante fator prognóstico. É provável que tumores carcinoides brônquicos se relacionem com segunda neoplasia primária. Os motivos dessa relação ainda não estão claros, e são necessários mais estudos para examinar essa questão.

AGRADECIMENTOS

Gostaríamos de agradecer à Enfermeira Pesquisadora Ana Carolina Scintini, do A.C. Camargo Cancer Center, a coleta e tabulação dos dados.

REFERÊNCIAS

- Modlim IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer*. 2003;97(4):934-59. <https://doi.org/10.1002/cncr.11105>
- Fink G, Krelbaum T, Yellin A, Bendayan D, Saute M, Glazer KM. Pulmonary carcinoid: presentation, diagnosis, and outcome in 142 cases in Israel and review of 640 cases from the literature. *Chest*. 2001;119(6):1647-51. <https://doi.org/10.1378/chest.119.6.1647>
- Newton JN, Swerdlow AJ, dos Santos Silva IM, Vessey MP, Grahame-Smith DG, Primates P, et al. The epidemiology of carcinoid tumours in England and Scotland. *Br J Cancer*. 1994;70(5):939-42. <https://doi.org/10.1038/bjc.1994.424>
- Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, editors. *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics—Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart*. Lyon: IARC Press; 2015.
- Filoso PL, Oliaro A, Ruffini E, Bora G, Lyberis P, Asioli S, et al. Outcome and prognostic factors in bronchial carcinoids: a single-center experience. *J Thorac Oncol*. 2013;8(10):1282-8. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e31829f097a>
- Yang Z, Wang Z, Duan Y, Xu S. Clinicopathological characteristics and prognosis of resected cases of carcinoid tumors of the lung. *Thoracic Cancer*. 2016;7(6):633-638. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.12377>
- Modlin IM, Sander A. An analysis of 8305 cases of carcinoid tumors. *Cancer*. 1997;79(4): 813-29. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0142\(19970215\)79:4<813::AID-CNCR19>3.0.CO;2-2](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0142(19970215)79:4<813::AID-CNCR19>3.0.CO;2-2)
- Berge T, Linell F. Carcinoid tumours. Frequency in a defined population during a 12-year period. *Acta Pathol Microbiol Scand A*. 1976;84(4):322-30. <https://doi.org/10.1111/j.1699-0463.1976.tb00122.x>
- Li AF, Hsu CY, Li A, Tai LC, Liang WY, Tsai SH, et al. A 35-year retrospective study of carcinoid tumors in Taiwan: differences in distribution with a high probability of associated second primary malignancies. *Cancer*. 2008;112(2):274-83. <https://doi.org/10.1002/cncr.23159>
- Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK, Harris CC, editors. *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology & genetics—tumors of the lung, pleura, thymus and heart*. Lyon: IARC Press; 2014.
- Travis WD, Rush W, Flieder DB, Falk R, Fleming MV, Gal AA, et al. Survival analysis of 200 pulmonary neuroendocrine tumors with clarification of criteria for atypical carcinoid and its separation from typical carcinoid. *Am J Surg Pathol*. 1998;22(8):934-44.
- Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C, editors. 7th ed. *TNM classification of malignant tumours*. Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell; 2010.
- Stefani A, Morandi U, Uregesse AL, Rivasi L, Lodi R. Carcinoid tumors of the lung. An analysis of 65 operated cases. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 1999;40(4):607-12. <https://doi.org/10.1097/00000478-199808000-00003>
- Maurizi G, Ibrahim M, Andreetti C, Dandrilli A, Ciccone AM, Pomes LM, et al. Long-term results after resection of bronchial carcinoid tumour: evaluation of survival and prognostic factors. *Interact Cardiovascular and Thorac Surg*. 2014;19(2):239-44.
- Kyriss T, Maier S, Veit S, Fritz P, Toomes H, Friedel G. Carcinoid lung tumors: long-term results from 111 resections. *Thorac Surg Sci*. 2006;3:Doc03. <https://doi.org/10.1093/icvts/ivu109>
- Afoke J, Tan C, Hunt I, Zakkar M. Is sublobar resection equivalent to lobectomy for surgical management of peripheral carcinoid? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2013;16(6):858-63. <https://doi.org/10.1093/icvts/ivt067>
- Jakhetiya A, Garg PK, Pandey R, Ramanathan P, Kumar S, Nath D, et al. Surgical management of bronchopulmonary carcinoids: A single center experience. *South Asian J Cancer*. 2017;6(1):6-10. <https://doi.org/10.4103/2278-330X.202568>
- Fox M, Van Berkel V, Bousamra M, Sloan S, Martin RC. Surgical management of pulmonary carcinoid tumors: sublobar resection versus lobectomy. *Am J Surg*. 2013;205(2):200-8. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2012.05.008>
- Ferguson MK, Landreneau RJ, Hazlerigg SR, Altorki NK, Naunheim KS, Zwischenberger JB, et al. Long-term outcome after resection for bronchial carcinoid tumors. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2000;18(2):156-61. [https://doi.org/10.1016/S1010-7940\(00\)00493-0](https://doi.org/10.1016/S1010-7940(00)00493-0)
- Yendamuri S, Gold D, Jayaprakash V, Dexter E, Nwogu C, Demmy T. Is sublobar resection sufficient for carcinoid tumors? *Ann Thorac Surg*. 2011;92(5):1774-8; discussion 1778-9. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2010.08.080>
- Mezzetti M, Raveglia F, Panigalli T, Giuliani L, Lo Giudice F, Meda S, et al. Assessment of outcomes in typical and atypical carcinoids according to latest WHO classification. *Ann Thorac Surg*. 2003;76(6):1838-42. [https://doi.org/10.1016/S0003-4975\(03\)01194-9](https://doi.org/10.1016/S0003-4975(03)01194-9)
- Wurtz A, Benhamed L, Conti M, Bouchindhomme B, Porte H. Results of systematic nodal dissection in typical and atypical carcinoid tumors of the lung. *J Thorac Oncol*. 2009(3);4:388-94. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e3181951aa6>
- Aydin E, Yazici U, Gulgoesteren M, Agackiran Y, Kaya S, Gulhan E, et al. Long-term outcomes and prognostic factors of patients with surgically treated pulmonary carcinoid: our institutional experience with 104 patients. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011;39(4):549-54. <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2010.08.010>
- Cardillo G, Sera F, Di Martino M, Graziano P, Giunti R, Carbone L, et al. Bronchial carcinoid tumors: nodal status and long-term survival after resection. *Ann Thorac Surg*. 2004;77(5):1781-5. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2003.10.089>
- Kornerup LS, Dam G, Gronbaek H. Survival and Predictors of Death for Patients with Bronchopulmonary Carcinoid at a Danish Tertiary NET Centre. *In Vivo*. 2017;31(3):397-402. <https://doi.org/10.21873/invivo.11072>
- Zahel T, Krysa S, Herpel E, Stenzinger A, Goeppert B, Schirmacher P, et al. Phenotyping of pulmonary carcinoids and a Ki-67-based grading approach. *Virchows Arch*. 2012;460(3):299-308. <https://doi.org/10.1007/s00428-012-1194-2>
- Saha S, Hoda S, Godfrey R, Sutherland C, Raybon K. Carcinoid tumor of the gastrointestinal tract: a 44-year experience. *South Med J*. 1989;82(12):1501-5. <https://doi.org/10.1097/00007611-198912000-00011>
- Marshall JB, Bodnarchuk G. Carcinoid tumor of the gut. Our experience over three decades and review of the literature. *J Clin Gastroenterol*. 1993;16(2):123-9. <https://doi.org/10.1097/00004836-199303000-00009>
- Lococo F, Galeone C, Sacchetti C, Leuzzi G, Cesario A, Paci M, et al. Second malignancy risk in patients with bronchopulmonary carcinoids: epidemiological results from Italian Network of Cancer Registries. *Tumori*. 2017;103(2):e15-e20. <https://doi.org/10.5301/tj.5000598>
- Orbeg K. Expression of growth factors and their receptors in neuroendocrine gut and pancreatic tumors, and prognostic factors for survival. *Ann N Y Acad Sci*. 1994;733:46-55. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1994.tb17255.x>



Tradução e adaptação cultural do *King's Brief Interstitial Lung Disease health status questionnaire*

Karoline Silveira^{1,a}, Leila John Marques Steidle^{2,b}, Darlan Laurício Matte^{3,c},
Pedro Heliodoro Tavares^{4,d}, Mariangela Pimentel Pincelli^{2,e},
Marcia Margaret Menezes Pizzichini^{2,f}, Emilio Pizzichini^{2,5,6,g},
Surinder Singh Birringer^{7,h}, Michelle Gonçalves de Souza Tavares^{1,3,i}

1. Curso de Fisioterapia, Universidade do Sul de Santa Catarina – UNISUL – Palhoça (SC) Brasil.
 2. Departamento de Clínica Médica, Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC – Florianópolis (SC) Brasil.
 3. Curso de Fisioterapia, Universidade do Estado de Santa Catarina – UDESC – Florianópolis (SC) Brasil.
 4. Departamento de Letras Modernas e Programa de Pós-Graduação em Estudos da Tradução, Universidade de São Paulo – USP – São Paulo (SP) Brasil.
 5. Núcleo de Pesquisa em Asma e Inflamação das Vias Aéreas – NUPAIVA – Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC – Florianópolis (SC) Brasil.
 6. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC – Florianópolis (SC) Brasil.
 7. Centre for Human and Applied Physiological Sciences, School of Basic and Medical Biosciences, Faculty of Life Sciences and Medicine, King's College London, London, United Kingdom.
- a. <http://orcid.org/0000-0002-5473-3627>
b. <http://orcid.org/0000-0002-5435-8193>
c. <http://orcid.org/0000-0003-4650-3714>
d. <http://orcid.org/0000-0002-0084-388X>
e. <http://orcid.org/0000-0002-7883-7965>
f. <http://orcid.org/0000-0001-7409-7536>
g. <http://orcid.org/0000-0001-7046-9996>
h. <http://orcid.org/0000-0003-2525-6291>
i. <http://orcid.org/0000-0002-5390-8739>

Recebido: 28 junho 2018.

Aprovado: 15 janeiro 2019.

Trabalho realizado no Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago, Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC – Florianópolis (SC) Brasil.

RESUMO

Objetivo: Traduzir e adaptar culturalmente o *King's Brief Interstitial Lung Disease (K-BILD) health status questionnaire*, utilizado para mensurar o estado de saúde em pacientes com doença pulmonar intersticial (DPI), para a língua portuguesa falada no Brasil. **Métodos:** As seguintes etapas foram realizadas: autorização do autor do instrumento original; preparação; tradução do K-BILD da língua inglesa para a língua portuguesa falada no Brasil por três tradutores independentes; unificação das traduções por um comitê de especialistas; retradução do português para o inglês; revisão e readequação da retradução pelo comitê de especialistas; avaliação do autor do original; revisão da versão em inglês; desdobramento cognitivo (observação da clareza e aceitabilidade do questionário traduzido na população-alvo); e elaboração da versão final em português. **Resultados:** Na etapa de desdobramento cognitivo foram entrevistados 20 pacientes com DPI. Após todas as entrevistas, o índice de clareza e aceitabilidade das questões foi igual ou maior que 0,8, indicando um índice de clareza aceitável para todas as questões. **Conclusões:** A versão do K-BILD mostrou ser compreensível e de fácil aplicação. Até onde sabemos, esse é atualmente o único instrumento disponível em português falado no Brasil dirigido à avaliação do impacto da DPI em vários aspectos da vida desses pacientes.

Descritores: Doenças pulmonares intersticiais; Fibrose pulmonar; Inquéritos e questionários.

INTRODUÇÃO

A doença pulmonar intersticial (DPI) é determinada como um grupo de doenças crônicas e progressivas, caracterizadas por inflamação e fibrose do parênquima pulmonar, estando diretamente associada à mortalidade.⁽¹⁾ A incidência dessa doença no Novo México, EUA, era de 26-32 casos em cada 100.000 pessoas por ano segundo um estudo de 1994.⁽²⁾ Já no Brasil, um levantamento realizado pelo Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde demonstrou que, no ano de 2010, a incidência de fibrose pulmonar idiopática registrada foi de 4,84 casos por 1.000.000 de habitantes.⁽³⁾

Conforme observado na literatura, a saúde dos pacientes com DPI é frequentemente acometida por sintomas de dispneia que limitam as atividades físicas.⁽⁴⁾ A qualidade de vida de pacientes com DPI está associada a diversos fatores, como os sintomas da própria doença, os efeitos colaterais dos medicamentos, a progressão natural da disfunção respiratória e a limitação funcional relacionada à morbidade.⁽⁵⁾ As DPIs são caracterizadas por sintomas como dispneia, diminuição do volume pulmonar, diminuição das trocas gasosas, diminuição da tolerância ao exercício, fraqueza diafragmática, fadiga muscular expiratória após o exercício máximo e função muscular periférica prejudicada, além de uma queda na qualidade de vida e diminuição da sobrevida.⁽⁶⁻⁹⁾

O diagnóstico das DPIs é frequentemente tardio,⁽¹⁰⁾ muitas vezes devido ao desconhecimento do profissional e à carência de recursos locais. As DPIs apresentam prognósticos e tratamentos distintos, sendo difícil firmar previsões prognósticas acuradas para pacientes com DPI recém-diagnosticada, visto que existem possibilidades variadas para a história natural da doença.⁽¹¹⁻¹³⁾ O tratamento das DPIs tem como objetivo a melhora do estado de saúde do paciente em sentido amplo, que pode ser mensurado por meio de questionários específicos (instrumentos doença-específicos) e mais responsivos quando comparados aos instrumentos genéricos.⁽¹⁴⁾

Endereço para correspondência:

Michelle Gonçalves de Souza Tavares. Curso de Fisioterapia, UNISUL, Avenida Pedra Branca, 25, Cidade Universitária, CEP 88137-270, Palhoça, SC, Brasil.
Tel./Fax: 55 48 0800 970-7000. E-mail: tavares.michelle@gmail.com
Apoio financeiro: Nenhum

Há uma escassez de instrumentos específicos para mensurar o estado de saúde em pacientes com DPI. Com o objetivo de desenvolver uma ferramenta breve, fácil de administrar e validada, Patel et al.⁽⁴⁾ desenvolveram instrumentos doença-específicos das DPI. A elaboração do instrumento denominado *King's Brief Interstitial Lung Disease* (K-BILD) *health status questionnaire* ocorreu inicialmente na língua inglesa, mas já foi traduzido e adaptado para diversos idiomas. Observa-se que a falta de instrumentos específicos e objetivos para determinadas doenças, além de refletir no diagnóstico, também reflete nas definições das condutas terapêuticas e no direcionamento das intervenções.^(15,16) O processo de desenvolvimento desses instrumentos é criterioso e demanda muito tempo para sua elaboração. Portanto, traduzir e adaptar culturalmente um questionário já validado em outra língua pode se tornar precioso para a avaliação, o acompanhamento e o diagnóstico do grupo de pacientes para o qual esse foi desenvolvido em diversos países e culturas.^(15,17)

Nesse contexto, justifica-se a necessidade de tradução e adaptação cultural desse instrumento específico (K-BILD) para a língua portuguesa falada no Brasil visando mensurar o estado de saúde de pacientes com DPI. A presente pesquisa teve como objetivo traduzir e adaptar culturalmente o questionário K-BILD para a língua portuguesa falada no Brasil.

MÉTODOS

Este é um estudo que envolve uma adaptação cultural e a tradução para a língua portuguesa falada no Brasil de um instrumento específico (K-BILD) para medir o estado de saúde em pacientes com DPI. O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa em Seres Humanos da Universidade do Sul de Santa Catarina através do parecer 2.296.776/2017 e foi conduzido respeitando os preceitos éticos sobre pesquisa em seres humanos do Conselho Nacional de Saúde (Resolução 466/2012).

No processo de tradução e adaptação cultural, se faz necessário avaliar a clareza, aceitabilidade, compreensão e reprodutibilidade do instrumento traduzido na população-alvo, visando facilitar o seu entendimento. No presente estudo, identificamos essa etapa como desdobramento cognitivo. Para tanto, foram convidados para participar do estudo todos os pacientes com DPI que realizavam tratamento no Ambulatório de Pneumologia do Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago da Universidade Federal de Santa Catarina, localizado na cidade de Florianópolis (SC), que compareceram a suas consultas de rotina no período entre outubro de 2017 e março de 2018.

Os critérios de inclusão para a participação no estudo foram os seguintes: ter diagnóstico clínico de DPI; ter idade superior a 18 anos; ser alfabetizado; e assinar o termo de consentimento para participação.

Na entrevista com os participantes do estudo foi aplicada a versão 4 do questionário K-BILD, já traduzida e adaptada, para verificar a compreensão

e a aceitação de cada pergunta, ocasião em que também foi realizado o registro de todos os comentários emitidos pelos participantes. Foi preenchida uma ficha clínica para o levantamento dos seguintes itens: dados sociodemográficos, idade, gênero, etnia, estado civil, grau de escolaridade, diagnóstico de DPI, morbidades associadas, classificação de dispneia conforme a escala *modified Medical Research Council*,⁽¹⁸⁾ e características da DPI documentadas com base em TC e espirometria realizadas para o diagnóstico. A participação no estudo não acarretou despesas aos participantes, tampouco modificou o tratamento proposto.

A metodologia do processo de tradução e adaptação cultural de um questionário para uma língua estrangeira, diferente daquela em que foi originalmente escrita, inclui diversas etapas visando à adaptação cultural do instrumento. As etapas do protocolo utilizadas no presente estudo foram: 1) preparação: autorização do autor para a realização do estudo (direitos para o uso, tradução e adaptação cultural do instrumento); 2) tradução do K-BILD da língua inglesa para a língua portuguesa falada no Brasil: três pessoas realizaram a tradução cega do questionário, sendo duas nativas em língua portuguesa com fluência na língua inglesa e uma nativa em língua inglesa com fluência em língua portuguesa; 3) unificação: comparação e unificação das três versões em português, formulando-se uma única versão em língua portuguesa, denominada versão 1; 4) retradução (*back-translation*): foi produzida uma retradução literal da versão 1 para o inglês. A tradução foi realizada por um falante nativo de inglês com fluência na língua portuguesa que não teve acesso à versão original do questionário. Essa versão foi denominada versão 2 em inglês; 5) revisão e readequação da retradução: comparação da retradução com a versão inglesa original. Por conta das semelhanças, não foram realizadas alterações; 6) avaliação do autor original: foi encaminhada a versão 2 ao autor do K-BILD para análise. O autor realizou um comentário referente aos itens 3 e 6 do questionário. Com base nessas observações, foi elaborada a versão 3 em inglês; 7) revisão da versão 3: análise da versão 3 pelo comitê revisor e confecção da versão 4 em português; 8) desdobramento cognitivo: essa etapa teve por objetivo identificar a clareza do instrumento como um todo, visando a sua otimização e facilitando o seu entendimento através da aplicação do mesmo em 20 pacientes com DPI que concordaram em participar do estudo. Todos os itens foram analisados de acordo com a escala Likert do instrumento, sendo também realizado o registro de todos os comentários elaborados pelos participantes; e 9) elaboração da versão final: reunião do comitê revisor para a produção da versão final do instrumento adaptado para uso no Brasil. A Figura 1 indica o fluxograma das etapas do processo.

RESULTADOS

Durante o período do estudo, 95 pacientes com DPI eram atendidos no ambulatório de pneumologia da instituição. Na etapa do desdobramento cognitivo do

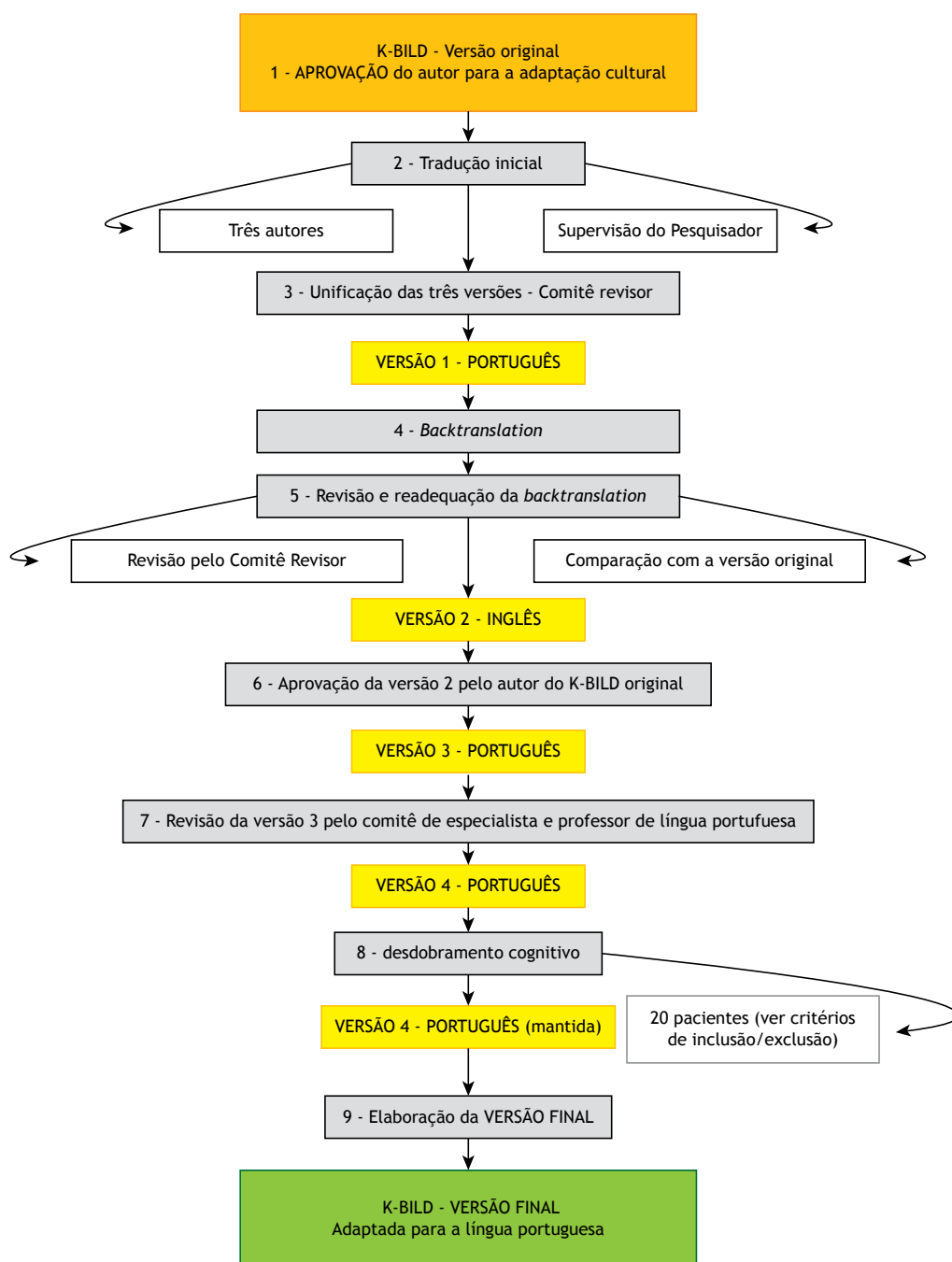


Figura 1. Síntese do processo de tradução e adaptação transcultural para a língua portuguesa falada no Brasil do questionário *King's Brief Interstitial Lung Disease* (K-BILD).

nosso estudo, 20 foram incluídos. A faixa etária variou de 32 a 77 anos, e a escolaridade incluiu participantes com ensino fundamental (50%), ensino médio (40%) e ensino superior (10%) completos. A queixa principal dos participantes era a falta de ar na realização de exercícios físicos e nas atividades de vida diária em 17 (85%) dos entrevistados, que apresentavam escores da escala *modified Medical Research Council* > 2.⁽¹⁸⁾ A Tabela 1 descreve as características clínicas e funcionais dos participantes do estudo.

As etapas da tradução realizadas pelos tradutores não geraram dúvidas ou correções. Foi, portanto, realizada a retradução do K-BILD para a avaliação do autor do questionário, que considerou os seguintes itens: 1) no item 3: o termo "severe" da versão original havia sido retraduzido como "severity". A resposta do comitê ao autor explicou a questão do conceito em português, e ele decidiu que o termo gravidade ou "severity" fosse mantido; 2) no item 6, o autor questionou a utilização da palavra "tired" ou

Tabela 1. Características da amostra de pacientes que participaram do estudo (N = 20).^a

Características	Resultados
Idade, anos ^b	59 (32-77)
Gênero	
Feminino	14
Masculino	6
Etnia	
Caucasianos	16
Pardos	3
Indígenas	1
Escolaridade	
Ensino fundamental	10
Ensino médio	8
Ensino superior	2
Diagnóstico da DPI	
Doença intersticial pulmonar secundária à doença do colágeno	3
Fibrose pulmonar idiopática	5
Pneumonia intersticial não específica	6
Pneumonite de hipersensibilidade crônica	3
Proteínose alveolar	2
Sarcoidose	1
Escore escala mMRC	
0	3
2	9
3	5
4	3
Morbidades associadas	
Hipertensão arterial sistêmica	12
Dislipidemia	6
Doença renal crônica	2
Doença do refluxo gastroesofágico	1
Diabetes mellitus	1
Função pulmonar ^c	
VEF ₁ , % do previsto	65,5 (56,2-76,7)
CVF, % do previsto	66,5 (57,7-83,7)
VEF ₁ /CVF, % do previsto	98,5 (92,5-108,5)

DPI: doença pulmonar intersticial; e mMRC: *modified Medical Research Council*. ^aValores expressos em n, exceto onde indicado. ^bValor expresso em mediana (mínimo-máximo). ^cValores expressos em mediana (intervalo interquartil). Valores de referência segundo Crapo et al.⁽¹⁹⁾ Pacientes avaliados antes do uso de broncodilatador e em uso de medicação controladora.

"cansado" em português e informou que deveria ser utilizado um termo que referisse à sensação de baixa autoestima relacionada à depressão nervosa, sugerindo algo como "*feeling low in mood, like depression*". O comitê sugeriu modificar o termo "cansado" ou "*tired*" para "incomodado", ou seja, "*annoyed*" ou "*bothered*". A sugestão foi bem aceita pelo autor, que afirmou que a semântica era equivalente à da versão original. A revisão realizada pelo comitê de especialistas após essa etapa não apresentou erros gramaticais e a formatação do questionário com a escala Likert em posição sequencial horizontal foi mantida.

Na etapa do desdobramento cognitivo, foi questionado o entendimento do participante em relação a cada enunciado e qual a aceitação do mesmo. Para cada enunciado do instrumento, registrou-se um escore

com notas entre 1 e 10 sobre a clareza do enunciado, ou seja, sobre o entendimento do participante quanto à formulação do enunciado. Nessa ocasião foi estabelecido que escores entre 1 e 4 indicariam um enunciado confuso, que deveria ser substituído; escores entre 5 e 7 indicaram um enunciado pouco claro, que deveria ser corrigido; e escores entre 8 e 10 indicaram um enunciado claro. Com o intuito de avaliar a clareza, aceitabilidade e compreensão do instrumento, foi solicitado que cada participante registrasse um comentário sobre cada item com escore inferior a 8.^(20,21) Portanto, as questões com índice de clareza superior a 80% foram aceitas sem necessidade de correções.

O índice de clareza foi obtido através da média das somatórias das notas atribuídas pelos entrevistados.

O índice de clareza obtido para cada questão foi: 1) 9,50; 2) 9,15; 3) 9,50; 4) 9,60; 5) 9,05; 6) 9,15; 7) 8,80; 8) 9,30; 9) 9,65; 10) 9,40; 11) 9,45; 12) 9,20; 13) 9,30; 14) 9,25; e 15) 9,45. Como todas as médias obtidas foram superiores a 8,0, não foi necessário realizar alterações nos termos, mantendo-se a versão 4 em português.

Todos os dados foram arquivados em prontuário próprio à disposição das pessoas envolvidas no estudo e serão mantidos por 15 anos. Todos os dados relativos ao estudo permanecerão nos arquivos do ambulatório de pneumologia da instituição e serão mantidos em sigilo como determinam as regras nacionais e internacionais de boas práticas em pesquisas clínicas.

DISCUSSÃO

No presente estudo, traduzimos e adaptamos culturalmente para a língua portuguesa falada no Brasil um instrumento para a avaliação do estado de saúde e qualidade de vida em pacientes portadores de DPI: o K-BILD.⁽⁴⁾ A versão do K-BILD em português produzida no presente estudo (Suplemento S1) possui equivalência técnica e semântica com a versão original.⁽⁴⁾ Os desafios da adaptação cultural de um instrumento são múltiplos e, dada a ampla extensão territorial do Brasil, há diferenças regionais e socioculturais, além do problema do analfabetismo em índices consideráveis em certas regiões, o que aumenta as dificuldades de adaptar esses instrumentos de maneira que fiquem compreensíveis e relevantes no país como um todo. Durante o processo de adaptação cultural, o comitê de especialistas concluiu que os conceitos eram pertinentes à cultura nacional quanto a sua equivalência e da dos itens, que explorou os diferentes domínios abordados pelo instrumento original na relevância e pertinência ao novo contexto cultural.⁽²²⁾ Durante esse processo, optou-se por utilizar algumas palavras mais próximas ao registro oral da língua no intuito de facilitar a compreensão das questões. Além disso, buscou-se utilizar vocabulário simples e frases curtas para facilitar

a leitura às pessoas com vocabulário restrito e baixo nível de escolaridade. Sabe-se que a escolaridade e as habilidades de leitura e interpretação constituem variáveis muito importantes quando se trata deste tipo de estudo, podendo afetar seus resultados.⁽¹⁵⁾ Procurou-se igualmente evitar quaisquer marcadores regionais no registro oral ou escrito da língua portuguesa falada no Brasil.

Além da tradução e retradução do instrumento original, os conceitos abordados pelo instrumento foram questionados para a população-alvo, o que conferiu maior amplitude às considerações do comitê de especialistas e proporcionou maior segurança à equivalência semântica da versão final, diminuindo as chances de termos inadequados ou ambíguos para que se adequassem às características socioeconômicas da população-alvo. Assim, as devidas equivalências semânticas (significado real das palavras) e idiomáticas (interpretação de coloquialismos) foram obtidas. Portanto, o presente estudo se soma aos esforços de disponibilizar à comunidade científica uma ferramenta útil para a avaliação do estado de saúde de pacientes com DPI, utilizando-se de ferramentas disponíveis e metodologia rigorosa para diminuir os regionalismos, embora utilizando esse mosaico de diferentes vertentes culturais que formam juntas a cultura nacional do Brasil.

Espera-se que, com a validação do questionário K-BILD, esse instrumento possa servir como referência para a equipe multiprofissional no acompanhamento regular e tratamento de pacientes com DPI, contribuindo sobremaneira para a melhora da qualidade de vida desses pacientes. Esse questionário também possibilitará a realização de novos estudos, visto que é um instrumento adequado e eficaz para a avaliação do estado de saúde de pacientes portadores de DPI.

Em conclusão, o questionário K-BILD encontra-se traduzido e adaptado para a língua portuguesa falada no Brasil, sendo, até onde sabemos, o único instrumento disponível em língua portuguesa para a avaliação do impacto da doença em vários aspectos da vida de pacientes portadores de DPI.

REFERÊNCIAS

- Coelho AC, Knorst MM, Gazzana MB, Barreto SS. Predictors of physical and mental health-related quality of life in patients with interstitial lung disease: a multifactorial analysis. *J Bras Pneumol.* 2010;36(5):562-70. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132010000500007>
- Coultais DB, Zumwalt RE, Black WC, Sobonya RE. The epidemiology of interstitial lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;150(4):967-72. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.150.4.7921471>
- Rufino RL, Costa CH, Accar J, Torres FR, Silva VL, Barros NP, et al. Incidence and mortality of interstitial pulmonary fibrosis in Brazil. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187:A1458.
- Patel AS, Siegert RJ, Brignall K, Gordon P, Steer S, Desai SR, et al. The development and validation of the King's Brief Interstitial Lung Disease (K-BILD) health status questionnaire. *Thorax.* 2012;67(9):804-10. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2012-201581>
- Diretrizes de Doenças Pulmonares Intersticiais da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. *J Bras Pneumol.* 2012;38(Suppl 2):S1-S133.
- Baldi BG, Salge JM. Respiratory muscles in interstitial lung disease: poorly explored and poorly understood. *J Bras Pneumol.* 2016;42(2):82-3. <https://doi.org/10.1590/S1806-37562016000200002>
- Fischer A. Interstitial lung disease in suggestive forms of connective tissue disease. *J Bras Pneumol.* 2013;39(6):641-3. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132013000600001>
- Lal C, Strange C. Is systemic sclerosis interstitial lung disease slowly progressive? *J Bras Pneumol.* 2011;37(2):142-3. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132011000200002>
- Santana PV, Prina E, Albuquerque ALP, Carvalho CR, Caruso P, et al. Identifying decreased diaphragmatic mobility and diaphragm thickening in interstitial lung disease: the utility of ultrasound imaging. *J Bras Pneumol.* 2016;42(2):88-94. <https://doi.org/10.1590/S1806-37562015000000266>
- Baldi BG, Pereira CA, Rubin AS, Santana NC, Costa AN, Carvalho CR, et al. Highlights of the Brazilian Thoracic Association guidelines for interstitial lung diseases. *J Bras Pneumol.* 2012;38(3):282-91. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132012000300002>
- Baddini-Martinez J, Baldi BG, Costa CH, Jezler S, Lima MS, Rufino R. Update on diagnosis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *J Bras Pneumol.* 2015;41(5):454-66. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132015000000152>

12. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(6):788-824. <https://doi.org/10.1164/rccm.2009-040GL>
13. Martinez FJ, Safrin S, Weycker D, Starko KM, Bradford WZ, King TE Jr, et al. The clinical course of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Intern Med*. 2005;142(12 Pt 1):963-7. https://doi.org/10.7326/0003-4819-142-12_Part_1-200506210-00005
14. Juniper EF. Validated questionnaires should not be modified. *Eur Respir J*. 2009;34(5):1015-7. <https://doi.org/10.1183/09031936.00110209>
15. Guillemin F, Bombardier C, Beaton D. Cross-cultural adaptation of health-related quality of life measures: literature review and proposed guidelines. *J Clin Epidemiol*. 1993;46(12):1417-32. [https://doi.org/10.1016/0895-4356\(93\)90142-N](https://doi.org/10.1016/0895-4356(93)90142-N)
16. Reichenheim ME, Moraes CL. Operationalizing the cross-cultural adaptation of epidemiological measurement instruments [Article in Portuguese]. *Rev Saude Publica*. 2007;41(4):665-73.
17. Ciconelli RM, Ferraz MB, Santos W, Meinão I, Quaresma MR. Brazilian-Portuguese version of the SF-36. A reliable and valid quality of life outcome measure [Article in Portuguese]. *Rev Bras Reumatol*. 1999;39(3):143-50.
18. Ferrer M, Alonso J, Morera J, Marrades RM, Khalaf A, Aguar MC, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and health-related quality of life. The Quality of Life of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Study Group. *Ann Intern Med*. 1997;127(12):1072-9. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-127-12-199712150-00003>
19. 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.
20. Pasquali L. Princípios de elaboração de escalas psicológicas. *Rev Psiq Clin*. 1998;25(5):206-13.
21. Pasquali L. Instrumentação psicológica: fundamentos e prática. Porto Alegre: Artmed; 2010.
22. Sala-Sastre N, Herdman M, Navarro L, de la Prada M, Pujol RM, Serra C, et al. Principles and methodology for translation and cross-cultural adaptation of the Nordic Occupational Skin Questionnaire (NOSQ-2002) to Spanish and Catalan. *Contact Dermatitis*. 2009;61(2):109-16. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.2009.01576.x>



Fatores relacionados ao consumo do narguilé entre estudantes de medicina

Roseliane de Souza Araújo^{1,a}, Yves de Oliveira Milhomem^{1,b},
Henrique Falcão Silva Pereira^{1,c}, José Laerte Rodrigues da Silva Junior^{2,3,d}

1. Departamento de Medicina, Escola de Ciências Médicas, Farmacêuticas e Biomédicas, Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Goiânia (GO) Brasil.
 2. Curso de Medicina, Centro Universitário de Anápolis, Anápolis (GO) Brasil.
 3. Curso de Medicina, Universidade de Rio Verde, Aparecida de Goiânia (GO) Brasil.
- a. <http://orcid.org/0000-0002-1031-3866>
b. <http://orcid.org/0000-0002-7390-9106>
c. <http://orcid.org/0000-0002-1651-1265>
d. <http://orcid.org/0000-0002-9871-2342>

Recebido: 09 agosto 2018.

Aprovado: 13 fevereiro 2019.

Trabalho realizado na Escola de Ciências Médicas e Farmacêuticas, Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Goiânia (GO) Brasil.

RESUMO

Objetivo: Avaliar o nível de conhecimento sobre os malefícios do narguilé, a frequência e os fatores psicossociais envolvidos na sua utilização entre os estudantes de Medicina de dois diferentes períodos e sua relação com a intenção de parar de utilizar. **Métodos:** Foram avaliados alunos do 1º e do 6º ano do curso de Medicina. Regressão logística multivariada foi utilizada para avaliar a associação entre o uso de narguilé nos últimos 30 dias com os dados demográficos, psicossociais e com o nível de conhecimento sobre seus malefícios. **Resultados:** A taxa de experimentação e do uso atual de narguilé foi elevada (59,6% e 27,7% respectivamente), sem diferença entre os grupos. O nível de conhecimento dos alunos do 6º ano acerca dos malefícios do uso de narguilé foi maior em relação aos alunos do 1º ano ($p < 0,0001$), e não houve relação do consumo de narguilé nos últimos 30 dias com o nível de conhecimento. O tabagismo de cigarros e o uso de bebida alcoólica estavam associados ao uso de narguilé nos últimos 30 dias. Odds Ratio não ajustada de 11,3; IC95% 4,62-27,7; $p < 0,0001$ e OR 8,74; IC95% 3,78-20,2; $p < 0,0001$; respectivamente. **Conclusões:** Há uma elevada experimentação, uso atual de narguilé e de cigarros entre os estudantes de Medicina, que possuem maior conhecimento sobre o malefício do uso no 6º ano do curso. Não foi observada relação entre o conhecimento sobre o malefício do uso e o consumo. O tabagismo e o uso de bebidas alcoólicas são preditores independentes de uso de narguilé.

Descritores: Fumar cachimbo de água; Tabaco para cachimbos de água; Tabagismo; Educação médica.

INTRODUÇÃO

Estima-se que cerca de 100 milhões de pessoas no mundo utilizem o narguilé para consumir tabaco. Nas últimas décadas o seu consumo aumentou consideravelmente nas Américas,⁽¹⁾ atingindo taxas de experimentação de até 50% entre estudantes do ensino médio na Carolina do Norte (EUA).⁽²⁾

A forma como se consome o tabaco pelo narguilé é completamente diferente da que se faz pelo cigarro. Os adeptos ao narguilé se reúnem para compartilhar o dispositivo, o que poderia predispor à contaminação por bactérias, vírus e fungos, conforme demonstrado na literatura.⁽³⁾

O tabaco em tablete aromatizado é colocado no narguilé e submetido a altas temperaturas através da combustão do carvão que é utilizado para a queima. A inalação é feita com a fumaça passando através de um recipiente contendo água, que fica localizado na parte inferior do narguilé e que resfria a fumaça, tornando, segundo os usuários, a inalação aparentemente mais suave. Cada sessão de narguilé tem em média de 45 a 60 minutos de duração, o que representa uma exposição equivalente à fumaça de 100-200 cigarros, oferecendo assim maiores níveis de nicotina e maior exposição a monóxido de carbono.⁽⁴⁾

A utilização do narguilé está associada a um maior risco do desenvolvimento de doenças pulmonares, doença periodontal, câncer de pulmão⁽⁵⁾ e dependência da nicotina.⁽³⁾

Um estudo realizado em 2013 com 1203 estudantes universitários nos Estados Unidos estimou uma frequência de experimentação de 46,4% e de uso contínuo no último ano de 28,4%.⁽⁶⁾ Outro estudo com 744 estudantes da universidade da Virgínia encontrou uma taxa de experimentação de narguilé de 48,4%, sendo que 20,4 declararam ter utilizado nos últimos 30 dias.⁽⁷⁾

No Brasil, a prevalência geral do consumo de tabaco via narguilé ainda é pouco conhecida. Entre os dados da pesquisa nacional de saúde do escolar no Brasil em 2015, que contou com uma amostra de 102.301 alunos do nono ano do ensino fundamental, cerca de 6,1% utilizavam outros produtos do tabaco (cigarilha, narguilé ou rapé) de modo usual nos 30 dias que antecederam a pesquisa, e as maiores prevalências foram encontradas na região Centro-Oeste (10%) e região Sul (9,6%).⁽⁸⁾ Já um outro estudo realizado com 586 estudantes universitários no Brasil encontrou uma prevalência de 47,32% de utilização do narguilé.⁽⁹⁾

O presente estudo tem por objetivo avaliar a frequência de utilização do narguilé entre alunos do início e do

Endereço para correspondência:

Roseliane de Souza Araújo. Departamento de Medicina, Escola de Ciências Médicas, Farmacêuticas e Biomédicas, Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Centro Médico Samaritano, Praça Walter Santos, 18, 3º andar, sala 307, Setor Coimbra, CEP 74533-250, Goiânia, GO, Brasil.
Tel.: 55 62 3293-2020. E-mail: roselianearaujo@hotmail.com
Apoio financeiro: Nenhum.

final do curso de Medicina e relacionar os fatores psicossociais, demográficos e o nível de conhecimento sobre os malefícios do uso do narguilé com a frequência de utilização e com a intenção de parar de utilizar.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo transversal, realizado em encontro único, com estudantes do 1º e do 6º ano do curso de Medicina da Pontifícia Universidade Católica de Goiás. Foi utilizado um instrumento de coleta de dados investigativo e estruturado, sem identificação e autopreenchível. Informações mais detalhadas encontram-se disponíveis no suplemento on-line (Quadro S1), disponível no site do JBP (http://www.jornaldepneumologia.com.br/detalhe_anexo.asp?id=70). Os dados relativos aos aspectos psicossociais foram abordados com perguntas objetivas retiradas do estudo PENSE,⁽⁸⁾ compreendendo as seguintes questões: 1) Prática esporte regularmente (mais de 2x/semana)?; 2) Está acima do seu peso ideal?; 3) Sente-se triste ou deprimido com frequência (mais de 2x/semana)?; 4) Exerce atividade remunerada nos momentos de folga?; 5) Consome bebida alcoólica pelo menos 2x/semana?

As particularidades da utilização do narguilé foram avaliadas com as seguintes perguntas retiradas do questionário do estudo de Smith et al.:⁽¹⁰⁾ 1) Você fuma ou já fumou? (compreendendo o consumo tanto de cigarro comum como outros dispositivos de utilização de tabaco); 2) Você já fumou narguilé alguma vez na vida? (pergunta que identifica experimentação de narguilé);⁽¹¹⁾ 3) Nos últimos 6 meses, você fumou narguilé?; 4) Nos últimos 30 dias, quantas vezes você fumou narguilé? (pergunta identifica os consumidores atuais/prevalência de uso atual de narguilé);⁽¹¹⁾ 5) Se você fuma narguilé, ou outros produtos de tabaco, você pretende parar?

Para a avaliação do conhecimento acerca dos malefícios do cigarro e do narguilé, realizamos as seguintes perguntas: 1) Comparado ao cigarro comum, qual você acredita ser mais nocivo?; 2) Qual tem mais nicotina?; 3) Qual é mais carcinogênico?; 4) Qual produz mais monóxido de carbono?; 5) Qual produz mais metais pesados? Tais perguntas foram elaboradas a partir dos estudos publicados anteriormente no Brasil⁽¹²⁾ e do instrumento de coleta de dados do GTSS.⁽¹³⁾

Submetemos à aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Pontifícia Universidade Católica, com número de parecer 2313290 e número do CAAE 73375517400000037. Foi aplicado após alunos concordarem com o termo de consentimento livre e esclarecido. Distribuíram-se 172 questionários correspondentes ao total de alunos que cumpriram os critérios de inclusão (ser aluno do 1º e do 6º ano do curso de Medicina e estar presente na atividade realizada no momento da coleta de dados). 155 alunos concordaram com o estudo, e destes selecionaram-se 141 questionários, por estarem corretamente preenchidos.

Os resultados foram analisados com o programa Stata version 13.1 (StataCorp, Texas, USA), atribuindo-se o

nível de significância de 5% ($p < 0,05$). A normalidade dos dados foi avaliada com o teste de Shapiro-Wilk. Como as variáveis contínuas não apresentaram distribuição normal, elas foram descritas utilizando-se mediana e intervalo interquartil. As variáveis qualitativas foram descritas utilizando-se valores absolutos e proporções. O Teste qui-quadrado foi usado para analisar as variáveis categóricas e foram calculadas as estimativas de risco relativo (Odds ratio) não ajustadas da associação entre uso de narguilé nos últimos 30 dias e cada variável estudada com intervalo de confiança de 95%. Todas as possíveis variáveis preditivas foram incluídas em um modelo de regressão logística multivariada para avaliar a associação entre o desfecho (uso de narguilé nos últimos 30 dias) e cada variável independente enquanto se fez controle de covariáveis incluídas no modelo.

RESULTADO

Foram convidados a participar do estudo 172 alunos do 1º e 6º anos do curso de Medicina que estavam presentes no momento da coleta de dados. Destes, 155 (90%) foram incluídos e responderam ao questionário autoaplicado. A amostra final consistiu de 141 alunos, 72 (51,1%) do 1º ano e 69 (48,9%) do 6º ano, pois 14 indivíduos foram excluídos devido à presença de fichas incompletas ou com rasuras (Figura 1).

A amostra em estudo era composta predominantemente por indivíduos do gênero feminino (54,6%), de cor branca (68,8%), média de idade de 23 anos (IQR 20-24 anos), que moravam com pais ou parentes (81,6%) e praticavam esporte com frequência $\geq 2x/semana$ (68,1%). Verificou-se que os alunos do 6º ano eram mais velhos ($p < 0,0001$), moravam sozinhos em maior proporção ($p = 0,02$) e consideravam-se acima do peso também em maior proporção ($p = 0,01$) em relação aos do 1º ano.

A taxa de experimentação de narguilé foi de 59,6% e não diferiu entre os grupos do 1º e 6º anos ($p = 0,70$),

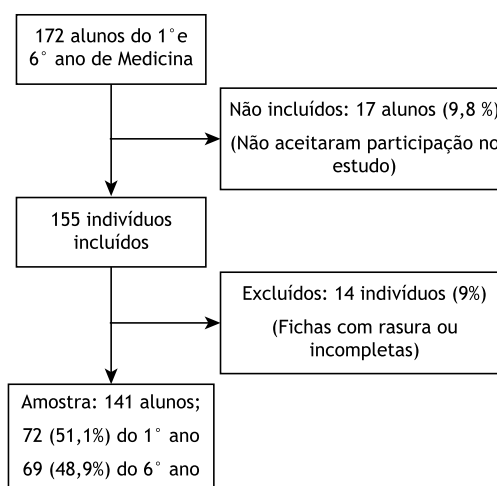


Figura 1. Fluxograma do estudo.

sendo o mesmo observado em relação ao tabagismo em atividade (40,4%, $p=0,32$).

Dos 141 indivíduos, 39 (27,7%) relataram ter consumido narguilé mais que 5 vezes nos últimos 30 dias, sendo esta proporção semelhante entre os grupos de 1º e 6º ano ($p=0,68$).

Quando perguntamos se o narguilé seria mais nocivo e apresentaria maior exposição à nicotina em relação ao cigarro, observamos maior proporção de respostas corretas no 6º ano em relação ao 1º ano ($p<0,0001$, ambas as perguntas). Mas não houve diferença entre os grupos em relação ao conhecimento de o narguilé gerar mais câncer e proporcionar maior exposição a metais pesados ou a CO. Não observamos relação entre o consumo de narguilé com maior ou menor conhecimento acerca dos malefícios do uso (Tabela 1).

Grande parte dos participantes que usavam cigarro ou narguilé (85%) relatavam que pretendiam interromper o uso, e não foi observada diferença significativa entre os grupos do 1º e do 6º anos em relação à intenção de parar de utilizar (Tabela 2).

O tabagismo de cigarros e o uso de bebida alcoólica associaram-se ao uso de narguilé nos últimos 30 dias (consumo atual) (Tabela 1), Odds Ratio não ajustada de 11,3; IC95% 4,62-27,7; $p<0,0001$ e OR 8,74; IC95% 3,78-20,2; $p<0,0001$; respectivamente. A análise multivariada confirmou que tanto o tabagismo quanto uso de bebida alcoólica são preditores independentes de uso de narguilé, OR ajustada de 7,74; IC95% 2,99-19,99; $p<0,0001$ e OR 5,62; IC95% 2,25-14,0; $p<0,0001$; respectivamente.

DISCUSSÃO

Dos 141 alunos do curso de Medicina que responderam ao questionário aplicado, houve um alto índice de experimentação do narguilé (59,6%), que não diferiu entre os grupos do 1º e do 6º ano ($p=0,70$). Comparativamente, esta frequência foi acima do encontrado entre estudantes de escolas médicas do Canadá (40%),⁽¹⁴⁾ África do Sul (43,5%),⁽¹⁵⁾ Inglaterra (51,7%),⁽¹⁶⁾ mas muito semelhante ao observado num estudo prévio entre universitários do curso de Medicina na cidade de São Paulo, onde as taxas de experimentação de narguilé chegaram a 47,32%.⁽¹⁷⁾

Foi observada uma prevalência de uso atual de 27,7%, que foi superior ao encontrado em um outro estudo, onde os níveis de experimentação do narguilé chegavam a aproximadamente 40% e o uso atual correspondia a 17% dos entrevistados (considerando o uso nos últimos 30 dias entre os que reportaram a data de início do consumo anterior a estes 30 dias)⁽²⁾ e a um outro estudo que encontrou experimentação de 33% e uma prevalência de consumo atual de 10,2%, considerando o uso de pelo menos uma vez nos últimos 30 dias.⁽¹⁸⁾ A utilização do narguilé ocorre comumente em reuniões com amigos, de modo intermitente numa atmosfera social e de modo recreativo,⁽¹⁰⁾ o que poderia explicar as diferenças entre as frequências de experimentadores e de usuários regulares. Observa-se também na literatura uma ampla variação de definições de consumidor atual e de experimentação nos diferentes estudos. Uma padronização nas definições de usuário atual e de experimentação favoreceria a comparação desses achados em diferentes populações.

Tabela 1. Características e fatores psicossociais associados ao uso de narguilé nos últimos 30 dias entre os estudantes de Medicina em Goiânia, Goiás (n=141 indivíduos).

	Não n=102	Sim n=39	p
Idade, anos, mediana (IQR)	23 (19-24)	23 (20-24)	0,95
Gênero masculino, n (%)	47 (46,1)	17 (43,6)	0,79
Cor, n (%) branca	66 (64,7)	31 (79,4)	0,23
parda	30 (29,4)	7 (18)	
negra	6 (5,9)	1 (2,6)	
Mora sozinho n (%)	21 (20,6)	5 (12,8)	0,29
Tabagismo em atividade, n (%)	26 (25,5)	31 (79,5)	<0,0001*
Esporte $\geq 2x$ /semana, n (%)	66 (64,7)	30 (76,9)	0,16
Acima do peso ideal n (%)	27 (26,5)	11 (28,2)	0,84
Deprimido $\geq 2x$ /semana n (%)	35 (34,3)	14 (35,9)	0,86
Atividade remunerada, n (%)	9 (8,8)	6 (15,4)	0,26
Álcool $\geq 2x$ /semana, n (%)	23 (22,6)	28 (71,8)	<0,0001*
Narguilé mais nocivo (acertos), n(%)	62 (60,8)	17 (43,6)	0,07
Narguilé mais nicotina (acertos), n(%)	44 (43,1)	12 (30,8)	0,18
Narguilé mais câncer (acertos), n(%)	48 (47,1)	22 (56,4)	0,32
Narguilé mais CO (acertos), n(%)	65 (63,7)	26 (66,7)	0,74
Narguilé mais m. pesados (acertos), n(%)	59 (57,8)	17 (43,6)	0,24
Nº total de acertos, mediana (IQR)	2 (2-4)	2 (2-3)	0,24

Amostra com dados de n: 141 indivíduos, n: 102 indivíduos que não utilizaram narguilé nos últimos 30 dias e n: 39 indivíduos que utilizaram narguilé nos últimos 30 dias. Valores expressos em mediana (IQR: intervalo interquartil) ou em valor absoluto e percentual n(%). *valores de $p<0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

Tabela 2. Características, uso e conhecimento acerca do narguilé nos estudantes de Medicina em Goiânia, Goiás, no período de estudo (n=141 indivíduos).

	Todos indivíduos n=141	1º ano n=72	6º ano n=69	p
Idade, anos, mediana (IQR)	23 (20-24)	20 (18,5-21)	24 (23-27)	<0,0001*
Gênero masculino, n (%)	64 (45,4)	33 (45,8)	31 (44,9)	0,91
Cor, n (%) branca	97 (68,8)	48 (66,7)	49 (71)	
parda	37 (26,2)	20 (27,7)	17 (24,6)	0,85
negra	7 (5,0)	4 (5,6)	3 (4,4)	
Mora sozinho n (%)	26(18,4)	8 (11,1)	18 (26,1)	0,02*
Tabagismo, n (%)	57 (40,4)	32 (44,4)	25 (36,2)	0,32
Esporte ≥2x/semana, n (%)	96 (68,1)	54 (75)	42 (60,9)	0,07
Acima do peso ideal, n (%)	38 (27)	12 (16,7)	26 (37,7)	0,01*
Deprimido ≥2x/semana, n (%)	49 (34,8)	26 (36,1)	23 (33,3)	0,73
Atividade remunerada, n (%)	15 (10,6)	10 (13,9)	5 (7,3)	0,20
Álcool ≥2x/semana, n (%)	51 (36,2)	30 (41,7)	21 (30,4)	0,17
Já experimentou narguilé, n (%)	84 (59,6)	44 (61,1)	40 (58)	0,70
Narguilé nos últimos 6 meses, n (%)	47 (33,3)	24 (33,3)	23 (33,3)	1,00
Narguilé nos últimos 30 dias, n (%)	39 (27,7)	21 (29,2)	18 (26,1)	0,68
Narguilé mais nocivo (acertos), n(%)	79 (56)	27 (37,5)	52 (75,4)	<0,0001*
Narguilé mais nicotina (acertos), n(%)	56 (39,7)	17 (23,6)	39 (56,5)	<0,0001*
Narguilé mais câncer (acertos), n(%)	70 (49,7)	33 (45,8)	37 (53,2)	0,36
Narguilé mais CO (acertos), n(%)	91 (64,5)	45 (62,5)	46 (66,7)	0,61
Narguilé mais m. pesados (acertos), n(%)	76 (53,9)	36 (50)	40 (58)	0,43
Nº total de acertos, mediana (IQR)	2 (2-4)	2 (2-3)	3 (2-5)	0,001*
Pretende parar uso de narguilé, n(%)	75 (85,2)	44 (91,7)	31 (77,5)	0,06

Amostra com dados de n: 141 indivíduos respondedores. Valores expressos em mediana (IQR: intervalo interquartil) ou em valor absoluto e percentual n (%). *valores de p<0,05 foram considerados estatisticamente significativos.

Um estudo com 486 estudantes de uma faculdade privada de Nova York (EUA) avaliou fatores predisponentes e protetores do início do consumo de narguilé e não encontrou relação entre fatores descritos como protetores, tais como: sensação de autoestima, religiosidade e elevado desempenho escolar com o início da utilização do narguilé, e entre os fatores descritos como fatores de risco, apenas o comportamento impulsivo esteve relacionado com a experimentação do narguilé.⁽¹⁹⁾ Em nosso estudo, dados psicossociais, como prática de exercícios físicos regulares, sentir-se deprimido, estar acima do peso, morar sozinho ou exercer, além do estudo universitário, outra atividade remunerada, não foram diferentes entre os usuários e não usuários de narguilé

Foi observado que o início do uso do narguilé acontece tardiamente após os indivíduos entrarem em contato com o álcool, Cannabis ou cigarro^(2,10,20) e frequentemente associado ao consumo de bebidas alcoólicas.^(19,21) Nosso estudo encontrou um consumo de bebidas alcoólicas cerca de três vezes maior entre fumantes de narguilé quando comparado aos não fumantes. Num estudo longitudinal realizado com 936 estudantes universitários da região de Nova York (EUA) e imediações, cerca de 96% dos usuários de narguilé relataram o uso atual de álcool comparado a 61% dos que nunca fumaram.⁽¹⁹⁾

Algumas teorias sobre o desenvolvimento psicológico sugerem que tanto a experimentação do narguilé quanto de outras substâncias como álcool e Cannabis estariam relacionadas a um processo de transição da adolescência para idade adulta⁽²²⁾ e que acontece mais frequentemente no ambiente estudantil universitário.⁽¹⁹⁾ A proximidade do ambiente universitário a bares onde a utilização do narguilé e de bebidas alcóolicas é estimulada poderia se relacionar a uma maior popularidade desse dispositivo nessa população específica,⁽¹⁷⁾ o que poderia explicar pelo menos em parte esta associação frequentemente encontrada nos diferentes estudos.

Em relação ao conhecimento sobre os malefícios do narguilé, diferentes estudos demonstraram que há uma equivocada percepção de que o narguilé seria menos prejudicial que o cigarro, e isso poderia reforçar a experimentação e o consumo.⁽¹⁰⁾ Em nosso estudo, entretanto, quando comparamos os grupos com mais ou menos acertos na avaliação de conhecimento, tanto a experimentação e uso habitual do narguilé quanto a intenção de parar de utilizá-lo não se relacionaram ao maior ou menor conhecimento sobre os malefícios do narguilé. Em outro estudo realizado entre estudantes universitários cursando Medicina, a falta de conhecimento também não esteve relacionada a uma maior utilização do dispositivo.⁽¹⁷⁾

Em conclusão, verificamos haver uma elevada experimentação, uso de narguilé e de cigarros entre os estudantes de Medicina. O maior conhecimento sobre o malefício do uso no 6º ano do curso não estava associado com uma menor frequência de utilização ou com uma maior intenção de interromper o seu consumo. Foi demonstrado que o tabagismo e o uso de bebidas alcoólicas são preditores independentes de uso de narguilé. No entanto, mais estudos são necessários para elucidar mais fatores relacionados à

grande frequência de utilização do narguilé observada nesta população, de modo a propor estratégias futuras e políticas públicas de esclarecimento e combate ao uso desse dispositivo.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem à instituição de ensino PUC-Goiás pela possibilidade técnico-científica de realizar este trabalho.

REFERÊNCIAS

- Wolfram RM, Chehne F, Oguogho A, Sinzinger H. Narghile (water pipe) smoking influences platelet function and (iso-) eicosanoids. *Life Sci*. 2003;74(1):47-53. <http://dx.doi.org/10.1016/j.lfs.2003.06.020>. PMID:14575812.
- Sutfin EL, McCoy TP, Reboussin BA, Wagoner KG, Spangler J, Wolfson M. Prevalence and correlates of waterpipe tobacco smoking by college students in North Carolina. *Drug Alcohol Depend*. 2011;115(1-2):131-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2011.01.018>. PMID:21353750.
- INCA: Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Nota técnica: uso de narguilé: efeitos sobre a saúde, necessidades de pesquisa e ações recomendadas para legisladores. 2a ed. Rio de Janeiro: INCA; 2017. 49 p.
- Türkmen S, Eryigit U, Sahin A, Yeniocak S, Turedi S. Carbon monoxide poisoning associated with water pipe smoking. *Clin Toxicol*. 2011;49(7):697-8. <http://dx.doi.org/10.3109/15563650.2011.598160>. PMID:21819288.
- Akl EA, Gaddam S, Gunukula SK, Honeine R, Jaoude PA, Irani J. The effects of waterpipe tobacco smoking on health outcomes: a systematic review. *Int J Epidemiol*. 2010;39(3):834-57. <http://dx.doi.org/10.1093/ije/dyq002>. PMID:20207606.
- Barnett TE, Smith T, He Y, Soule EK, Curbow BA, Tomar SL, et al. Evidence of emerging hookah use among university students: a cross-sectional comparison between hookah and cigarette use. *BMC Public Health*. 2013;13(1):302. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2458-13-302>. PMID:23560649.
- Eissenberg T, Ward KD, Smith-Simone S, Maziak W. Waterpipe tobacco smoking on a U.S. college campus: prevalence and correlates. *J Adolesc Health*. 2008;42(5):526-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jadohealth.2007.10.004>. PMID:18407049.
- IBGE: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Coordenação de População e Indicadores Sociais. Pesquisa nacional de saúde do escolar: 2015. Rio de Janeiro: IBGE; 2016. 132 p.
- Oliveira LAS. Experimentação e uso de cigarro eletrônico e narguilé entre universitários [dissertação]. Goiânia: Universidade Federal de Goiás; 2016.
- Smith-Simone S, Maziak W, Ward KD, Eissenberg T. Waterpipe tobacco smoking: knowledge, attitudes, beliefs, and behavior in two U.S. samples. *Nicotine Tob Res*. 2008;10(2):393-8. <http://dx.doi.org/10.1080/14622200701825023>. PMID:18236304.
- CDC: Centers for Disease Control and Prevention. GYTS: Global Youth Tobacco Survey. Comprehensive standard protocol CDC [Internet]. Atlanta; 2015 [cited 2019 Jan 20]. Available from: <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2017/4-GYTS-AnalysisandReportingPackage-v1.1-Jan2015.pdf>
- Farias LF, Sorato AM, Arruda VM. Cigarro e Narguilé: o que os acadêmicos pensam sobre essas drogas? *Encicl Biosf*. 2015;11(22):3367-80. http://dx.doi.org/10.18677/Enciclopedia_Biosfera_2015_050.
- Global Tobacco Surveillance System Collaborating Group. The global tobacco surveillance system-GTSS: purpose, production and potencial. *J Sch Health*. 2005;75(1):15-24. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1746-1561.2005.tb00004.x>. PMID:15779140.
- Vanderhoek AJ, Hammal F, Chappell A, Wild TC, Raupach T, Finegan BA. Future physicians and tobacco: an online survey of the habits, beliefs and knowledge base of medical students at a Canadian university. *Tob Induc Dis*. 2013;11(1):9. <http://dx.doi.org/10.1186/1617-9625-11-9>. PMID:23557392.
- Senkubuge F, Ayo-Yusuf OA, Louwagie GM, Okuyemi KS. Water pipe and smokeless tobacco use among medical students in South Africa. *Nicotine Tob Res*. 2012;14(6):755-60. <http://dx.doi.org/10.1093/ntr/ntr211>. PMID:22039073.
- Jawad M, Abass J, Hariri A, Rajasooriar KG, Salmasi H, Millett C, et al. Waterpipe smoking: prevalence and attitudes among medical students in London. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2013;17(1):137-40. <http://dx.doi.org/10.5588/ijtld.12.0175>. PMID:23232013.
- Martins SR, Paceli RB, Bussacos MA, Fernandes FL, Prado GF, Lombardi EM, et al. Experimentação de e conhecimento sobre Narguilé entre estudantes de medicina de uma importante universidade do Brasil. *J Bras Pneumol*. 2014;40(2):102-10. PMID:24831393.
- Al Moamary MS, Al Ghobain MA, Al Shehri SN, Alfayez AI, Gasmelseed AY, Al-Hajjaj MS. The prevalence and characteristics of water-pipe smoking among high school students in Saudi Arabia. *J Infect Public Health*. 2012;5(2):159-68. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jiph.2012.01.002>. PMID:22541263.
- Fielder RL, Carey KB, Carey MP. Predictors of initiation of hookah tobacco smoking: a one-year prospective study of first-year college women. *Psychol Addict Behav*. 2012;26(4):963-8. <http://dx.doi.org/10.1037/a0028344>. PMID:22564201.
- Cavazos-Rehg PA, Krauss MJ, Kim Y, Emery SL. Risk factors associated with hookah use. *Nicotine Tob Res*. 2015;17(12):1482-90. <http://dx.doi.org/10.1093/ntr/ntv029>. PMID:25646349.
- Gathuru I, Tarter R, Klein-Fedyshin M. Review of hookah tobacco smoking among college students: policy implications and research recommendations. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2015;41(4):272-80. <http://dx.doi.org/10.3109/00952990.2015.1043738>. PMID:26057153.
- Arnett JJ. The developmental context of substance use in emerging adulthood. *J Drug Issues*. 2005;35(2):235-53. <http://dx.doi.org/10.1177/002204260503500202>.



Segurança e tolerabilidade de Nintedanibe em pacientes com fibrose pulmonar idiopática no Brasil

Carlos Alberto de Castro Pereira^{1,a}, José Antonio Baddini-Martinez^{2,b},
Bruno Guedes Baldi^{3,c}, Sérgio Fernandes de Oliveira Jezler^{4,d},
Adalberto Sperb Rubin^{5,e}, Rogerio Lopes Rufino Alves^{6,f}, Gilmar Alves Zonzin^{7,g},
Manuel Quaresma^{8,h}, Matthias Trampisch^{9,i}, Marcelo Fouad Rabahi^{10,j}

RESUMO

Objetivo: Ensaios clínicos mostraram que 150 mg de Nintedanibe duas vezes ao dia reduzem a progressão da doença em pacientes com Fibrose Pulmonar Idiopática (FPI), com um perfil de efeitos adversos que é controlável para a maioria dos pacientes. Antes da aprovação do Nintedanibe como tratamento para a FPI no Brasil, um Programa de Acesso Expandido (PEA) foi iniciado para fornecer acesso precoce ao tratamento e avaliar a segurança e a tolerância do Nintedanibe para este grupo de pacientes.

Métodos: Foram elegíveis para participar da PEA pacientes com diagnóstico de FPI nos últimos 5 anos, com capacidade vital forçada (CVF) $\geq 50\%$ do previsto e capacidade de difusão dos pulmões para monóxido de carbono (DLco) 30%-79% do previsto. Os pacientes receberam Nintedanibe 150 mg, 2 vezes ao dia (bid). As avaliações de segurança incluíram eventos adversos que levaram à suspensão permanente do Nintedanibe e eventos adversos graves. **Resultados:** O PEA envolveu 57 pacientes em 8 centros. A maioria dos pacientes era do sexo masculino (77,2%) e brancos (87,7%). No início do estudo, a média de idade foi de 70,7 (7,5) anos e a CVF foi de 70,7 (12,5%) do previsto. A média de exposição ao Nintedanibe foi de 14,4 (6,2) meses; a exposição máxima foi de 22,0 meses. Os eventos adversos frequentemente relatados pelo pesquisador como relacionados ao tratamento com Nintedanibe foram diarreia (45 pacientes, 78,9%) e náusea (25 pacientes, 43,9%). Os eventos adversos levaram à suspensão permanente do Nintedanibe em 16 pacientes (28,1%) que passaram por um evento adverso grave. **Conclusões:** No PEA brasileiro, o Nintedanibe apresentou um perfil aceitável de segurança e tolerância em pacientes com FPI, condizendo com dados de ensaios clínicos.

Descritores: Fibrose pulmonar idiopática; Programa de acesso expandido; Doença pulmonar intersticial; Inibidor de tirosina quinase.

1. Universidade Federal de São Paulo, São Paulo (SP), Brasil.
 2. Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto (SP), Brasil.
 3. Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP), Brasil.
 4. Hospital Ana Nery, Salvador (BA), Brasil.
 5. Irmandade Santa Casa de Misericórdia, Porto Alegre (RS), Brasil.
 6. Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ), Brasil.
 7. Centro Médico Santa Maria, Barra Mansa (RJ), Brasil.
 8. Boehringer Ingelheim International GmbH, Ingelheim am Rhein, Germany.
 9. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Ingelheim am Rhein, Germany.
 10. Clínica do Aparelho Respiratório e Medicina do Sono, Goiânia (GO), Brasil.
- a. <http://orcid.org/0000-0002-0352-9589>
b. <http://orcid.org/0000-0001-8160-5084>
c. <http://orcid.org/0000-0002-9609-5117>
d. <http://orcid.org/0000-0002-5861-3681>
e. <http://orcid.org/0000-0002-4591-1444>
f. <http://orcid.org/0000-0002-5071-6045>
g. <http://orcid.org/0000-0001-7434-0372>
h. <http://orcid.org/0000-0002-2192-6713>
i. <http://orcid.org/0000-0002-8169-4168>
j. <http://orcid.org/0000-0002-4050-5906>

Recebido: 08 janeiro 2019.

Aprovado: 12 abril 2019.

Trabalho realizado na Universidade Federal de São Paulo, São Paulo (SP), Brasil.

INTRODUÇÃO

A Fibrose Pulmonar Idiopática (FPI) é uma doença pulmonar intersticial fibrosante progressiva caracterizada pelo declínio da função pulmonar, piora da dispneia e da qualidade de vida.⁽¹⁾ A FPI geralmente se apresenta na 6ª ou 7ª década de vida de ex-fumantes, é mais comum em homens do que em mulheres⁽¹⁾ e possui uma evolução clínica variável mas um prognóstico ruim. Dados norte-americanos demonstram que antes da disponibilidade de terapias aprovadas para FPI a média da

sobrevida pós-diagnóstico em pacientes com FPI era de 3 a 5 anos.^(2,3) Análises do Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) do Ministério da Saúde brasileiro sugerem que, no Brasil, a mortalidade devida à FPI aumentou de 0,24 a cada 100 mil casos em 1979 para 1,10 por 100 mil casos em 2014.⁽⁴⁾ Este aumento foi provavelmente devido à melhoria do diagnóstico e notificação de FPI, bem como ao envelhecimento da população. A FPI provavelmente permanece significativamente subdiagnosticada no Brasil devido à baixa conscientização da doença, aos desafios

Endereço para correspondência:

Carlos Alberto de Castro Pereira. Disciplina de Pneumologia, Departamento de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, Rua Botucatu, 740, 3º andar, Vila Clementino, CEP 04023-062, São Paulo, SP, Brasil.

Tel: +55 (11) 5576-4238. Fax: +55 (11) 5044-8716. E-mail: pereirac@uol.com.br

Apoio financeiro: Boehringer Ingelheim.

que a realização do diagnóstico apresenta e ao pequeno número de centros especializados.

O Nintedanibe é um inibidor intracelular das tirosinas quinase envolvidas na patogênese da FPI, incluindo o receptor do fator de crescimento derivado de plaquetas, o receptor do fator de crescimento de fibroblastos e o receptor do fator de crescimento endotelial vascular.⁽⁵⁾ A eficácia e a segurança do tratamento de 52 semanas com 150 mg de Nintedanibe, 2 vezes ao dia (bid) em pacientes com FPI foram avaliadas no teste Fase II TOMORROW⁽⁶⁾ e nos dois testes Fase III INPULSIS[®].⁽⁷⁾ Estes estudos demonstraram que o Nintedanibe reduziu a progressão da doença e a taxa de declínio na Capacidade Vital Forçada (CVF). Uma análise dos dados agrupados dos estudos INPULSIS[®], por sua vez, sugeriu que o Nintedanibe também reduziu o risco de exacerbações agudas.⁽⁸⁾ No entanto, o perfil de segurança e tolerância do Nintedanibe foi caracterizado predominantemente por eventos adversos gastrointestinais, particularmente a diarreia.^(9,10)

O Nintedanibe foi aprovado para o tratamento da FPI em muitos países, incluindo o Brasil e vários outros países da América Latina, bem como os EUA, a Europa e vários países da Ásia. Nas últimas diretrizes internacionais de tratamento para FPI, o Nintedanibe recebeu uma recomendação condicional para uso, indicando que seria uma escolha apropriada para a maioria dos pacientes, embora reconhecendo que escolhas diferentes serão apropriadas para cada paciente, dependendo dos valores e preferências individuais.⁽¹¹⁾

Antes da aprovação do Nintedanibe no Brasil, em fevereiro de 2016, um Programa de Acesso Expandido (PAE) foi iniciado para fornecer acesso precoce ao tratamento e mais informações sobre a segurança e a tolerância do Nintedanibe em pacientes com FPI. Assim, este trabalho visa relatar dados sobre a segurança e tolerância do Nintedanibe que foram coletados neste PAE.

MÉTODOS

Planejamento

Um PAE que oferecia tratamento aberto com Nintedanibe foi iniciado em oito centros médicos no Brasil em fevereiro de 2015. Como critério de participação, os pacientes deveriam ter ≥ 40 anos de idade, diagnóstico de FPI de acordo com as diretrizes ATS/ERS/JRS/ALAT de 2011⁽¹²⁾ nos últimos 5 anos, capacidade de difusão dos pulmões para o monóxido de carbono (DLco) de 30%-79% do previsto e CVF $\geq 50\%$ do previsto. Os critérios de exclusão incluíram níveis de alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST) ou bilirrubina $> 1,5$ vez o limite superior da normalidade (LSN); infarto do miocárdio nos 6 meses de triagem; angina instável no mês 1 de triagem; risco de sangramento (por exemplo, necessidade de fibrinólise, anticoagulação de dose plena ou terapia antiplaquetária de dose elevada); suspensão permanente do Nintedanibe devido a eventos adversos relacionados ao medicamento em um ensaio clínico; e tratamento atual ou planejado com pirfenidona,

azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina ou prednisona em dose > 15 mg/dia, ou > 30 mg a cada 2 dias ou dose equivalente de outros corticosteroides orais.

Após um período de quatro semanas de análise, os pacientes receberam 150 mg de Nintedanibe (bid) durante o PAE, até o medicamento tornar-se comercialmente disponível ou até a suspensão permanente do tratamento. Uma visita de acompanhamento ocorreu 28 dias após a interrupção do tratamento, interrupções por até 12 semanas e reduções de dose para 100 mg (bid) foram permitidas para gerenciar eventos adversos. Quando a dose era reduzida, só poderia ser aumentada novamente para 150 mg (bid) após a resolução do evento adverso. Além disso, os pesquisadores receberam recomendações sobre o manejo da diarreia e elevação das enzimas hepáticas (Figuras 1 e 2) e solicitou-se que relatassem quaisquer tipos de tratamentos usados concomitantemente para tratar a FPI ou controlar a diarreia em um formulário de relato de caso. Tais tratamentos concomitantes foram definidos como tratamentos que foram recebidas no início ou foram iniciados entre a primeira e a última ingestão de Nintedanibe. Estes tratamentos concomitantes foram codificados de acordo com o WHO Drug Dictionary⁽¹²⁾ (versão 17 de março).

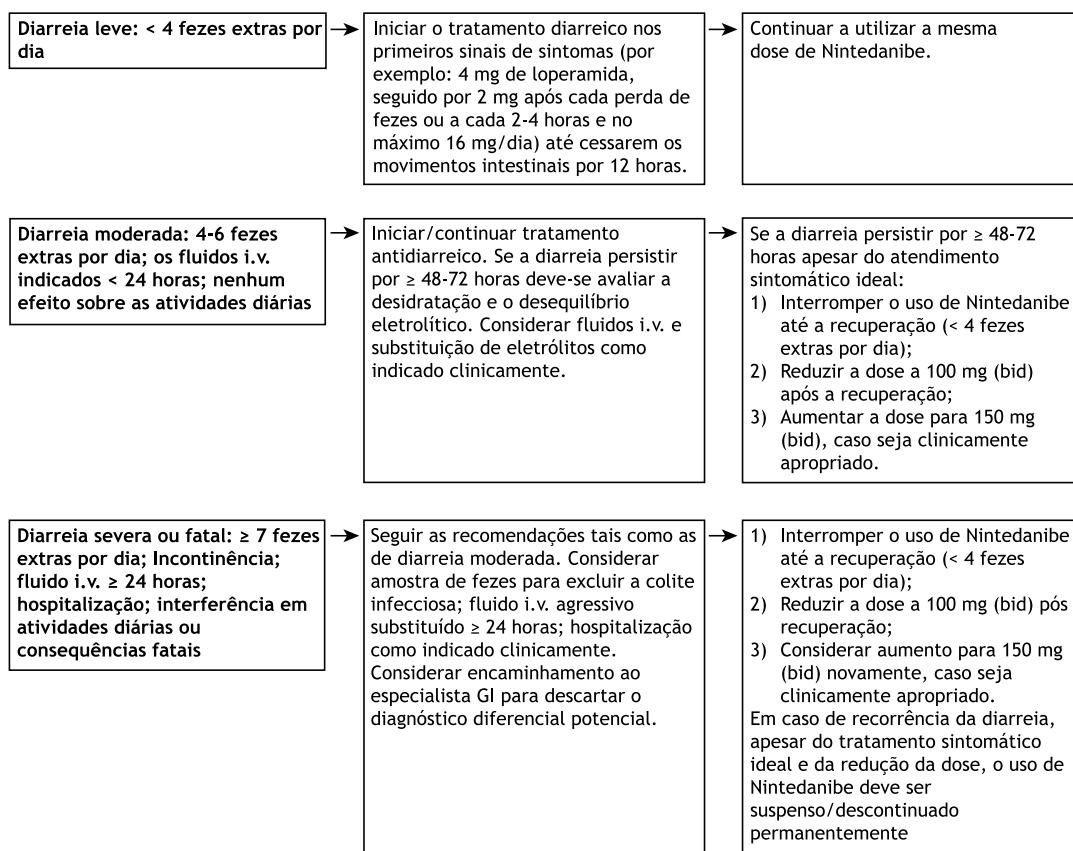
Como este era um PAE, a aprovação do protocolo do Comitê de Ética não era obrigatória. No entanto, os Comitês de Ética Independentes dos centros participantes receberam o folheto informativo, o formulário de consentimento prévio e outros documentos para autorização.

O programa foi conduzido de acordo com os princípios da Declaração de Helsinque, de acordo com a diretriz da Conferência Internacional de Harmonização para a Boa Prática Clínica e de acordo com os requisitos regulamentares aplicáveis e procedimentos operacionais padrão. Todos os pacientes forneceram consentimento prévio por escrito antes de entrar no programa. O programa foi registrado em www.clinicaltrials.gov (NCT02230982).

O primeiro paciente foi inscrito em 23 de março de 2015 e o último foi examinado em 3 de novembro de 2015, enquanto o medicamento Nintedanibe tornou-se comercialmente disponível para o tratamento de FPI no Brasil apenas em 16 de fevereiro de 2016. Entre janeiro de 2017 e março de 2017, todos os pacientes que tomaram Nintedanibe no PAE passaram pela transição de uso para Nintedanibe comercial no mesmo local e com o mesmo pesquisador.

Desfechos

O critério segurança foi avaliado em pacientes que receberam ≥ 1 dose de Nintedanibe e consistiu no registro de eventos adversos que atendiam aos seguintes critérios: eventos adversos graves; acontecimentos adversos de interesse especial (isto é, acontecimentos adversos da lesão hepática [definida como AST ou ALT $\geq 3 \times$ ULN e bilirrubina total $\geq 2 \times$ ULN] ou relacionado à perfuração gastrointestinal); acontecimentos adversos que conduzem a interrupção ou redução da dose de Nintedanibe; acontecimentos adversos relacionados



GI: gastroenterologista; i.v. intravenoso

Figura 1. Algoritmos para o gerenciamento de eventos adversos como diarreia.

à administração de Nintedanibe que não foram considerados graves pelo pesquisador; agravamento da doença subjacente ou outras condições preexistentes; alterações nos resultados de quaisquer procedimentos, isto é, sinais vitais, exame físico, exames laboratoriais, julgados clinicamente relevantes pelo pesquisador. Eventos adversos sérios foram definidos como fatais ou com risco de morte, hospitalização necessária ou prolongada, associados a uma anomalia congênita ou que resultaram em algum tipo de deficiência.

Os eventos adversos foram registrados em visitas realizadas na análise nas semanas 4, 8, 12, 24; a cada 12 semanas, até o final do tratamento; e na visita de acompanhamento após 28 dias. No entanto, poderiam ser registrados em qualquer outro momento da análise, se o pesquisador tivesse conhecimento deles. Vale ressaltar que estes eventos foram codificados de acordo com os termos preferidos no Dicionário Médico para Atividades Regulamentares (MedDRA) versão 20.0 e categorizados pelo pesquisador da seguinte forma: leves (consciência de sinais ou sintomas que foram facilmente tolerados), moderados (desconforto suficiente para causar interferência na atividade habitual) ou graves (incapacidade total ou incapacidade de trabalhar ou

realizar atividades habituais). Os dados de segurança são apresentados de forma descritiva.

RESULTADOS

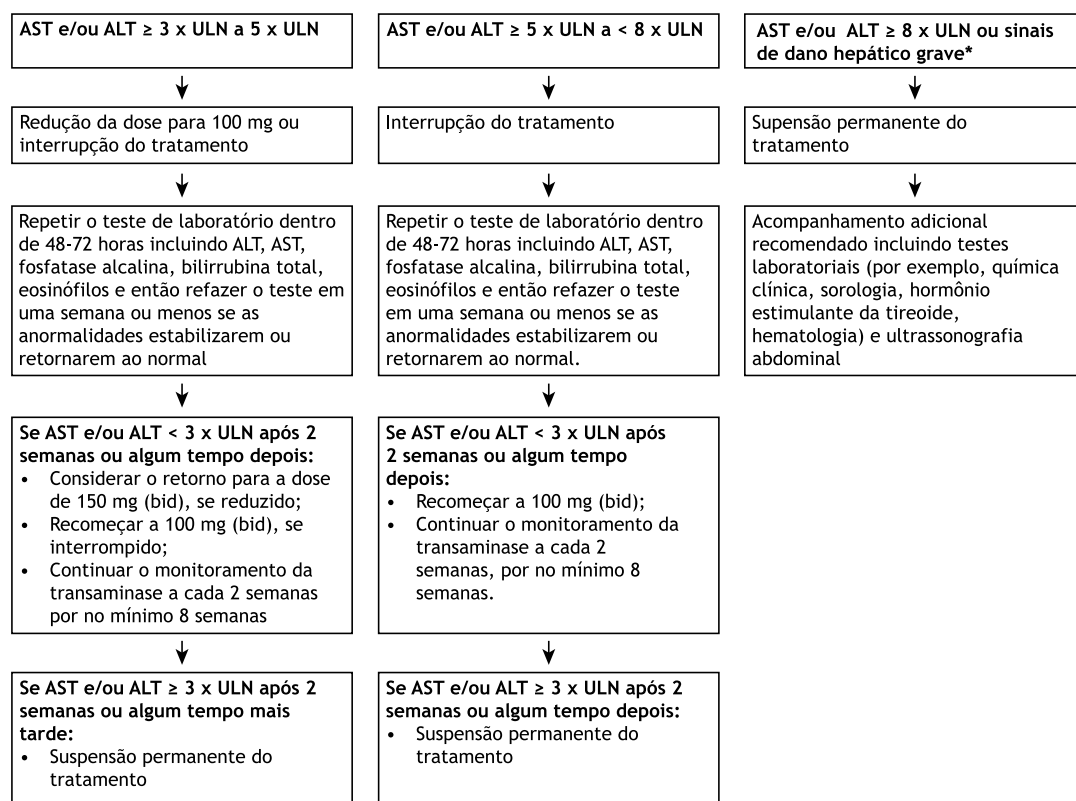
Pacientes

Um total de 57 pacientes foram tratados com Nintedanibe. A maioria deles era do sexo masculino (77,2%), cor branca (87,7%) e atual ou ex-fumantes (64,9%); 22,8% dos pacientes foram submetidos à biópsia pulmonar cirúrgica (Tabela 1). No início do estudo, a idade média (DP) foi de 70,7 (7,5) anos, a CVF foi de 70,7 (12,5)% do previsto e a DLco foi de 48,7 (13,4%) do previsto. As condições de comorbidade mais frequentes no início do estudo foram hipertensão (47,4%), dislipidemia (21,1%), doença do refluxo gastroesofágico (21,1%) e diabetes mellitus (17,5%) (Tabela 1).

Tratamentos concomitantes

Os tratamentos concomitantes estão descritos na Tabela 2.

Os tratamentos antidiarreicos foram os mais comumente usados, recebidos por 36 pacientes (63,2%). Já outros 6 pacientes (10,5%) receberam



*Definido como aumento das transaminases hepáticas (AST ou ALT) para $\geq 3 \times$ LSN e i) bilirrubina total $> 1,5 \times$ LSN; ou ii) Relação Internacional Normalizada $> 1,5$; ou iii) cansaço, náuseas, vômitos, dor no abdômen superior direito, febre, erupção cutânea e/ou eosinofilia ($> 5\%$)

Figura 2. Algoritmos para o gerenciamento de eventos adversos como aumento de enzimas hepáticas.

Tabela 1. Características de base (n = 57).

Homens, n (%)	44 (77,2)
Idade, anos, média (SD Desvio-padrão)	70,7 (7,5)
Raça, n (%)	
Branco	50 (87,7)
Negro	6 (10,5)
Asiático	1 (1,8)
Índice de massa corporal, kg/m ² , média (SD)	28,0 (3,6)
Desde quando foi diagnosticado com FPI, anos, média (SD)	1,7 (1,2)
Status de fumante, n (%)	
Atual ou antigo	37 (64,9)
Nunca	20 (35,1)
Biópsia pulmonar realizada, n (%)	13 (22,8)
CVF, % prevista, média (SD)	70,7 (12,5)
DLco, % previsto, média (SD)	48,7 (13,4)
Condições de base*, n (%)	
Hipertensão	27 (47,4)
Dislipidemia	12 (21,1)
Refluxo gastroesofágico	12 (21,1)
Diabetes mellitus	10 (17,5)
Doença pulmonar obstrutiva crônica	8 (14,0)
Síndrome de apneia do sono	6 (10,5)
Colesterol alto	3 (5,3)
Artrose	2 (3,5)

*As condições relatadas em $> 10\%$ dos pacientes pelo termo de preferência da MedDRA. n = 57.

N-acetilcisteína e 13 pacientes (22,8%) receberam corticosteroides sistêmicos.

Exposição

A exposição média ao Nintedanibe foi de 14,4 (6,2) meses e a exposição máxima foi de 22,0 meses. No total, 24 pacientes (42,1%) tiveram ≥ 1 interrupção do tratamento e 21 pacientes (36,8%) tiveram ≥ 1 redução da dose para 100 mg (bid). A maioria dos doentes (70,2%) recebeu 150 mg de Nintedanibe (bid) como a última dose. Trinta e sete pacientes (64,9%) ainda estavam recebendo Nintedanibe no final do programa, enquanto 20 pacientes (35,1%) haviam descontinuado permanentemente o tratamento com o medicamento. A razão mais frequente para a suspensão permanente do Nintedanibe foram eventos adversos (16 de 20 doentes).

Segurança e tolerância

Quase todos os pacientes ($n = 55$; 96,5%) sofreram ao menos ≥ 1 evento adverso que preencheu os critérios de notificação (Tabela 3). A diarreia, relatada em 45 pacientes (78,9%) foi classificada como o evento mais comum. Entre os pacientes diagnosticados com diarreia, a intensidade foi leve em 22 pacientes (48,9%), moderada em 13 pacientes (28,9%) e grave em 10 pacientes (22,2%). Já náuseas e vômitos foram relatados em 25 (43,9%) e 9 (15,8%) pacientes, respectivamente, e quase todos eles eram de intensidade leve ou moderada (Tabela 4). A maioria dos pacientes com diarreia (66,7%), náusea (80%) e vômitos (66,7%) continuou o tratamento com Nintedanibe sem redução da dose ou interrupção.

O aumento das enzimas hepáticas foi observado em apenas um paciente em que a lesão hepática ocasionada pelo medicamento foi classificada como evento adverso grave. Não foram relatados casos de

ALT e/ou AST $\geq 3 \times$ ULN e bilirrubina total $\geq 2 \times$ LSN ou eventos adversos relacionados à perfuração gastrointestinal.

Todavia, os eventos adversos levaram à suspensão permanente de Nintedanibe em 16 pacientes (28,1%), o mais frequente deles foi a diarreia (em 4 pacientes (7,0%) (Tabela 3). Nenhum tipo de evento adverso grave (com base nos termos preferidos pelo MedDRA) foi relatado em > 1 paciente, exceto para progressão de FPI (3 pacientes), pneumonia (2 pacientes) e infecção do trato urinário (2 pacientes); 3 pacientes (5,3%) tiveram eventos adversos que levaram à morte: pneumonia (1 paciente), pneumonia e progressão da FPI (1 paciente) e dispneia (1 paciente). Nenhum dos eventos adversos fatais ocorreu relacionado ao uso de Nintedanibe, segundo o pesquisador.

DISCUSSÃO

Nesta versão brasileira do PAE para Nintedanibe em pacientes com FPI, o uso de 150 mg (bid) do medicamento apresentou perfil aceitável de segurança e de tolerância e dados de análises clínicas condizentes^(6,7,10). Eventos adversos gastrintestinais, particularmente diarreia, foi o efeito adverso mais frequentemente relatado. Diarreia é um evento adverso comumente associado com os inibidores de tirosina quinase, no entanto o mecanismo pelo qual ele ocorre permanece incerto.⁽¹³⁾ Para a maioria dos pacientes que tiveram diarreia na PAE brasileiro ela foi de intensidade leve ou moderada e a maioria deles continuou com o uso de Nintedanibe sem redução da dose ou interrupção do tratamento; entretanto, quase dois terços dos pacientes receberam tratamento antidiarreico. Recomenda-se que os pacientes que apresentem diarreia durante o tratamento com Nintedanibe devam manter uma hidratação adequada

Tabela 2. Tratamento concomitante.

	n (%) de pacientes
Algum tratamento concomitante	43 (75,4)
Antidiarreico	36 (63,2)
Loperamida	33 (57,9)
Cloridrato de loperamida	6 (10,5)
Antioxidante/expectorante	6 (10,5)
Acetilcisteína	6 (10,5)
Antitússico	1 (1,8)
Fosfato de codeína	1 (1,8)
Broncodilatador inalado e/ou corticosteroide	1 (1,8)
Mometasona	1 (1,8)
Anti-histamínico H2	3 (5,3)
Omeprazol	2 (3,5)
Esomeprazol	1 (1,8)
Corticoide sistêmico	13 (22,8)
Prednisona	11 (19,3)
Metilprednisolona	3 (5,3)
Deflazacort	2 (3,5)

Os pesquisadores foram instruídos a relatar medicações usadas concomitantemente para tratar a FPI ou controlar a diarreia. Tratamentos concomitantes foram apresentados como Categoria de Pesquisa Especial e nome de preferência, de acordo com o Dicionário de Medicamentos da Organização Mundial da Saúde⁽¹²⁾. Um paciente foi contado em ≥ 1 categoria.

Tabela 3. Eventos adversos.

	n (%) de pacientes
Eventos adversos mais frequentes*	
Diarreia	45 (78,9)
Náusea	25 (43,9)
Perda de peso	14 (24,6)
Perda de apetite	13 (22,8)
Vômito	9 (15,8)
Dor abdominal	4 (7,0)
Progressão da FPI†	4 (7,0)
Flatulência	3 (5,3)
Astenia	3 (5,3)
Dor na região superior do abdômen	2 (3,5)
Dispneia	2 (3,5)
Gripe	2 (3,5)
Pneumonia	2 (3,5)
Infecção do trato urinário	2 (3,5)
Eventos adversos mais frequentes que levam à suspensão permanente do Nintedanibe‡	
Diarreia	4 (7,0)
Náusea	3 (5,3)
Perda de Peso	3 (5,3)
Pneumonia	2 (3,5)
Vômito	2 (3,5)

Os dados indicados representam n (%) de pacientes que relataram ≥ 1 evento adverso; *Constam eventos adversos que cumprem os critérios de notificação para este PAE e relatados em $> 3\%$ dos pacientes pelo termo preferido da MedDRA; †Corresponde ao termo MedDRA "FPI", que inclui agravamento da doença e exacerbações agudas; ‡Eventos adversos que levaram à interrupção do tratamento em $> 3\%$ dos pacientes pelo termo preferido da MedDRA.

Tabela 4. Eventos adversos gastrointestinais e suas consequências para a dosagem de Nintedanibe.

	Pacientes com evento adverso: diarreia (n = 45)	Pacientes com evento adverso: náusea (n = 25)	Pacientes com evento adverso: vômito (n = 9)
Intensidade do evento adverso*			
Leve	22 (48,9)	17 (68,0)	6 (66,7)
Moderada	13 (28,9)	6 (24,0)	3 (33,3)
Severa	10 (22,2)	2 (8,0)	0 (0,0)
Consequência da dose de Nintedanibe †			
Nenhuma redução permanente da dose ou suspensão	30 (66,7)	20 (80,0)	6 (66,7)
Redução de dose permanente	11 (24,4)	2 (8,0)	1 (11,1)
Suspensão Permanente	4 (8,9)	3 (12,0)	2 (22,2)

Os dados apresentados representam n (%) dos pacientes; *Para pacientes com ≥ 1 evento que satisfazem os critérios de notificação deste PAE, a intensidade/consequência do pior evento; †Para pacientes com ≥ 1 evento, a última consequência da dosagem.

e realizar tratamento antidiarreico (por exemplo, Loperamida) assim que os sintomas surgirem.^(14,15)

Deve-se ressaltar que o tratamento com Nintedanibe pode elevar os níveis das enzimas hepáticas e que casos de lesão hepática induzida por medicação foram observados neste estudo.^(14,15) A lesão hepática induzida no PAE brasileiro foi classificada como evento adverso grave em um paciente. No entanto, não foram relatados casos de ALT e/ou AST $\geq 3 \times \text{ULN}$ e bilirrubina total $\geq 2 \times \text{LSN}$. Recomenda-se a realização de testes de função hepática antes do início do tratamento com Nintedanibe, com intervalos regulares durante os primeiros três meses de tratamento e, posteriormente, periodicamente.^(14,15) Reduções de dose ou interrupções

de tratamento para controlar elevações nas enzimas hepáticas poderão ser necessárias.

Além deste PAE no Brasil, dados sobre a segurança e tolerância do Nintedanibe foram coletados a partir de vários outros programas de uso compassivo (ou por acesso antecipado) e de vigilância pós-comercialização. Em consonância com achados deste trabalho, os dados desses estudos sugerem que o Nintedanibe apresenta um perfil semelhante de segurança e tolerância na prática clínica, como observado em ensaios clínicos.⁽¹⁶⁻²³⁾ Dados de vigilância pós-comercialização mostraram que em 6.758 pacientes tratados com Nintedanibe nos EUA, no ano seguinte ao seu lançamento como tratamento para FPI, diarreia, náusea e vômito foram

os eventos adversos mais frequentemente relatados.⁽¹⁸⁾ Em um estudo observacional de 94 pacientes com FPI na Grécia, a diarreia foi relatada em 55% dos pacientes tratados com Nintedanibe durante um período de acompanhamento de 12 meses, e 12% dos pacientes interromperam o uso de Nintedanibe devido à este efeito.⁽²⁰⁾

No PEA brasileira, 11% e 23% dos pacientes tratados com Nintedanibe receberam tratamento concomitante com N-acetilcisteína e corticosteroides sistêmicos, respectivamente. Em uma pesquisa recente com 455 médicos da América Latina, 29% e 48% prescreveram N-acetilcisteína e corticosteroides, respectivamente, para o tratamento da FPI.⁽²⁴⁾ Esses achados sugerem que o uso dessas terapias de baixo custo permanece elevado na América Latina, apesar da falta de evidências que comprovem sua eficácia como tratamento para FPI.^(11,25,26)

Em conclusão, em um PEA para pacientes com FPI no Brasil, o uso de 150 mg de Nintedanibe, 2 vezes ao dia, apresentou um perfil aceitável de segurança e tolerabilidade, consistente com o observado em ensaios clínicos.

AGRADECIMENTOS

O Programa de Acesso Expandido ao Nintedanibe foi financiado pela Boehringer Ingelheim. A assistência médica escrita recebeu apoio financeiro de Boehringer Ingelheim, fornecido por Tove Anderson e Julie Fleming da Fleishman Hillard Fishburn durante a elaboração deste artigo.

Os autores foram totalmente responsáveis por todos os conteúdos e decisões editoriais, estavam envolvidos em todas as etapas do desenvolvimento do manuscrito e aprovaram a versão final, que reflete suas interpretações e as conclusões.

REFERÊNCIAS

- Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(6):788-824. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.2009-040GL>. PMID:21471066.
- Fernández Pérez ER, Daniels CE, St. Sauver J, Hartman TE, Bartholmai BJ, Yi ES, et al. Incidence, prevalence, and clinical course of idiopathic pulmonary fibrosis: a population-based study. *Chest*. 2010;137(1):129-37. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.09-1002>. PMID:19749005.
- Raghu G, Chen SY, Yeh WS, Maroni B, Li Q, Lee YC, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis in US Medicare beneficiaries aged 65 years and older: incidence, prevalence, and survival, 2001-11. *Lancet Respir Med*. 2014;2(7):566-72. [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(14\)70101-8](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(14)70101-8). PMID:24875841.
- Algranti E, Saito CA, Silva DRME, Carneiro APS, Bussacos MA. Mortality from idiopathic pulmonary fibrosis: a temporal trend analysis in Brazil, 1979-2014. *J Bras Pneumol*. 2017;43(6):445-50. <http://dx.doi.org/10.1590/s1806-37562017000000035>. PMID:29340493.
- Wollin L, Wex E, Pautsch A, Schnapp G, Hostettler KE, Stowasser S, et al. Mode of action of Nintedanibe in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2015;45(5):1434-45. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00174914>. PMID:25745043.
- Richeldi L, Costabel U, Selman M, Kim DS, Hansell DM, Nicholson AG, et al. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2011;365(12):1079-87. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1103690>. PMID:21992121.
- Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, et al. Efficacy and safety of Nintedanibe in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2014;370(22):2071-82. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1402584>. PMID:24836310.
- Collard HR, Richeldi L, Kim DS, Taniguchi H, Tschöepel I, Luisetti M, et al. Acute exacerbations in the INPULSIS trials of Nintedanibe in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2017;49(5):1601339. <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.01339-2016>. PMID:28526798.
- Corte T, Bonella F, Crestani B, Demedts MG, Richeldi L, Coeck C, et al. Safety, tolerability and appropriate use of Nintedanibe in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res*. 2015;16(1):116. <http://dx.doi.org/10.1186/s12931-015-0276-5>. PMID:26400368.
- Richeldi L, Cottin V, du Bois RM, Selman M, Kimura T, Bailes Z, et al. Nintedanibe in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: combined evidence from the TOMORROW and INPULSIS trials. *Respir Med*. 2016;113:74-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2016.02.001>. PMID:26915984.
- Raghu G, Rochwerf B, Zhang Y, Garcia CA, Azuma A, Behr J, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline: treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. an update of the 2011 clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192(2):e3-19. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201506-1063ST>. PMID:26177183.
- WHO: World Health Organization. [cited 2018 June 29]. Available from: <http://umdm.who.int/WHODictionary>
- Bowen JM. Mechanisms of TKI-induced diarrhea in cancer patients. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2013;7(2):162-7. <http://dx.doi.org/10.1097/SPO.0b013e32835ec861>. PMID:23399616.
- Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. OFEV (Nintedanibe) US prescribing information [Internet]. 2018 [cited 2018 June 29]. Available from: <https://www.ofev.com/>
- Boehringer Ingelheim. OFEV (Nintedanibe) EU Summary of Product Characteristics [Internet]. 2018 [cited 2018 June 29]. Available from: <http://www.ema.europa.eu/ema/>
- Bonella F, Kreuter M, Hagmeyer L, Neurohr C, Keller C, Kohlhaeuf MJ, et al. Insights from the German compassionate use program of Nintedanibe for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiration*. 2016;92(2):98-106. <http://dx.doi.org/10.1159/000448288>. PMID:27544537.
- Galli JA, Pandya A, Vega-Olivo M, Dass C, Zhao H, Criner GJ. Pirfenidone and nintedanib for pulmonary fibrosis in clinical practice: tolerability and adverse drug reactions. *Respirology*. 2017;22(6):1171-8. <http://dx.doi.org/10.1111/resp.13024>. PMID:28317233.
- Noth I, Oelberg D, Kaul M, Conoscenti CS, Raghu G. Safety and tolerability of nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis in the USA. *Eur Respir J*. 2018;52(1):1702106. <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.02106-2017>. PMID:29794129.
- Brunnemer E, Wälscher J, Tenenbaum S, Hausmanns J, Schulze K, Seiter M, et al. Real-world experience with Nintedanibe in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiration*. 2018;95(5):301-9. <http://dx.doi.org/10.1159/000485933>. PMID:29490307.
- Tzouveleakis A, Karampitsakos T, Kontou M, Granitsas A, Malliou I, Anagnostopoulos A, et al. Safety and efficacy of Nintedanibe in idiopathic pulmonary fibrosis: a real-life observational study. *Pulm Pharmacol Ther*. 2018;49:61-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pupt.2018.01.006>. PMID:29366978.
- Bargagli E, Piccoli C, Rosi E, Torricelli E, Turi L, Piccoli E, et al. Pirfenidone and Nintedanibe in idiopathic pulmonary fibrosis: real-life experience in an Italian referral centre. *Pulmonology*. 2019;25(3):149-53. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pulmoe.2018.06.003>.
- Yoon HY, Park S, Kim DS, Song JW. Efficacy and safety of Nintedanibe in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res*. 2018;19(1):203. <http://dx.doi.org/10.1186/s12931-018-0907-8>. PMID:30340638.
- Fletcher SV, Jones MG, Renzoni EA, Parfrey H, Hoyle RK, Spinks K, et al. Safety and tolerability of Nintedanibe for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis in routine UK clinical practice. *ERJ Open Res*. 2018;4(4):00049-02018. <http://dx.doi.org/10.1183/23120541.00049-2018>. PMID:30364342.
- Cherrez-Ojeda I, Cottin V, Calderón JC, Delgado C, Calero E, Simanca-Racines D, et al. Management and attitudes about IPF (idiopathic pulmonary fibrosis) among physicians from Latin America. *BMC Pulm Med*. 2018;18(1):5. <http://dx.doi.org/10.1186/s12890-017-0569-1>. PMID:29321018.
- Martinez FJ, Andrade JA, Anstrom KJ, King TE Jr, Raghu G. Randomized trial of acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2014;370(22):2093-101. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1401739>. PMID:24836309.
- Richeldi L, Davies HR, Ferrara G, Franco F. Corticosteroids for idiopathic pulmonary fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(3):CD002880. PMID:12917934.



Tendências de indicadores relacionados ao tabagismo nas capitais brasileiras entre os anos de 2006 e 2017

Deborah Carvalho Malta^{1,a}, Alanna Gomes da Silva^{1,b}, Ísis Eloah Machado^{1,c}, Ana Carolina Micheletti Gomide Nogueira De Sá^{1,d}, Filipe Malta dos Santos^{2,e}, Elton Junio Sady Prates^{1,f}, Elier Broche Cristo^{3,g}

1. Escola de Enfermagem, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte (MG) Brasil.
 2. Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte (MG) Brasil.
 3. Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde, Brasília (DF) Brasil.
- a. <http://orcid.org/0000-0002-8214-5734>
b. <http://orcid.org/0000-0003-2587-5658>
c. <http://orcid.org/0000-0002-4678-2074>
d. <http://orcid.org/0000-0002-0122-2727>
e. <http://orcid.org/0000-0002-0522-0374>
f. <http://orcid.org/0000-0002-5049-186X>
g. <http://orcid.org/0000-0003-2233-1313>

Recebido: 4 dezembro 2018.

Aprovado: 18 fevereiro 2019.

Trabalho realizado na Escola de Enfermagem, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte (MG) Brasil.

RESUMO

Objetivo: Avaliar a tendência de indicadores relacionados ao tabagismo nas capitais brasileiras entre os anos de 2006 e 2017. **Métodos:** Estudo de tendência temporal a partir de informações do Sistema de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico. Os indicadores do tabagismo foram estratificados por sexo, idade, escolaridade e capitais. Utilizou-se análise de regressão linear com nível de significância de 5%. **Resultados:** Considerando-se toda a série, a prevalência de tabagismo caiu de 19,3% (2006) para 13,2% (2017) no sexo masculino e de 12,4% para 7,5% no sexo feminino ($p < 0,05$ para ambos). Todas as capitais apresentaram um declínio na prevalência de tabagismo para ambos os sexos; entretanto, a velocidade desse declínio foi menor nos últimos anos. Ocorreu uma redução da proporção de ex-fumantes (de 22,2% em 2006 para 20,3% em 2017). Em contrapartida, houve uma tendência de aumento entre os ex-fumantes que tinham escolaridade de 0-8 anos (de 27,9% em 2006 para 30,0% em 2017). Em 2017, as maiores prevalências de tabagismo do sexo masculino foram em Curitiba, São Paulo e Porto Alegre; em relação ao sexo feminino, essas foram em Curitiba, São Paulo e Florianópolis. **Conclusões:** Houve melhoria dos indicadores relacionados ao tabagismo no Brasil. O monitoramento anual dos indicadores de tabagismo auxilia no enfrentamento das doenças crônicas não transmissíveis.

Descritores: Fumar; Tabagismo; Inquéritos epidemiológicos.

INTRODUÇÃO

O tabagismo é um importante fator de risco para as doenças respiratórias crônicas, cardiovasculares e vários tipos de câncer.⁽¹⁾ Aproximadamente 80% dos fumantes (1,1 bilhão) vivem em países de baixa e média renda, onde a carga de doenças relacionadas ao tabaco é maior.⁽²⁾

O uso do tabaco representa um grave problema para o sistema de saúde devido ao aumento dos custos sociais e econômicos, assim como do cuidado de saúde.⁽³⁾ O custo total do tabagismo é estimado em US\$ 1.436 bilhões, equivalente a 1,8% do produto interno bruto anual do mundo.⁽⁴⁾ Aproximadamente 40% desse custo ocorre em países de baixa e média renda, refletindo perdas substanciais devido ao tabagismo.⁽⁴⁾ Além disso, estima-se que o custo indireto das doenças atribuíveis ao fumo seja de US\$ 1.014 bilhões.⁽⁴⁾

Estima-se que anualmente mais de 7 milhões de óbitos foram causados pelo tabagismo e cerca de 890.000 são decorrentes da exposição em não fumantes ao fumo passivo.⁽⁵⁾ Em 2015, esse fator de risco causou 150 milhões de anos de vida perdidos ajustados por incapacidade.⁽⁶⁾ Apesar da elevada mortalidade e morbidade, a prevalência do tabagismo no mundo está diminuindo progressivamente, entretanto, ainda se

mostra expressiva em determinadas regiões e grupos populacionais mais vulneráveis.⁽³⁾

A redução da prevalência do tabagismo ocorreu principalmente pela expansão e pelo fortalecimento das iniciativas de seu controle em nível mundial.⁽⁶⁾ No Brasil, estudos utilizando dados das Pesquisa Nacional sobre Saúde e Nutrição de 1989, Pesquisa Especial de Tabagismo (PETab) de 2008, Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios de 2008 e da Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) de 2013 já apontaram uma redução no consumo de tabaco no país.^(7,8)

Diversas medidas regulatórias selaram o compromisso pela redução do tabagismo, dentre elas, a adesão à Convenção-Quadro para o Controle do Tabaco em 2006 e a lei de ambientes livres de tabaco em 2014.⁽⁹⁾ O Plano de Ações Estratégicas para o Enfrentamento das Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNT) 2011-2022 definiu como meta a redução do uso de tabaco e a implantação da vigilância de indicadores referentes ao tema.^(9,10) O Sistema de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (Vigitel) também constitui uma ferramenta imprescindível para o monitoramento da frequência e distribuição dos principais determinantes das DCNT e dos seus fatores de risco, incluindo o tabagismo.⁽¹¹⁾

Endereço para correspondência:

Deborah Carvalho Malta. Universidade Federal de Minas Gerais, Avenida Professor Alfredo Balena, 190, Santa Efigênia, CEP 30130-100, Belo Horizonte, MG, Brasil.

Tel.: 55 31 3409-9871. E-mail: dcmalta@uol.com.br

Apoio financeiro: Nenhum.

Nesse sentido, o presente estudo objetivou avaliar a tendência de indicadores relacionados ao tabagismo nas capitais brasileiras entre os anos de 2006 e 2017.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo de tendência temporal de tabagismo entre os anos de 2006 e 2017, a partir das informações do Vigitel. O Vigitel é um estudo transversal de base populacional que avalia anualmente a população adulta, com idade igual ou maior que 18 anos, residente nas capitais dos 26 estados brasileiros e do Distrito Federal, por meio de entrevistas telefônicas. Entre 2006 e 2017, foram realizados doze inquéritos, com uma amostra anual de 54.000 entrevistas, cerca de 2.000 em cada capital brasileira. Detalhes sobre o processo de amostragem e de coleta de dados são fornecidos na publicação dos resultados do Vigitel.⁽¹¹⁾

No presente estudo, foram utilizados os seguintes indicadores referentes ao tabagismo:

- Prevalência de tabagismo: número de indivíduos fumantes/número de indivíduos entrevistados. Foi considerado fumante o indivíduo que respondeu positivamente à questão "O(a) Sr(a). fuma?", independentemente do número de cigarros, da frequência e da duração do hábito de fumar.
- Prevalência de ex-fumantes: número de indivíduos ex-fumantes/número de indivíduos entrevistados. Foi considerado ex-fumante o indivíduo não fumante que respondeu positivamente à questão "O(a) Sr(a). já fumou?", independentemente do número de cigarros e da duração do hábito de fumar.
- Prevalência de tabagismo com consumo de ≥ 20 cigarros por dia: número de indivíduos que fumam ≥ 20 cigarros por dia/número de indivíduos entrevistados, conforme resposta à questão: "Quantos cigarros o(a) Sr(a). fuma por dia?".

A partir do ano de 2009 foram introduzidos os seguintes indicadores:

- Prevalência de fumantes passivos no domicílio: número de indivíduos não fumantes que relatam que pelo menos um dos moradores de seu domicílio costuma fumar dentro de casa/número de indivíduos entrevistados, conforme resposta à questão: "Alguma das pessoas que moram com o(a) Sr(a). costuma fumar dentro de casa?".
- Prevalência de fumantes passivo no local de trabalho: número de indivíduos não fumantes que relatam que pelo menos uma pessoa costuma fumar no seu ambiente de trabalho/número de indivíduos entrevistados, conforme resposta à questão: "Algum colega do trabalho costuma fumar no mesmo ambiente onde o(a) Sr(a). trabalha?".

A análise de tendência da série temporal dos indicadores de tabagismo foi estratificada por sexo (feminino e masculino), faixa etária (18-24; 25-34; 35-44; 45-54; 55-64; e ≥ 65 anos), anos de escolaridade (0-8; 9-11; e ≥ 12 anos de estudo) e capitais brasileiras.

A técnica utilizada para estimar a tendência foi o modelo de regressão linear, cuja variável resposta (Y_i) foi a proporção do indicador e a variável explicativa (X_i) foi o tempo (ano do acompanhamento). O sinal negativo do coeficiente angular (β) da reta ajustada pelo modelo indicava que a relação entre o indicador e o tempo era decrescente, enquanto o valor do coeficiente angular positivo representava o aumento médio anual. Como medida de adequação do modelo foi utilizada a análise de resíduo. O nível de significância estabelecido foi de 5%. Para o processamento dos dados e análises estatísticas, utilizou-se o programa Stata, versão 14 (Stata Corp LP, College Station, TX, EUA).

O Projeto Vigitel foi aprovado pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (Parecer no. 355.590/2013). O consentimento livre e esclarecido foi obtido oralmente dos entrevistados no momento do contato telefônico.

RESULTADOS

A Figura 1 descreve as tendências dos indicadores de tabagismo no Brasil segundo o sexo. Houve uma tendência de declínio para todos os indicadores avaliados ($p < 0,001$). Em relação aos fumantes, os homens apresentaram prevalências maiores (de 19,3% em 2006 para 13,2% em 2017) comparados com as das mulheres (de 12,4% para 7,5%). Esse comportamento também foi observado para ex-fumantes, consumo de ≥ 20 cigarros por dia e fumantes passivos no local de trabalho. Destaca-se que houve redução da velocidade de declínio da prevalência de tabagismo para a população total e no sexo masculino no período de 2015 a 2017. Para ambos os sexos, houve redução da prevalência de ex-fumantes (de 22,2% em 2006 para 20,3% em 2017; $p < 0,001$), do consumo de ≥ 20 cigarros por dia (de 4,6% em 2006 para 2,6% em 2017; $p < 0,001$), fumantes passivos no domicílio (de 12,7% em 2006 para 7,9% em 2017; $p < 0,001$) e fumantes passivos no trabalho (de 12,1% em 2006 para 6,7% em 2017; $p < 0,001$).

Os indicadores do tabagismo também foram analisados segundo a escolaridade. Houve tendência de aumento de ex-fumantes com menor escolaridade (de 27,9% em 2006 para 30,0% em 2017; $p = 0,0435$; inclinação = 0,159); entre os indivíduos com 9-11 anos de estudo não houve variação significativa ($p = 0,527$; $\beta = -0,035$); e ocorreu uma diminuição do número de ex-fumantes na população com ≥ 12 anos de estudo ($p < 0,001$; $\beta = -0,270$). Para os demais indicadores, as tendências foram de declínio para todas as faixas de escolaridade. Salienta-se que o declínio foi mais acentuado entre os indivíduos com 0-8 anos de estudo em relação aos indicadores fumantes ($p < 0,001$; $\beta = -0,591$) e consumo ≥ 20 cigarros por dia ($p < 0,001$; $\beta = -0,232$). No que se refere ao fumo passivo no domicílio e local de trabalho, a tendência de declínio foi mais acentuada entre aqueles com 9-11 anos de estudo ($p < 0,001$; $\beta = -0,725$), seguido por aqueles com 0-8 anos de estudo ($p < 0,001$; $\beta = -0,675$) e

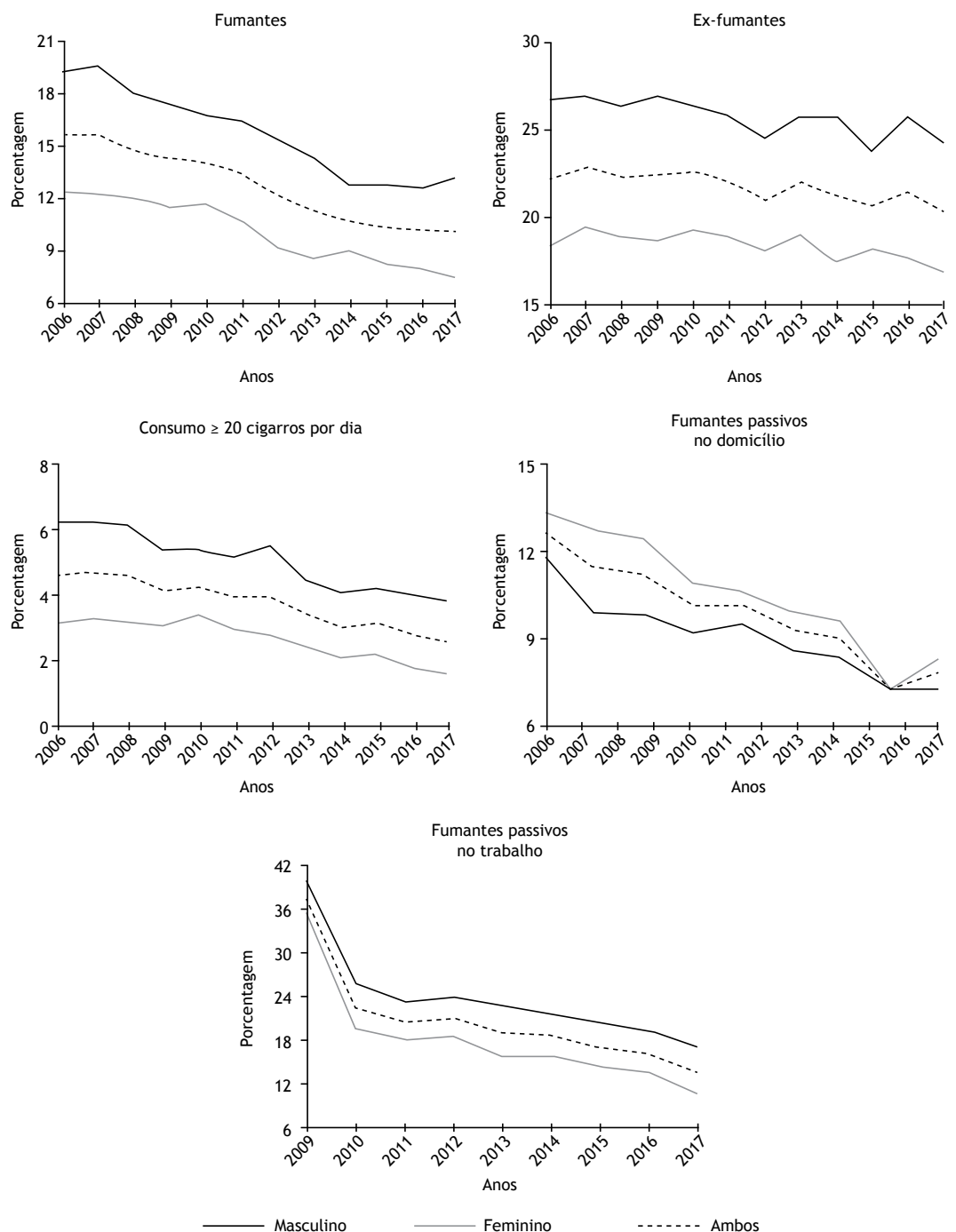


Figura 1. Tendências de prevalência dos indicadores de tabagismo nas capitais brasileiras segundo sexo. Vigitel, 2006-2017. Vigitel: Sistema de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico.

menor velocidade de redução para aqueles com ≥ 12 de estudo ($p < 0,001$; $\beta = -0,373$; Figura 2).

A Tabela 1 apresenta as tendências dos indicadores de tabagismo segundo a idade. Para todas as faixas etárias houve tendência de redução dos indicadores fumantes, consumo de ≥ 20 cigarros por dia, fumantes passivos no domicílio e fumantes passivos no trabalho. As maiores prevalências de tabagismo entre 2006 e 2014 foram

observadas nos indivíduos com 45-54 anos de idade e, a partir de 2015, nos indivíduos com 55-64 anos. Aqueles com ≥ 65 anos apresentaram as menores prevalências ao longo de todos os anos estudados. Houve tendência de aumento de ex-fumantes na faixa etária de 55-64 anos ($p = 0,013$; $\beta = 0,390$). Quanto ao consumo de ≥ 20 cigarros por dia, as maiores prevalências e velocidades de aumento foram para aqueles com 45-54 anos ($p < 0,001$; $\beta = -0,507$) e 55-64 anos ($p = 0,003$; $\beta =$

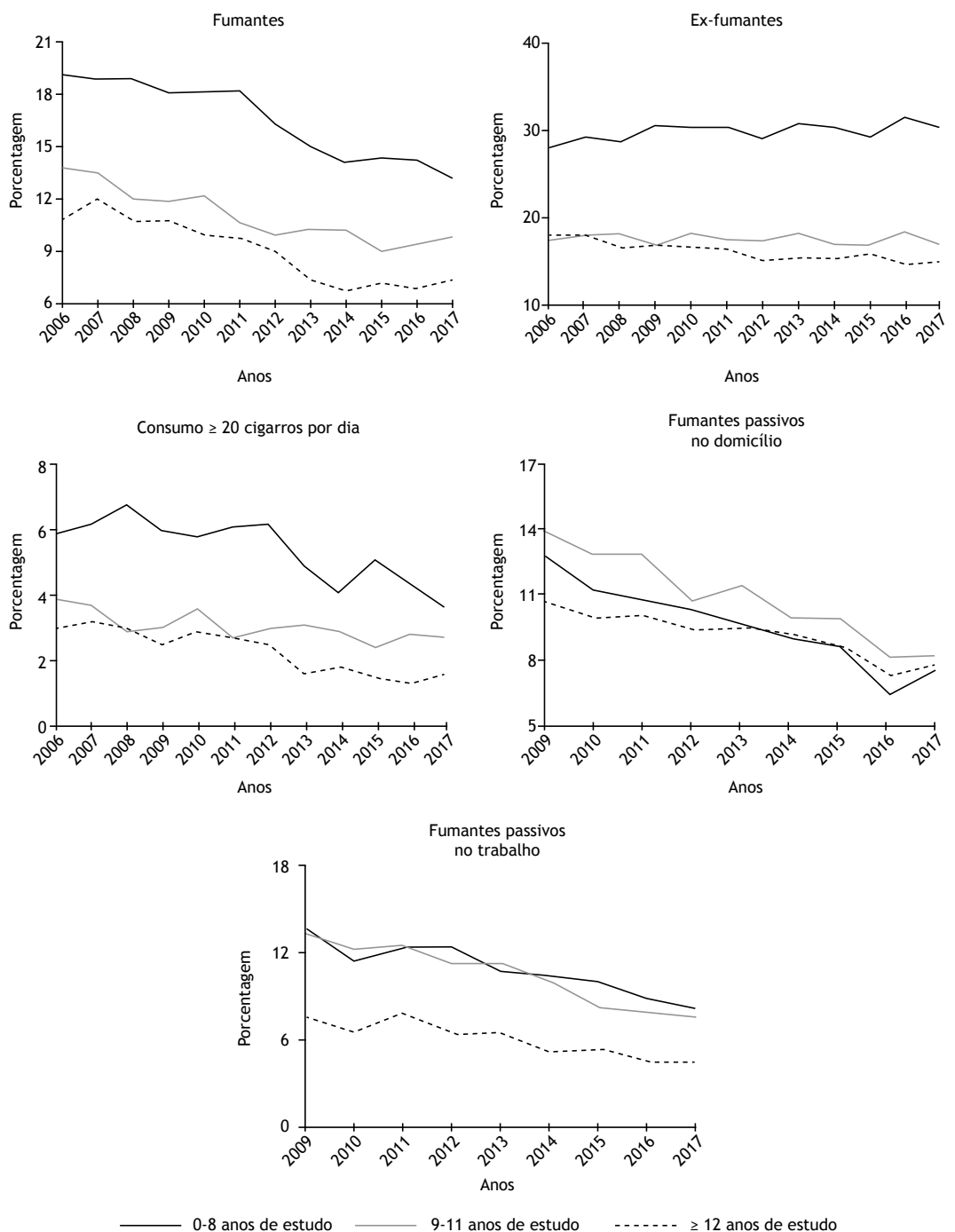


Figura 2. Tendências dos indicadores de tabagismo nas capitais brasileiras segundo escolaridade. Vigitel, 2006-2017. Vigitel: Sistema de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico.

−0,271). Apesar da redução de fumantes passivos no domicílio, destaca-se que jovens com 18-24 anos estavam mais expostos quando comparados com os das demais faixas etárias ($p < 0,001$; $\beta = -0,972$). Quanto ao fumo passivo no trabalho, os mais expostos foram aqueles na faixa de idade 35-44 anos ($p < 0,001$; $\beta = -0,975$) e 25-34 anos ($p < 0,001$; $\beta = -0,803$); entretanto, mesmo apresentando as menores prevalências, o coeficiente

de redução para os mais jovens foi de −0,828 e não houve variação significativa para as faixas etárias acima de 55 anos.

Todas as capitais apresentaram declínio na prevalência de tabagismo do sexo masculino. Em 2017, as maiores prevalências de tabagismo foram em Curitiba, São Paulo e Porto Alegre (Tabela 2). Em relação ao sexo

Tabela 1. Tendência de prevalência dos indicadores do tabagismo segundo a faixa etária. Vigitel, 2006-2017.

Prevalência	Idade	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	p	Inclinação
Fumantes	18-24	12,0	13,7	11,5	10,9	10,9	8,8	8,5	7,1	7,8	7,2	7,4	8,5	< 0.001	-0,533
	25-34	14,1	14,6	13,8	14,5	14,2	13,2	11,7	12,1	11,9	10,5	9,7	9,6	< 0.001	-0,481
	35-44	18,5	17,5	16,5	14,8	15,1	13,9	12,9	11,2	9,9	10,4	10,0	11,7	< 0.001	-0,777
	45-54	22,6	21,7	19,6	18,9	18	18,6	16,0	15,1	13,2	12,7	12,6	11,2	< 0.001	-1,033
	55-64	15,0	15,8	17,2	16,7	16,7	15,9	15,0	13,6	12,5	12,8	13,5	11,6	0,001	-0,420
	≥ 65	9,4	8,5	9,3	8,4	8,1	9,0	7,6	6,9	8,1	8,2	7,7	7,3	0,007	-0,156
Ex-fumantes	18-24	11,9	10,7	10,1	9,6	10,2	9,2	8,7	10,3	10,3	8,7	9,3	10,4	0,103	-0,124
	25-34	14,2	14,0	14,0	14,2	13,1	13,7	13,0	13,2	12,8	12,2	12,9	12,1	< 0.001	-0,185
	35-44	22,4	23,3	20,8	20,5	19,9	19,2	16,5	17,7	15,8	16,8	16,8	14,9	< 0.001	-0,706
	45-54	34,0	33,5	33,7	33,9	33,9	33,0	30,4	30,1	30,2	27,9	26,2	24,6	< 0.001	-0,847
	55-64	31,8	36,1	36,4	36,4	37,3	37,3	39,1	39,1	37,5	36,6	39,7	37,7	0,013	0,390
	≥ 65	34,3	37,5	35,4	36,1	38,8	35,4	33,6	37,0	34,9	35,8	37,0	34,2	0,682	-0,056
Consumo ≥ 20 cigarros por dia	18-24	2,2	2,7	1,9	1,9	2,3	1,8	1,8	1,8	1,0	1,6	1,6	1,4	0,003	-0,094
	25-34	2,9	3,7	3,5	3,0	3,5	2,9	3,2	2,7	3,0	2,9	2,2	1,9	0,005	-0,108
	35-44	5,6	5,3	5,1	5,3	4,5	3,8	4,6	3,3	2,7	3,6	3,1	3,0	< 0.001	-0,261
	45-54	9,5	7,9	7,3	6,8	6,9	7,0	5,7	5,5	5,0	3,6	3,6	3,5	< 0.001	-0,507
	55-64	5,7	6,6	7,4	6,4	7,1	5,8	7,0	4,6	4,2	4,3	4,4	4,0	0,003	-0,271
	≥ 65	2,5	2,6	3,9	1,9	2,3	3,8	2,9	2,6	2,4	2,7	2,3	2,3	0,478	-0,038
Fumantes passivos no domicílio	18-24	-	-	-	19,6	16,9	17,4	16,8	16,7	15,1	15,2	10,7	11,2	< 0.001	-0,972
	25-34	-	-	-	13,4	12,5	13,4	11,0	11,6	10,7	10,6	9,0	10,6	0,002	-0,460
	35-44	-	-	-	9,8	7,7	8,5	7,2	8,0	7,3	7,4	6,0	6,5	0,004	-0,340
	45-54	-	-	-	10,8	9,4	8,4	8,2	6,6	6,8	6,1	6,3	5,7	< 0.001	-0,595
	55-64	-	-	-	10,9	11,5	9,2	8,3	9,1	8,1	7,5	5,4	6,0	< 0.001	-0,692
	≥ 65	-	-	-	10,1	10,8	8,7	9,0	8,2	7,5	6,7	4,9	5,6	< 0.001	-0,687
Fumantes passivos no trabalho	18-24	-	-	-	12,5	11,0	12,6	9,6	9,2	10,3	5,9	6,4	6,7	0,001	-0,828
	25-34	-	-	-	14,0	12,4	12,5	12,4	11,8	9,7	10,8	7,7	7,0	< 0.001	-0,803
	35-44	-	-	-	15,8	13,5	14,7	12,5	13,1	10,6	8,7	8,9	8,1	< 0.001	-0,975
	45-54	-	-	-	12,9	11,0	11,1	11,3	9,8	9,6	9,0	8,7	8,3	< 0.001	-0,520
	55-64	-	-	-	7,4	7,4	8,2	9,4	7,4	6,9	7,5	5,3	6,0	0,080	-0,263
	≥ 65	-	-	-	2,8	2,1	2,5	2,3	2,5	2,5	2,1	2,5	2,3	0,456	-0,023

Vigitel: Sistema de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico.

feminino, o número de fumantes também diminuiu em todas as capitais, e as prevalências mais elevadas no ano de 2017 foram em Curitiba, São Paulo e Florianópolis (Tabela 3).

DISCUSSÃO

O estudo apontou uma redução na prevalência de tabagismo entre 2006 e 2017, bem como uma melhoria dos demais indicadores (ex-fumantes, consumo de ≥ 20 cigarros por dia, fumantes passivos no domicílio e fumantes passivos no local de trabalho). Nos últimos 3 anos do estudo, observa-se uma redução da velocidade de declínio da prevalência de tabagismo no Brasil e em algumas capitais. As prevalências de tabagismo mostram-se mais elevadas entre homens, indivíduos com menor escolaridade e aqueles com idade entre 35 e 64 anos. As capitais com maiores proporções de fumantes em 2017 foram Curitiba, São Paulo, Porto Alegre e Florianópolis.

No Plano de Ações Estratégicas para o Enfrentamento das DCNT 2011-2022, o Brasil assumiu o compromisso de reduzir em 30% a prevalência de tabagismo.^(9,10)

Metas de redução também foram assumidas no Plano de Ação Global para Prevenção e Controle de DCNT da Organização Mundial da Saúde⁽¹²⁾ e nos Objetivos do Desenvolvimento Sustentável.⁽¹³⁾

De acordo com a Pesquisa Nacional sobre Saúde e Nutrição (1989), a prevalência de uso de tabaco em adultos era de 34,8%.⁽¹⁴⁾ Os dados da Pesquisa Mundial de Saúde (2003) apontaram um declínio para 22,4%.⁽¹⁴⁾ A PETab (2008) demonstrou uma prevalência de 17,2%⁽¹⁵⁾ e a da PNS (2013) foi de 14,7%.^(8,16) Esses resultados mostram que o Brasil tem feito progressos na redução do tabagismo.

O Brasil foi considerado um exemplo mundial na redução das prevalências de tabagismo, e esses avanços têm sido atribuídos às medidas regulatórias preconizadas pela Convenção-Quadro da Organização Mundial da Saúde para o Controle do Tabaco, que entrou em vigor em 2005. Várias medidas foram implantadas, tais como o monitoramento do uso de tabaco e o aumento dos impostos sobre seus produtos.^(17,18) As principais medidas implantadas pelo Brasil foram a proibição da propaganda de produtos de tabaco, a partir do Decreto nº 5.658 de 2006,

Tabela 2. Tendência de prevalência do tabagismo na população do sexo masculino nas capitais brasileiras. Vigitel, 2006-2017.

Capital	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	p	Inclinação
Aracaju	17,2	15,4	16,3	9,9	14,2	13,6	10,6	12,7	9,9	10,4	8,2	8,7	< 0,001	-0,724
Belém	19,8	20,7	17,4	16,0	19,6	17,3	10,9	11,4	10,1	11,6	9,7	13,0	< 0,001	-0,961
Belo Horizonte	21,3	19,8	20,3	17,7	17,6	19,1	15,5	15,8	16,2	12,4	13,5	10,6	< 0,001	-0,861
Boa Vista	22,1	17,9	21,1	17,1	16,1	15,4	14,2	13,8	13,1	11,2	8,2	9,8	< 0,001	-1,119
Campo Grande	19,3	21,2	21,4	16,6	17,5	17,6	13,4	14,4	15,5	14,1	15,0	15,8	0,003	-0,575
Cuiabá	19,3	17,8	17,4	12,4	15,9	16,5	14,1	15,4	15,6	14,9	12,7	12,6	0,008	-0,437
Curitiba	21,1	19,8	20,4	23,8	17,9	20,5	15,6	15,9	14,9	14,5	17,8	18,3	0,023	-0,509
Florianópolis	20,1	23,5	18,1	19,1	17,3	1,06	16,6	14,5	14,0	10,3	11,8	13,6	< 0,001	-0,926
Fortaleza	18,7	18,0	15,8	19,4	13,9	12,6	13,0	10,0	8,6	9,0	9,8	8,8	< 0,001	-1,034
Goiânia	16,7	15,2	16,6	15,8	16,6	14,0	13,3	15,4	14,1	8,7	14,0	13,5	0,021	-0,399
João Pessoa	19,1	18,4	14,4	15,6	14,8	13,6	14,0	10,7	12,9	13,2	11,4	8,0	< 0,001	-0,765
Macapá	26,8	23,2	24,0	25,6	15,2	15,1	16,1	13,8	10,3	10,7	12,8	11,2	< 0,001	-1,531
Maceió	18,0	15,5	13,4	16,6	13,2	10,1	11,2	13,5	10,3	9,4	9,1	10,1	< 0,001	-0,706
Manaus	18,3	20,6	18,7	15,0	15,2	15,4	10,9	10,7	10,3	13,1	7,9	11,0	< 0,001	-0,963
Natal	17,4	16,5	13,9	15,1	16,5	14,4	11,4	7,9	11,6	10,6	11,5	10,4	0,001	-0,669
Palmas	17,8	17,7	14,4	14,2	13,9	15,6	11,0	7,2	10,6	9,7	10,4	12,6	0,003	-0,694
Porto Alegre	23,3	22,1	21,4	21,9	20,0	22,2	16,8	18,7	17,9	16,7	17,4	16,7	< 0,001	-0,619
Porto Velho	24,0	19,4	21,3	21,3	18,2	19,8	13,3	14,2	9,7	12,8	13,8	12,8	< 0,001	-1,083
Recife	18,7	19,2	12,3	15,2	16,9	13,0	13,4	13,4	13,3	11,1	11,4	12,2	0,002	-0,593
Rio Branco	24,1	21,2	16,5	16,5	20,1	18,9	19,0	11,7	14,8	10,9	12,6	15,0	0,002	-0,875
Rio de Janeiro	16,5	17,1	17,2	15,2	13,0	13,5	17,1	15,1	10,8	14,6	13,5	12,7	0,024	-0,365
Salvador	11,8	14,9	10,9	12,3	10,3	9,8	7,3	6,6	9,0	5,6	6,8	5,9	< 0,001	-0,717
São Luís	16,5	18,0	16,4	16,9	13,4	16,4	12,4	14,3	9,3	8,5	9,2	9,1	< 0,001	-0,892
São Paulo	22,3	22,9	21,7	19,9	21,3	21,8	20,7	17,6	15,4	15,6	14,6	17,2	< 0,001	-0,728
Teresina	21,7	20,9	17,5	19,5	15,9	17,1	16,7	11,6	11,0	10,3	9,5	7,7	< 0,001	-1,269
Vitória	17,2	17,9	15,1	14,8	15,4	14,2	11,7	10,2	11,0	10,5	10,8	12,7	< 0,001	-0,639
Brasília	18,1	20,0	15,4	17,7	15,9	10,6	13,0	16,3	12,4	13,9	14,5	14,9	0,054	-0,413
Brasil	19,3	19,6	18,0	17,5	16,8	16,5	15,5	14,4	12,8	12,8	12,7	13,2	< 0,001	-0,690

Vigitel: Sistema de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico.

que promulgou a Convenção-Quadro para o Controle do Uso do Tabaco⁽¹⁹⁾; a Lei nº 12.546 de 2011, que instituiu os ambientes livres de tabaco⁽²⁰⁾; e o Decreto nº 8.262/2014, que regulamentou esses ambientes, determinou o aumento dos espaços de advertências e de imagens antifumo nas embalagens de produtos fumígenos, derivados ou não do tabaco, proibiu a venda desses produtos a menores de 18 anos, definiu um preço mínimo para sua comercialização, proibiu as propagandas comerciais, entre outras medidas.⁽²¹⁾

O presente estudo aponta que, nos últimos anos, ocorreu uma redução na velocidade de declínio da prevalência de tabagismo, o que exigirá mais tempo de observação para se definir se haverá mudanças nessa tendência. Entretanto, isso chama a atenção para a necessidade de se implantar novas medidas regulatórias, como a adoção de embalagens genéricas, maior fiscalização da lei de ambientes livres de fumo e dos pontos de venda, aumento da fiscalização do comércio ilegal oriundo do contrabando e aumento do investimento no apoio aos pequenos agricultores para a diversificação de suas plantações.⁽²²⁾ Somam-se ainda o impacto da situação financeira do Brasil, as políticas governamentais de austeridade, os cortes em recursos para a saúde e políticas sociais e o enfraquecimento do papel regulatório do governo.⁽²³⁻²⁵⁾

O sexo masculino ainda é considerado um fator determinante para o tabagismo, especialmente por questões históricas, econômicas, culturais e sociais.⁽²⁶⁾ Além disso, as empresas de tabaco criavam uma imagem de marca que promovia ideais de status, riqueza, glamour, masculinidade, atletismo e saúde.⁽²⁷⁾ Um estudo do *Global Burden of Disease* sobre tabaco mostrou que, em todo o mundo, no ano de 2015, a prevalência de tabagismo foi de 25,0% entre homens e 5,4% entre mulheres.⁽⁶⁾ Dois inquéritos nacionais também indicaram uma prevalência maior nos homens (18,9% e 21,6%) se comparada a das mulheres (11,0% e 13,1%).^(8,15)

A tendência de aumento da cessação tabágica entre os indivíduos com menor escolaridade e o declínio mais acentuado do tabagismo entre fumantes com consumo de ≥ 20 cigarros por dia podem ser justificados pelo aumento do preço dos produtos de tabaco decorrente do aumento dos impostos. O aumento de preços é a forma mais custo-efetiva para reduzir o número de fumantes e o consumo diário de tabaco, especialmente entre jovens e pessoas com menor renda, pois esses grupos são mais sensíveis economicamente aos preços elevados dos cigarros.⁽²⁸⁾ Um aumento de impostos que eleva os preços do tabaco em 10% pode diminuir o consumo de tabaco em cerca de 4% em países de alta

Tabela 3. Tendência de prevalência do tabagismo na população do sexo feminino nas capitais brasileiras. Vigitel, 2006-2017.

Capital	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	p	Inclinação
Aracaju	7,7	6,1	8,7	6,2	6,9	4,4	6,1	4,0	3,8	3,6	3,2	1,6	< 0,001	-0,517
Belém	10,8	8,3	7,8	7,6	6,9	6,3	5,6	4,6	4,3	3,2	3,0	3,1	< 0,001	-0,660
Belo Horizonte	11,0	10,9	13,2	11,5	12,9	10,8	9,9	10,3	9,2	6,0	8,7	7,1	0,002	-0,466
Boa Vista	10,7	11,6	10,5	10	8,7	7,3	3,6	4,9	5,7	3,7	4,8	3,8	< 0,001	-0,774
Campo Grande	9,8	10,4	12,4	11,3	9,0	8,1	10,3	11,1	6,3	5,4	8,6	6,6	0,016	-0,409
Cuiabá	10,7	10,4	11,0	9,7	9,4	9,6	8,7	6,5	5,5	7,2	5,8	4,4	< 0,001	-0,587
Curitiba	16,0	16,4	13,9	15,5	14,6	13,6	9,7	11,9	12,4	9,8	10,7	13,2	0,004	-0,484
Florianópolis	14,7	13,8	13,8	17,4	14,8	10,9	10,8	10,6	10,3	10,3	8,6	9,6	< 0,001	-0,614
Fortaleza	13,1	11,2	8,1	11,2	6,6	6,9	5,4	4,8	6,7	4,2	5,1	3,0	< 0,001	-0,779
Goiânia	10,2	10,6	10,0	9,0	9,4	6,9	7,0	6,0	7,1	6,7	7,0	5,5	< 0,001	-0,443
João Pessoa	10,6	9,6	6,5	6,9	8,4	6,3	7,2	4,5	4,8	4,9	3,5	5,8	< 0,001	-0,490
Macapá	8,7	10,0	9,1	8,4	7,6	8,2	4,9	6,6	4,8	5,3	5,2	3,4	< 0,001	-0,533
Maceió	10,4	10,2	7,2	7,2	8,6	6,1	8,1	5,0	4,7	5,1	5,6	3,6	< 0,001	-0,532
Manaus	8,2	9,7	7,6	6,4	6,6	6,8	6,3	3,6	6,3	4,8	3,4	4,4	< 0,001	-0,448
Natal	9,9	11,0	10,5	9,6	8,6	6,1	8,2	4,8	4,1	5,8	3,5	5,2	< 0,001	-0,660
Palmas	8,9	8,0	7,2	8,2	9,1	7,1	6,8	4,3	3,0	3,8	3,5	4,1	< 0,001	-0,552
Porto Alegre	16,9	19,4	17,1	20,9	17,7	19,0	19,3	14,7	15,1	13,4	10,5	9,0	0,002	-0,806
Porto Velho	12,9	10	13,7	12,4	9,5	9,9	10,3	9,0	6,1	7,3	4,9	3,4	< 0,001	-0,797
Recife	11,5	9,2	9,3	9,4	9,0	9,1	10,5	8,5	7,9	4,9	7,2	6,8	0,002	-0,378
Rio Branco	16,3	16,0	13,0	13,0	15,2	9,6	10,9	7,7	5,2	7,7	7,2	6,8	< 0,001	-0,983
Rio de Janeiro	13,4	14,5	14	11,4	12,1	11,8	10,5	9,0	10,2	10,8	9,2	7,9	< 0,001	-0,515
Salvador	7,2	7,3	7,6	6,0	7,3	5,5	5,4	4,0	5,4	3,8	3,7	2,6	< 0,001	-0,429
São Luís	7,7	8,1	5,0	6,6	4,7	5,8	4,2	2,9	2,5	1,5	2,3	2,2	< 0,001	-0,576
São Paulo	14,3	14,9	15,4	14,6	16,3	14,8	11,1	12,6	13,0	12,2	12,1	11,7	0,005	-0,346
Teresina	10,4	8,8	7,2	7,0	7,2	8,3	7,0	4,3	3,1	5,4	3,9	3,3	< 0,001	-0,574
Vitória	12,6	8,8	9,7	9,3	9,2	6,1	6,2	6,5	7,6	5,7	5,2	5,0	< 0,001	-0,561
Brasília	13,7	9,9	11,7	12,5	12,5	10,0	8,1	5,9	7,4	9,2	7,4	8,9	0,007	-0,490
Brasil	12,4	12,3	12,0	11,5	11,7	10,7	9,2	8,6	9,0	8,3	8,0	7,5	< 0,001	-0,496

Vigitel: Sistema de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico.

renda e em aproximadamente 8% em países de baixa e média renda.⁽²⁸⁾ Tem-se ainda a adoção do Protocolo para Eliminar o Comércio Ilícito de Produtos de Tabaco⁽²⁹⁾ como forma de recuperar perdas tributárias e reduzir o acesso aos produtos de baixo preço fornecidos pelo mercado ilegal. Destaca-se também a ampliação do acesso à abordagem e ao tratamento do tabagismo no Sistema Único de Saúde, prioritariamente nos serviços de atenção básica,⁽³⁰⁾ possibilitando o acesso universal a esses serviços.

Em relação à faixa etária, resultados semelhantes aos do presente estudo já foram relatados em um estudo, no qual a prevalência de tabagismo foi menor entre os jovens de 18 a 24 anos (10,7%) e maior entre os adultos de 40 a 59 anos (19,4%).⁽¹⁴⁾ Em um estudo com dados da Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios, a proporção de fumantes também aumentou com a idade até os 59 anos e reduziu entre os idosos.⁽³¹⁾

O Brasil é um país de grandes diversidades sociais, econômicas e culturais que podem repercutir nos padrões de consumo de tabaco.⁽³²⁾ As prevalências

mais elevadas no sul do Brasil podem ser justificadas pelo fato de essa região ser a maior produtora de tabaco no país, o que pode influenciar as esferas social, política, econômica e cultural, promovendo maior aceitação e consumo de tabaco.⁽³³⁾ Dados da PETab e da PNS também mostram prevalências mais elevadas na região sul e em São Paulo.⁽¹⁵⁾

Avançar no enfrentamento das DCNT e de seus fatores de risco, especialmente o tabagismo, implica em decisões políticas e na implantação de novas medidas regulatórias, que façam frente aos interesses da indústria de tabaco, inclusive, para que as metas de redução do tabagismo assumidas nos planos nacional, global e na Agenda 2030 do Desenvolvimento Sustentável possam ser atingidas.

AGRADECIMENTOS

Os autores do presente estudo agradecem às equipes técnicas da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério de Saúde envolvidas na implantação e operacionalização do Vigitel.

REFERÊNCIAS

1. Instituto Nacional de Câncer [homepage on the Internet]. Rio de Janeiro: INCA [cited 2018 Nov 18]. Programa Nacional de Controle do

Tabagismo—Tratamento do Tabagismo. [Adobe Acrobat document, 18p.] Available from: http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/tire_

- duvidas_pnct_2014.pdf
2. World Health Organization (WHO) [homepage on the Internet]. Geneva: WHO; 2018 [cited 2018 Nov 18]. WHO report on the global tobacco epidemic, 2017: monitoring tobacco use and prevention policies. [Adobe Acrobat document, 135p.]. Available from: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255874/9789241512824-eng.pdf?sequence=1>
 3. Brasil. Ministério da Saúde [homepage on the Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2015 [cited 2018 Nov 18]. Estratégias para o cuidado da pessoa com doença crônica: o cuidado da pessoa tabagista [Adobe Acrobat document, 154p.]. Available from: http://189.28.128.100/dab/docs/portaldab/publicacoes/caderno_40.pdf
 4. Goodchild M, Nargis N, Tursan d'Espaignet E. Global economic cost of smoking-attributable diseases. *Tob Control*. 2018;27(1):58-64. <http://tobaccocontrol.bmj.com/lookup/doi/10.1136/tobaccocontrol-2016-053305>
 5. World Health Organization (WHO) [homepage on the Internet]. Geneva: WHO; 2018 [cited 2018 Nov 18]. Tobacco. Available from: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tobacco>
 6. GBD 2015 Tobacco Collaborators. Smoking prevalence and attributable disease burden in 195 countries and territories, 1990-2015: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2017;389(10082):1885-1906. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S014067361730819X>
 7. Szklo AS, de Almeida LM, Figueiredo VC, Autran M, Malta D, Caixeta R, et al. A snapshot of the striking decrease in cigarette smoking prevalence in Brazil between 1989 and 2008. *Prev Med*. 2012;54(2):162-7. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S009174351100483X>
 8. Malta DC, Vieira ML, Szwarcwald CL, Caixeta R, Brito SM, Dos Reis AA. Smoking Trends among Brazilian population - National Household Survey, 2008 and the National Health Survey, 2013. *Rev Bras Epidemiol*. 2015;18 Suppl 2:45-56. http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-790X2015000600045&lng=pt&tlng=pt
 9. Brasil. Ministério da Saúde [homepage on the Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2011 [cited 2018 Nov 18]. Plano de ações estratégicas para o enfrentamento das doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) no Brasil 2011-2022. [Adobe Acrobat document, 160p.]. Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/plano_acoes_enfrent_dcnt_2011.pdf
 10. Malta DC, Silva Jr JB. Brazilian Strategic Action Plan to Combat Chronic Non-communicable Diseases and the global targets set to confront these diseases by 2025: a review [Article in Portuguese]. *Epidemiol Serv Saude*. 2013;22(1):151-64. http://www.scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-49742013000100016
 11. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Vigitel Brasil 2017: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico. Brasília: Ministério da Saúde; 2018.
 12. World Health Organization (WHO) [homepage on the Internet]. Geneva: WHO; 2013 [cited 2018 Nov 18]. Global Action Plan for the Prevention and Control of Noncommunicable Diseases 2013-2020. [Adobe Acrobat document, 55p.]. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/94384/9789241506236_eng.pdf?sequence=1
 13. United Nations [homepage on the Internet]. New York: United Nations; 2015 [cited 2018 Nov 18]. Transforming our World: The 2030 Agenda for Sustainable Development. [Adobe Acrobat document, 41p.]. Available from: https://sustainabledevelopment.un.org/content/documents/21252030_Agenda_for_Sustainable_Development_web.pdf
 14. Monteiro C, Cavalcante TM, Moura EC, Claro RM, Szwarcwald CL. Population-based evidence of a strong decline in the prevalence of smokers in Brazil (1989-2003). *Bull World Health Organ*. 2007;85(7):527-34. <http://www.who.int/bulletin/volumes/85/7/06-039073.pdf>
 15. Instituto Nacional de Câncer [homepage on the Internet]. Rio de Janeiro: INCA; 2011 [cited 2018 May 5]. Pesquisa especial de tabagismo PETab: Relatório Brasil. [Adobe Acrobat document, 199p.]. Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/pesquisa_especial_tabagismo_petab.pdf
 16. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) [homepage on the Internet]. Rio de Janeiro: IBGE; 2014 [cited 2018 Nov 18]. Pesquisa Nacional de Saúde 2013. [Adobe Acrobat document, 181p.]. Available from: <ftp://ftp.ibge.gov.br/PNS/2013/pns2013.pdf>
 17. The Lancet. Slow burn: tobacco control in the Americas. *Lancet*. 2018;392(10150):796. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S014067361832066X>
 18. World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization [cited 2018 Nov 18]. WHO Framework Convention on Tobacco Control 2003. [Adobe Acrobat document, 44p.]. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42811/9241591013.pdf?sessionid=4F94D484511BBA31FD279E97EACAB595?sequence=1>
 19. Brasil. Presidência da República. Ministério das Relações Exteriores. Decreto no 5.658, de 2 de janeiro de 2006. Promulga a Convenção-Quadro sobre Controle do Uso do Tabaco, adotada pelos países membros da Organização Mundial de Saúde em 21 de maio de 2003 e assinada pelo Brasil em 16 de junho de 2003. Brasília: o Ministério; 2006.
 20. Brasil. Presidência da República. Ministério da Casa Civil. Subchefia para Assuntos Jurídicos [homepage on the Internet]. Lei no. 12.546, de 14 de dezembro de 2011; [about 140 screens]. Available from: http://www.planalto.gov.br/CCIVIL_03/_Ato2011-2014/2011/Lei/L12546.htm
 21. Brasil. Presidência da República. Ministério da Casa Civil. Decreto No 8.262, de 31 de Maio de 2014. Altera o Decreto no 2.018, de 1o de outubro de 1996, que regulamenta a Lei no 9.294, de 15 de julho de 1996. Brasília: o Ministério; 2014.
 22. World Health Organization (WHO) [homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization; 2017 [cited 2018 Nov 18]. "Best Buys" and Other Recommended Interventions for the Prevention and Control of Noncommunicable Diseases. [Adobe Acrobat document, 18p.]. Available from: http://who.int/ncds/management/WHO_Appendix_BestBuys.pdf
 23. Rasella D, Basu S, Hone T, Paes-Sousa R, Ocké-Reis CO, Millett C. Child morbidity and mortality associated with alternative policy responses to the economic crisis in Brazil: A nationwide microsimulation study. *Persson LÅ, editor. PLOS Med*. 2018;15(5):e1002570. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002570>
 24. Schramm JM, Paes-Sousa R ML. Políticas de austeridade e seus impactos na saúde: um debate em tempos de crises. 1st ed. Rio de Janeiro: Fiocruz; 2018.
 25. Malta DC, Duncan BB, Barros MBA, Katikireddi SV, Souza FM, Silva AGD, et al. Fiscal austerity measures hamper noncommunicable disease control goals in Brazil. *Cien Saude Colet*. 2018;23(10):3115-3122. http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232018001003115&lng=pt&tlng=pt
 26. Paes NL. Economic factors and gender differences in the prevalence of smoking among adults [Article in Portuguese]. *Cien Saude Colet*. 2016;21(1):53-61. http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232016000100053&lng=pt&tlng=pt
 27. Campaign for Tobacco-Free Kids [homepage on the Internet]. Washington DC: Campaign for Tobacco-Free Kids; 2016 [cited 2018 Oct 20]. Rótulos de advertência de saúde [about 3 screens]. Available from: https://www.tobaccofreekids.org/assets/global/pdfs/pt/HWL_essential_components_pt.pdf
 28. Organização Mundial da Saúde. Organização Pan-Americana da Saúde [homepage on the Internet]. Washington DC: the organization [cited 2019 Feb 4]. MPOWER—Um plano de medidas para reverter a epidemia de tabagismo [Adobe Acrobat document, 39p.]. Available from: https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_docman&view=download&alias=375-mpower-um-plano-para-reverter-a-epidemia-tabagismo-5&category_slug=tabagismo-132&Itemid=965
 29. Brasil. Presidência da República. Decreto Nº 9.516, de 1º de Outubro de 2018. Promulga o Protocolo para Eliminar o Comércio Ilícito de Produtos de Tabaco, de 12 de novembro de 2012. Brasília: a Presidência; 2012.
 30. Brasil. Presidência da República. Portaria Nº 571, de 5 de Abril de 2013. Atualiza as diretrizes de cuidado à pessoa tabagista no âmbito da Rede de Atenção à Saúde das Pessoas com Doenças Crônicas do Sistema Único de Saúde (SUS) e dá outras providências. Brasília: a Presidência; 2013.
 31. Parmar D, Stavropoulou C, Ioannidis JP. Health outcomes during the 2008 financial crisis in Europe: systematic literature review. *BMJ*. 2016;354:i4588. <http://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.i4588>
 32. Barros AJ, Cascaes AM, Wehrmeister FC, Martinez-Mesa J, Menezes AM. Tobacco smoking in Brazil: regional inequalities and prevalence according to occupational characteristics [Article in Portuguese]. *Cien Saude Colet*. 2011;16(9):3707-16. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232011001000008&lng=pt&tlng=pt
 33. Secretaria de Estado da Agricultura e do Abastecimento do Paraná [homepage on the Internet]. Curitiba: a Secretaria; 2017 [cited 2018 Nov 18]. Prognóstico Fumo. [Adobe Acrobat document, 16p.]. Available from: http://www.agricultura.pr.gov.br/arquivos/File/deral/Prognosticos/2018/Fumo_2017_18.pdf



Mecânica respiratória de pacientes com obesidade mórbida

Mauricio de Sant'Anna Jr^{1,a}, Renata Ferreira Carvalhal^{2,b},
Fernando da Franca Bastos de Oliveira^{3,c}, Walter Araújo Zin^{4,d},
Aginaldo José Lopes^{5,e}, Jocemir Ronaldo Lugon^{7,f}, Fernando Silva Guimarães^{8,g}

RESUMO

Objetivo: avaliar os diferentes componentes da resistência do sistema respiratório e a força muscular respiratória, bem como investigar a ocorrência de limitação de fluxo expiratório (LFE) de pacientes obesos mórbidos (OM) na posição sentada. **Métodos:** a amostra foi composta de OM (IMC ≥ 40 kg/m²) e de indivíduos não obesos (NO) com IMC entre 18 e 30 kg/m². O protocolo foi composto de: avaliação antropométrica e da função respiratória (espirometria, pressões inspiratória (PIM) e expiratória máximas (PEM) e oscilometria de impulso). Na comparação entre os grupos, foi utilizado o teste T para amostras não pareadas. As correlações foram avaliadas pelo teste de Pearson, e o nível de significância foi de 5%. **Resultados:** Foram avaliados 50 OM (idade $40,0 \pm 10,4$ anos, $1,64 \pm 0,09$ m, $138,8 \pm 33,6$ kg e $50,7 \pm 8,9$ kg/m²), além de 30 NO (idade $37,6 \pm 11,5$ anos, $1,67 \pm 0,09$ m, $65,2 \pm 10,3$ kg e $23,2 \pm 22$ kg/m²). Os OM apresentaram maiores valores de resistência total, central, de vias aéreas, tecidual e periférica quando comparados aos NO. Nenhum paciente apresentou LFE. A circunferência abdominal se associou com variáveis espirométricas PIM e PEM. A relação cintura-quadril se correlacionou com variáveis de mecânica respiratória, além das espirométricas PIM e PEM. **Conclusões:** pacientes com obesidade mórbida e sem padrão espirométrico obstrutivo apresentam aumento nas resistências total, de vias aéreas, periférica e tecidual do sistema respiratório quando comparados a não obesos. Esses indivíduos, entretanto, não apresentam limitação de fluxo expiratório e redução da força muscular respiratória.

Descritores: Mecânica respiratória; Obesidade; Oscilometria de impulso; Resistência pulmonar; Impedância do sistema respiratório.

1. Curso de Fisioterapia, Instituto Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
 2. Programa de cirurgia bariátrica, Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
 3. Hospital de Clínicas São Gonçalo, São Gonçalo (RJ) Brasil.
 4. Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
 5. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
 6. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação, Centro Universitário Augusto Motta, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
 7. Departamento de Medicina Clínica/Nefrologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal Fluminense, Niterói (RJ) Brasil.
 8. Departamento de Fisioterapia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
- a. <https://orcid.org/0000-0002-0705-8841>
b. <https://orcid.org/0000-0002-0207-5642>
c. <https://orcid.org/0000-0002-8341-3729>
d. <https://orcid.org/0000-0001-8226-9123>
e. <https://orcid.org/0000-0001-8598-4878>
f. <https://orcid.org/0000-0001-6791-3910>
g. <https://orcid.org/0000-0003-1277-9325>

Recebido: 10 outubro 2018.

Aprovado: 16 abril 2019.

Trabalho realizado no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

INTRODUÇÃO

A obesidade é considerada um problema de saúde pública em todo o mundo, apresentando um importante crescimento na última década.⁽¹⁾ Sua gênese é multifatorial e pode estar relacionada a alterações nutricionais, fatores genéticos, psicológicos, socioeconômicos e sedentarismo.⁽²⁾ A classificação de obesidade é realizada por meio do índice de massa corporal (IMC), sendo considerados os intervalos de: 30 a 34,9 kg/m² como obesidade classe I; 35 a 39,9 kg/m² como obesidade classe II; e ≥ 40 kg/m²

como obesidade classe III, também denominada obesidade mórbida.^(3,4) Com o aumento da prevalência de obesos com IMC > 50 kg/m², percebeu-se a necessidade da ampliação dessa classificação, considerando-se os intervalos de 50 a 60 kg/m² como superobeso e > 60 kg/m² como super-superobeso.⁽⁵⁾

As repercussões da obesidade sobre a função respiratória estão associadas, sobretudo, à alteração restritiva causada pelo excesso de tecido adiposo.^(6,7) O aumento da massa gorda no tórax e no abdômen pode deslocar o ponto de equilíbrio elástico entre tórax e pulmões, reduzindo a

Endereço para correspondência:

Fernando Silva Guimarães. Departamento de Fisioterapia, Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Ilha do Fundão, CEP 21941-902, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Tel.: +55 21 3938-2223. E-mail: fguimaufri@yahoo.com.br

Apoio financeiro: Programa de Apoio a Núcleos de Excelência (PRONEX-FAPERJ), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e Financiadora de Estudos e Projetos (FINEP).

capacidade residual funcional (CRF). Esse baixo volume de relaxamento do sistema respiratório (SR) favorece o deslocamento da curva pressão-volume para sua região menos complacente. Além disso, a redução da capacidade residual funcional está associada à redução do calibre das vias aéreas, resultando no aumento da resistência.^(8,9)

Diversos métodos podem ser utilizados para o estudo da mecânica respiratória em indivíduos respirando espontaneamente, porém a oscilometria de impulso (IOS), que é uma forma de aplicação da técnica de oscilações forçadas, destaca-se por não ser uma avaliação esforço-dependente, não necessitar de manobras especiais e fornecer valores de resistência central, periférica e tecidual do sistema respiratório, bem como de resistência de vias aéreas.^(10,11) Recentemente, Albuquerque e cols.⁽⁶⁾ utilizaram a IOS para avaliar a mecânica respiratória de pacientes com obesidade mórbida e observaram aumento da resistência periférica do SR e da reatância do SR em 5 Hz. No entanto, esses autores não investigaram as resistências média (que se associa à resistência de vias aéreas) e tecidual, bem como a ocorrência ou não de limitação de fluxo expiratório em pacientes obesos e a força muscular respiratória. Dessa forma, o presente estudo teve por objetivo avaliar os diferentes componentes da resistência do sistema respiratório e a força muscular respiratória de pacientes com obesidade mórbida, além de investigar a ocorrência de limitação de fluxo expiratório (LFE) na posição sentada.

MÉTODOS

Caracterização da amostra

Estudo transversal que utilizou uma amostra composta de pacientes obesos mórbidos ($\text{IMC} \geq 40 \text{ kg/m}^2$) do Programa de Cirurgia Bariátrica do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro (PROCIBA/HUCFF-UFRJ) e de um grupo de indivíduos não obesos pareados por idade e sexo com IMC entre 18 e 30 kg/m^2 . Todos os participantes foram voluntários e assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido. Além disso, o estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição, conforme a Resolução nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde do Brasil.

Foram adotados como critérios de exclusão: história de doença pulmonar ou cardíaca, história de tabagismo, doenças neurológicas e musculoesqueléticas, incapacidade de realizar os testes propostos e padrão espirométrico obstrutivo ($\text{VEF}_1/\text{CVF} \leq 70\%$) para ambos os grupos.

Protocolo do estudo

O protocolo de estudo foi composto da avaliação antropométrica, da composição corporal e da função respiratória por meio de espirometria, pressões respiratórias estáticas e oscilometria de impulso. Todos os testes foram realizados no Laboratório de

Fisiologia da Respiração do Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro (IBCCF-UFRJ).

Avaliação antropométrica

A avaliação antropométrica foi realizada para obtenção das medidas de massa corporal, estatura, IMC, circunferência abdominal (CA), circunferência de quadril (CQ) e relação cintura-quadril (RCQ). A estatura foi verificada por meio de um estadiômetro (Cardiomed, WCS-Wood, Curitiba/PR, Brasil). A mensuração da CA foi realizada na posição ortostática com postura ereta, sem roupas e sapatos, no ponto médio da distância entre o rebordo costal inferior e a crista ilíaca anterior. A CQ foi mensurada tomando-se o maior diâmetro da região glútea, passando sobre os trocânteres maiores do fêmur, com utilização de uma fita métrica metálica (Sanny® SN-4010, São Paulo/SP, Brasil) de 2 m de extensão e precisão de 0,1 cm. Posteriormente, calculou-se a RCQ dividindo-se a medida da circunferência da cintura em centímetros pela medida da circunferência do quadril em centímetros, segundo as orientações da OMS.⁽¹²⁾

Espirometria

A espirometria foi realizada de acordo com as recomendações da *American Thoracic Society*⁽¹³⁾ e da Sociedade Brasileira de Pneumologia,⁽¹⁴⁾ utilizando-se o espirômetro computadorizado e seus componentes: pneumotacógrafo tipo Lilly (Erich Jaeger, Hoechberg, Alemanha) e transdutores de fluxo e pressão (Sensym SLP004D, Honeywell Sensing and Control, Golden Valley, MN, Estados Unidos), respeitando-se as orientações de calibração fornecidas pelo fabricante. Os valores previstos de capacidade vital forçada (CVF), volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1) e pico de fluxo expiratório (PF) foram calculados de acordo com as equações de Pereira et al.⁽¹⁴⁾ Adicionalmente, foi verificada a ventilação voluntária máxima (VVM)⁽¹⁵⁾ utilizando o mesmo equipamento. Para essa variável, os valores previstos foram calculados de acordo com as equações de referência brasileiras descritas por Neder et al.⁽¹⁶⁾

Pressões Respiratórias Máximas

A avaliação da força muscular respiratória foi realizada por meio das medidas das pressões inspiratória e expiratória máximas (PIM e PEM, respectivamente), de acordo com as recomendações da ATS/ERS.⁽¹⁶⁾ Foi utilizado um manovacuômetro analógico (M120 – Comercial Médica, São Paulo/SP, Brasil), com o bocal apresentando orifício de 2 mm, objetivando dissipar as pressões geradas pela musculatura da face e da orofaringe. Foram realizadas no mínimo três aferições aceitáveis e no máximo cinco. Foram definidas como critério de aceitação e reprodutibilidade as manobras com valores que não diferiram entre si por mais de 10% do valor mais elevado. Foi instituído um intervalo de 1 minuto e 30 segundos entre cada verificação. Para aferição da PIM, os indivíduos foram instruídos a inspirar profundamente no

bocal do manovacuômetro a partir do volume residual, sustentando a pressão por no mínimo 2 segundos. Para aferição da PEM, os participantes foram instruídos a inspirar profundamente até a CPT e fazer uma expiração forçada no equipamento, sustentando a pressão por no mínimo 2 segundos. Os valores previstos foram calculados de acordo com as equações de referência brasileiras descritas por Neder et al.⁽¹⁷⁾

Oscilometria de impulso

Para a avaliação da mecânica respiratória, foi utilizado um oscilômetro de impulso (Erich Jaeger, Hoechberg, Alemanha) e seus componentes. Após a calibração do equipamento, os participantes permaneceram na posição sentada, mantendo a cabeça em posição neutra, com apoio manual sobre as bochechas e com as narinas ocluídas por um clipe nasal. Foram coletadas 5 sequências de 40 segundos de sinais respiratórios. Foram adotados como critério de aceitabilidade sinais de no mínimo 15 segundos, sem artefatos, e com ao menos 80% da faixa de frequência utilizada apresentando uma função de coerência igual ou superior a 0,9. Foram medidas as seguintes variáveis: resistência em 5 Hz (R5), resistência em 20 Hz (R20), reatância inspiratória em 5 Hz (X5ins), reatância expiratória em 5 Hz (X5exp), reatância média em 5 Hz (X5), frequência de ressonância (f0) e integral da reatância entre 5 Hz e f0 (AX). Os três últimos parâmetros podem refletir o deslocamento da curva de frequência *versus* reatância para a direita, o que costuma se associar ao aumento da resistência periférica ou da elastância do sistema respiratório.⁽¹⁰⁾ Além dos parâmetros diretamente fornecidos pelo equipamento, foram calculadas a resistência extrapolada para 0 Hz (R0), a resistência periférica ($RP = R5 - R20$), a resistência média (Rm), a resistência tecidual ($RT = R5 - Rm$) e a derivada da resistência em função da frequência (dR/dF), que também se associa à resistência periférica.^(11,12)

Análise estatística

Os resultados foram apresentados como média $\pm$ desvio-padrão (DP) ou proporções (%). Como os dados apresentaram distribuição normal (Kolmogorov-Smirnov), a comparação entre os resultados

obtidos pelo grupo de obesos mórbidos e não obesos foi realizada pelo teste T para amostras não pareadas. As correlações foram avaliadas por meio do teste de correlação de Pearson, e o nível de significância foi estabelecido em 5%. O software SigmaStat 3.1 (Jandel Scientific, San Rafael, CA, Estados Unidos) foi utilizado para todas as análises.

RESULTADOS

Foram recrutados 107 indivíduos para o estudo conforme descrição na Figura 1. Após a aplicação dos critérios de exclusão, permaneceram 50 obesos mórbidos, dos quais 25 obesos com $IMC = 40-44,9 \text{ kg/m}^2$, 19 obesos com $IMC = 50-59,9 \text{ kg/m}^2$ e 6 obesos com $IMC \geq 60 \text{ kg/m}^2$, e 30 não obesos. Os dados antropométricos e demográficos dos indivíduos estão descritos na Tabela 1.

Ao analisar os valores espirométricos obtidos por obesos mórbidos e não obesos, observou-se que existem diferenças significativas em algumas variáveis em valores absolutos, porém não foi notada diferença significativa entre as variáveis em relação ao percentual dos valores previstos. Os valores das pressões respiratórias máximas – PIM e PEM – não apresentaram diferenças significativas entre os grupos (em valores absolutos ou percentual do previsto), conforme a Tabela 2.

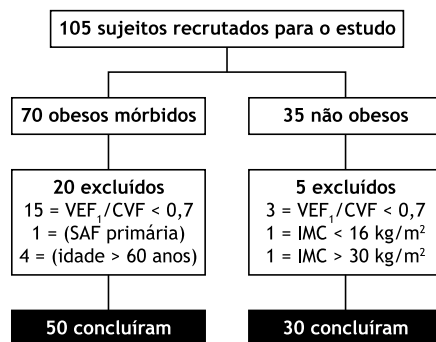


Figura 1. Fluxograma de seleção dos pacientes incluídos no estudo. SAF: Síndrome do anticorpo antifosfolípido; VEF₁/CVF: relação volume expiratório forçado no primeiro segundo-capacidade vital forçada; IMC: índice de massa corporal.

Tabela 1. Características antropométricas e demográficas dos componentes da amostra.

Variáveis	Obesos mórbidos (n = 50)	Não obesos (n = 30)	P
Idade (anos)	40,0 $\pm$ 10,4	37,6 $\pm$ 11,5	0,2947
Sexo feminino % (n)	79 (39)	70 (21)	0,4103
Altura (m)	1,64 $\pm$ 0,09	1,67 $\pm$ 0,09	0,3004
Massa corporal (kg)	138,8 $\pm$ 33,6	65,2 $\pm$ 10,3	< 0,0001
IMC (kg/m ²)	50,7 $\pm$ 8,9	23,2 $\pm$ 2,2	< 0,0001
CC (cm)	136,3 $\pm$ 18,8	80,5 $\pm$ 9,9	< 0,0001
CQ (cm)	143,4 $\pm$ 17,5	97,5 $\pm$ 5,9	< 0,0001
RCQ	0,95 $\pm$ 0,09	0,84 $\pm$ 0,08	< 0,0001

IMC: índice de massa corporal; RCQ: relação cintura-quadril; CC: circunferência da cintura; CQ: circunferência do quadril.

Tabela 2. Variáveis espirométricas, pressões respiratórias máximas e mecânica respiratória de obesos mórbidos e não obesos.

Variáveis	Obesos mórbidos (n = 50)	Não obesos (n = 30)	P
Espirometria			
CVF (L)	3,5±0,7	4,0±0,8	0,0275
CVF (% pred)	78,7±6,9	100,9±10,6	0,4198
VEF ₁ (L)	2,8±0,6	3,2±0,6	0,0157
VEF ₁ (% pred)	80,5±7,6	97,4±8,0	0,0978
VEF ₁ /CVF	80,4±6,6	82,6±5,8	0,5384
PF (L/s)	7,0±1,9	7,8±2,0	0,0582
PF (% pred)	83,4±20,3	86,6±13,3	0,5750
VVM (L)	114,2±26,1	126,6±24,2	0,2435
VVM (% pred)	89,2±23,4	89,9±15,6	0,3236
Pressões respiratórias máximas			
PIM (cmH ₂ O)	102,0±23,5	116,5±22,5	0,5862
PIM (% pred)	100,2±31,5	121,7±25,5	0,0572
PEM (cmH ₂ O)	107,5±21,2	122,7±24,4	0,3084
PEM (% pred)	107,8±30,5	102,0±11,3	0,2359
Mecânica respiratória			
R0 (kPa/L/s)	0,6±0,2	0,4±0,1	0,0001
R5 (kPa/L/s)	0,5±0,1	0,1±0,1	<0,0001
R20 (kPa/L/s)	0,38±0,16	0,28±0,08	0,0010
Rm (kPa/L/s)	0,50±0,18	0,33±0,09	<0,0001
RP (kPa/L/s)	0,18±0,12	0,064±0,043	0,0027
RT (kPa/L/s)	0,03±0,02	0,01±0,01	0,0002
f0 (Hz)	20,9±4,5	13,7±3,5	<0,0001
AX (kPa/L*Hz)	1,6±1,3	0,4±0,31	<0,0001
dR/dF	0,021±0,012	-0,01±0,001	<0,0001
X5 (kPa/L/s)	0,20±0,10	0,09±0,02	0,0007
X5ins (kPa/L/s)	-0,19±0,08	0,12±0,09	0,0013
X5exp (kPa/L/s)	-0,20±0,12	0,10±0,04	0,0007
Δ X5 (kPa/L/s)	0,07±0,12	0,03±0,02	0,0739

CVF: capacidade vital forçada; VEF₁: volume expiratório forçado no primeiro segundo; PF: pico de fluxo expiratório; VVM: ventilação voluntária máxima; PIM: pressão inspiratória máxima; PEM: pressão expiratória máxima; R0: resistência extrapolada para 0 Hz; R5: resistência em 5 Hz; R20: resistência em 20 Hz; RP: resistência periférica (R5 – R20); Rm: resistência média; RT: resistência tecidual; f0: frequência de ressonância; AX: integral da reatância entre 5 Hz e frequência de ressonância; dR/dF: dependência da resistência do sistema respiratório em função da frequência; X5ins: reatância inspiratória em 5 Hz; X5exp: reatância expiratória em 5 Hz; Δ X5: diferença entre a reatância inspiratória e expiratória. Valores apresentados por meio de média ± desvio-padrão.

Quanto aos resultados referentes à mecânica respiratória (Tabela 2), observou-se que obesos mórbidos apresentaram maiores valores de resistência total (R0 e R5), central (R20), de vias aéreas (Rm), tecidual (RT) e periférica (dR/dF e RP) quando comparados aos não obesos. As diferenças observadas nos valores de AX e X5 são sugestivas de aumento da resistência ou da elastância do sistema respiratório no grupo de obesos mórbidos. Nenhum paciente apresentou LFE.

A CA nos indivíduos obesos não se correlacionou com variáveis de mecânica respiratória, mas sim com as seguintes variáveis: CVF (%), VEF₁ (%), PF (L/s), VVM (L), PIM (%) e PEM (%), conforme a Tabela 3. Quanto aos não obesos, foram observadas correlações da CA com a variável de mecânica respiratória R20,

e para espirometria, com as variáveis de CVF (L), VEF₁/CVF, PF (L) VVM (%) e L).

Não foram observadas associações entre a circunferência de quadril e as variáveis de mecânica respiratória, pressões respiratórias estáticas máximas e espirometria para obesos mórbidos e não obesos.

Constatou-se correlação entre a RCQ de obesos mórbidos e as seguintes variáveis respiratórias: AX, f0, PF (%), PIM (%) e PEM (%). Para os não obesos, foi percebida correlação da RCQ com R20, X5ins, delta X5, CVF (L), PF (L), VVM (L) e PEM (%), conforme mostra a Tabela 4.

O IMC apresentou correlação com as variáveis espirométricas CVF (%), VEF₁ (%) e PF (L/s) no grupo de indivíduos obesos e com VEF₁/CVF, PIM (cmH₂O) e PEM (%) no grupo de não obesos (Tabela 5).

Tabela 3. Correlação das variáveis de mecânica respiratória, espirometria e pressões respiratórias estáticas com a circunferência abdominal.

Variáveis	Obesos mórbidos (n = 50)		Não obesos (n = 30)	
	r	P	r	P
R0 (kPa/L/s)	0,0959	0,5072	0,1961	0,2990
Rm (kPa/L/s)	0,1278	0,3763	0,2431	0,1956
RT (kPa/L/s)	0,0464	0,7487	0,2274	0,2268
R5 (kPa/L/s)	0,0526	0,7163	0,1976	0,2953
R20 (kPa/L/s)	0,2080	0,1472	0,3933	0,0316
X5 (kPa/L/s)	0,0364	0,8016	0,2273	0,2270
f0 (Hz)	-0,1918	0,1821	0,3093	0,0963
AX (kPa/L*Hz)	-0,0932	0,5196	0,0444	0,8156
X5ins (kPa/L/s)	0,1523	0,2910	0,1521	0,4225
X5exp (kPa/L/s)	0,0953	0,5101	0,1181	0,5342
Δ X5 (kPa/L/s)	-0,0777	0,5917	-0,0314	0,8689
dR/dF	0,0519	0,7204	0,0263	0,8900
CVF (L)	-0,1056	0,4656	-0,4564	0,0112
CVF (% pred)	-0,4257	0,0021	-0,1484	0,4339
VEF ₁ (L)	-0,1164	0,4206	-0,3559	0,0536
VEF ₁ (% pred)	-0,3671	0,0087	-0,0108	0,9545
VEF ₁ /CVF	-0,0650	0,6536	-0,4240	0,0195
PF (L/s)	-0,3633	0,0095	-0,5788	0,0008
PF (% pred)	-0,2031	0,1573	-0,3334	0,0718
VVM (L)	-0,2788	0,0499	-0,4633	0,0099
VVM (% pred)	-0,0065	0,9637	-0,3712	0,0434
PIM (cmH ₂ O)	-0,2311	0,1063	-0,4446	0,0138
PIM (% pred)	-0,3758	0,0072	-0,1731	0,3603
PEM (cmH ₂ O)	-0,0545	0,7067	-0,2068	0,2730
PEM (% pred)	-0,3878	0,0054	-0,1667	0,3787

CVF: capacidade vital forçada; VEF₁: volume expiratório forçado no primeiro segundo; PF: pico de fluxo expiratório; VVM: ventilação voluntária máxima; PIM: pressão inspiratória máxima; PEM: pressão expiratória máxima; R0: resistência extrapolada para 0 Hz; R5: resistência em 5 Hz; R20: resistência em 20 Hz; Rm: resistência média; RT: resistência tecidual; f0: frequência de ressonância; AX: integral da reatância entre 5 Hz e frequência de ressonância; dR/dF: dependência da resistência do sistema respiratório em função da frequência; X5ins: reatância inspiratória em 5 Hz; X5exp: reatância expiratória em 5 Hz; Δ X5: diferença entre a reatância inspiratória e expiratória.

DISCUSSÃO

Neste estudo, apesar de os pacientes com obesidade mórbida não apresentarem padrão espirométrico obstrutivo, seus valores de resistência total (R0 e R5), de vias aéreas (Rm), periférica (dR/dF e RP) e tecidual (RT) foram maiores do que os do grupo controle. Além disso, os resultados relacionados à reatância do sistema respiratório (AX, X5, X5ins e X5exp) foram diferentes dos do grupo controle, o que pode ser interpretado como aumento da resistência periférica ou redução da complacência do sistema respiratório. Esses resultados estão de acordo com os de outros autores que observaram o aumento das resistências do sistema respiratório, de vias aéreas⁽¹⁸⁾ e periférica⁽⁷⁾ em obesos utilizando a técnica de oscilações forçadas. Yap et al.⁽¹⁹⁾ também verificaram o aumento da resistência periférica em obesos, porém, em nossa amostra, os valores são 18,6% superiores aos do grupo de obesos mórbidos da pesquisa desses autores. Tal fato pode ser justificado pelos maiores valores de

IMC apresentados em nosso estudo ($50,7 \pm 8,9$ kg/m² versus $43,6 \pm 2,5$ kg/m²). Diversos autores sugerem que o aumento da resistência das vias aéreas em obesos está relacionado com a redução do volume pulmonar, porém sua fisiopatogênese ainda não é totalmente conhecida. Uma das hipóteses é de que a estrutura da via aérea pode ser remodelada pela exposição a adipocinas pró-inflamatórias ou por deposição de lipídios.⁽⁶⁾ Mahadev⁽²⁰⁾ observou que, além da redução da CRF, a resistência de vias aéreas em obesos mórbidos também pode estar aumentada por causa de remodelamento, que é caracterizado por depósito de gordura em seu interior, lesão de mucosa brônquica por estresse de abertura e fechamento das pequenas vias aéreas e pela exposição crônica às adipocitocinas.

Essa hipótese está de acordo com o aumento da resistência periférica observado no presente estudo. Zerah et al.⁽¹⁸⁾ também constataram que a diferença entre a resistência do sistema respiratório e de vias

Tabela 4. Correlação das variáveis de mecânica respiratória, espirometria e pressões respiratórias estáticas com a relação cintura-quadril.

Variáveis	Obesos mórbidos (n = 50)		Não obesos (n = 30)	
	r	P	r	P
R0 (kPa/L/s)	0,2162	0,1315	0,3472	0,0601
Rm (kPa/L/s)	0,1843	0,2002	0,3495	0,0584
RT (kPa/L/s)	0,2531	0,0761	0,06626	0,7279
R5 (kPa/L/s)	0,1109	0,4431	0,3367	0,0689
R20 (kPa/L/s)	0,1719	0,2325	0,3887	0,0338
X5 (kPa/L/s)	0,1613	0,2632	0,1907	0,3127
f0 (Hz)	-0,4358	0,0016	-0,06562	0,7304
AX (kPa/L*Hz)	-0,3176	0,0246	-0,1066	0,5749
X5ins (kPa/L/s)	0,2266	0,1135	0,4051	0,0264
X5exp (kPa/L/s)	0,2353	0,0999	0,1052	0,5801
Δ X5 (kPa/L/s)	-0,1408	0,3294	-0,4040	0,0268
dR/dF	0,2677	0,0602	0,2670	0,1538
CVF (L)	-0,1046	0,4695	-0,4276	0,0184
CVF (% pred)	-0,2612	0,0669	-0,1596	0,3995
VEF ₁ (L)	-0,1525	0,2904	-0,4045	0,0266
VEF ₁ (% pred)	-0,1902	0,1859	-0,08580	0,6521
VEF ₁ /CVF	-0,1829	0,2036	-0,2069	0,2727
PF (L/s)	-0,1386	0,3370	-0,3995	0,0287
PF (% pred)	-0,3715	0,0079	-0,01331	0,9443
VVM (L)	-0,3663	0,0089	-0,3824	0,0370
VVM (% pred)	-0,1856	0,1968	-0,1457	0,4424
PIM (cmH ₂ O)	-0,1979	0,1682	-0,1133	0,5511
PIM (% pred)	-0,3036	0,0321	-0,2380	0,2054
PEM (cmH ₂ O)	-0,1061	0,4633	-0,06478	0,7338
PEM (% pred)	-0,3764	0,0071	-0,3791	0,0388

CVF: capacidade vital forçada; VEF₁: volume expiratório forçado no primeiro segundo; PF: pico de fluxo expiratório; VVM: ventilação voluntária máxima; PIM: pressão inspiratória máxima; PEM: pressão expiratória máxima; R0: resistência extrapolada para 0 Hz; R5: resistência em 5 Hz; R20: resistência em 20 Hz; Rm: resistência média; RT: resistência tecidual; f0: frequência de ressonância; AX: integral da reatância entre 5 Hz e frequência de ressonância; dR/dF: dependência da resistência do sistema respiratório em função da frequência; X5ins: reatância inspiratória em 5 Hz; X5exp: reatância expiratória em 5 Hz; Δ X5: diferença entre a reatância inspiratória e expiratória.

aéreas não aumentou significativamente com o nível de obesidade. A partir desse resultado, os autores levantaram a hipótese de que a resistência torácica não aumenta proporcionalmente ao grau de obesidade. Embora em nosso estudo não tenham sido comparados diferentes graus de obesidade, os pacientes com obesidade mórbida apresentaram maior resistência tecidual do que o grupo controle, sugerindo que a grande quantidade de tecido adiposo na região toracoabdominal esteja associada à maior dissipação de energia com a movimentação do sistema respiratório. Esse resultado, de certo modo, contradiz a hipótese de Zerah et al.⁽¹⁸⁾ Uma das hipóteses dessa discordância é o maior IMC dos sujeitos incluídos em nosso estudo, uma vez que a amostra também foi composta de superobesos. Santana et al.⁽²¹⁾ demonstraram em sua pesquisa o quanto a função pulmonar de superobesos pode ser mais afetada quando comparada à de obesos mórbidos, porém com menor IMC.

Um dos objetivos do presente estudo foi avaliar a ocorrência de limitação de fluxo expiratório no grupo de pacientes obesos mórbidos. De acordo com Lin &

Lin,⁽²²⁾ a redução da capacidade residual funcional e do volume de reserva expiratório em pacientes com obesidade mórbida aumenta o risco de compressão dinâmica e colapso de vias aéreas, mesmo em repouso. Dessa forma, pode ocorrer limitação de fluxo expiratório (LFE) e aprisionamento aéreo, resultando no aumento do esforço respiratório e da dispneia. A ocorrência de LFE já foi documentada em obesos por meio do método da pressão negativa expiratória.⁽²³⁾ Em nosso estudo, a ocorrência de LFE foi medida por meio da reatância do sistema respiratório, conforme descrito em 2004 por Dellaca e cols., que validaram esse método utilizando a técnica da pressão negativa como padrão ouro.⁽²⁴⁾ Utilizando a diferença entre reatância inspiratória e expiratória, Mahadev et al.⁽²⁰⁾ avaliaram 18 pacientes com IMC = $41,3 \pm 6,8$ kg/m², e apenas um apresentou LFE. De forma similar, nenhum paciente desta amostra (que tinha um IMC médio de $50,7 \pm 8,9$ kg/m²) apresentou LFE. Esses resultados demonstram que, apesar da redução da CRF e do aumento da resistência periférica observados nos pacientes com obesidade mórbida, a LFE é um achado comum apenas quando estes estão posicionados em supino, conforme demonstrado no

Tabela 5. Correlação das variáveis de mecânica respiratória, espirometria e pressões respiratórias máximas com o índice de massa corporal.

Variáveis	Obesos mórbidos (n = 50)		Não obesos (n = 30)	
	r	P	r	P
R0 (kPa/L/s)	0,00009	0,9995	0,07414	0,6970
Rm (kPa/L/s)	0,03030	0,8346	0,00081	0,9966
RT (kPa/L/s)	0,1091	0,4506	0,4199	0,1209
R5 (kPa/L/s)	0,03077	0,8320	0,05901	0,7567
R20 (kPa/L/s)	0,1275	0,3777	-0,1790	0,3438
X5 (kPa/L/s)	0,06057	0,6760	0,1759	0,3526
f0 (Hz)	-0,02165	0,8813	0,4168	0,2219
AX (kPa/L*Hz)	-0,01857	0,8982	0,2543	0,1751
X5ins (kPa/L/s)	0,01404	0,9229	-0,03390	0,8589
X5exp (kPa/L/s)	0,00568	0,9687	-0,1060	0,5773
Δ X5 (kPa/L/s)	-0,07194	0,6195	-0,1080	0,5702
dR/dF	0,04433	0,7599	0,2786	0,1360
CVF (L)	-0,04447	0,7591	-0,3361	0,0694
CVF (% pred)	-0,3847	0,0058	-0,2972	0,1107
VEF ₁ (L)	-0,02432	0,8669	-0,2320	0,2174
VEF ₁ (% pred)	-0,3517	0,0122	-0,06050	0,7508
VEF ₁ /CVF	-0,05293	0,7151	-0,4029	0,0273
PF (L/s)	-0,2939	0,0383	-0,3230	0,0817
PF (% pred)	-0,1123	0,4374	-0,1225	0,5191
VVM (L)	-0,1098	0,4478	-0,3298	0,0752
VVM (% pred)	-0,06098	0,6740	-0,2338	0,2137
PIM (cmH ₂ O)	-0,1951	0,1746	-0,5408	0,0020
PIM (% pred)	-0,2941	0,0381	-0,5191	0,1067
PEM (cmH ₂ O)	-0,1746	0,6931	-0,2949	0,1136
PEM (% pred)	-0,2715	0,0565	-0,3627	0,0489

CVF: capacidade vital forçada; VEF₁: volume expiratório forçado no primeiro segundo; PF: pico de fluxo expiratório; VVM: ventilação voluntária máxima; PIM: pressão inspiratória máxima; PEM: pressão expiratória máxima; R0: resistência extrapolada para 0 Hz; R5: resistência em 5 Hz; R20: resistência em 20 Hz; Rm: resistência média; RT: resistência tecidual; f0: frequência de ressonância; AX: integral da reatância entre 5 Hz e frequência de ressonância; dR/dF: dependência da resistência do sistema respiratório em função da frequência; X5ins: reatância inspiratória em 5 Hz; X5exp: reatância expiratória em 5 Hz; Δ X5: diferença entre a reatância inspiratória e expiratória.

estudo de Pankow et al.⁽²⁵⁾ Nessa posição, o efeito compressivo do abdômen reduz ainda mais a CRF e, consequentemente, o diâmetro das vias aéreas, resultando na compressão dinâmica e/ou em colapso.

A grande concordância entre os autores^(18,22,23,25) é que a obesidade, mesmo quando se apresenta isolada de outras comorbidades, é um fator preponderante para as alterações da mecânica respiratória, seja analisando variáveis de resistência, seja em relação à complacência do sistema respiratório. Partindo desse pressuposto, a única possibilidade para solucionar tais questões é a redução de peso.

Conforme esperado, diferentemente da circunferência do quadril, a circunferência abdominal se associou a diversas variáveis respiratórias (CVF, VEF₁, PF, VVM e pressões respiratórias), provavelmente por causa do efeito da restrição e do aumento da pressão intra-abdominal que ocorre nos obesos mórbidos, alterando o equilíbrio elástico do sistema respiratório e reduzindo os volumes pulmonares.^(9,26) Da mesma forma, a RCQ também

se associou a variáveis de mecânica respiratória e pressões respiratórias máximas, sugerindo que não só o IMC, mas o padrão de distribuição de gordura corporal influencia a mecânica respiratória. Essa hipótese está de acordo com os resultados do estudo de Chen et al.⁽²⁷⁾ que observaram uma correlação negativa entre a relação da circunferência abdominal e as variáveis espirométricas, independente do IMC. Da mesma forma, no estudo de Canoy et al.⁽²⁸⁾ que incluiu 9.674 homens e 11.876 mulheres, foi observado que tanto a CVF quanto o VEF₁ foram linear e inversamente relacionados com a RCQ.

Como limitação do estudo, pode-se citar a falta de mensuração dos volumes pulmonares estáticos, o que contribuiria para a compreensão dos mecanismos envolvidos com as alterações da mecânica respiratória. No entanto, nossos resultados demonstram que, mesmo apresentando valores espirométricos dentro da normalidade, os pacientes com obesidade mórbida podem apresentar alterações da mecânica respiratória,

as quais podem ser detectadas pela oscilometria de impulso. Além disso, não só o IMC, mas também o padrão de distribuição de gordura corporal pode influenciar o comportamento de variáveis respiratórias. Assim, a avaliação da mecânica respiratória por meio da técnica de oscilações forçadas e a medição de variáveis antropométricas (circunferências e RCQ) podem trazer contribuições significativas para o acompanhamento de pacientes com obesidade mórbida, sobretudo para aqueles com sintomas respiratórios. Ambos os métodos são não invasivos e não requerem a realização de manobras especiais. É provável que a melhora da mecânica respiratória desses pacientes,

sobretudo a resistência periférica e tecidual (parede torácica), possa melhorar a tolerância ao exercício⁽²⁹⁾ com impacto positivo na independência funcional e na qualidade de vida.

A partir dos resultados do presente estudo, concluímos que pacientes com obesidade mórbida e sem padrão espirométrico obstrutivo apresentam aumento nas resistências total, de vias aéreas, periférica e tecidual do sistema respiratório quando comparados a não obesos. Esses indivíduos, entretanto, não apresentam limitação de fluxo expiratório e redução da força muscular respiratória.

REFERÊNCIAS

1. Lobato JC, Kale PL, Velarde LG, Szklo M, Costa AJ. Correlation between mean body mass index in the population and prevalence of obesity in Brazilian capitals: empirical evidence for a population-based approach of obesity. *BMC Public Health*. 2015;15(322):1-6.
2. Huang H, Yan Z, Chen Y, Liu F. A social contagious model of the obesity epidemic. *Sci Rep* 2016;28(6):1-9. <http://dx.doi.org/10.1038/srep37961>. PMID:27892501.
3. WHO: World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Geneva: World Health Organization; 2000. (WHO Obesity Technical Report Series; 894).
4. Teucher B, Rohrmann S, Kaaks R. Obesity: focus on all-cause mortality and cancer. *Maturitas*. 2010;65(2):112-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2009.11.018>. PMID:20022719.
5. Renquist K. Obesity classification. *Obes Surg*. 1997;7(6):523. <http://dx.doi.org/10.1381/096089297765555331>. PMID:9730514.
6. Mafort TT, Rufino R, Costa CH, Lopes AJ. Obesity: systemic and pulmonary complications, biochemical abnormalities, and impairment of lung function. *Multidiscip Respir Med*. 2016;11(28):1-11.
7. Albuquerque CG, Andrade FMD, Rocha MAA, Oliveira AFF, Ladosky W, Victor EG, et al. Determining respiratory system resistance and reactance by impulse oscillometry in obese individuals. *J Bras Pneumol*. 2015;41(5):422-6. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-3713201500004517>. PMID:26578133.
8. Kopelman PG. Clinical complications of obesity. *Clin Endocrinol Metab*. 1984;13(3):613-34. [http://dx.doi.org/10.1016/S0300-595X\(84\)80041-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0300-595X(84)80041-9). PMID:6391758.
9. Jones R, Nzekwu M. The effects of body mass index on lung volumes. *Chest*. 2006;130(3):827-33. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.130.3.827>. PMID:16963682.
10. Oostveen E, MacLeod D, Lorino H, Farré R, Hantos Z, Desager K, et al. The forced oscillation technique in clinical practice: methodology, recommendations and future developments. *Eur Respir J*. 2003;22(6):1026-41. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.03.00089403>. PMID:14680096.
11. Bickel S, Popler J, Lesnick B, Eid N. Impulse oscillometry: interpretation and practical applications. *Chest*. 2014;146(3):841-7. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.13-1875>. PMID:25180727.
12. de Mesquita Júnior JA, Lopes AJ, Jansen JM, de Melo PL. Using the forced oscillation technique to evaluate respiratory resistance in individuals with silicosis. *J Bras Pneumol*. 2006;32(3):213-20. PMID:17273610.
13. WHO: World Health Organization. Physical Status: the use and interpretation of anthropometry. Geneva: World Health Organization; 1995. (Technical Report Series; 854).
14. Standardization of Spirometry. 1994 Update. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152(3):1107-36. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.152.3.7663792>. PMID:7663792.
15. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes para testes de função pulmonar. *J Bras Pneumol*. 2002;28(3):1-238.
16. American Thoracic Society/European Respiratory Society. ATS/ERS Statement on respiratory muscle testing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(4):518-624.
17. Neder JA, Andreoni S, Lerario MC, Nery LE. Reference values for lung function tests. II. Maximal respiratory pressures and voluntary ventilation. *Braz J Med Biol Res*. 1999;32(6):719-27. <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-879X1999000600007>. PMID:10412550.
18. Zerath F, Harf A, Perlemuter L, Lorino H, Lorino AM, Atlan G. Effects of obesity on respiratory resistance. *Chest*. 1993;103(5):1470-6. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.103.5.1470>. PMID:8486029.
19. Yap JC, Watson RA, Gilbey S, Pride NB. Effects of posture on respiratory mechanics in obesity. *J Appl Physiol*. 1995;79(4):1199-205. <http://dx.doi.org/10.1152/jappl.1995.79.4.1199>. PMID:8567562.
20. Mahadev S, Salome CM, Berend N, King GG. The effect of low lung volume on airway function in obesity. *Respir Physiol Neurobiol*. 2013;188(2):192-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.resp.2013.05.021>. PMID:23770312.
21. Santana AN, Souza R, Martins AP, Macedo F, Rascovski A, Salge JM. The effect of massive weight loss on pulmonary function of morbid obese patients. *Respir Med*. 2006;100(6):1100-4. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2005.09.021>. PMID:16243500.
22. Lin CK, Lin CC. Work of breathing and respiratory drive in obesity. *Respirology*. 2012;17(3):402-11. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1843.2011.02124.x>. PMID:22212441.
23. Ferretti A, Giampiccolo P, Cavalli A, Milic-Emili J, Tantucci C. Expiratory flow limitation and orthopnea in massively obese subjects. *Chest*. 2001;119(5):1401-8. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.119.5.1401>. PMID:11348945.
24. Dellacà RL, Santos P, Aliverti A, Stevenson N, Centanni S, Macklem PT, et al. Detection of expiratory flow limitation in COPD using the forced oscillation technique. *Eur Respir J*. 2004;23(2):232-40. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.04.00046804>. PMID:14979497.
25. Pankow W, Podszus T, Gutheil T, Penzel T, Peter J, Von Wichert P. Expiratory flow limitation and intrinsic positive end-expiratory pressure in obesity. *J Appl Physiol* (1985). 1998;85(4):1236-43.
26. Steier J, Lunt A, Hart N, Polkey MI, Moxham J. Observational study of the effect of obesity on lung volumes. *Thorax*. 2014;69(8):752-9. <http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2014-205148>. PMID:24736287.
27. Chen Y, Rennie D, Cormier YF, Dosman J. Waist circumference is associated with pulmonary function in normal-weight, overweight, and obese subjects. *Am J Clin Nutr*. 2007;85(1):35-9. <http://dx.doi.org/10.1093/ajcn/85.1.35>. PMID:17209174.
28. Canoy D, Luben R, Welch A, Bingham S, Wareham N, Day N, et al. Abdominal obesity and respiratory function in men and women in the EPIC-Norfolk Study, United Kingdom. *Am J Epidemiol*. 2004;159(12):1140-9. <http://dx.doi.org/10.1093/aje/kwh155>. PMID:15191931.
29. Marinho CL, Maioli MCP, do Amaral JLM, Lopes AJ, Melo PL. Respiratory resistance and reactance in adults with sickle cell anemia: correlation with functional exercise capacity and diagnostic use. *PLoS One*. 2017;12(12):1-26. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0187833>. PMID:29220407.



Valores de referência para a difusão do monóxido de carbono (fator de transferência) em uma amostra brasileira da raça branca

Virgínia Pacheco Guimarães^{1,a}, Débora Marques de Miranda^{2,b},
Marco Antônio Soares Reis^{1,c}, Thamine Lessa Andrade^{3,d}, Renato Lopes Matos^{4,e},
Maria Raquel Soares^{5,f}, Carlos Alberto de Castro Pereira^{5,6,g}

RESUMO

Objetivo: Derivar valores de referência em adultos brancos para a difusão do monóxido de carbono (DCO) em uma amostra de diferentes locais do Brasil por um mesmo modelo de equipamento (Sensormedics) e comparar os resultados com os derivados pelas equações de Crapo, Miller e Neder, e da proposta pelo Global Lung Initiative (GLI).

Métodos: Os testes foram realizados de acordo com as normas sugeridas pela ATS/ERS, em 2005, em seis cidades brasileiras, em 120 voluntários adultos de cada sexo, não fumantes, sem anemia referida e sem doenças pulmonares ou cardíacas. Os previstos foram derivados por regressões lineares e as diferenças entre os valores previstos por alguns autores e os observados no estudo atual foram calculadas. **Resultados:** Nos homens, a idade variou de 25 a 88 anos e a estatura, de 156 a 189 cm. Nas mulheres, a idade variou de 21 a 92 anos e a estatura, de 140 a 176 cm. A DCO se correlacionou de maneira significativa positivamente com a estatura e negativamente com a idade. Os valores previstos pelas equações de Crapo, Neder e Miller foram maiores em comparação aos obtidos pelo estudo atual ($p < 0,01$) em ambos os sexos. Nos homens, os valores não diferiram quando comparados aos calculados pelo GLI ($p = 0,29$); nas mulheres, os valores derivados pelo GLI foram levemente maiores: 0,99 mL/min/mmHg ($p < 0,01$). **Conclusões:** Novos valores previstos para a DCO foram derivados em uma amostra de adultos brancos no Brasil. Os valores previstos são semelhantes aos compilados pelas equações GLI e diferem de equações propostas anteriormente.

Descritores: Fator de transferência; Capacidade de difusão pulmonar; Difusão; Monóxido de carbono; Valores de referência; Testes de função pulmonar.

1. Hospital Madre Teresa, Belo Horizonte (MG) Brasil.
2. Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte (MG) Brasil.
3. Clínica AMO, Salvador (BA) Brasil.
4. Pneumo Medicina Respiratória, Criciúma (SC) Brasil.
5. Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina, São Paulo (SP) Brasil.
6. Centro Diagnóstico Brasil, São Paulo (SP) Brasil.
- a. <http://orcid.org/0000-0002-9557-4917>
- b. <http://orcid.org/0000-0002-7081-8401>
- c. <http://orcid.org/0000-0002-5568-9330>
- d. <http://orcid.org/0000-0001-6301-6315>
- e. <http://orcid.org/0000-0002-0429-6828>
- f. <http://orcid.org/0000-0002-2242-2533>
- g. <http://orcid.org/0000-0002-0352-9589>

Recebido: 27 agosto 2018.

Aprovado: 14 fevereiro 2019.

Trabalho realizado em seis centros do Brasil, tendo como centro coordenador o Hospital Madre Tereza, Belo Horizonte (MG) Brasil.

INTRODUÇÃO

A medida da difusão do monóxido de carbono (DCO) ou fator de transferência para o CO, por respiração única, é um teste essencial na avaliação diagnóstica e no acompanhamento funcional em diversas condições respiratórias.⁽¹⁾ Valores de referência foram derivados e validados para a espirometria no Brasil.^(2,3) A seleção de valores de referência para a DCO é mais difícil do que a escolha de valores de referência para a espirometria, devido à grande variação entre laboratórios.⁽⁴⁾ Em 2005, a força tarefa da ATS/ERS não recomendou a adoção de nenhuma equação específica para a DCO, porém sugeriu que os valores previstos para o volume alveolar (VA), para a DCO e para o coeficiente de difusão (kCO) deveriam ser derivados da mesma fonte.⁽⁴⁾

No Brasil, as equações propostas por Crapo e as derivadas por Neder são usadas, porém os valores previstos são mais elevados do que os de outros estudos.⁽⁵⁻⁷⁾ Já outras equações, como as propostas por Miller, mostram previstos menores.^(5,8)

Nos últimos anos, houve um grande desenvolvimento nos equipamentos de função pulmonar, como o surgimento de analisadores de gases de resposta rápida, com excelente linearidade e acurácia. Isso levou a resultados mais precisos e propostas mais exigentes quanto à realização do teste de respiração única para a medida da DCO, em comparação às diretrizes anteriormente sugeridas.^(9,10)

Em 2017, o *Global Lung Initiative* (GLI) derivou valores de referência para a DCO, por compilação dos valores obtidos em diversos estudos feitos após o ano 2000, em equipamentos mais modernos. Os valores previstos por esta equação são menores em comparação aos publicados anteriormente e devem ser validados.⁽¹¹⁾

O objetivo do presente estudo foi derivar valores de referência na raça branca para a DCO em uma amostra de diferentes locais do Brasil por um mesmo modelo de equipamento (Sensormedics) e comparar os resultados com os derivados pelas equações de Crapo, Miller e Neder, e da proposta pelo GLI.^(6-8,11)

Endereço para correspondência:

Virgínia Pacheco Guimarães. Hospital Madre Teresa, Avenida Professor Mário Werneck, 3086/702, Bairro Buritis, CEP: 30575-280, Belo Horizonte, MG, Brasil.
Tel.: 31 3313-4413. E-mail: virpag@gmail.com
Apoio financeiro: Nenhum.

MÉTODOS

Os dados foram obtidos entre 2015 e 2017, em seis cidades brasileiras, por sistemas da mesma marca (Sensormedics, Yorba Linda, California).

A DCO foi medida em todos os centros de acordo com as normas sugeridas pela ATS/ERS, em 2005, usando-se como gases-teste o CO (0,30%) e o CH₄ (0,30%).⁽⁹⁾ A FiO₂ foi de 0,21. Os volumes pulmonares foram determinados simultaneamente por pletismografia. O equipamento mede a temperatura ambiente por termômetro eletrônico e a pressão barométrica, por manômetro interno, e realiza a conversão do volume do gás exalado para as condições corporais de temperatura e pressão do vapor d'água corrigidas para a pressão barométrica (BTPS).

O espaço-morto e o volume da válvula, por *default*, do equipamento são fixos, de 0,15 L e 0,08 L, respectivamente.

Os indivíduos foram selecionados por convite verbal, sendo mais comumente acompanhantes ou familiares de pacientes e, eventualmente, funcionários das instituições do estudo, e eram de diversos níveis socioeconômicos. Os voluntários que aceitaram e consentiram em participar responderam inicialmente a um questionário respiratório traduzido da *American Thoracic Society/Division of Lung Diseases*, validado em nosso meio, e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).^(12,13)

Os equipamentos eram calibrados diariamente com uma seringa de três litros e submetidos a controles biológicos semanalmente pelos funcionários do laboratório. Os exames foram realizados por técnicos ou médicos certificados em função pulmonar pela Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT).

Os critérios de inclusão no estudo foram iguais aos utilizados no estudo para derivação dos valores espirométricos em 2007, acrescidos de uma pergunta relativa à presença de anemia, que deveria estar ausente.⁽²⁾

O peso e a estatura foram medidos de acordo com as recomendações da SBPT.⁽¹⁴⁾ Obesos (IMC > 30 kg/m²) foram excluídos.

As medidas da DCO foram realizadas após as medidas espirométricas. Estas deveriam preencher os critérios de aceitação e reprodutibilidade sugeridos pela SBPT.⁽¹⁴⁾ Os valores de CVF observados foram comparados aos previstos para a população brasileira derivados em 2007.⁽²⁾

O volume inspirado na manobra deveria ser ≥ 85% da capacidade vital e ser completada em menos de 4 s. No mínimo, duas manobras aceitáveis com diferença de ± 10% do maior valor e menos de 3 mL/min/mmHg foram obtidas, com 4 min de intervalo. O valor final anotado foi derivado da média dos valores das manobras aceitáveis.⁽⁹⁾

O tempo inspiratório, medido pelo método de Jones e Meade, deveria situar-se entre 8 e 12 s. Como critérios de aceitação, durante a sustentação da inspiração, não

deveriam existir vazamentos ou variações de pressão excessivas na boca, exibidas no monitor durante a realização dos testes, indicativas de manobras de Muller e Valsalva. A expiração deveria durar menos de 4 s. O volume desprezado na expiração antes da coleta da amostra do gás alveolar foi de 0,75 L.⁽⁹⁾

As variáveis de natureza numérica foram analisadas por média e desvio padrão, e os valores dessas variáveis foram comparados entre os sexos utilizando-se o teste *t* de Student.

Regressões lineares foram usadas para derivação dos valores de referência, levando-se em conta variáveis com $p \leq 0,10$, na análise univariada.

As diferenças entre os valores observados no estudo atual e os previstos para a CPT pelas equações de Crapo, Miller e Neder, e as sugeridas pelo GLI foram calculadas na amostra total e em idades e estaturas representativas de cada sexo. A diferença média e sua significância foram calculadas por teste *t* emparelhado.

Todos os testes foram revistos individualmente por um dos autores (CACP) e aqueles que não preencheram os critérios de aceitação e reprodutibilidade foram excluídos. Foram também excluídos casos considerados discrepantes pela distribuição após gráficos *box plot* e aqueles nos quais os resíduos derivados das equações excederam os valores aceitáveis.⁽¹⁵⁾

As análises estatísticas foram realizadas com o uso do *software* estatístico SPSS-22. Pela multiplicidade de comparações, o valor de *p* significativo foi considerado < 0,01.

O projeto, com a documentação completa de todos os centros envolvidos, foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital Madre Teresa, Belo Horizonte, Minas Gerais, sob o número 1617108.

RESULTADOS

Foram avaliados inicialmente 292 casos, sendo excluídos 45 por testes inadequados e sete por valores discrepantes. Ao final, 240 casos foram incluídos, 120 de cada sexo. Por ordem decrescente, 153 (63,8%) eram de São Paulo, 28 de Salvador, 25 de Criciúma, 25 de Belo Horizonte e nove de outros centros.

A distribuição por idade, estatura e IMC é mostrada para os sexos, separadamente, na Tabela 1. Nos homens, a idade variou de 25 a 88 anos, a média de estatura foi de 173 cm, variando de 156 a 189 cm. Nas mulheres, a idade variou de 21 a 92 anos, a média de estatura foi de 160 cm, variando entre 140 e 176 cm.

As médias para os parâmetros funcionais principais, incluindo valores para DCO, kCO e volume alveolar (VA), são mostradas na Tabela 2. Todos os valores foram maiores no sexo masculino, exceto a CVF, em porcentagem do previsto, e a kCO, que não mostraram diferença significativa entre os sexos. A CVF foi de 98,7% do previsto em ambos os sexos. A relação entre a capacidade vital inspiratória da manobra da

Tabela 1. Distribuição dos pacientes por sexo, faixas de idade, estatura e índice de massa corporal.

Variável	Sexo feminino (n = 120)		Sexo masculino (n = 120)	
	n	%	n	%
Idade (anos)				
20-24	4	3,3	----	----
25-34	30	25,0	24	20,0
35-44	18	15,0	20	16,7
45-54	18	15,0	26	21,7
55-64	24	20,0	17	14,2
65-74	13	10,8	25	20,8
≥75	13	10,8	8	6,7
Estatura (cm)				
140-154	28	23,3	---	----
155-164	62	51,7	13	10,8
165-174	29	24,2	62	51,7
175-184	1 (176 cm)	0,8	38	31,7
≥ 185	----	---	7	5,8
IMC (Kg/m ²)				
18-24	45	37,5	38	31,7
25-30	75	62,5	82	68,3

Tabela 2. Médias das variáveis funcionais separados por sexo.

Variável funcional	Mulheres (n = 120)	Homens (n = 120)	P
	X ± DP	X ± DP	
CVF (L)	3,24 ± 0,62	4,59 ± 0,79	<0,01
CVF (% previsto)	99,8 ± 12,3	97,5 ± 10,2	0,12
VEF1 (L)	2,63 ± 0,53	3,62 ± 0,63	<0,01
VEF1/CVF%	0,81 ± 0,05	0,79 ± 0,05	<0,01
CV (L)	3,30 ± 0,60	4,71 ± 0,82	<0,01
VR (L)	1,58 ± 0,46	2,00 ± 0,51	<0,01
CPT (L)	4,88 ± 0,63	6,71 ± 0,84	<0,01
DCO (ml/min/mmHg)	19,29 ± 3,86	27,90 ± 5,19	<0,01
kCO (ml. min ⁻¹ . mmHg ⁻¹ . L ⁻¹)	3,97 ± 0,58	4,09 ± 0,61	0,12
VA (L)	4,18 ± 0,64	5,92 ± 0,85	<0,01

difusão e a capacidade vital lenta, obtida em separado, foi $0,91 \pm 0,04$, na amostra total.

A relação VA/CPT foi, em média, $0,87 \pm 0,07$ nos homens e $0,86 \pm 0,08$ nas mulheres. Em ambos os sexos, a relação VA/CPT se correlacionou diretamente com a capacidade vital inspiratória ($r = 0,44$ nos homens e $r = 0,43$ nas mulheres, $p < 0,001$) e inversamente com a idade ($r = -0,31$ nos homens, e $r = -0,33$ nas mulheres, $p < 0,001$).

As correlações entre a DCO e a idade e a estatura em ambos os sexos, bem como os limites inferiores determinados pelo 5º percentil dos resíduos, são mostradas na Figura 1.

A equações lineares derivadas para a DCO, kCO e VA são mostradas na Tabela 3. A DCO se correlacionou de maneira significativa com a idade e a estatura em ambos os sexos. O VA, com a estatura em ambos os sexos. A kCO apenas com a idade no sexo masculino e, de maneira pobre, apenas com a estatura no sexo feminino. Considerando-se os valores médios obtidos,

os limites inferiores, determinados pelo 5º percentil do resíduo, distaram menos da média nos homens (82%), em comparação às mulheres (78%). O mesmo se observou com a kCO: 80% nos homens e 74% nas mulheres.

As diferenças para os homens e mulheres, entre os valores previstos para indivíduos de mesma idade e estatura pelos autores selecionados, e os observados para a DCO no presente estudo, foram calculadas. No sexo masculino, as diferenças foram: Neder = 7,7 (IC95% = 7,1-8,3); Crapo = 6,5 (IC95% = 5,8-7,2); Miller = 1,7 (IC95% = 1,0-2,3), todos com $p < 0,01$. Os valores não diferiram de maneira significativa quando comparados aos derivados pelo GLI: -0,32 (IC95% = -0,93 a 0,28).

No sexo feminino, as diferenças foram também positivas. Para Crapo = 6,2 (IC95% = 5,7-6,7); Neder = 6,0 (IC95% = 5,5-6,4); Miller = 3,0 (IC95% = 2,5-3,5), todos com $p < 0,01$. A menor diferença foi observada

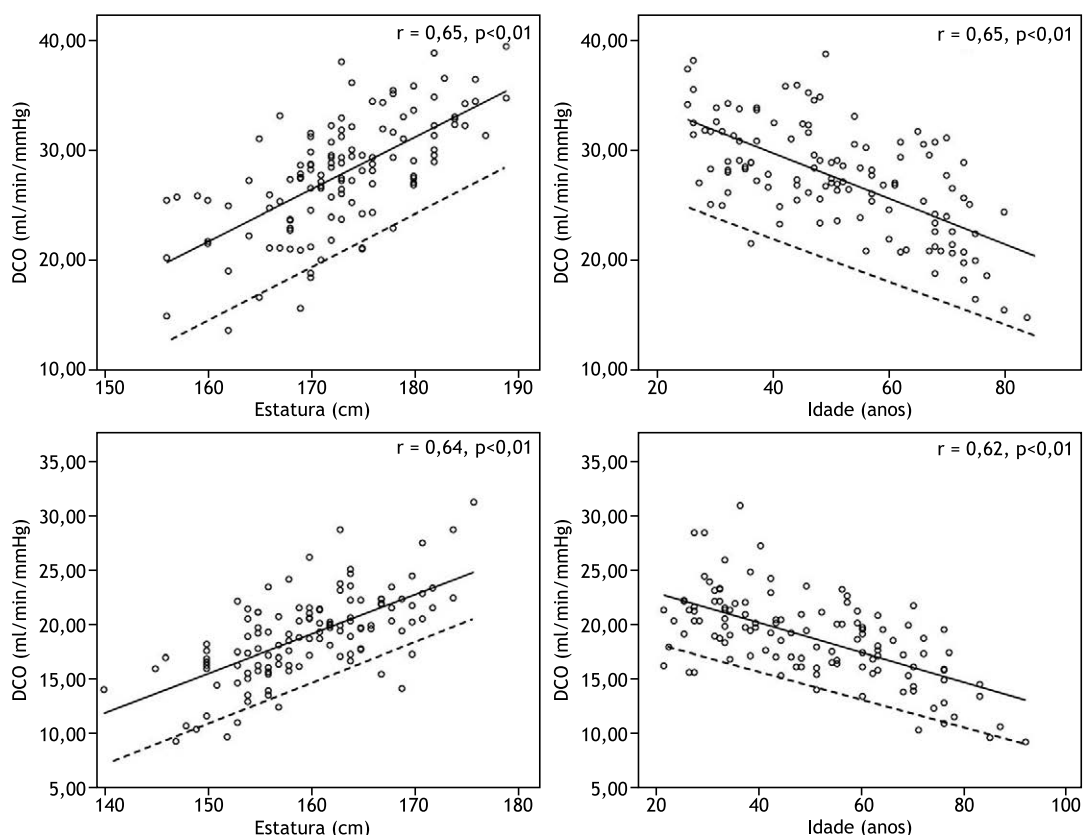


Figura 1. Dispersão dos valores para a Difusão do CO com a estatura e a idade na população de referência nos sexos masculino (acima) e feminino (abaixo).

Tabela 3. Equações de regressão, coeficiente de explicação (r^2) e limites inferiores para a difusão do CO, constante de difusão do CO e volume alveolar na população de referência dos sexos feminino e masculino.

Sexo feminino, 21-92 anos, 140-176 cm estatura, raça branca (n = 120)						
	Coeficiente estatura	Coeficiente idade	Constante	r^2 ajustado	5º percentil resíduo	Limite inferior
DCO (ml/min/mmHg)	0,244	- 0,087	- 15,32	0,53	4,18	P-4,18
VA (L)	0,058	----	- 5,06	0,40	0,83	P-0,83
KCO (ml. min ⁻¹ . mmHg ⁻¹ . L ⁻¹)	0,019	----	+ 0,98	0,05	1,05	P-1,05
Sexo masculino, 25-88 anos, 156-189 cm estatura, raça branca (n = 120)						
	Coeficiente estatura	Coeficiente idade	Constante	r^2 ajustado	5º percentil resíduo	Limite inferior
DCO (ml/min/mmHg)	0,335	- 0,148	- 22,48	0,60	5,00	P-5,00
VA (L)	0,091	----	- 9,76	0,56	1,00	P-1,00
KCO (ml. min ⁻¹ . mmHg ⁻¹ . L ⁻¹)	----	- 0,019	5,03	0,25	0,82	P-0,82

com os valores derivados pelo GLI, embora de maneira significativa: 0,99 (IC95% = 0,52-1,46), $p < 0,01$.

As comparações entre os valores médios e os limites inferiores calculados pelas equações de regressão pelos diversos autores e os valores observados no presente estudo, em indivíduos com idade e estatura representativas, são mostradas na Tabela 4. Os valores médios e limites que mais se aproximaram dos valores previstos e limites inferiores com as equações atuais foram as propostas pelo

GLI. As diferenças com as equações propostas por Neder se devem aos maiores valores observados por este autor para o VA: no sexo masculino 7,50 L vs 5,92 L, no presente estudo ($p < 0,001$), e no sexo feminino, 4,88 L vs 4,18 L ($p < 0,001$). Por equações lineares, o coeficiente de explicação (r^2) na equação de Neder foi de 0,24 no sexo masculino e 0,36 no sexo feminino, em comparação aos valores de 0,60 e 0,53 nos homens e mulheres, respectivamente, na presente amostra.

Tabela 4. Valores médios e limites inferiores calculados pela equação atual comparados a valores calculados pelas equações de outros autores em indivíduos com idade e estatura representativas.

Masculino		Autor, valor previsto médio e limite inferior				
Idade	Estatura	Atual	Crapo	Neder	Miller	GLI
26	177	32,97/27,97	41,60/33,4	40,19/30,31	35,99/28,05	32,73/25,84
50	173	28,08/23,08	34,68/26,48	35,79/25,91	29,83/21,89	27,71/21,17
75	168	22,70/17,70	27,12/18,92	30,94/21,06	23,29/15,35	22,26/16,26
Feminino		Autor, valor previsto médio e limite inferior				
Idade	Estatura	Atual	Crapo	Neder	Miller	GLI
25	167	23,25/19,07	30,85/24,25	28,38/24,40	26,18/19,68	23,73/18,47
52	161	19,44/15,26	25,43/18,83	25,28/21,30	22,2/15,73	20,46/15,72
76	156	16,13/11,95	20,69/14,09	22,58/18,60	18,76/12,26	17,43/13,05

DISCUSSÃO

Novos valores previstos para medida da DCO por respiração única foram derivados em uma amostra multicêntrica da população brasileira de raça branca.

No presente estudo, os valores para a DCO foram expressos em unidades tradicionais (mL/min/mmHg). Para conversão em mmol/min/kPa, os valores devem ser divididos por 2,987.⁽¹¹⁾

Os valores previstos para a DCO foram influenciados pelo sexo, pela idade e pela estatura. Embora o peso não afete a média da DCO em obesos, o VA pode ser menor e a kCO maior, daí a exclusão de obesos no presente estudo.⁽¹⁶⁾

Nas equações lineares, os limites inferiores devem ser calculados pela subtração do 5º percentil dos resíduos, um valor fixo, dos valores previstos.⁽²⁾ Como em outros estudos, as mulheres tiveram maior dispersão dos valores de referência, daí os limites inferiores terem sido mais distantes dos valores medianos.⁽¹¹⁾

Em adultos, a DCO, ao longo da idade, segue uma curva decrescente, com valores relativamente estáveis nos indivíduos mais jovens e declínio mais acentuado com o decorrer da idade. Isso acontece devido a uma perda mais acelerada da superfície de troca gasosa, e a uma piora da distribuição da ventilação com o envelhecimento.^(7,17)

O limite superior para a DCO não foi mostrado no presente estudo. O valor do encontro de DCO acima do limite superior é pequeno.⁽¹¹⁾ Valores para a kCO e para o VA também foram derivados. A DCO é o produto da kCO × VA, porém o relato da relação DCO/VA deve ser abandonado.⁽¹¹⁾ Há uma grande controvérsia na literatura a respeito do valor da kCO na interpretação da DCO.^(18,19) Se um indivíduo normal realizar uma inalação submáxima durante a manobra para medida da DCO, a kCO será elevada, de modo que a kCO só deve ser valorizada quando o VA se situar na faixa prevista.⁽¹¹⁾ Nestes casos, quando a kCO é reduzida, a DCO, em geral, será igualmente reduzida.

A DCO é medida durante uma manobra sustentada em inspiração plena. A inalação de um gás traçador, não absorvível, permite estimar o volume pulmonar ("uma CPT de manobra única") e a diluição sofrida pelo CO. O cálculo do VA representa uma estimativa

do volume de gás pulmonar no qual o CO é distribuído através da membrana alvéolo-capilar. É, portanto, crítico na medida da DCO. Em indivíduos normais, a soma do VA e o espaço-morto se aproxima da CPT medida por pletismografia.⁽⁹⁾

No presente estudo, a relação entre VA/CPT observada, em média $0,87 \pm 0,08$, foi menor que o relatado de $0,94 \pm 0,07$.⁽¹⁸⁾ Também diferente do que tem sido relatado, houve correlação inversa desta relação com a idade, sugerindo que, mesmo em indivíduos normais, a distribuição da ventilação, que piora com a idade, pode influenciar a medida do VA.⁽¹⁸⁾

No presente estudo, não foi feita correção da DCO para a altitude. A pressão barométrica (Pb) diminui com a altitude, resultando em menor pressão inspirada de O₂ (PiO₂), menor pressão alveolar de O₂ (PaO₂) e aumento da DCO, por menor "competição" do O₂ com o CO na ligação com a hemoglobina (Hb). Tem sido sugerido que os valores de referência para a DCO sejam ajustados para a Pb no nível do mar (760 mmHg). Em um estudo, realizado em quatro cidades na América Latina, a altitude influenciou as medidas da DCO, com valores maiores observados nas cidades do México (2.240 m) e Bogotá (2.640 m), em comparação aos observados em Santiago (650 m) e Caracas (900 m).⁽²⁰⁾ No presente estudo, as altitudes dos centros avaliados variaram de 8 m (Salvador) a 852 m (Belo-Horizonte). Quando as diversas altitudes foram incluídas na análise para predição da DCO no presente estudo, elas não mostraram influência significativa. A relação entre DCO e Pb não foi confirmada com os novos sistemas que utilizam analisadores de ação rápida.⁽¹⁰⁾ A correção da DCO para a Pb em altitudes abaixo de 1.500 m é baseada em dados escassos e deve ser mais bem avaliada.⁽¹⁰⁾

Idealmente, as medidas da DCO deveriam ser corrigidas para o nível individual da Hb, mas raros laboratórios fazem esta correção rotineiramente. No presente estudo, pacientes que referiam anemia por meio do questionário foram excluídos. A maioria dos estudos publicados para derivação de valores de referência não usou correção para o nível de Hb.⁽¹¹⁾

O espaço-morto deve ser considerado no cálculo do VA. Em 1995, a ATS sugeriu que um valor fixo de 0,15 L fosse usado; no entanto, em 2005, o valor estimado

pela equação peso $\times$ 2,2 em mL foi sugerido em não obesos.^(9,21) Por esta equação, na presente amostra, a média $\pm$ DP do espaço-morto seria, nos homens, $0,17 \pm 0,02$ L, e nas mulheres, $0,14 \pm 0,02$ L, valores muito próximos do valor fixo utilizado por *default*, de 0,15 L.

No presente estudo, os testes foram obtidos em equipamentos Sensormedics. No estudo GLI, foram usados equipamentos diversos, sendo 29,5% da marca Sensormedics. Note-se que os valores médios obtidos não diferiram entre os diversos equipamentos.

Os valores derivados no presente estudo foram menores quando comparados aos valores sugeridos por Miller, Neder e Crapo.⁽⁶⁻⁸⁾ Crapo avaliou 122 indivíduos do sexo feminino e 123 do sexo masculino, em Salt Lake City (altitude 1.400m).⁽⁶⁾ O método de seleção da amostra não foi descrito. A DCO foi corrigida para a Hb. Os autores usaram uma FIO_2 de 0,25, para simular a FIO_2 observada no nível do mar.

Miller e cols. derivaram valores para a DCO em uma amostra randomizada e estratificada do estado de Michigan.⁽⁸⁾ Valores para não fumantes foram derivados em 74 homens e em 130 mulheres. Os valores foram corrigidos para a Hb.

Neder e cols. derivaram valores de referência em 50 indivíduos de cada sexo, de 20 a 80 anos, selecionados ao acaso entre funcionários de um grande hospital em São Paulo.⁽⁷⁾ O perfil racial foi variável. A Hb não foi medida. Equações lineares foram utilizadas, porém o coeficiente de explicação foi baixo, indicando grande variabilidade nos valores previstos.

No sistema utilizado por Neder (MedGraphics), os gases expirados são analisados por cromatografia, o que

resulta em hiperestimativa dos volumes pulmonares, como demonstrado pela comparação dos valores do VA com os observados no presente estudo.^(22,23)

O projeto GLI publicou recentemente valores de referência para a DCO em crianças e adultos brancos, por compilação de dados derivados de 18 centros, obtidos após o ano 2000.⁽¹¹⁾ Os valores foram derivados pelo método LMS (lambda, mu, sigma). O resultado mais notável foi o encontro de valores menores que os sugeridos por equações mais antigas, porém semelhantes aos observados no presente estudo.

Limitações devem ser reconhecidas no atual estudo. A mais óbvia é a incerteza da extensão dos dados para a raça negra, muito prevalente no Brasil. Voluntários foram convidados para participar. A derivação de valores de referência para a função pulmonar deve incluir apenas indivíduos não fumantes, sem sintomas ou doenças cardiorrespiratórias. Para isto, um questionário epidemiológico respiratório validado deve ser aplicado. Preenchidas as condições acima referidas, o uso de voluntários para estabelecimento de valores de referência é considerado válido.^(24,25)

Diabéticos não foram excluídos da presente amostra. Brancos diabéticos têm menores valores para a DCO. Em um estudo, quando diabéticos brancos foram pareados com controles não diabéticos, a DCO foi 1,44 mL/min/mmHg menor nos diabéticos.⁽²⁶⁾

Em conclusão, novos valores previstos para a DCO foram derivados em uma amostra significativa de adultos brancos no Brasil. Os valores previstos são semelhantes aos obtidos em sistemas mais modernos compilados pelo GLI e diferem de equações propostas anteriormente.

REFERÊNCIAS

- Enright P. Office-based DLCO tests help pulmonologists to make important clinical decisions. *Respir Investig*. 2016;54(5):305-11. <http://dx.doi.org/10.1016/j.resinv.2016.03.006>. PMID:27566377.
- Pereira CAC, Sato T, Rodrigues SC. New reference values for forced spirometry in white adults in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2007;33(4):397-406. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132007000400008>. PMID:17982531.
- Duarte AAO, Pereira CAC, Rodrigues SCS. Validation of new brazilian predicted values for forced spirometry in caucasians and comparison with predicted values obtained using other reference equations. *J Bras Pneumol*. 2007;33(5):527-35. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132007000500007>. PMID:18026650.
- Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J*. 2005;26(5):948-68. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.05.00035205>. PMID:16264058.
- Johnston R. What's normal about the GLI DLCO reference values? [Internet]. 2017 [cited 2018 Feb 6]. Available from: pftforum.com/blog/whats-normal-about-the-gli-dlco-reference-values
- Crapo RO, Morris AH. Standardized single breath normal values for carbon monoxide diffusing capacity. *Am Rev Respir Dis*. 1981;123(2):185-9. PMID:7235357.
- Neder JA, Andreoni S, Peres C, Nery LE. Reference values for lung function tests. III. Carbon monoxide diffusing capacity (transfer factor). *Braz J Med Biol Res*. 1999;32(6):729-37. <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-879X1999000600008>. PMID:10412551.
- Miller A, Thornton JC, Warshaw R, Anderson H, Teirstein AS, Selikoff IJ. Single breath diffusing capacity in a representative sample of the population of Michigan, a large industrial state. Predicted values, lower limits of normal, and frequencies of abnormality by smoking history. *Am Rev Respir Dis*. 1983;127(3):270-7. PMID:6830050.
- Macintyre N, Crapo RO, Viegi G, Johnson DC, van der Grinten CP, Brusasco V, et al. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J*. 2005;26(4):720-35. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.05.00034905>. PMID:16204605.
- Graham BL, Brusasco V, Burgos F, Cooper BG, Jensen R, Kendrick A, et al. 2017 ERS/ATS standards for single-breath carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J*. 2017;49(1):1600016. <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.00016-2016>. PMID:28049168.
- Stanojevic S, Graham BL, Cooper BG, Thompson BR, Carter KW, Francis RW, et al. Official ERS technical standards: Global Lung Function Initiative reference values for the carbon monoxide transfer factor for Caucasians. *Eur Respir J*. 2017;50(3):1700010. <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.00010-2017>. PMID:28893868.
- Ferris BG. Epidemiology standardization project (American Thoracic Society). *Am Rev Respir Dis*. 1978;118(6 Pt 2):1-120. PMID:742764.
- Aguar VAN, Beppu OS, Romaldini H, Ratto OR, Nakatani J. Validade de um questionário respiratório modificado (ATS-DLD-78) como instrumento de um estudo epidemiológico em nosso meio. *J Pneumol*. 1988;14(3):111-6.
- Pereira CAC, Neder JA. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT). Diretrizes para Testes de Função Pulmonar. *J Bras Pneumol*. 2002;28(Supl. 3):1-238.
- Pallant J. Multiple regression. In: Pallant J. SPSS – Survival manual. 2nd ed. Berkshire: Open University Press; 2005. p. 140-59.
- Enache I, Oswald-Mammossier M, Scarfone S, Simon C, Schlienger JL, Geny B, et al. Impact of altered alveolar volume on the diffusing

- capacity of the lung for carbon monoxide in obesity. *Respiration*. 2011;81(3):217-22. <http://dx.doi.org/10.1159/000314585>. PMID:20453485.
17. Georges R, Saumon G, Loiseau A. The relationship of age to pulmonary membrane conductance and capillary blood volume. *Am Rev Respir Dis*. 1978;117(6):1069-78. PMID:666106.
 18. Hughes JM, Pride NB. Examination of the carbon monoxide diffusing capacity (DL(CO)) in relation to its KCO and VA components. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(2):132-9. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201112-2160CI>. PMID:22538804.
 19. van der Lee I, Zanen P, van den Bosch JM, Lammers JW. Pattern of diffusion disturbance related to clinical diagnosis: the K(CO) has no diagnostic value next to the DL(CO). *Respir Med*. 2006;100(1):101-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2005.04.014>. PMID:15946833.
 20. Vázquez-García JC, Pérez-Padilla R, Casas A, Schönnfeldt-Guerrero P, Pereira J, Vargas-Domínguez C, et al. Reference Values for the Diffusing Capacity Determined by the Single-Breath Technique at Different Altitudes: The Latin American Single-Breath Diffusing Capacity Reference Project. *Respir Care*. 2016;61(9):1217-23. <http://dx.doi.org/10.4187/respcare.04590>. PMID:27587868.
 21. American Thoracic Society. Single-breath carbon monoxide diffusing capacity (transfer factor). Recommendations for a standard technique: 1995 update. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152(6):2185-98. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.152.6.8520796>. PMID:8520796.
 22. Thompson BR, Johns DP, Bailey M, Raven J, Walters EH, Abramson MJ. Prediction equations for single breath diffusing capacity (Tlco) in a middle-aged Caucasian population. *Thorax*. 2008;63(10):889-93. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2007.091959>. PMID:18390632.
 23. Jensen RL, Teeter JG, England RD, White HJ, Pickering EH, Crapo RO. Instrument accuracy and reproducibility in measurements of pulmonary function. *Chest*. 2007;132(2):388-95. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.06-1998>. PMID:17573502.
 24. Gräsbeck R. The evolution of the reference value concept. *Clin Chem Lab Med*. 2004;42(7):692-7. <http://dx.doi.org/10.1515/CCLM.2004.118>. PMID:15327001.
 25. Gutierrez C, Ghezzi RH, Abboud RT, Cosio MG, Dill JR, Martin RR, et al. Reference values of pulmonary function tests for Canadian Caucasians. *Can Respir J*. 2004;11(6):414-24. <http://dx.doi.org/10.1155/2004/857476>. PMID:15510249.
 26. Klein OL, Kalhan R, Williams MV, Tipping M, Lee J, Peng J, et al. Lung spirometry parameters and diffusion capacity are decreased in patients with Type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2012;29(2):212-9. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-5491.2011.03394.x>. PMID:21790775.



Tendências prescritivas e percepções no tratamento da asma: um inquérito entre pneumologistas brasileiros

José Eduardo Delfini Cançado^{1,a}, Rodrigo Abensur Athanazio^{2,b},
Luis Fernando Rensi Cunha^{3,c}, Marcia Margaret Menezes Pizzichini^{4,d}

AO EDITOR,

O manejo da asma no Brasil ainda é insatisfatório, conforme demonstrado pelos baixos percentuais de controle da doença.⁽¹⁾ Portanto, conhecer os hábitos prescritivos dos pneumologistas brasileiros no tratamento da asma pode auxiliar no desenvolvimento de estratégias e políticas públicas para o melhor controle e redução dos riscos futuros dessa doença. O objetivo do presente estudo foi avaliar as tendências prescritivas desses profissionais no tratamento da asma.

Trata-se de um estudo transversal no qual foram realizadas entrevistas telefônicas com 300 pneumologistas selecionados de forma probabilística após estratificação por região do Brasil. Para tanto, utilizamos informações extraídas do banco de dados de uma pesquisa de mercado que investigou as tendências prescritivas de pneumologistas para o tratamento da asma no Brasil. Os participantes responderam a um questionário padronizado com 22 questões abertas ou fechadas sobre os principais fatores para a prescrição de medicamentos para a asma, incluindo preferência por um determinado medicamento e/ou dispositivo inalatório, confiabilidade, acesso, custo, adesão, segurança e experiência pessoal. Todos os entrevistados e entrevistadores desconheciam a identidade do patrocinador do estudo. O tamanho da amostra foi calculado assumindo-se um erro de 5% para um intervalo de confiança de 95%. O processo de amostragem e de contato com os participantes foi realizado por um instituto de pesquisa independente. Foram incluídos pneumologistas que tratassem com regularidade pacientes com asma. O questionário foi validado por dois pesquisadores pneumologistas que não participaram da pesquisa e por pré-teste em um estudo piloto. As entrevistas, realizadas por 20 profissionais especializados em pesquisa telefônica, tiveram uma média de duração de 12 min e foram gravadas para assegurar a precisão no registro dos dados. As variáveis contínuas estão sumarizadas como média e desvio-padrão. Variáveis categóricas estão apresentadas em forma de valor absoluto e frequência.

A média de anos em que os entrevistados atuavam como pneumologistas foi de 22,1 anos. A maioria deles (76%) atuava prioritariamente em consultório privado, embora 49% dos entrevistados também trabalhassem em serviço público. A maior proporção de médicos

trabalhando predominantemente em ambiente privado (81%) foi encontrada na região Sul, enquanto, na região Centro-Oeste, essa proporção foi a menor do país (27%). Na estimativa dos entrevistados, um terço de seus atendimentos ambulatoriais envolvia pacientes com asma. Dos entrevistados, 62% relataram que seus pacientes pagavam pelo medicamento, enquanto 38% relataram que seus pacientes o recebiam por meio do Sistema Único de Saúde (SUS). A proporção de pacientes que pagavam por seus medicamentos foi maior na região Sul (76%) e menor na região Nordeste (54%).

Os medicamentos para asma mais comumente prescritos pelos pneumologistas entrevistados foram a associação budesonida/formoterol (Aerocaps®; 36%), seguida da de furoato de fluticasona/vilanterol (Ellipta®; 15%) e budesonida/formoterol (Turbuhaler®; 14%; Figura 1A). Na opinião dos entrevistados, as características mais relevantes associadas a cada medicação que justificaram a preferência prescritiva foram posologia cômoda, preço acessível, experiência pessoal com o produto, disponibilidade no SUS e facilidade de uso do dispositivo inalatório (Figura 1B). Na percepção dos entrevistados, os principais fatores para melhorar a adesão ao tratamento foram o acesso aos medicamentos via SUS (44%), preço do medicamento (33%), tipo de dispositivo inalatório (14%) e comodidade posológica (6%). Ao se analisar esses critérios estratificando-os pelo perfil do especialista, se predominantemente público ou privado, constatou-se que o acesso ao medicamento via SUS (59%) e o preço do medicamento (26%) foram os principais fatores considerados como relevantes para melhorar a adesão.

Os resultados do presente estudo mostram que os fatores mais relevantes para a escolha medicamentosa pelos pneumologistas entrevistados foram a disponibilidade dos medicamentos no SUS, o preço acessível e a facilidade de uso do dispositivo inalatório. Esses também foram os fatores considerados como importantes para melhorar a adesão ao tratamento da asma. Dentre as diversas opções terapêuticas disponíveis no mercado brasileiro, a associação de budesonida + formoterol (Aerocaps®) foi o medicamento mencionado como o mais prescrito, seguido de furoato de fluticasona + vilanterol (Ellipta®) e budesonida + formoterol (Turbuhaler®). Esses dados são importantes, por representar informações de vida real no manejo da asma por especialistas brasileiros.

1. Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

2. Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração – InCor – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

3. Núcleo Médico Científico, Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A., Guarulhos (SP) Brasil.

4. Núcleo de Pesquisa em Asma e Inflamação das Vias Aéreas – NUPAIVA – Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC – Florianópolis (SC) Brasil.

a. <http://orcid.org/0000-0003-1238-849>; b. <http://orcid.org/0000-0002-9399-5275>; c. <http://orcid.org/0000-0001-6058-4990>;

d. <http://orcid.org/0000-0001-7409-7536>

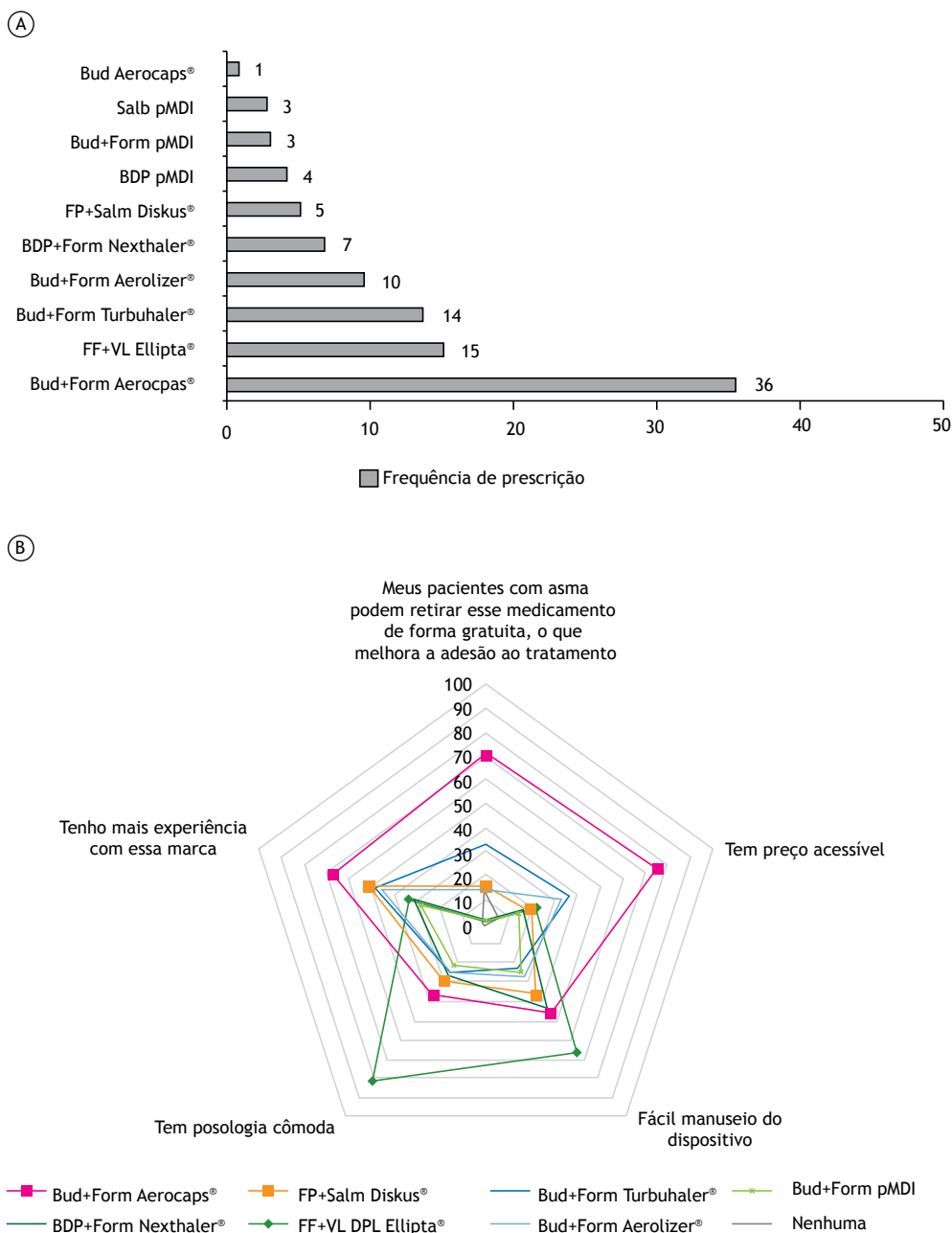


Figura 1. Em A, distribuição dos tratamentos prescritos com maior frequência (disponíveis no período do estudo no Brasil). Em B, frases associadas pelos médicos pneumologistas a cada um dos principais tratamentos disponíveis para asma no Brasil. Bud: budesonida; Salb: salbutamol; pMDI: *pressurized metered dose inhaler* (inalador pressurizado dosimetrado); Form: formoterol; BDP: beclometasona; FP: propionato de fluticasona; Salm: salmeterol; FF: furoato de fluticasona; VL: vilanterol; e DPI: *dry powder inhaler* (inalador de pó).

Nossos resultados evidenciam uma grande preocupação dos pneumologistas brasileiros com o acesso ao tratamento medicamentoso da asma, mesmo entre os médicos que informaram atender predominantemente pacientes privados. Dificuldade financeira no acesso aos medicamentos é uma das causas de baixa adesão não intencional ao tratamento da asma.⁽²⁻⁴⁾ Além disso, o nível socioeconômico está diretamente relacionado a piores desfechos da asma, o que resulta em custos adicionais desnecessários para o paciente e para o

sistema de saúde.⁽⁴⁾ Nossos resultados contrastam com aqueles publicados anteriormente, mostrando que a facilidade de uso do dispositivo inalatório é um fator preditor de adesão ao tratamento e melhores desfechos.^(5,6) Nesse sentido, a facilidade de uso do dispositivo não foi um dos aspectos mais frequentemente relatados como importante para a adesão ao tratamento no presente estudo. As razões para essas discrepâncias podem ser metodológicas e precisam ser mais bem exploradas em estudos futuros.

Para entendermos as razões pelas quais budesonida + formoterol (inalador de pó via Aerocaps®) foi relatada como a medicação mais prescrita, é preciso analisar os diversos critérios relacionados às tendências prescritivas dos entrevistados. Se a opção por esse medicamento tivesse sido motivada predominantemente por sua disponibilidade no sistema público, seria esperado que os pneumologistas dos setores público e privado diferissem em suas escolhas de tratamento, o que não ocorreu. Isso é sustentado pela resposta dos entrevistados mostrando que a escolha do medicamento mais prescrito se deveu ao fato de que essa opção foi percebida como a que possuía a melhor combinação entre preço, disponibilidade via SUS e facilidade de manuseio do dispositivo.

Em síntese, fatores relacionados ao acesso ao medicamento como disponibilidade no SUS e preço foram as características mais citadas pelos entrevistados tanto na decisão para a escolha do tratamento como na importância para a adesão. Esses resultados são relevantes para o entendimento do complexo cenário existente no tratamento da asma, caracterizado por uma vasta opção de drogas e de dispositivos inalatórios e, apesar disso, uma baixa proporção de controle da asma no Brasil.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem aos Drs. Emilio Pizzichini e Roberto Stirbulov sua participação na concepção do estudo e questionário padronizado.

REFERÊNCIAS

1. Maspero JF, Jardim JR, Aranda A, Tassinari CP, Gonzalez-Diaz SN, Sansores RH, et al. Insights, attitudes, and perceptions about asthma and its treatment: findings from a multinational survey of patients from Latin America. *World Allergy Organ J.* 2013;6(1):19. <https://doi.org/10.1186/1939-4551-6-19>
2. Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet.* 2015; 386(9995):743-800.
3. Santos DB, Cruz AA, de Magalhães Simões S, Rodrigues LC, Camargos PA, Coelho HL, et al. Pattern of asthma medication use among children from a large urban center in Brazil. *Eur J Clin Pharmacol.* 2012;68(1):73-82. <https://doi.org/10.1007/s00228-011-1092-6>
4. Cardet JC, Louisias M, King TS, Castro M, Codispoti CD, Dunn R, et al. Income is an independent risk factor for worse asthma outcomes. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(2):754-760.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.04.036>
5. Hodder R, Price D. Patient preferences for inhaler devices in chronic obstructive pulmonary disease: experience with Respimat Soft Mist inhaler. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2009;4:381-90. <https://doi.org/10.2147/COPD.S3391>
6. Price D, Harrow B, Small M, Pike J, Higgins V. Establishing the relationship of inhaler satisfaction, treatment adherence, and patient outcomes: a prospective, real-world, cross-sectional survey of US adult asthma patients and physicians. *World Allergy Organ J.* 2015;8(1):26. <https://doi.org/10.1186/s40413-015-0075-y>



Linfangiomatose pulmonar difusa

Igor Biscotto^{1,a}, Rosana Souza Rodrigues^{1,2,b}, Danielle Nunes Forny^{1,c},
Miriam Menna Barreto^{1,d}, Edson Marchiori^{1,e}

AO EDITOR,

Paciente do sexo masculino, 14 anos, com história de derrame pericárdico e infiltrado pulmonar compareceu a uma consulta médica de rotina queixando-se de dispnéia. O exame físico revelou sinais de derrame pleural (murmúrio vesicular abolido e macicez à percussão) na parte inferior do hemitórax direito. Nenhuma outra anormalidade foi observada. A radiografia e a ultrassonografia de tórax confirmaram a presença de derrame pleural, e foi realizada toracocentese diagnóstica. A análise do líquido pleural mostrou altos níveis de triglicerídeos (136 mg/dl), e foi diagnosticado quilotórax. Uma TC de tórax realizada anteriormente mostrava espessamento dos septos interlobulares e espessamento peribroncovascular, bem como infiltração de tecido mole em pleura e mediastino (Figuras 1A-C). O paciente foi internado para maior investigação, e foi realizada biópsia pleural. Microscopicamente, a lesão se caracterizava pela proliferação e dilatação dos canais linfáticos e apresentou imunopositividade para CD31 (Figura 1D), CD34, antígeno relacionado ao fator VIII, actina, desmina e vimentina. Com base nos achados, confirmou-se o diagnóstico de linfangiomatose pulmonar difusa (LPD).

A LPD é uma doença benigna extremamente rara, caracterizada por proliferação anormal, dilatação e espessamento dos canais linfáticos nos pulmões, pleura e tecido mole mediastinal. A doença pode afetar pessoas de todas as idades, mas ocorre predominantemente em crianças e adultos jovens, independentemente do sexo. Embora a patogênese permaneça controversa, a doença parece resultar de desenvolvimento linfático anormal. O aspecto linfoproliferativo sugere etiologia neoplásica, e a desorganização estrutural indica origem hamartomatosa. A maioria dos sintomas é leve; os pacientes apresentam tosse, falta de ar, hemoptise (com ou sem derrame quiloso), derrame pleuropericárdico e pneumotórax.⁽¹⁻⁴⁾

A proliferação de canais linfáticos explica os achados de imagem torácica mais comuns na LPD. Nas TCs de tórax, os achados incluem espessamento dos septos interlobulares e feixes broncovasculares, opacidades em vidro fosco irregulares, infiltração difusa de tecido mole mediastinal e hilar e derrame pleural.^(1,2,4) Em nosso caso, os achados de imagem foram espessamento dos septos interlobulares e feixes broncovasculares, infiltração mediastinal e pleural e derrame pleural associado, todos compatíveis com LPD. O principal diagnóstico diferencial é a linfangiectasia

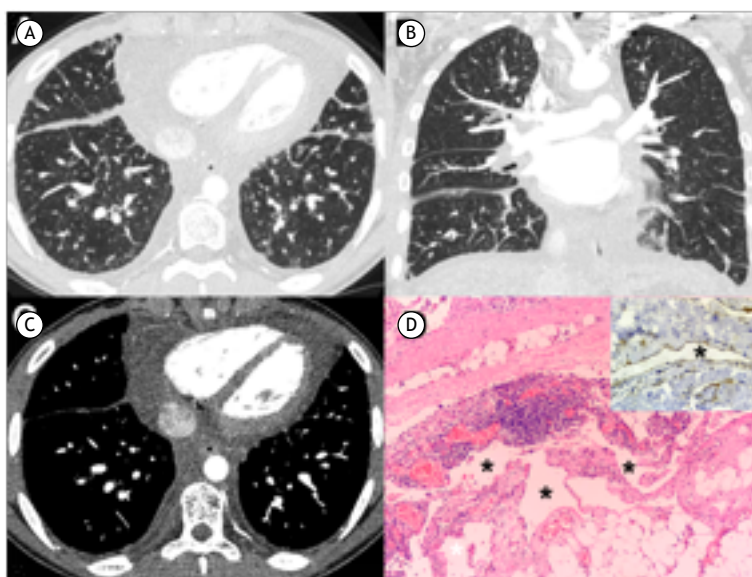


Figura 1. Imagens de TC de tórax com contraste e reconstrução nos planos axial (em A) e coronal (em B), bem como imagem axial com janela para o mediastino (em C), mostrando espessamento peribroncovascular e dos septos interlobulares, associado a extensa infiltração de tecido mole pleural e mediastinal. Em D, fotomicrografia mostrando proliferação difusa de canais linfáticos (asteriscos) ao longo da pleura e imunopositividade das células endoteliais dos canais linfáticos para CD31 (H&E e coloração imuno-histoquímica; aumento, 100×).

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/0000-0002-8088-5595>; b. <http://orcid.org/0000-0002-9952-3834>; c. <http://orcid.org/0000-0002-4297-5450>;

d. <http://orcid.org/0000-0002-8775-0458>; e. <http://orcid.org/0000-0001-8797-7380>

pulmonar, uma condição rara caracterizada por dilatação difusa dos linfáticos pulmonares. É classificada como congênita, aparecendo logo após o nascimento e sendo associada a alta morbidade e mortalidade neonatal, ou secundária, quando há evidência de hipertensão pulmonar ou obstrução venosa. Embora os achados de TC de tórax na LPD e na linfangiectasia pulmonar sejam praticamente idênticos, histopatologicamente, a linfangiomatose se caracteriza pelo aumento do número de vasos linfáticos de tamanhos variados. De forma contrária, o exame microscópico revela canais linfáticos dilatados não proliferativos nos casos de linfangiectasia pulmonar.⁽⁵⁾

A biópsia com estudo histológico e imuno-histoquímico garante o diagnóstico definitivo de LPD. O exame patológico mostra a proliferação de espaços complexos, anastomóticos, revestidos de endotélio, com feixes

assimetricamente espaçados de células fusiformes e colágeno ao redor dos canais revestidos de endotélio. Na coloração imuno-histoquímica, as células endoteliais nos casos de linfangiomatose geralmente são positivas para D2-40, CD31 e antígeno relacionado ao fator VIII.⁽³⁾ Nosso paciente apresentou positividade para CD31 e antígeno relacionado ao fator VIII, entre outros, levando ao diagnóstico de LPD.

Nenhum tratamento específico para LPD é universalmente aceito. As terapias atuais são de suporte e essencialmente paliativas, tendo o objetivo de aliviar os sintomas clínicos. A doença é progressiva, e o prognóstico geralmente é ruim. A evolução é frequentemente lenta, com efusão quilosa recorrente e compressão mediastinal. Insuficiência respiratória secundária a infecção e acúmulo de líquido quiloso são as principais causas de morte entre pacientes com LPD.^(2,4)

REFERÊNCIAS

1. Raman SP, Pipavath SN, Raghu G, Schmidt RA, Godwin JD. Imaging of thoracic lymphatic diseases. *AJR Am J Roentgenol*. 2009;193(6):1504-13. <https://doi.org/10.2214/AJR.09.2532>
2. de Lima AS, Martynychen MG, Florêncio RT, Rabello LM, de Barros JA, Escussato DL. Pulmonary lymphangiomatosis: a report of two cases. *J Bras Pneumol*. 2007;33(2):229-33. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132007000200020>
3. Putta T, Irodi A, Thangakunam B, Oliver A, Gunasingam R. Young patient with generalized lymphangiomatosis: Differentiating the differential. *Indian J Radiol Imaging*. 2016;26(3):411-415. <https://doi.org/10.4103/0971-3026.190416>
4. Sun X, Shen W, Xia S, Wen T, Wang R. Diffuse Pulmonary Lymphangiomatosis: MDCT Findings After Direct Lymphangiography. *AJR Am J Roentgenol*. 2017;208(2):300-305. <https://doi.org/10.2214/AJR.16.16589>
5. Lim HJ, Han J, Kim HK, Kim TS. A rare case of diffuse pulmonary lymphangiomatosis in a middle-aged woman. *Korean J Radiol*. 2014;15(2):295-9. <https://doi.org/10.3348/kjr.2014.15.2.295>



Stent biodegradável em paciente com estenose recorrente após transplante de pulmão

Hugo Goulart de Oliveira^{1,a}, Diogo Martins de Oliveira^{2,b}, Camila Greggianin^{3,c}, Cristiano Feijó Andrade^{4,d}, Fábio Munhoz Svartman^{4,e}

AO EDITOR,

Complicações de vias aéreas ocorrem em 2-18% dos casos de transplante pulmonar, sendo a estenose brônquica particularmente prevalente. O manejo inicial dessa complicação é a dilatação broncoscópica, podendo ser associada à colocação de stent.⁽¹⁾ Dentre os tipos de stent mais amplamente utilizados para tal propósito, destacam-se os modelos de silicone e os metálicos, que podem ser rígidos ou autoexpansíveis. Contudo, complicações incluindo fístulas e/ou reações inflamatórias podem ocorrer. Nesse contexto, os stents biodegradáveis surgem como alternativa, uma vez que oferecem benefícios em relação à manutenção da patência da via aérea em longo prazo, ao mesmo tempo em que minimizam as complicações relacionadas a formação fistulosa e reações inflamatórias, mais associadas aos modelos não reabsorvíveis.

Ainda que stents biodegradáveis tenham sido utilizados em diversas condições gastrointestinais e vasculares, seu uso no tratamento da estenose de vias aéreas é recente e tem sido objeto de pesquisas.⁽²⁾ O caso a seguir ilustra o sucesso do manejo clínico da estenose de via aérea central através da inserção de um stent biodegradável. Este é o primeiro relato de uso de stent biodegradável em via aérea no Brasil.

Paciente masculino, 23 anos, com história de bronquiólite obliterante, foi submetido a transplante pulmonar bilateral. Após 1 mês do procedimento, realizou a primeira dilatação com balão devido à estenose na anastomose do brônquio principal esquerdo (Figura 1A). O paciente evoluiu com necessidade de cinco novas intervenções de dilatação endoscópica pela mesma razão citada anteriormente, sendo que, em uma das tentativas, houve uma pequena laceração da parede brônquica posterior. Logo, foi realizada uma tentativa de colocação de stent de silicone, a qual não foi exitosa devido à proximidade da estenose à carena secundária, dificultando a permanência do stent na posição correta. Dessa forma, um stent biodegradável (ELLA-CS, Hradec Králové, República Checa) foi fabricado baseado em parâmetros personalizados e implantado com sucesso (Figura 1B). Uma nova dilatação endoscópica ainda foi necessária 2 meses após o implante. Após 14 meses de acompanhamento desde o último procedimento (16 meses de acompanhamento ao todo), a estenose permaneceu controlada (Figura 1C), sem recidivas, e o paciente permanece estável do ponto de vista clínico até o momento da escrita.

A incidência de complicações relacionadas à estenose de via aérea central após transplante pulmonar tem diminuído. Contudo, essas complicações permanecem desafiadoras, podendo causar prejuízos tanto na qualidade de vida quanto na sobrevivência de pacientes submetidos ao transplante de pulmão. Não há ensaios randomizados analisando o manejo dessa complicação.⁽¹⁾ Diversas modalidades terapêuticas estão disponíveis, incluindo dilatação endoscópica, tratamento cirúrgico, técnicas de ablação e uso de diversos tipos de stents. Não há consenso, contudo, quanto à definição do melhor método e momento para a aplicação do tratamento.⁽³⁾ Nesse contexto, os stents não reabsorvíveis exercem um papel crucial no manejo das estenoses traqueobrônquicas benignas. Entretanto, têm sido associados com diversas complicações, como formação de tecido de granulação hiperplásico, erosão e sangramento. Por isso, stents reabsorvíveis — especificamente, stents biodegradáveis — têm surgido como uma alternativa importante. Essa modalidade tem seu uso difundido para estenoses esofágicas, intestinais, biliares ou vasculares. São formados por polidioxanona (PDO), um material que já mostrou padrão de tolerância adequado pela mucosa traqueal, prevenindo rejeições por reações imunomediadas. Entretanto, stents de PDO devem ter seu tamanho e forma adaptados conforme as características anatômicas de cada paciente.⁽⁴⁾

No paciente relatado acima, diversas tentativas de manejo da estenose por dilatação endoscópica foram executadas sem sucesso, havendo, inclusive, laceração da parede brônquica; a colocação do stent de silicone não foi exitosa devido à sua incompatibilidade com a anatomia brônquica do paciente. Por fim, um stent biodegradável de PDO, personalizado para as características anatômicas e necessidades do paciente, foi implantado, tendo o paciente cursado sem complicações em 16 meses de acompanhamento. O presente relato sugere que os stents biodegradáveis são uma alternativa para o manejo da estenose traqueobrônquica, com um perfil de segurança favorável comparado ao perfil dos stents tradicionais.⁽⁵⁾ Mais estudos são necessários para esclarecer as indicações precisas dos stents biodegradáveis nas estenoses benignas de via aérea, em especial nos pacientes submetidos a transplante de pulmão.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos à empresa ELLA-CS o fornecimento gratuito do stent biodegradável.

1. Serviço de Pneumologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA – Porto Alegre (RS) Brasil.

2. Escola de Medicina, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul – PUCRS – Porto Alegre (RS) Brasil.

3. Serviço de Cirurgia Torácica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA – Porto Alegre (RS) Brasil.

4. Programa de Transplante Pulmonar, Serviço de Cirurgia Torácica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA – Porto Alegre (RS) Brasil.

a. <http://orcid.org/0000-0003-1471-0890>; b. <http://orcid.org/0000-0002-0896-0810>; c. <http://orcid.org/0000-0001-7724-4204>;

d. <http://orcid.org/0000-0002-6431-3079>; e. <http://orcid.org/0000-0003-2594-6057>

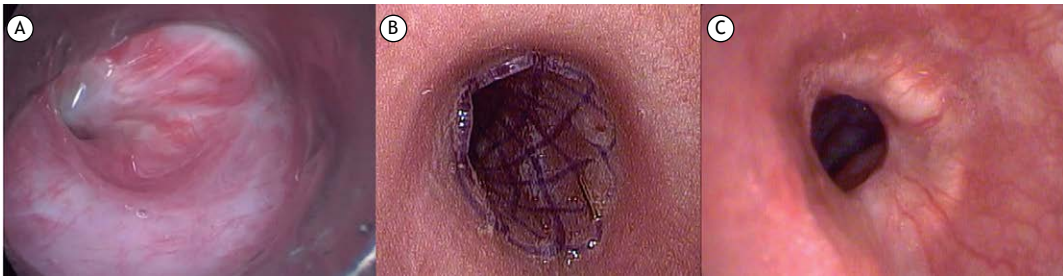


Figura 1. Em A, estenose do brônquio principal esquerdo. Em B, stent biodegradável implantado. Em C, local da estenose brônquica após 16 meses de seguimento.

REFERÊNCIAS

1. Crespo MM, McCarthy DP, Hopkins PM, Clark SC, Budev M, Bermudez CA, et al. ISHLT Consensus Statement on adult and pediatric airway complications after lung transplantation: Definitions, grading system, and therapeutics. *J Heart Lung Transplant*. 2018;37(5):548-563. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2018.01.1309>
2. Lischke R, Pozniak J, Vondrys D, Elliott MJ. Novel biodegradable stents in the treatment of bronchial stenosis after lung transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011;40(3):619-24. <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2010.12.047>
3. Puchalski J. Tracheal and bronchial stenosis: etiologies, bronchoscopic interventions and outcomes. *Pak J Chest Med*. 2015;18(1):38-46.
4. Stehlik L, Hytych V, Letackova J, Kubena P, Vasakova M. Biodegradable polydioxanone stents in the treatment of adult patients with tracheal narrowing. *BMC Pulm Med*. 2015;15:164. <https://doi.org/10.1186/s12890-015-0160-6>
5. Anton-Pacheco JL, Luna C, Garcia E, Lopez M, Morante R, Tordable C, et al. Initial experience with a new biodegradable airway stent in children: Is this the stent we were waiting for? *Pediatr Pulmonol*. 2016;51(6):607-12. <https://doi.org/10.1002/ppul.23340>



Avaliação clínica, funcional e da citologia de escarro em bronquiolite obliterante pós-infecciosa: é possível a coexistência com asma?

Sarah Angélica Maia^{1,a}, Denise Eli^{2,b}, Roberta Cunha^{2,c}, Elessandra Bitencourt^{2,d}, Carlos Antônio Riedi^{1,e}, Herberto José Chong Neto^{1,f}, Débora Carla Chong e Silva^{1,g}, Nelson Augusto Rosário Filho^{1,h}

AO EDITOR,

A bronquiolite obliterante pós-infecciosa (BOPI) é uma doença pulmonar obstrutiva crônica, associada a alterações inflamatórias das vias aéreas inferiores que se iniciam após um quadro de bronquiolite infecciosa, causada por vírus, germes atípicos, especialmente o *Mycoplasma pneumoniae*, e outras bactérias.^(1,2) Embora a BOPI possua um espectro amplo de manifestações clínicas, sua principal característica é apresentar sinais e sintomas de obstrução de vias aéreas inferiores graves e persistentes.⁽²⁾

O objetivo do presente estudo foi avaliar a apresentação clínica, função pulmonar, achados tomográficos e celularidade do escarro em pacientes com BOPI, assim como correlacionar o padrão de escarro com resultados de espirometria e de exames de imagem, expressão clínica e presença de atopia nesses pacientes.

Estudo analítico transversal com pacientes com diagnóstico de BOPI em acompanhamento no Serviço de Pneumologia Pediátrica do Complexo do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, em Curitiba (PR). Os participantes incluídos no estudo tinham idade abaixo de 21 anos; diagnóstico de BOPI por história de bronquiolite viral grave antes do início dos sintomas respiratórios; investigação que excluísse outras doenças pulmonares, como fibrose cística, imunodeficiências primárias ou secundárias e outras doenças crônicas pulmonares; e exame de imagem com achados radiológicos compatíveis com o comprometimento de pequenas vias aéreas e/ou espirometria caracterizando distúrbio obstrutivo.

Após a seleção, os participantes foram submetidos à avaliação clínica inicial, seguida de espirometria completa, de acordo com as exigências de aceitabilidade e reprodutibilidade em diretrizes internacionais,⁽³⁾ e avaliação após o uso de broncodilatador (salbutamol, 400 µg). A classificação da gravidade dos distúrbios ventilatórios obstrutivos em leve e moderado seguiram a orientação da *American Thoracic Society*,⁽⁴⁾ e a prova broncodilatadora foi considerada positiva quando a diferença do VEF₁ foi maior que 12% do predito, conforme preconizado pela *Global Initiative for Asthma*.⁽⁵⁾ A indução do escarro foi realizada com assistência de um

fisioterapeuta por meio da inalação de solução salina hipertônica, usando-se um torpedão de oxigênio com fluxo de 2 l/min. O processo teve duração mínima de 20 min por paciente, utilizando-se sequencialmente solução salina hipertônica a 3%, 5% e 7%, quando necessário. Após o período mínimo, os pacientes foram estimulados a tossir e expectorar a secreção em um frasco estéril. A técnica de indução do escarro, bem como o processamento da amostra, seguiu a técnica laboratorial descrita por Pizzichini et al.⁽⁶⁾ Somente amostras com viabilidade celular maior que 50% foram consideradas na análise.⁽⁷⁾ Os padrões encontrados foram divididos em padrão eosinofílico (eosinófilos > 2,5% e neutrófilos ≤ 54%), neutrofílico (eosinófilos ≤ 2,5%, neutrófilos > 54%) ou misto (eosinofílico/neutrofílico, com eosinófilos > 2,5% e neutrófilos > 54%).⁽⁸⁾ O estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da instituição (Protocolo no. 2.062.062), e todos os responsáveis assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

A amostra foi inicialmente composta por 23 pacientes com diagnóstico clínico e radiológico de BOPI que preencheram os critérios de inclusão. Desses, 1 paciente se recusou a participar, e 9 não conseguiram ser contatados. Portanto, 13 pacientes foram envolvidos (8 do sexo masculino), com mediana de idade de 12,1 anos (variação: 7-20 anos). Todos os 13 pacientes (100%) foram internados no primeiro ano de vida por quadro compatível com bronquiolite viral aguda. Além disso, 8 (61,5%) apresentaram teste cutâneo (por punção) alérgico positivo para pelo menos um aeroalérgeno, 7 (53,8%) apresentavam rinite e/ou dermatite atópica, e 9 (69,2%) estavam em uso de corticosteroides inalatórios.

Todos os participantes do estudo haviam sido submetidos ao menos a uma TC de tórax. O achado tomográfico mais prevalente foi o padrão em mosaico, em 11 (84%); seguido por espessamento brônquico, em 10 (76%); bronquiectasias, em 4 (30%); e atelectasias, em 4 (30%).

Dos 12 participantes que realizaram espirometria completa, 11 (91,6%) apresentaram distúrbio ventilatório obstrutivo, sendo 7 (63,6%) classificados como distúrbio leve (60% < VEF₁ < 90%) e 4 (36,4%) classificados como moderado (40% < VEF₁ < 60%). Houve prova broncodilatadora positiva em 4 pacientes (33,3%).

1. Universidade Federal do Paraná, Curitiba (PR) Brasil.

2. Complexo do Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná, Curitiba (PR) Brasil.

a. <http://orcid.org/0000-0002-2908-4653>; b. <http://orcid.org/0000-0003-3470-2599>; c. <http://orcid.org/0000-0001-7406-5286>;

d. <http://orcid.org/0000-0002-7501-0647>; e. <http://orcid.org/0000-0002-6044-3327>; f. <http://orcid.org/0000-0002-7960-3925>;

g. <http://orcid.org/0000-0002-7385-4598>; h. <http://orcid.org/0000-0002-8550-8051>

Tabela 1. Variáveis clínicas, funcionais e tomográficas em relação aos padrões de celularidade do escarro (N = 10).

Variáveis	Padrões de celularidade		
	Neutrófilico (n = 4)	Eosinofílico/neutrófilico (n = 4)	Eosinofílico (n = 2)
Teste cutâneo alérgico positivo	3	3	2
Sintomas diários	2	1	1
Sintomas aos exercícios	1	2	2
Bronquiectasias	0	2	0
Padrão em vidro fosco	1	2	0
Prova broncodilatadora positiva	1	2	1

Quanto à avaliação da citologia de escarro, as amostras de 3 pacientes foram inadequadas para a análise da citologia por não apresentarem viabilidade celular adequada. Das 10 amostras consideradas viáveis, 4 (40%) apresentaram padrão neutrófilico; 4 (40%), padrão neutrófilico/eosinofílico (misto); e 2 (20%), padrão eosinofílico. Uma das amostras foi considerada como de padrão neutrófilico, apesar de a porcentagem de neutrófilos ter sido inferior a 54%, devido a alta viabilidade celular e ausência de eosinófilos.

Os padrões da citologia de escarro foram comparados aos achados tomográficos, presença de sensibilização alérgica, presença de sintomas diários e aos exercícios, especialmente tosse seca e dispneia, e prova broncodilatadora positiva (Tabela 1).

A BOPI é uma doença pulmonar crônica rara, resultante de lesão pulmonar grave após bronquiolite infecciosa aguda, que ocasiona graus variáveis de inflamação com estreitamento ou obliteração total das pequenas vias aéreas em indivíduos suscetíveis.⁽⁹⁾

Supostamente, os achados de citologia de escarro deveriam ser semelhantes aos encontrados no lavado broncoalveolar em estudos anteriores,⁽¹⁰⁾ com aumento acentuado no número de neutrófilos. Entretanto, apenas 4 pacientes apresentaram padrão exclusivamente neutrófilico, e, em 2, o padrão foi de predominância de eosinófilos, contrariando a suposição inicial. Tal discordância ocorreu com pacientes atópicos com teste cutâneo alérgico positivo e diagnóstico de rinite concomitante, sugerindo uma provável coexistência de asma alérgica com BOPI já

diagnosticada, sobreposição sugerida em um estudo anterior.⁽¹¹⁾

A prova broncodilatadora foi positiva em todos os padrões citológicos, inclusive no exclusivamente neutrófilico, corroborando estudos que acompanharam coortes de pacientes com BOPI por longo prazo.^(12,13) Tais estudos mostraram um comprometimento grave e permanente da função pulmonar, mesmo com o aprisionamento aéreo diminuindo lentamente com o crescimento da criança.^(1,12,13)

Não houve correlações significativas entre a celularidade de escarro e as variáveis clínicas, tomográficas e funcionais pesquisadas. A falta de correlação estatística entre as variáveis, no presente estudo, se deu provavelmente pelo pequeno número de participantes, pois a raridade da doença dificulta a análise.

Diante da ausência do predomínio de um padrão citológico específico, sugere-se uma potencial sobreposição do quadro de BOPI e asma, fato que pode sinalizar a necessidade de abordagens diagnósticas e terapêuticas diferenciadas e que visem o controle de ambos os distúrbios. O avanço no entendimento da BOPI favorecerá uma abordagem individualizada dos casos. Estudos similares multicêntricos podem contribuir para esses esclarecimentos, oportunizando avaliar amostras maiores dessa doença tão rara.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos a revisão gramatical do texto e a adequação às normas da revista à acadêmica de medicina Thaísa Vieira Sonnberg em especial.

REFERÊNCIAS

- Mattiello R, Vidal PC, Sarria EE, Pitrez PM, Stein RT, Mocelin HT, et al. Evaluating bronchodilator response in pediatric patients with post-infectious bronchiolitis obliterans: use of different criteria for identifying airway reversibility. *J Bras Pneumol*. 2016;42(3):174-8. <https://doi.org/10.1590/S1806-37562015000000065>
- Castro-Rodriguez JA, Giubergia V, Fischer GB, Castaños C, Sarria EE, Gonzalez R, et al. Postinfectious bronchiolitis obliterans in children: the South American contribution. *Acta Paediatr*. 2014;103(9):913-21. <https://doi.org/10.1111/apa.12689>
- Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005;26(2):319-38. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00034805>
- Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies. American Thoracic Society. *Am Rev Respir Dis*. 1991;144(5):1202-18. <https://doi.org/10.1164/ajrccm/144.5.1202>
- Global Initiative for Asthma [homepage on the Internet]. Bethesda: Global Initiative for Asthma [cited 2019 Feb 01]. Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2018. Available from: www.ginasthma.org
- Pizzichini E, Pizzichini MM, Efthimiadis A, Evans S, Morris MM, Squillace D, et al. Indices of airway inflammation in induced sputum: reproducibility and validity of cell and fluid-phase measurements. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154(2 Pt 1):308-17. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.154.2.8756799>
- Spanevello A, Confalonieri M, Sulotto F, Romano F, Balzano G, Migliori GB, et al. Induced sputum cellularity: Reference values and distribution in normal volunteers. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(3 Pt 1):1172-4. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.162.3.9908057>
- Lex C, Payne DN, Zacharasiewicz A, Li AM, Wilson NM, Hansel TT, et al. Sputum induction in children with difficult asthma: safety, feasibility, and inflammatory cell pattern. *Pediatr Pulmonol*.

- 2005;39(4):318-24. <https://doi.org/10.1002/ppul.20159>
9. Mauad T, Dolhnikoff M; São Paulo Bronchiolitis Obliterans Study Group. Histology of childhood bronchiolitis obliterans. *Pediatr Pulmonol.* 2002; 33(6):466-74. <https://doi.org/10.1002/ppul.10097>
 10. Koh YY, Jung DE, Koh JY, Kim JY, Yoo Y, Kim CK. Bronchoalveolar cellularity and interleukin-8 levels in measles bronchiolitis obliterans. *Chest.* 2007;131(5):1454-60. <https://doi.org/10.1378/chest.06-0188>
 11. Bandeira T, Negreiro F, Ferreira R, Salgueiro M, Lobo L, Aguiar P, et al. Clinical, radiological, and physiological differences between obliterative bronchiolitis and problematic severe asthma in adolescents and young adults: the early origins of the overlap syndrome? *Pediatr Pulmonol.* 2011;46(6):573-80. <https://doi.org/10.1002/ppul.21405>
 12. Colom AJ, Maffey A, Garcia Bournissen F, Teper A. Pulmonary function of a paediatric cohort of patients with postinfectious bronchiolitis obliterans. A long term follow-up. *Thorax.* 2015;70(2):169-74. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2014-205328>
 13. Rosewich M, Eckrich J, Zielen S. Long-term lung function in postinfectious bronchiolitis obliterans. *Thorax.* 2015;70(8):792. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2015-206998>



Causa incomum de derrame pleural em paciente com insuficiência cardíaca

Daniel Bruno Takizawa^{1,a}, Philippe de Figueiredo Braga Colares^{1,b},
Olívia Meira Dias^{1,c}

Paciente do sexo feminino, 56 anos, com diagnóstico prévio de cardiomiopatia dilatada idiopática, se apresentou com piora da dispneia ao longo de quatro dias. Seu histórico médico incluía o diagnóstico de pielonefrite xantogranulomatosa, que havia exigido nefrostomia à esquerda oito meses antes de sua apresentação. No momento da admissão, a radiografia de tórax mostrou derrame pleural à esquerda e cardiomegalia. Foi iniciado protocolo de sepse em virtude da hipotensão e da preocupação com derrame pleural parapneumônico ou empiema. A TCAR de tórax revelou rim esquerdo atrófico com múltiplas áreas hipoatenuantes com bolhas de gás (coleções) associadas a cálculos na pelve renal. Uma das

coleções era claramente contígua ao espaço perirrenal próximo ao pilar diafragmático. A toracocentese diagnóstica mostrou exsudato amarelo com glicose e pH baixos e altos níveis de lactato desidrogenase e creatinina. A paciente foi diagnosticada com urinotórax e abscesso renal, recebeu antibioticoterapia e foi submetida à nefrectomia total. O urinotórax é uma causa rara de derrame pleural, mais frequentemente resultante de uropatia obstrutiva ou de lesão geniturinária iatrogênica/traumática.⁽¹⁻³⁾ O líquido pleural do urinotórax geralmente revela um transudato que se resolve após a remoção da obstrução do trato urinário. A infecção associada leva a líquido pleural com pH e glicose baixos.

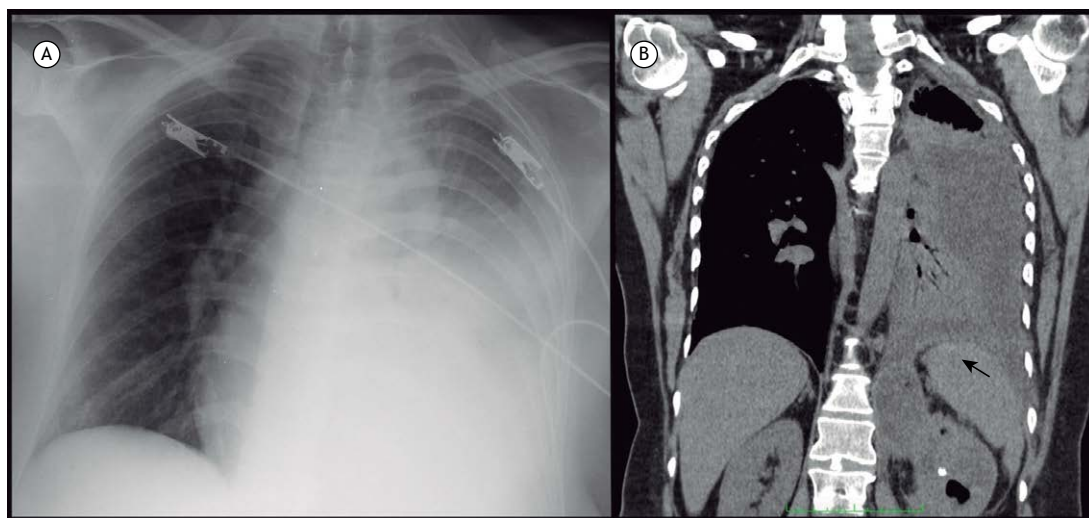


Figura 1. Em A, radiografia de tórax mostrando extenso derrame pleural à esquerda. Em B, reconstrução coronal de TC mostrando o rim esquerdo com cálculo calcificado e áreas hipoatenuadas, uma das quais drenando para o espaço perirrenal e causando derrame pleural à esquerda (seta preta).

REFERÊNCIAS

1. Toubes ME, Lama A, Ferreiro L, Golpe A, Álvarez-Dobaño JM, González-Barcala FJ, et al. Urinothorax: a systematic review. *J Thorac Dis.* 2017;9(5):1209-1218. <https://doi.org/10.21037/jtd.2017.04.22>
2. Garcia-Pachon E, Romero S. Urinothorax: a new approach. *Curr Opin Pulm Med* 2006;12(4):259-63. <https://doi.org/10.1097/01.mcp.0000230628.65515.86>
3. Ranjan V, Agrawal S, Chipde SS, Dosi R. Urinothorax: A path, less travelled: Case report and review of literature. *J Nat Sci Biol Med.* 2015;6(1):213-6. <https://doi.org/10.4103/0976-9668.149182>



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>.

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

Exemplos:

Artigos regulares

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

Resumos

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

Capítulos de livros

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

Teses

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

Artigos publicados na internet

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

Homepages/endereços eletrônicos

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

Outras situações

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

Toda correspondência deve ser enviada para:

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

E-mail do Jornal Brasileiro de Pneumologia:

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

Estaduais da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia

ASSOCIAÇÃO ALAGOANA DE DOENÇAS DO TÓRAX

Presidente: Tadeu Peixoto Lopes
 Secretário: Artur Gomes Neto
 Endereço: Rua Professor José Silveira Camerino, n. 1085/ Sala 501, Pinheiro, 57057-250- Maceió – AL
 CEP: (82) 30321967
 Telefone: sociedadealagoana.dt@gmail.com
 E-mail: tadeupl@hotmail.com

ASSOCIAÇÃO CATARINENSE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA (ACAPTÍ)

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
 Site: www.acapti.org.br

ASSOCIAÇÃO DE PNEUMOLOGIA E CIRURGIA TORÁCICA DO RIO GRANDE DO NORTE

Presidente: Paulo Roberto de Albuquerque
 Secretário: 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
 Secretário: 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
 Site: tadeucolares@hotmail.com

ASSOCIAÇÃO PIAUIENSE DE PNEUMOLOGIA E CIRURGIA TORÁCICA

Presidente: Braulio Dyego Martins Vieira
 Secretário: Tatiana Santos Malheiros Nunes
 Endereço: Avenida Jose dos Santos e Silva, 1903
 Nucleo de Cirurgia Torácica
 CEP: 64001-300 - Teresina – PI
 Telefone: (86)32215068/(86)999306664
 E-mail: brauliodyego@gmail.com

SOCIEDADE AMAZONENSE DE PNEUMOLOGIA E CIRURGIA TORÁCICA

Presidente: José Correa Lima Netto
 Secretário: Evandro de Azevedo Martins
 Endereço: Av. Joaquim Nabuco, 1359 Centro - Hospital Beneficente Portuguesa - Setor Cirurgia Torácica
 CEP: 69020030 - Manaus – AM
 Telefone: (92) 3234-6334
 E-mail: aapctmanaus@gmail.com
 Site: limanetto@msn.com

SOCIEDADE BRASILENSE DE DOENÇAS TORÁCICAS

Presidente: Jefferson Fontinele e Silva
 Secretário: 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
 Site: 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
 Secretário: 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
 Secretário: 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
 Secretário: 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: cfggarcia@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 Sperber Rubin
 Vice: Gustavo Chatkin
 Endereço: Av. Ipiranga, 5.311, sala 403
 CEP: 90.610-001 - Porto Alegre – RS
 Telefone: (51) 3384-2889
 E-mail: sptrs.secretaria@gmail.com
 Site: www.sptrs.org.br

SOCIEDADE GOIANA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Presidente: Karla Cristina de Moraes Arantes Curado
 Secretário: 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
 Site: 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: smcpt@smcpt.org.br
 Site: www.smpct.org.br

SOCIEDADE PARAIBANA DE TISIOLOGIA E PNEUMOLOGIA

Presidente: Maria Eneida Claudino Aquino Scurcialupi
 Secretário: 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
 Secretário: 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
 Secretário: 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 Vellozo Gonçalves
 Secretário: 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
 Site: adrianavelozo@hotmail.com

SOCIEDADE SERGIPANA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Presidente: Anaelze Siqueira Tavares Tojal
 Secretário: Ostílio Fonseca do Vale
 Endereço: Av. Gonçalo Prado Rollemberg, 211, Sala 11 Bairro São José
 CEP: 49050-370- Aracaju - SE
 Telefone: (79) 21071412 - (79)999780042
 E-mail: anaelze.tojal@gmail.com



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