



Jornal Brasileiro de **Pneumologia**

PUBLICAÇÃO OFICIAL DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Volume 45, Número 6
novembro | dezembro
2019

Volume 45, Número 6
novembro | dezembro
2019

DESTAQUE

**Morbidade e
mortalidade por
DPOC no Brasil**

**Evolução
antropométrica
na DPOC (PLATINO)**

**Diferentes
intensidades de
exercício na DPOC
(revisão sistemática
e meta-análise)**



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. 6, novembro/dezembro 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 respiratória Giovanni 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:** Imagem Marcelo 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:** Asma Otávio 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 broncoscopia Simone 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 CientíficosPublicação 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/jbneuISI 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. 6, novembro/dezembro 2019

EDITORIAL

O futuro é agora

Frederico Leon Arrabal Fernandes, Suzana Erico Tanni

A necessidade de uma perspectiva nacional para melhorar o manejo da DPOC

Fabiano Di Marco, Giulia Maria Pellegrino, Giuseppe Francesco Sferrazza Papa

Reabilitação pulmonar: várias doenças, muitos enfoques e múltiplos questionamentos

Paulo José Zimmermann Teixeira, Simone Bernardes, Marcelo Nogueira

A tuberculose latente e o uso de imunomoduladores

Fábio Silva Aguiar, Fernanda Carvalho de Queiroz Mello

EDUCAÇÃO CONTINUADA: IMAGEM

Atenuação em mosaico

Edson Marchiori, Bruno Hochhegger, Gláucia Zanetti

EDUCAÇÃO CONTINUADA: METODOLOGIA CIENTÍFICA

Número necessário para tratar: uma estatística útil para avaliar o impacto de uma intervenção

Rogelio Perez-Padilla, Cecilia Maria Patino, Juliana Carvalho Ferreira

EDUCAÇÃO CONTINUADA: FISIOLOGIA RESPIRATÓRIA

Suspeita de doença obstrutiva: importância dos valores de referência adequados

Carlos Alberto de Castro Pereira, Maria Raquel Soares, Andréa Gimenez

ARTIGO ORIGINAL

Análise evolutiva antropométrica em indivíduos com DPOC na cidade de São Paulo - estudo de base populacional

Josiane Marchiori, Mariana Rodrigues Gazzotti, Graciane Laender Moreira, Beatriz Martins Manzano, Ana Maria Baptista Menezes, Rogério Perez-Padilla, José Roberto Jardim, Oliver Augusto Nascimento; PLATINO Team

Educação multiprofissional com foco na DPOC na atenção primária à saúde

Erikson Custódio Alcântara, Krislainy de Sousa Corrêa, José Roberto Jardim, Marcelo Fouad Rabahi

Tendências da morbidade e mortalidade da DPOC no Brasil, de 2000 a 2016

Liana Gonçalves-Macedo, Eliana Mattos Lacerda, Brivaldo Markman-Filho, Fernando Luiz Cavalcanti Lundgren, Carlos Feitosa Luna

Pontos de corte da função pulmonar e capacidade funcional determinantes para sarcopenia e dinapenia em pacientes com DPOC

Kamila Mohammad Kamal Mansour, Cássia da Luz Goulart, Luiz Carlos Soares de Carvalho-Junior, Renata Trimer, Audrey Borghi-Silva, Andréa Lúcia Gonçalves da Silva

Adaptación transcultural de la escala *Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review* en pacientes con hipertensión pulmonar en Colombia

Claudio Villaquirán, Socorro Moreno, Rubén Dueñas, Paola Acuña, Juan Ricardo Lutz, Jeanette Wilburn, Alice Heaney



Jornal Brasileiro de Pneumologia

Publicação Contínua e Bimestral, J Bras Pneumol. v. 45, n. 6, novembro/dezembro 2019

Força muscular respiratória e função pulmonar nos estágios da doença de Parkinson

Rejane Barreto dos Santos, Anderson Santos Fraga,
 Maria das Graças Wanderley de Sales Coriolano, Bruna Ferreira Tiburtino,
 Otávio Gomes Lins, Ana Cristina Falcão Esteves, Nadja Maria Jorge Asano

Efeitos de um programa de reabilitação de alta intensidade no comando VE/VCO₂ durante exercício em um grupo de pacientes submetidos à ressecção para câncer de pulmão de células não pequenas

Fabio Perrotta, Antonio Cennamo, Francesco Saverio Cerqua, Francesco Stefanelli,
 Andrea Bianco, Salvatore Musella, Marco Rispoli, Rosario Salvi, Ilemendo Meoli

Mortalidade e custos da pneumonia pneumocócica em adultos: um estudo transversal

Lessandra Michelin, Fernanda M. Weber, Bruna W. Scolari, Bruna K. Menezes,
 Maria Carolina Gullo

Impacto do diagnóstico e tratamento de tuberculose latente em pacientes submetidos à terapia imunobiológica: experiência de quatro anos em área endêmica

Diana Maria de Almeida Lopes, Valéria Goes Ferreira Pinheiro, Helena Serra Azul Monteiro

ARTIGO ESPECIAL**Análise exploratória de solicitações de autorização para dispensação de medicação de alto custo para portadores de DPOC: “protocolo” de São Paulo**

Regina Maria Carvalho-Pinto, Ingredy Tavares da Silva, Lucas Yoshio Kido Navacchia,
 Flavia Munhos Granja, Gustavo Garcia Marques, Telma de Cassia dos Santos Nery,
 Frederico Leon Arrabal Fernandes, Alberto Cukier, Rafael Stelmach

META-ANÁLISE**Diferentes intensidades de exercício físico e capacidade funcional na DPOC: revisão sistemática e meta-análise**

Juliano Rodrigues Adolfo, William Dhein, Graciele Sbruzzi

CARTA AO EDITOR**Discordância de critérios novos e antigos de classificação de pacientes com DPOC**

Antônio Manuel Silva Duarte de Araújo, Pedro Teixeira, Venceslau Hespanhol,
 Jaime Correia-de-Sousa

Pseudo-obstrução gástrica como manifestação inicial de timoma

Erlon de Ávila Carvalho, André Rossetti Portela, Marina Varela Braga de Oliveira,
 Jéssica Rodrigues Girundi Guimarães, Shaline Braga Ramos, Thamyls Benfica Pena

É necessário realizar busca ativa de sintomáticos respiratórios independentemente dos cenários epidemiológicos locais?

Betina Mendez Alcântara Gabardo, Eliane Mara Cesário Pereira Maluf,
 Marianna Borba Ferreira de Freitas, Bruno Alcântara Gabardo

Colonização por *Pseudomonas aeruginosa* nas vias aéreas superiores e inferiores de uma criança com fibrose cística: abordagem meticulosa do pai para a erradicação bem-sucedida

Jochen Georg Mainz, Michael Baier, Anke Jaudszus, Harold Tabori, José Dirceu Ribeiro,
 Michael Lorenz

Avaliação da resposta à antibioticoterapia durante exacerbação na fibrose cística por ultrassom pulmonar: estudo de dois casos

Andressa Oliveira Peixoto, Fernando Augusto Lima Marson, Tiago Henrique Souza,
 Andrea de Melo Alexandre Fraga, José Dirceu Ribeiro



O futuro é agora

Frederico Leon Arrabal Fernandes^{1,2,3,a}, Suzana Erico Tanni^{4,b}

No dia 20 de novembro de 2019 será comemorado o dia mundial da DPOC. O tema deste ano é "Todos Juntos para Erradicar a DPOC".⁽¹⁾ Participando dessa ação, o JBP publica nesse mês uma edição especial com sete artigos e três editoriais sobre o tema. É animador ver que diversos centros nacionais e internacionais produzem e divulgam sua pesquisa nessa área em nosso periódico. Isso é mais uma prova de que vivemos em um momento de virada no cuidado com a DPOC.

Estamos a dois meses de 2020. Isso tem um grande significado para a literatura em DPOC. Desde que foi publicado, em 1997, o artigo "*Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study*"⁽²⁾ em cada artigo original, artigo de revisão e até no documento da *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*,⁽³⁾ encontramos que a DPOC deve se tornar a terceira maior causa de mortalidade até 2020. As previsões eram otimistas. Essa marca foi atingida em 2016.⁽⁴⁾ O que vemos agora é o aumento na taxa de mortalidade da DPOC devido ao envelhecimento populacional. No entanto, quando ajustada por idade, vemos uma melhora na mortalidade, que pode ser fruto da redução do consumo de tabaco que se observa desde o final do século 20.

Não apenas o controle dos fatores de risco favorece a evolução da DPOC. Nos últimos 20 anos a realidade do tratamento mudou. Antes uma doença órfã, sem tratamento específico e cuja farmacoterapia derivava, na maioria das vezes de forma equivocada, da asma, a DPOC agora conta com uma gama de novos broncodilatadores disponíveis em diferentes dispositivos, o que permite personalizar a escolha da medicação e da forma de administração.⁽⁵⁾

A personalização depende da identificação do paciente ideal para cada tratamento. Até pouco tempo, a escolha se baseava apenas em dados clínico-funcionais, como dispnéia, função pulmonar e taxa de exacerbações. Hoje, a quantidade de eosinófilos no sangue desponta como um biomarcador, o qual consegue prever a resposta ao corticoide inalatório.⁽⁶⁾ É possível, então, indicar precisamente uma medicação evitando prescrevê-la para quem teria apenas o risco de efeitos colaterais, sem benefícios.

A abordagem farmacológica melhorou de forma significativa, o que permitiu ao doente grave recuperar a sua qualidade de vida. Temos medicações de segunda linha para a prevenção de exacerbações e, cada vez mais,

formas de prevenir as danosas reinternações, seja com o uso de medicamentos,⁽⁷⁾ seja com suporte ventilatório não invasivo domiciliar.⁽⁸⁾ Apesar de, isoladamente, nenhum fármaco ter mostrado benefícios inequívocos na melhora da mortalidade, sabemos que o conjunto de cuidados farmacológicos e não farmacológicos permite a redução das taxas de exacerbação, melhora da função pulmonar e aumento na qualidade de vida.

A oferta de tratamento adequado com impacto na história natural da doença leva a mudança de paradigma. O tratamento que hoje é mais voltado para estágios mais avançados da DPOC começa a ser indicado para a DPOC leve, com melhora da taxa de queda do VEF₁ pelo uso de broncodilatador nas fases mais iniciais.⁽⁹⁾ Também se discute o diagnóstico da DPOC precoce, ou seja, como diagnosticar a doença antes do aparecimento de obstrução pelo critério da relação VEF₁/CVF < 0,70 na espirometria. A presença de fatores de risco, enfisema identificado por TC, queda acelerada da função pulmonar e relação VEF₁/CVF menor que o limite inferior de normalidade parecem ser marcadores de doença precoce.⁽¹⁰⁾

Estudos nas diversas fases da DPOC também reforçam o entendimento da história natural da doença. A análise paramétrica da densidade pulmonar na TC em inspiração e expiração ao longo de tempo demonstra que tudo começa com o comprometimento das pequenas vias aéreas, com a possibilidade de progressão para enfisema. Estudos com grandes coortes também demonstraram que a presença de sintomas é um preditor de risco futuro de DPOC naqueles que ainda não apresentam comprometimento pela espirometria, com risco associado à maior taxa de exacerbação.^(11,12) Esses achados ajudaram a corrigir, no documento da *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*,⁽³⁾ um erro histórico que determinava que sintomas não faziam parte da definição da doença.

Em um curto período passamos a entender melhor a DPOC, diagnosticá-la mais precocemente e tratá-la tanto com fármacos quanto com reabilitação e outras medidas não farmacológicas. Usamos biomarcadores para personalizar o tratamento e podemos escolher os dispositivos adequados para cada paciente. Parece que o futuro chegou. E, com ele, novos desafios. É preciso melhorar o subdiagnóstico. Estima-se que mais de 75% dos portadores da DPOC não foram diagnosticados. Precisamos ampliar o conhecimento desses novos conceitos entre especialistas e não especialistas e, o mais importante, garantir o acesso ao tratamento adequado para todos os pacientes.

1. Ambulatório de DPOC, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

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

3. Laboratório de Função Pulmonar, Instituto do Câncer do Estado de São Paulo Octavio Frias de Oliveira, São Paulo (SP) Brasil.

4. Departamento de Medicina Interna, Área de Pneumologia, Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista – UNESP – Botucatu (SP) Brasil.

a. <https://orcid.org/0000-0002-3057-5716>; b. <https://orcid.org/0000-0002-2587-2759>

REFERÊNCIAS

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) [serial on the Internet]. Bethesda: GOLD [cited 2019 Oct 10]. WORLD COPD DAY. [about 3 p.]. Available from: <https://goldcopd.org/world-copd-day/>
2. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 1997;349(9064):1498-504. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)07492-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(96)07492-2)
3. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease [homepage on the Internet]. Bethesda: GOLD [cited 2019 Jan 24]. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease—2019 report. Available from: <https://goldcopd.org>
4. World Health Organization [serial on the Internet]. Geneva: WHO; [cited 2019 Oct 10]. The top 10 causes of death. [about 9 screens]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
5. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Alcázar B, Viejo JL, García-Río F. Factors affecting the selection of an inhaler device for COPD and the ideal device for different patient profiles. Results of EPOCA Delphi consensus. *Pulm Pharmacol Ther*. 2018;48:97-103. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2017.10.006>
6. Siddiqui SH, Pavord ID, Barnes NC, Guasconi A, Lettis S, Pascoe S, et al. Blood eosinophils: a biomarker of COPD exacerbation reduction with inhaled corticosteroids. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:3669-3676. <https://doi.org/10.2147/COPD.S179425>
7. Vermeersch K, Gabrovská M, Aumann J, Demedts IK, Corhay JL, Marchand E, et al. Azithromycin during Acute Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations Requiring Hospitalization (BACE). A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(7):857-868. <https://doi.org/10.1164/rccm.201901-0094OC>
8. Murphy PB, Rehal S, Arbane G, Bourke S, Calverley PMA, Crook AM, et al. Effect of Home Noninvasive Ventilation With Oxygen Therapy vs Oxygen Therapy Alone on Hospital Readmission or Death After an Acute COPD Exacerbation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017;317(21):2177-2186. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.4451>
9. Zhou Y, Zhong NS, Li X, Chen S, Zheng J, Zhao D, et al. Tiotropium in Early-Stage Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med*. 2017;377(10):923-935. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1700228>
10. Martínez FJ, Han MK, Allinson JP, Barr RG, Boucher RC, Calverley PMA, et al. At the Root: Defining and Halting Progression of Early Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(12):1540-1551. <https://doi.org/10.1164/rccm.201710-2028PP>
11. Woodruff PG, Barr RG, Bleecker E, Christenson SA, Couper D, Curtis JL, et al. Clinical Significance of Symptoms in Smokers with Preserved Pulmonary Function. *N Engl J Med*. 2016;374(19):1811-21. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1505971>
12. Bowler RP, Kim V, Regan E, Williams AAA, Santorico SA, Make BJ, et al. Prediction of acute respiratory disease in current and former smokers with and without COPD. *Chest*. 2014;146(4):941-950. <https://doi.org/10.1378/chest.13-2946>



A necessidade de uma perspectiva nacional para melhorar o manejo da DPOC

Fabiano Di Marco^{1,2,a}, Giulia Maria Pellegrino^{1,3,b},
Giuseppe Francesco Sferrazza Papa^{3,c}

A DPOC é sabidamente uma das principais causas de morbidade e mortalidade em todo o mundo. Mesmo que os mecanismos possam ser considerados universais, a doença é o resultado de uma interação complexa entre exposição (a gases e partículas nocivas) e fatores relacionados com o hospedeiro (não apenas fatores genéticos, mas também hiper-reatividade das vias aéreas e baixo crescimento pulmonar durante a infância).⁽¹⁾ Como essas condições podem variar consideravelmente de um país para outro e de uma região para outra, dados locais são fundamentais para que se obtenha uma ideia clara do problema e se saiba como lidar com a emergente pandemia de DPOC. Alguns estudos analisaram dados referentes a regiões consideradas homogêneas; um deles, o *Proyecto Latinoamericano de Investigación en Obstrucción Pulmonar* (PLATINO, Projeto Latino-Americano de Investigação de Doenças Pulmonares Obstrutivas),⁽²⁾ examinou a prevalência de DPOC em cidades grandes em cinco países latino-americanos (Brasil, Chile, México, Uruguai e Venezuela). Além disso, o manejo da doença pode variar consideravelmente, em virtude das diferenças entre os países quanto à organização dos serviços de saúde (inclusive a prevenção) e ao nível socioeconômico, como se pode observar pelas diferenças entre as diretrizes nacionais.⁽³⁾ Este número do JBP traz três estudos que se concentram na epidemiologia, características antropométricas e manejo da DPOC no Brasil, além de uma campanha cujo objetivo é tornar a doença mais conhecida no país.

Gonçalves-Macedo et al.⁽⁴⁾ examinaram as tendências temporais das taxas de mortalidade da DPOC nas várias macrorregiões do Brasil e as tendências temporais da morbidade e mortalidade hospitalar da doença no país. O estudo mostra que a perspectiva deve ser não só nacional, mas também regional. Os autores observaram uma tendência temporal decrescente das taxas de mortalidade da DPOC nas macrorregiões com índices socioeconômicos mais altos, além de uma tendência temporal decrescente da taxa de morbidade hospitalar e dos indicadores de mortalidade em todas as regiões; essas reduções foram muito mais pronunciadas nas regiões com condições socioeconômicas ideais. O achado mais importante do estudo é que, apesar do aumento das taxas de mortalidade da DPOC entre 2000 e 2016 nas regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste, houve uma redução significativa da proporção de fumantes em todas as regiões no mesmo período, o que ressalta a importância de outros fatores, tais como o nível socioeconômico, para a mortalidade. Como se pode planejar e organizar

programas para melhorar o manejo da doença sem essas informações cruciais? Em certas regiões, campanhas para reduzir o hábito de fumar serão apropriadas, ao passo que em outras, espera-se que seja mais benéfica uma abordagem cujo objetivo seja melhorar o nível socioeconômico dos pacientes com DPOC.

Marchioro et al.⁽⁵⁾ em nome da equipe do PLATINO, mostraram alterações antropométricas em indivíduos com DPOC na cidade de São Paulo (SP) entre 2003 e 2012. Em 2012, pacientes com DPOC leve apresentaram aumento do índice de massa corporal (IMC), ao passo que aqueles com formas mais graves da doença (estágio III ou IV da *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*) apresentaram tendência oposta. Esses resultados, como enfatizaram os autores, mostram a importância, pelo menos em São Paulo, mas provavelmente também em outras cidades e regiões do Brasil, de conhecer o perfil nutricional de pacientes com DPOC, a fim de evitar não só a perda de peso, um conhecido fator de risco de mortalidade na DPOC,⁽⁶⁾ mas também o ganho excessivo de peso, que é igualmente perigoso, principalmente em pacientes com formas mais leves da doença.⁽⁷⁾ Marchioro et al.⁽⁵⁾ também mostraram que, em 2012, 60,3% dos pacientes com DPOC no Brasil apresentavam sobrepeso ou obesidade. Em uma subanálise do estudo PLATINO, Montes de Oca et al.⁽⁸⁾ não observaram nenhuma diferença significativa entre países da América do Sul quanto aos estratos de IMC. O estudo BREATHE,⁽⁹⁾ um estudo internacional realizado em onze países, incluindo o Paquistão e dez países da região do Oriente Médio e Norte da África (OMNA), explorou a prevalência de sintomas de DPOC, o hábito de fumar, o manejo da DPOC e a carga da doença, além de relatar a taxa de utilização de serviços de saúde na população geral. Em uma subanálise desse estudo, cujo objetivo foi avaliar a distribuição do IMC em indivíduos com DPOC, Koniski et al.⁽¹⁰⁾ mostraram um cenário heterogêneo: a proporção de pacientes com DPOC com IMC > 30 kg/m² (obesidade grau II ou III) foi maior nos países do Golfo Pérsico e menor nos países do Magrebe (Argélia, Marrocos, Tunísia, Líbia e Mauritânia) e no Paquistão. Portanto, se os dados forem homogêneos em escala regional, a adoção de uma abordagem comum para otimizar o estado nutricional parece ser uma solução racional na América do Sul, porém não em outras áreas, tais como a região do OMNA e o Paquistão.

Alcântara et al.⁽¹¹⁾ avaliaram o uso de videoaulas para a capacitação em DPOC de uma equipe multidisciplinar de atenção primária à saúde na cidade de Goiânia (GO).

1. Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Milano, Milano, Italia.

2. Dipartimento di Pneumologia, ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo, Italia.

3. Dipartimento di Scienze Neuroriabilitative, Casa di Cura Privata del Policlinico, Milano, Italia.

a. <http://orcid.org/0000-0002-1743-0504>; b. <http://orcid.org/0000-0002-7153-1269>; c. <http://orcid.org/0000-0002-5245-4843>

Nesse estudo “piloto”, com apenas 36 participantes (incluindo agentes comunitários de saúde, enfermeiros, auxiliares de enfermagem, médicos e dentistas), os autores demonstraram que uma proporção significativa dos participantes (aproximadamente 40%) sabia pouco sobre a DPOC e que o programa de treinamento com videoaulas foi um sucesso total, evidenciado pelo fato de que, após o treinamento, 100% dos participantes expressaram concordância muito forte com todos os 16 itens do questionário empregado, demonstrando assim conhecimento ideal a respeito dos diversos aspectos da doença. Além disso, os autores constataram que os agentes comunitários de saúde e auxiliares de enfermagem eram os que menos sabiam sobre a DPOC, ao passo que os médicos eram os que mais sabiam sobre a doença. Essas informações são valiosas porque, como disseram os autores, várias

estratégias de treinamento foram empregadas no Brasil na tentativa de abordar a complexidade da atenção primária multidisciplinar à saúde. Essas estratégias não podem ignorar o alvo específico, pois médicos, enfermeiros e outros membros da equipe provavelmente sugerirão abordagens diferentes baseadas em sua própria formação e experiência.

Em suma, a otimização do manejo da DPOC exige a análise de muitos fatores, que podem variar consideravelmente de país para país e de região para região. É por isso que há uma necessidade urgente de dados locais, que são cruciais para que se compreenda melhor o contexto e se planejem campanhas para melhorar o manejo da doença. Mesmo que nem todos concordem com o ditado que diz que não se pode melhorar aquilo que não se pode medir, não há dúvida de que seja verdade no que tange à DPOC.

REFERÊNCIAS

1. Lange P, Celli B, Agustí A. Lung-Function Trajectories and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med*. 2015;373(16):1575. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1411532>
2. Menezes AM, Perez-Padilla R, Jardim JR, Muiño A, Lopez MV, Valdivia G, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet*. 2005;366(9500):1875-81. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67632-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67632-5)
3. Miravittles M, Vogelmeier C, Roche N, Halpin D, Cardoso J, Chuchalin AG, et al. A review of national guidelines for management of COPD in Europe. *Eur Respir J*. 2016;47(2):625-37. <https://doi.org/10.1183/13993003.01170-2015>
4. Gonçalves-Macedo L, Mattos Lacerda E, Markman-Filho B, Lundgren F, Luna CF. Trends in morbidity and mortality from COPD in Brazil, 2006 to 2016. *J Bras Pneumol*. 2019;45(6):e20180402. <https://doi.org/10.1590/1806-3713/e20180402>
5. Marchiori J, Gazzotti MR, Moreira GL, Manzano BM, Menezes AMB, Perez-Padilla R, et al. Anthropometric status of individuals with COPD in the city of São Paulo, Brazil, over time - analysis of a population-based study. *J Bras Pneumol*. 2019;45(6):e20170157. <https://doi.org/10.1590/1806-3713/e20170157>
6. Schols AM, Broekhuizen R, Weling-Scheepers CA, Wouters EF. Body composition and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr*. 2005;82(1):53-9. <https://doi.org/10.1093/ajcn/82.1.53>
7. Landbo C, Prescott E, Lange P, Vestbo J, Almdal TP. Prognostic value of nutritional status in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160(6):1856-61. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.160.6.9902115>
8. Montes de Oca M, Tálamo C, Perez-Padilla R, Jardim JR, Muiño A, Lopez MV, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and body mass index in five Latin America cities: the PLATINO study. *Respir Med*. 2008;102(5):642-50. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2007.12.025>
9. El Hasnaoui A, Rashid N, Lahlou A, Salhi H, Doble A, Nejjar C; et al. Chronic obstructive pulmonary disease in the adult population within the Middle East and North Africa region: rationale and design of the BREATHE study. *Respir Med*. 2012;106 Suppl 2:S3-15. [https://doi.org/10.1016/S0954-6111\(12\)70010-0](https://doi.org/10.1016/S0954-6111(12)70010-0)
10. Koniski ML, Salhi H, Lahlou A, Rashid N, El Hasnaoui A. Distribution of body mass index among subjects with COPD in the Middle East and North Africa region: data from the BREATHE study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10:1685-94. <https://doi.org/10.2147/COPD.S87259>
11. Alcântara EC, Corrêa KS, Jardim JR, Rabahi MF. Multidisciplinary education with a focus on COPD in primary health care. *J Bras Pneumol*. 2019;45(6):e20180230. <https://doi.org/10.1590/1806-3713/e2018-0230>



Reabilitação pulmonar: várias doenças, muitos enfoques e múltiplos questionamentos

Paulo José Zimmermann Teixeira^{1,2,3,a}, Simone Bernardes^{2,b}, Marcelo Nogueira^{2,3,c}

Em 1605, Sir Francis Bacon já dizia que se começarmos com certezas, terminaremos com dúvidas; mas se começarmos com dúvidas e tivermos paciência com elas, terminaremos com certezas. Existiriam motivos para tantas dúvidas em relação à reabilitação pulmonar se, desde os anos 60,⁽¹⁾ essa forma de tratamento se estabeleceu como uma grande ferramenta de melhora da dispneia e da qualidade de vida? Se por um lado a DPOC foi a doença que consolidou a reabilitação pulmonar como forma de tratamento, com o passar dos anos, novas evidências apontam para sua implementação em outras situações,⁽²⁾ inclusive reduzindo a mortalidade após transplante pulmonar unilateral em pacientes com fibrose pulmonar.⁽³⁾

Na presente edição do JBP, três artigos demonstram a importância da reabilitação pulmonar como parte do tratamento de doenças pulmonares crônicas, especialmente da DPOC. Além disso, discutem estratégias do exercício físico como um componente primordial no tratamento, suas formas de implementação e como avaliar os resultados após a intervenção. Embora haja uma ampla base de evidências de que a reabilitação pulmonar reduz a dispneia e as exacerbações e melhora a qualidade de vida e o desempenho no exercício,⁽⁴⁾ a melhor estratégia de treinamento físico ainda é alvo de controvérsias. Além disso, a maneira mais tradicional e mais utilizada para avaliar esse componente tem sido o teste de caminhada de seis minutos, que é um teste submáximo e que não fornece informações mais detalhadas como as obtidas na ergoespirometria. Buscando esclarecer esse aspecto, uma revisão sistemática e meta-análise de estudos randomizados publicada no presente número do JBP por Adolfo et al.⁽⁵⁾ buscou avaliar os efeitos do treinamento intervalado de alta intensidade, comparados aos do exercício contínuo, na capacidade funcional e variáveis cardiovasculares em pacientes com DPOC. Dos 78 artigos identificados, apenas 6 foram incluídos na meta-análise, e, mesmo assim, todos os estudos tinham um alto risco de viés metodológico. Mesmo que os autores tenham demonstrado que o treinamento intervalado de alta intensidade, em comparação com o exercício contínuo ou outra intervenção, atua de maneira semelhante em relação ao consumo de oxigênio (VO_2) máximo relativo, VO_2 máximo absoluto e variáveis cardiovasculares em pacientes com DPOC, a heterogeneidade dos achados exige uma análise cautelosa desses resultados. Se os estudos clínicos incluídos são metodologicamente comprometidos, teremos meta-análises que elucidam o conhecimento atual sobre o problema, mas que são incapazes de

embasar a adoção de determinada intervenção. Logo, a dúvida continua. Nessa mesma linha, Perrota et al.⁽⁶⁾ avaliaram o efeito da reabilitação de alta intensidade, realizada três semanas antes da realização de lobectomia, na eficiência ventilatória, isto é, na relação ventilação minuto/produção de dióxido de carbono (V_E/VCO_2) em 25 pacientes portadores de DPOC e câncer de pulmão não pequenas células em estágio I-IIIa. Os pacientes apresentavam VO_2 de pico entre 10-20 mL/kg por min ou $\text{VEF}_1 < 50\%$ do previsto. Na análise após a reabilitação, o VO_2 de pico e a relação V_E/VCO_2 tiveram melhora significativa, mostrando que, mesmo em pacientes com função pulmonar gravemente alterada, a reabilitação pode melhorar a eficiência ventilatória e a capacidade aeróbia, assim como diminuir o risco pós-operatório. Os autores observaram também benefícios na diminuição da hiperinsuflação dinâmica e na frequência respiratória no exercício.⁽⁶⁾ Quando se avalia a performance de pacientes com doença pulmonar, já se sabe que o VO_2 de pico no teste de exercício cardiopulmonar é o melhor preditor independente de complicações após ressecções cirúrgicas; porém, no teste, vem sendo demonstrada cada vez mais a importância da eficiência ventilatória (V_E/VCO_2), que é também um preditor independente de complicações e mortalidade (em pacientes com $\text{V}_E/\text{VCO}_2 > 35$), como demonstrado em 2 estudos.^(7,8) Neder et al.⁽⁹⁾ abordaram a importância da eficiência ventilatória em pacientes com DPOC, mesmo naqueles com função pulmonar preservada, a qual pode, muitas vezes, explicar a desproporcionalidade da dispneia em relação à função pulmonar (VEF_1) e prever a morbidade e mortalidade pós-cirúrgica. Além disso, salientam que um aumento de V_E/VCO_2 pode ocorrer na presença de hipertensão pulmonar e insuficiência cardíaca. Dessa forma, a implementação da ergoespirometria antes e depois da reabilitação pulmonar expande a nossa compreensão a respeito dos desfechos a ser avaliados. A verdade é que muitos enfoques aprofundam os múltiplos questionamentos. Se a reabilitação pulmonar é uma estratégia multiprofissional que aborda vários aspectos da doença e confirma a importância de se reverter o descondiçãoamento físico, entender questões que envolvem a musculatura esquelética passa a ser de fundamental importância. Nesse sentido, o estudo de Mansour et al.⁽¹⁰⁾ buscou estabelecer pontos de corte para variáveis clínicas e funcionais na determinação de sarcopenia e dinapenia em 20 pacientes com DPOC de moderada a muito grave e disfunção da musculatura esquelética encaminhados para reabilitação pulmonar.

1. Disciplina de Pneumologia, Departamento de Clínica Médica, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.

2. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.

3. Pavilhão Pereira Filho, Santa Casa de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.

a. <http://orcid.org/0000-0002-4906-6970>; b. <http://orcid.org/0000-0003-0498-5305>; c. <http://orcid.org/0000-0003-1765-3123>

Os autores diagnosticaram a sarcopenia pelo índice de massa muscular esquelética (kg/m^2), obtido por bioimpedância elétrica, e a dinapenia pelo valor da força do aperto de mão, utilizando um dinamômetro hidráulico. Os achados principais do estudo⁽¹⁰⁾ revelaram que a sarcopenia e a dinapenia podem ser previstas pelo teste de função pulmonar, pela força muscular respiratória e pelo desempenho físico por meio do teste de caminhada com carga progressiva. Apesar do progresso no conhecimento da disfunção muscular esquelética, a literatura ainda carece de critérios e ferramentas claras para a definição de sarcopenia e dinapenia. A última revisão do consenso europeu de sarcopenia⁽¹¹⁾ destaca que alguns pontos de corte para a condição são arbitrários e que sua validação dependerá de dados normativos e de seu valor preditivo para desfechos duros. Além disso, para mensurações da sarcopenia dependentes da estatura (velocidade de marcha e força muscular) são necessários estudos para

estabelecer se limiares específicos para gênero e região melhoram a predição dos desfechos. Da mesma forma, Manini e Clark,⁽¹²⁾ propositores do termo dinapenia, reconhecem a insuficiência de dados para determinar pontos de corte para a condição.

Apesar de ser considerado um tratamento com ampla base de evidência científica que justifica sua implementação, assim como uma estratégia que traz benefícios independentemente do seu nível de complexidade, a reabilitação pulmonar continua como um desafio para a prática assistencial. Muitos questionamentos permanecem, e muitos componentes precisam de protocolos mais bem definidos e de mensurações mais claras que sejam, acima de tudo, relevantes e viáveis. Enquanto isso, permanecemos conforme a sugestão de Sir Francis Bacon: questionando tudo com muita paciência e vivendo com nossas incertezas.

REFERÊNCIAS

- Hodgkin JE. Historical Perspective of Pulmonary Rehabilitation. In: Hodgkin JE, Celli BR, Connors GA. Pulmonary Rehabilitation: Guidelines to Success. 4th ed. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2009, p. 1-7.
- Dowman L, Hill CJ, Holland AE. Pulmonary rehabilitation for interstitial lung disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(10):CD006322. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006322.pub3>
- Florian J, Watte G, Teixeira PJZ, Altmayer S, Schio SM, Sanchez LB, et al. Pulmonary rehabilitation improves survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis undergoing lung transplantation. *Sci Rep*. 2019;9(1):9347. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-45828-2>
- Rodrigues FM, Loeckx M, Trossters T and Janssens W. The role of pulmonary rehabilitation in the prevention of exacerbations of chronic lung diseases. In: Burgel PR, Contoli M, López-Campos JL, editors. *Acute Exacerbations of Pulmonary Diseases (ERS Monograph)*. Sheffield: European Respiratory Society; 2017. p. 224-246. <https://doi.org/10.1183/2312508X.10016916>
- Adolfo JR, Dhein W, Sbruzzi G. Intensity of physical exercise and its effect on functional capacity in COPD: systematic review and meta-analysis. *J Bras Pneumol*. 2019;45(6):e20180011. <https://doi.org/10.1590/1806-3713/e20180011>
- Perrotta F, Cennamo A, Cerqua FS, Stefanelli F, Bianco A, Musella S, et al. Effects of a high-intensity pulmonary rehabilitation program on the minute ventilation/carbon dioxide output slope during exercise in a cohort of patients with COPD undergoing lung resection for non-small cell lung cancer. *J Bras Pneumol*. 2019;45(6):e20180132. <https://doi.org/10.1590/1806-3713/e20180132>
- Brunelli A. Ventilatory efficiency slope: an additional prognosticator after lung cancer surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016;50(4):780-781. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezw127>
- Torchio R, Guglielmo M, Giardino R, Ardisson F, Ciacco C, Gulotta C, et al. Exercise ventilatory inefficiency and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease undergoing surgery for non-small-cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2010;38(1):14-9. <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2010.01.032>
- Neder JA, Berton DC, Arbex FF, Alencar MC, Rocha A, Sperandio PA, et al. Physiological and clinical relevance of exercise ventilatory efficiency in COPD. *Eur Respir J*. 2017;49(3). pii: 1602036. <https://doi.org/10.1183/13993003.02036-2016>
- Mansour KMK, Goulart CL, Carvalho-Junior LCS, Trimer R, Borghi-Silva A, Silva ALG, et al. Pulmonary function and functional capacity cut-off point to establish sarcopenia and dynapenia in patients with COPD. *J Bras Pneumol*. 2019;45(6):e20180252.
- Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019;48(1):16-31. <https://doi.org/10.1093/ageing/afy169>
- Manini TM, Clark BC. Dynapenia and aging: an update. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2012; 67(1):28-40. <https://doi.org/10.1093/gerona/glr010>



A tuberculose latente e o uso de imunomoduladores

Fábio Silva Aguiar^{1,a}, Fernanda Carvalho de Queiroz Mello^{1,b}

A infecção latente por *Mycobacterium tuberculosis* (ILTb) é definida como um estado de resposta imune persistente à estimulação por antígenos de *M. tuberculosis* sem evidência de doença ativa.⁽¹⁾ A Organização Mundial da Saúde estima que um quarto da população mundial está infectada por *M. tuberculosis*.⁽²⁾ A principal estratégia para a redução do risco de adoecimento de indivíduos infectados por essa micobactéria, que têm maior risco para a progressão para doença ativa, é o tratamento da ILTB,⁽¹⁾ capaz de reduzir tal risco em 60-90%,⁽³⁾ sendo um dos principais componentes da estratégia *End TB* da Organização Mundial da Saúde.⁽⁴⁾

Entre 5% e 10% dos portadores de ILTB irão progredir para a doença ativa ao longo de sua vida; a maioria, nos primeiros 5 anos do contágio.⁽⁵⁾ O restante dos indivíduos infectados será capaz de conter o microrganismo através de uma resposta imune celular, que é dinâmica.⁽⁶⁾ O principal fator de risco para a progressão para doença ativa é o status imunológico.⁽⁷⁾ Assim sendo, indivíduos infectados pelo HIV, pacientes com insuficiência renal crônica, com silicose ou em tratamento imunossupressor possuem maior risco de progressão para a doença ativa.

O TNF é uma citocina pró-inflamatória com papel essencial na contenção da infecção micobacteriana. O TNF- α é produzido inicialmente por macrófagos e monócitos ativados em resposta a estímulos variados, incluindo infecções virais e bacterianas.⁽⁸⁾ A liberação do TNF- α em resposta à infecção micobacteriana aumenta a fagocitose e morte das micobactérias,⁽⁹⁾ e sua produção é necessária para a formação de granulomas, que contêm as micobactérias e impedem sua proliferação.⁽¹⁰⁾ Além disso, o TNF- α auxilia no controle da infecção micobacteriana, induzindo apoptose de macrófagos ineficazes, evitando que essas células se tornem santuários intracelulares.⁽¹⁰⁾

O tratamento das doenças reumatológicas sofreu uma drástica transformação a partir da introdução dos medicamentos biológicos, capazes de reduzir o processo inflamatório e inibir o dano estrutural progressivo.⁽¹¹⁾ Os inibidores do TNF são medicamentos biológicos que reduzem a inflamação e são capazes de modificar a progressão de doenças inflamatórias crônicas através da inibição do TNF- α . Apesar dos inúmeros benefícios de seu uso nessa população, a tuberculose ativa é esperada com o uso de qualquer medicamento biológico com ação anti-TNF.⁽⁶⁾ Por conta disso, estão recomendados a pesquisa e o tratamento da ILTB em pacientes com doenças inflamatórias crônicas com indicação para o uso de medicamentos biológicos anti-TNF.

Na presente edição do JBP, Lopes et al.⁽¹²⁾ trazem informações do risco de adoecimento em pacientes

com ILTB e em uso de imunomoduladores e anti-TNF. Os autores acompanharam pacientes com doenças inflamatórias crônicas e com ILTB, com um tempo de seguimento médio de 3 anos (6 meses a 4 anos). No estudo, o tratamento com agentes imunobiológicos e outros imunomoduladores foi iniciado após, no mínimo, 1 mês de uso de isoniazida. Houve apenas 6 casos de tuberculose ativa entre 101 pacientes com ILTB. O risco de adoecimento dos pacientes que utilizaram agentes imunobiológicos foi 1,39 vezes maior que daqueles que foram submetidos a outros imunossuppressores (embora não tenha havido uma demonstração de significância estatística dessa estimativa, possivelmente devido ao pequeno número de casos de tuberculose ativa). Além disso, os pacientes que adoeceram tiveram diagnóstico de tuberculose ativa após o décimo mês do início da medicação imunobiológica. O contato com paciente bacilífero esteve fortemente associado com o adoecimento, o que reforça que a infecção recente é um fator de risco para o adoecimento.⁽⁵⁾ O medicamento mais utilizado, prescrito em 58% dos tratamentos, foi o infliximabe. Dos 5 pacientes que adoeceram sob uso de imunobiológicos, 4 fizeram uso de infliximabe, que é descrito na literatura como o medicamento imunobiológico com maior risco para o paciente desenvolver tuberculose ativa após seu uso.⁽⁶⁾

Outro resultado muito interessante do estudo foi a alta taxa de tratamentos completos para ILTB.⁽¹²⁾ Foi oferecido o tratamento da ILTB com isoniazida como forma de redução do risco de adoecimento por tuberculose para pacientes com teste tuberculínico positivo e ausência de sinais e sintomas de tuberculose ativa. Mais de 95% dos pacientes realizaram o tratamento completo. Os autores tiveram apenas um caso de abandono, o que é um resultado excelente, visto que a falha de tratamento mais frequentemente relatada na literatura é o abandono do tratamento da ILTB. Ademais, ressalta-se a baixa incidência de efeitos adversos na população estudada, os quais causaram a interrupção do tratamento em apenas 4% dos casos.

Esses resultados, encontrados em um serviço de referência, reforçam a necessidade de se pesquisar a ILTB em pacientes com proposta de tratamento imunossupressor e de se oferecer o tratamento da ILTB, que demonstrou ser seguro e passível de uma ótima taxa de adesão em portadores de doenças inflamatórias crônicas. Ainda assim, a vigilância quanto aos sintomas da doença é necessária durante todo o período do tratamento com imunobiológicos, particularmente em pacientes que precisam manter o uso de medicamentos imunossuppressores por períodos maiores que 9 meses.

1. Instituto de Doenças do Tórax, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil
a. <http://orcid.org/0000-0002-9145-0925>; b. <http://orcid.org/0000-0003-3250-6738>

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. Geneva: World Health Organization; 2018.
2. World Health Organization. Global tuberculosis report 2019. Geneva: World Health Organization; 2019.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde; 2019.
4. Uplekar M, Weil D, Lonnroth K, Jaramillo E, Lienhardt C, Dias HM, et al. WHO's new end TB strategy. *Lancet*. 2015;385(9979):1799-1801 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60570-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60570-0)
5. Comstock GW, Livesay VT, Woolpert SF. The prognosis of a positive tuberculin reaction in childhood and adolescence. *Am J Epidemiol*. 1974;99(2):131-8. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a121593>
6. Gardam MA, Keystone EC, Menzies R, Mannes S, Skamene E, Long R, et al. Anti-tumour necrosis factor agents and tuberculosis risk: mechanisms of action and clinical management. *Lancet Infect Dis*. 2003;3(3):148-55. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(03\)00545-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(03)00545-0)
7. Getahun H, Chaisson RE, Ravigliione M. Latent *Mycobacterium tuberculosis* Infection. *N Engl J Med*. 2015;373(12):1179-80. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1405427>
8. Papadakis KA, Targan SR. Tumor necrosis factor: biology and therapeutic inhibitors. *Gastroenterology*. 2000;119(4):1148-57. <https://doi.org/10.1053/gast.2000.18160>
9. Denis M. Tumor necrosis factor and granulocyte macrophage-colony stimulating factor stimulate human macrophages to restrict growth of virulent *Mycobacterium avium* and to kill avirulent *M. avium*: killing effector mechanism depends on the generation of reactive nitrogen intermediates. *J Leukoc Biol*. 1991;49(4):380-7. <https://doi.org/10.1002/jlb.49.4.380>
10. Kindler V, Sappino AP, Grau GE, Piguet PF, Vassalli P. The inducing role of tumor necrosis factor in the development of bactericidal granulomas during BCG infection. *Cell*. 1989;56(5):731-40. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(89\)90676-4](https://doi.org/10.1016/0092-8674(89)90676-4)
11. Bonafede M, Fox KM, Watson C, Princic N, Gandra SR. Treatment patterns in the first year after initiating tumor necrosis factor blockers in real-world settings. *Adv Ther*. 2012;29(8):664-74. <https://doi.org/10.1007/s12325-012-0037-5>
12. Lopes DMA, Pinheiro VGF, Monteiro HSA. Diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection in patients undergoing treatment with immunobiologic agents: a four-year experience in an endemic area. *J Bras Pneumol*. 2019;45(6):e20180225. <https://doi.org/10.1590/1806-3713/e20180225>



Atenuação em mosaico

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

Mulher, 48 anos, com história de cansaço, dispneia progressiva, tosse seca e emagrecimento de 16 kg há um ano. Exames laboratoriais normais. A TC do tórax evidenciou padrão de atenuação em mosaico (PAM; Figura 1).

A TC de tórax mostra basicamente o PAM. Atenuação em mosaico, por definição, é um padrão tomográfico no qual se observam áreas com diferentes valores de atenuação distribuídas difusamente no parênquima pulmonar. Essas áreas mostram bordas bem definidas, que correspondem aos limites dos lóbulos pulmonares secundários ou a um conjunto deles. O PAM pode resultar de doenças vasculares, doenças das pequenas vias aéreas e doenças parenquimatosas.⁽¹⁾

O principal exemplo de doença vascular acarretando PAM é a hipertensão pulmonar causada por tromboembolismo pulmonar crônico. Nessa situação, as áreas de hipoatenuação correspondem a zonas de hipoperfusão, e as áreas de hiperatenuação correspondem a zonas de vascularização normal ou com aumento da perfusão. Sinais de tromboembolismo crônico que podem ajudar no diagnóstico incluem falhas de enchimento nas artérias pulmonares, artérias pulmonares serpiginosas e hipertrofia de artérias brônquicas. Outro importante

sinal é a redistribuição do fluxo, com vascularização mais pronunciada nas áreas hiperatenuadas, e hipofluxo nas áreas hipoatenuadas. Também sinais de hipertensão pulmonar podem estar presentes, como aumento do ventrículo direito, abaulamento do septo interventricular e dilatações de artérias pulmonares.

O comprometimento parenquimatoso caracterizado por áreas esparsas de atenuação em vidro fosco pode ser visto em várias doenças, como hemorragia pulmonar, pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* e proteinose alveolar, entre outras. Nessa situação, o parênquima anormal corresponde às zonas mais densas, que têm atenuação em vidro fosco, sendo que as zonas menos densas correspondem ao parênquima normal. A presença de espessamento de septos interlobulares reforça essa possibilidade.

As principais doenças de pequenas vias aéreas que podem cursar com PAM são as bronquiolites (incluindo a pneumonite por hipersensibilidade)⁽²⁾ e a asma brônquica. Nesses pacientes basicamente ocorre aprisionamento aéreo, com as zonas de menor densidade correspondendo às áreas anormais, onde o ar fica retido por obstrução parcial brônquica ou bronquiolar. Essas áreas são mais bem evidenciadas em sequências tomográficas obtidas em expiração. Frequentemente se observa também

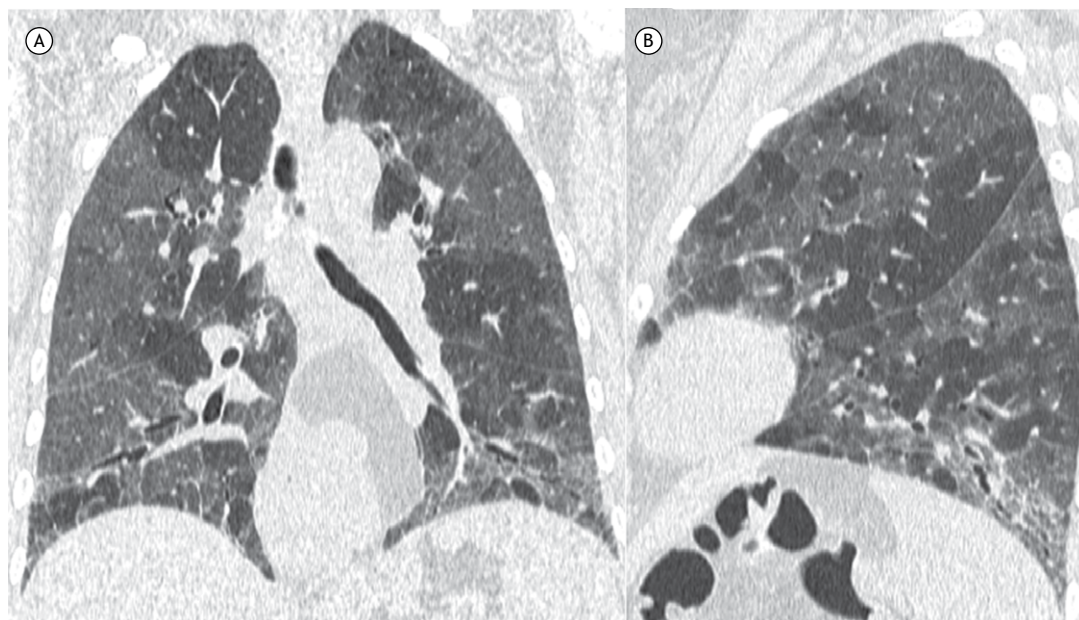


Figura 1. TC de tórax com reconstruções coronal (em A) e sagital (em B) mostrando áreas de diferentes atenuações no parênquima pulmonar. Os cortes em expiração (não mostrados) evidenciaram aprisionamento aéreo. Observar também opacidades reticulares e bronquiolectasias nas bases pulmonares.

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>

espessamento de paredes brônquicas, com ou sem dilatação ou presença de plugues mucosos. Pode haver diminuição do número e calibre dos vasos, por vasoconstricção hipóxica.

Dessa maneira, em termos práticos, essas causas podem ser diferenciadas na TC levando-se em conta principalmente dois fatores: a presença ou não de aprisionamento aéreo e a avaliação do padrão

de vascularização pulmonar. Nossa paciente não evidenciava alterações na vascularização pulmonar ou de redistribuição de fluxo arterial e cursava com aprisionamento aéreo, sendo então o comprometimento caracterizado como de pequenas vias aéreas. Ela tinha história de dormir em um quarto com mais de vinte gaiolas de pássaros. O diagnóstico final foi de pneumonite por hipersensibilidade.

REFERÊNCIAS

1. Kligerman SJ, Henry T, Lin CT, Franks TJ, Galvin JR. Mosaic Attenuation: Etiology, Methods of Differentiation, and Pitfalls. *Radiographics*. 2015;35(5):1360-80. <https://doi.org/10.1148/rg.2015140308>
2. Dias OM, Baldi BG, Pennati F, Aliverti A, Chate RC, Sawamura MVY, et al. Computed tomography in hypersensitivity pneumonitis: main findings, differential diagnosis and pitfalls. *Expert Rev Respir Med*. 2018;12(1):5-13. <https://doi.org/10.1080/17476348.2018.1395282>



Número necessário para tratar: uma estatística útil para avaliar o impacto de uma intervenção

Rogelio Perez-Padilla^{1,2,a}, Cecilia Maria Patino^{1,3,b}, Juliana Carvalho Ferreira^{1,4,c}

CENÁRIO PRÁTICO

Uma meta-análise examinou o efeito do uso diário de doses médias de corticosteroides inalatórios (CIs) na prevenção de exacerbações em pré-escolares com sibilância recorrente. Foram resumidos os resultados de 15 ensaios clínicos randomizados (ECRs), envolvendo 3.278 indivíduos, que mostraram que o uso diário de CI, comparado com o de placebo, reduziu o risco de exacerbações em 30% (razão de risco [RR] = 0,70; IC95%: 0,61-0,79; número necessário para tratar [NNT] = 9).⁽¹⁾

COMPARAÇÃO DE RISCOS

O impacto das intervenções pode ser estimado pela comparação da incidência do desfecho (por ex., exacerbações) no grupo experimental vs. um grupo controle (por ex., placebo) pelo cálculo de razões ou diferenças de desfecho entre os grupos de intervenção. A razão típica calculada é o risco no grupo intervenção dividido pelo risco no grupo controle, designada razão de risco (RR). Em ECRs, a diferença do risco entre os grupos é denominada redução do risco absoluto (RRA), e representa a proporção na redução de desfechos pela nova intervenção em relação ao grupo de comparação. Estimativas semelhantes podem ser calculadas em estudos observacionais substituindo uma intervenção pela exposição de interesse; por exemplo, fumantes de tabaco comparados com não fumantes a fim de determinar o risco de doenças relacionadas ao tabaco.

Um parâmetro estatístico relacionado ao RRA é o NNT, que é importante porque fornece uma estimativa do número de pacientes que precisariam ser tratados para evitar que um paciente adicional apresente o desfecho de interesse (Tabela 1).⁽²⁾

A popularidade do NNT aumentou consideravelmente, embora não seja necessariamente mais fácil de entender

do que a RRA, seja por pacientes, seja por médicos. É útil lembrar que quanto menor o NNT, maior é a eficácia da intervenção. Em nosso exemplo, um NNT de 9 é interpretado da seguinte maneira: 9 crianças, em média, precisam ser tratadas com CI para evitar que 1 criança adicional tenha exacerbação.

Mais recentemente, os ECRs também avaliam o impacto de eventos adversos de uma intervenção apresentando o número necessário para causar dano (NND), além do NNT. O NND é definido como o número médio de indivíduos que precisariam ser expostos a uma nova intervenção para produzir um desfecho adverso adicional.

LIMITAÇÕES E PONTOS-CHAVE

A apresentação do NNT e do NND deve sempre incluir intervalos de confiança e não apenas uma estimativa pontual.

Destaca-se ainda a importância de se levar em conta o risco basal para avaliar adequadamente uma intervenção em um ECR. A Tabela 1 mostra que à medida que a incidência do desfecho no grupo controle aumenta, uma RR idêntica resulta em maior RRA e, consequentemente, menor NNT. Portanto, o efeito pode ser exagerado simplesmente apresentando uma RR de 0,75. Em ambos os exemplos, o risco é reduzido em 25%, mas o NNT informa quantos indivíduos devem ser tratados para diminuir esse risco ou diferença absoluta. Recomenda-se a apresentação de tamanhos de efeito absolutos e relativos.

O tamanho e o impacto clínico do efeito da intervenção são importantes. ECRs semelhantes podem ter o mesmo NNT, mas sua relevância clínica é diferente se o NNT se referir à prevenção de uma morte ou de uma exacerbação da DPOC em comparação com a prevenção de uma pequena redução do VEF₁ ou de outro desfecho substituto.

Tabela 1. Comparação de riscos e interpretação de resultados entre diferentes cenários clínicos. RR: razão de risco; RRA: redução do risco absoluto; e NNT: número necessário para tratar.⁽²⁾

	Resultado	Interpretação
Baixo risco basal (20% de risco de morte no grupo controle)		
Grupo controle: n = 500; 100 (20%) mortes; Grupo intervenção: n = 500; 75 (15%) mortes		
RR	15%/20% = 0,75	A intervenção reduz o risco em 25%
RRA	20% - 15% = 5%	A intervenção causa redução de 5% no risco
NNT	1/5% = 20	20 pacientes precisam receber a intervenção para evitar 1 morte
Alto risco basal (50% de risco de morte no grupo controle)		
Grupo controle: n = 500; 250 (50%) mortes; Grupo intervenção: n = 500; 188 (38%) mortes		
RR	38%/50% = 0,75	A intervenção reduz o risco em 25%
RRA	50% - 38% = 12%	A intervenção causa redução de 12% no risco
NNT	1/12% = 8	8 pacientes precisam receber a intervenção para evitar 1 morte

REFERÊNCIAS

- Kaiser SV, Huynh T, Bacharier LB, Rosenthal JL, Bakel LA, Parkin PC, et al. Preventing Exacerbations in Preschoolers with Recurrent Wheeze: A Meta-analysis. *Pediatrics*. 2016;137(6). pii: e20154496. <https://doi.org/10.1542/peds.2015-4496>
- Laupacis A, Sackett DL, Roberts RS. An assessment of clinically useful measures of the consequences of treatment. *N Engl J Med*. 1988;318(26):1728-33. <https://doi.org/10.1056/NEJM198806303182605>
- Methods in Epidemiologic, Clinical, and Operations Research-MECOR-program, American Thoracic Society/Asociación Latinoamericana del Tórax, Montevideo, Uruguay.
- Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, Ciudad de Mexico, Mexico.
- Department of Preventive Medicine, Keck School of Medicine, University of Southern California, Los Angeles, CA, USA.
- Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

a. <http://orcid.org/0000-0002-1132-5308>; b. <http://orcid.org/0000-0001-5742-2157>; c. <http://orcid.org/0000-0001-6548-1384>



Suspeita de doença obstrutiva: importância dos valores de referência adequados

Carlos Alberto de Castro Pereira^{1,a}, Maria Raquel Soares^{1,b}, Andréa Gimenez^{2,c}

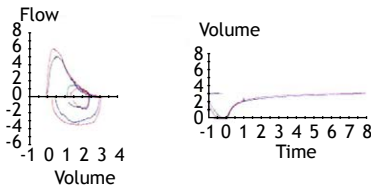
CENÁRIO CLÍNICO

Uma paciente branca de 69 anos foi encaminhada para avaliação funcional por suspeita do pneumologista de DPOC. Relatava tosse com expectoração matinal nos

últimos 4 anos e dispneia ao andar depressa no plano e ao subir acíves leves. Negava ataques de sibilância. Ex-fumante de 35 maços-ano, com índice de massa corpórea de 27,3 kg/m².

Spirometry		Pre	Ref	Ref	% Ref	Post	% Chg
FVC	Liters	3.02	2.78	(2.0 - 3.5)	109	3.11	3
FEV ₁	Liters	2.08	2.16	(1.6 - 2.7)	96	2.19	6
FEV ₁ /FVC	%	69	78	(65.2 - 91.5)	71	71	3
FEV ₁ /SVC	%	67			69		3
FEF _{25-75%}	L/sec	1.24	1.87	(0.9 - 2.9)	66	1.42	15
FEF _{75-85%}	L/sec	0.25			61	0.34	33
FEF _{50%}	L/sec	2.23			80	2.12	-5
FEF _{75%}	L/sec	0.39	0.46	(0.2 - 0.8)	85	0.54	38
PEF	L/sec	5.03			73	6.04	20
FET _{25-75%}	Sec	1.22	0.81	(0.5 - 1.1)	150	1.11	-9
Vol Extrap	Liters	0.10				0.03	-70

Spirometry		Pre	Ref	Ref	% Ref	Post	% Chg
FVC	Liters	3.02	2.90	(2.3 - 3.5)	104	3.11	107
FEV ₁	Liters	2.08	2.27	(1.7 - 2.9)	91	2.19	97
FEV ₁ /FVC	%	69	78	(69.7 - 86.7)	71	71	6
FEV ₁ /SVC	%	67			69		6
FEF _{25-75%}	L/sec	1.24	2.06	(1.2 - 2.9)	60	1.42	69
FEF _{75-85%}	L/sec	0.25	0.42	(0.2 - 0.6)	61	0.34	80
FEF _{50%}	L/sec	2.23	2.79	(1.6 - 4.0)	80	2.12	76
FEF _{75%}	L/sec	0.39	0.68	(0.4 - 1.0)	57	0.54	79
PEF	L/sec	5.03	6.86	(5.1 - 8.6)	73	6.04	88
FET _{25-75%}	Sec	1.22	0.81	(0.5 - 1.1)	150	1.11	136
Vol Extrap	Liters	0.10				0.03	-70



Lung Volumes		Pre	Ref	Ref	% Ref	Post	% Chg
TLC	Liters	6.06	4.92	(4.2 - 5.7)	123	5.93	121
VC	Liters	3.12	2.90	(2.3 - 3.5)	107	3.19	110
IC	Liters	2.97	2.31		103	2.54	110
FRC PL	Liters	3.69	2.55	(1.8 - 3.3)	145	3.39	133
ERV	Liters	0.47	0.74		64	0.46	61
RV	Liters	2.95	1.93	(1.3 - 2.6)	152	2.75	142
RV/TLC	%	49	39	(29.5 - 49.3)	46	46	
Vtg	Liters	4.22			3.78		-10
Resistance							
sRaw	cmH ₂ O/L/s/L	10.57	5.95	(3.9 - 8.0)	178	7.04	118
sGaw	L/s/cmH ₂ O/L	0.095	0.168	(0.1 - 0.2)	56	0.142	85

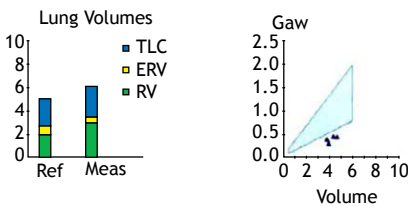


Figura 1. Valores funcionais em paciente com suspeita de DPOC, comparados a valores previstos sugeridos pela *Global Lung Function Initiative* (em A)⁽¹⁾ e aqueles previstos para a população brasileira para espirometria e volumes pulmonares (em B e C).⁽²⁾

1. Universidade Federal de São Paulo/Escola Paulista de Medicina, São Paulo (SP) Brasil.
2. Centro Diagnóstico Brasil, São Paulo (SP) Brasil.
a. <http://orcid.org/0000-0002-0352-9589>; b. <http://orcid.org/0000-0002-2242-2533>; c. <http://orcid.org/0000-0002-5714-9530>

AVALIAÇÃO FUNCIONAL

O teste espirométrico preencheu os critérios de aceitação e reprodutibilidade. Os resultados de espirometria e volumes pulmonares foram obtidos com base nos valores previstos sugeridos pela *Global Lung Function Initiative* (GLI) em 2012⁽¹⁾ e naqueles para a população brasileira⁽²⁾ e são mostrados na Figura 1.

Pelos valores de referência sugeridos pela GLI,⁽¹⁾ a relação VEF_1/CVF , $FEF_{25-75\%}$ e $FEF_{75\%}$ situavam-se na faixa prevista. Pelas equações brasileiras⁽²⁾ a relação VEF_1/CVF e $FEF_{75\%}$ encontravam-se levemente reduzidos. A presença de obstrução ao fluxo aéreo foi confirmada pela elevada resistência específica das vias aéreas e pelo aumento do VR e da CPT. Após a administração de broncodilatador (400 µg) por inalador dosimetrado, não houve mudança significativa dos parâmetros de função pulmonar.

COMENTÁRIOS

A utilização de valores previstos adequados para uma correta interpretação dos testes de função pulmonar é crítica. Inúmeras equações de valores previstos estão disponíveis na literatura, resultando em valores de referência amplamente divergentes.

As equações da GLI⁽¹⁾ incluíram um grande número de indivíduos de muitos centros. Diversos fatores, tais como seleção da amostra e diversas técnicas de medida e de controle de qualidade, influenciaram os resultados obtidos, complicando a agregação dos diferentes estudos

e ampliando a faixa de valores previstos, com limites inferiores muito baixos. Por exemplo, em um homem de 65 anos de idade com estatura de 170 cm, o limite inferior do valor previsto pela equação brasileira⁽²⁾ é 0,70, enquanto pelo GLI⁽¹⁾ é 0,65. Em uma mulher de 65 anos de idade com 165 cm de estatura, o limite inferior brasileiro⁽²⁾ é igualmente 0,70 e, pelo GLI, 0,66.⁽³⁾ Não é surpreendente que a relação $VEF_1/CVF < 0,70$ para definir obstrução ao fluxo aéreo, persistentemente defendida pela *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*, tenha mostrado, em um estudo recente,⁽⁴⁾ melhor valor preditivo para internações e mortalidade por DPOC em longo prazo, em comparação ao limite inferior sugerido pelo GLI, o qual situa-se abaixo de 0,70 em indivíduos já de meia-idade e em idosos.

O mesmo se aplica ao limite inferior para $FEF_{25-75\%}$ e $FEF_{75\%}$, retirando completamente o valor dos fluxos médios e ao final da expiração na caracterização de limitação ao fluxo aéreo quando os limites sugeridos pela GLI⁽¹⁾ são usados.⁽⁵⁾

No estudo brasileiro,⁽²⁾ um pequeno número de técnicos certificados, supervisionados pelo principal investigador durante todo o estudo, realizaram os testes nos oito centros selecionados. Extensos esforços foram feitos para o preenchimento dos critérios de aceitação e reprodutibilidade. Naquele estudo,⁽²⁾ além das diferenças entre CVF e $VEF_1 < 0,15$ L, os melhores valores de pico de fluxo deveriam diferir $< 10\%$ do maior valor em pelo menos três curvas para ser aceitos, o que nunca foi aplicado em outros estudos.

REFERÊNCIAS

1. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, Hall GL, Culver BH, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J*. 2012;40(6):1324-43. <https://doi.org/10.1183/09031936.00080312>
2. 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>
3. Pereira CA, Duarte AA, Gimenez A, Soares MR. Comparison between reference values for FVC, FEV1, and FEV1/FVC ratio in White adults in Brazil and those suggested by the Global Lung Function Initiative 2012. *J Bras Pneumol*. 2014;40(4):397-402. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132014000400007>
4. Bhatt SP, Balte PP, Schwartz JE, Cassano PA, Couper D, Jacobs DR Jr, et al. Discriminative Accuracy of FEV1:FVC Thresholds for COPD-Related Hospitalization and Mortality. *JAMA*. 2019;321(24):2438-2447. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.7233>
5. Quanjer PH, Weiner DJ, Pretto JJ, Brazzale DJ, Boros PW. Measurement of FEF25-75% and FEF75% does not contribute to clinical decision making. *Eur Respir J*. 2014;43(4):1051-8. <https://doi.org/10.1183/09031936.00128113>



Análise evolutiva antropométrica em indivíduos com DPOC na cidade de São Paulo - estudo de base populacional

Josiane Marchioro^{1,a}, Mariana Rodrigues Gazzotti^{1,b}, Graciane Laender Moreira^{1,c}, Beatriz Martins Manzano^{1,d}, Ana Maria Baptista Menezes^{2,e}, Rogério Perez-Padilla^{3,f}, José Roberto Jardim^{1,g}, Oliver Augusto Nascimento^{1,4,h}, PLATINO Team

RESUMO

Objetivo: Avaliar a evolução dos dados antropométricos obtidos em uma pesquisa latino-americana realizada em duas fases (basal, em 2003, e seguimento, em 2012) na cidade de São Paulo. **Métodos:** Estudo de base populacional que avaliou indivíduos com idade ≥ 40 anos com o objetivo de definir a prevalência da DPOC e sua relação com alguns fatores de risco. A avaliação antropométrica incluiu medições de peso, altura, índice de massa corpórea (IMC) e circunferência abdominal. Foram avaliadas as mesmas variáveis na mesma população na fase de seguimento. **Resultados:** Dos 1.000 indivíduos incluídos inicialmente, 587 participaram da fase de seguimento; desses, 80 (13,6%) tinham DPOC. Entre a avaliação inicial e a de seguimento ambos os grupos (DPOC e não DPOC) apresentaram aumentos nas medidas antropométricas, mas esses somente foram significativos no grupo não DPOC. Os indivíduos com DPOC leve tiveram aumentos de peso e IMC (Δ peso = $1,6 \pm 5,7$ kg e Δ IMC = $0,7 \pm 2,2$ kg/m²) enquanto aqueles com doença moderada ou grave tiveram reduções dessas medidas (DPOC moderada: Δ peso = $-1,7 \pm 8,1$ kg e Δ IMC = $-0,4 \pm 3,0$ kg/m²; e DPOC grave ou muito grave (Δ peso = $-0,5 \pm 5,4$ kg e Δ IMC = $-0,8 \pm 3,3$ kg/m²). **Conclusões:** Entre as duas fases da pesquisa, os pacientes com DPOC leve tiveram aumento de peso e IMC, enquanto aqueles com doença mais grave apresentaram perda ponderal e redução do IMC.

Descritores: Doença pulmonar obstrutiva crônica; Índice de massa corporal; Obesidade; Circunferência da cintura.

1. Disciplina de Pneumologia, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo – EPM/UNIFESP – São Paulo (SP) Brasil.
2. Universidade Federal de Pelotas – UFPEL –, Pelotas (RS) Brasil.
3. Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, Ciudad de México, México.
4. Faculdade de Medicina São Leopoldo Mandic, Campinas (SP) Brasil.
- a. <http://orcid.org/0000-0001-9548-7066>
- b. <http://orcid.org/0000-0002-6061-785X>
- c. <http://orcid.org/0000-0002-0176-5051>
- d. <http://orcid.org/0000-0002-6258-799X>
- e. <http://orcid.org/0000-0002-4129-0898>
- f. <http://orcid.org/0000-0002-1132-5308>
- g. <http://orcid.org/0000-0002-7178-8187>
- h. <http://orcid.org/0000-0003-3138-2219>

Recebido: 24 agosto 2017.

Aprovado: 18 janeiro 2019.

Trabalho realizado Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP – São Paulo (SP) Brasil.

INTRODUÇÃO

A DPOC é uma das doenças com maior mortalidade no mundo, e projeta-se que ocupe o terceiro lugar como causa de mortalidade mundial em 2020.⁽¹⁾ A prevalência da DPOC na cidade de São Paulo em 2003, de acordo com o Projeto Latino-Americano de Investigação de Doenças Pulmonares Obstrutivas (PLATINO), foi de 15,8% da população com idade ≥ 40 anos.⁽²⁾

Atualmente, acredita-se que o componente inflamatório da doença cause lesão não apenas nos pulmões, mas tenha ação sistêmica, associando-se a diversas morbidades, como a perda de massa magra e disfunção muscular.⁽³⁾ A desnutrição é uma das principais manifestações sistêmicas da DPOC e, geralmente, se dá por perda de massa magra acompanhada por perda de peso.⁽⁴⁾ Habitualmente a depleção muscular é multifatorial, incluindo aumento da taxa metabólica basal, redução da ingestão calórica, sarcopenia senil, inatividade,^(5,6) atividade inflamatória sistêmica, alterações hormonais e uso crônico de corticoide sistêmico.^(7,8)

Já está estabelecido que a redução do índice de massa corpórea (IMC), assim como a redução do índice de massa magra, está associada a pior prognóstico, maior risco para

desenvolvimento de exacerbações e redução da capacidade física e da qualidade de vida em indivíduos com DPOC.⁽⁹⁻¹¹⁾

No outro extremo, sabe-se que o número de pessoas com sobrepeso ou obesas vem aumentando nas últimas décadas, sendo a obesidade considerada uma epidemia mundial.⁽¹²⁾ No Brasil, de acordo com dados de um inquérito telefônico do Ministério da Saúde, a frequência de excesso de peso foi de 52,5% em 2014.⁽¹³⁾ Desse modo, como a DPOC acomete a mesma faixa etária na qual a obesidade tende a aumentar, espera-se que essa associação seja prevalente. Além disso, sabendo-se que a doença cardiovascular (condição que tem no excesso de peso um de seus maiores fatores de risco) é a maior causa de mortalidade na DPOC, espera-se que a associação entre DPOC e obesidade tenha um grande impacto no prognóstico dos pacientes.⁽³⁾

A análise da evolução do estado nutricional dos pacientes com DPOC é um dado fundamental para o acompanhamento dos pacientes. Já demonstrou-se que a perda de peso em pacientes com DPOC é uma variável de risco independente para mortalidade.^(14,15) Porém, até o momento, desconhecemos estudos realizados no Brasil que avaliaram a mudança de peso em pacientes com DPOC.

Endereço para correspondência:

Oliver Augusto Nascimento. Rua Botucatu, 740, 3º Andar, Disciplina de Pneumologia, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), CEP 04023-062, São Paulo, SP, Brasil.
Tel.: 55 11 5572-4301. E-mail: oliver.nascimento@unifesp.br
Apoio financeiro: Este estudo recebeu apoio financeiro de Associação Latino-Americana de Tórax (ALAT), Boehringer Ingelheim GmbH, GlaxoSmithKline e Novartis para a coleta de dados em campo.

O presente estudo teve como objetivo avaliar a evolução antropométrica de pacientes com DPOC em um estudo de base populacional na área metropolitana de São Paulo utilizando dados iniciais e de seguimento do PLATINO e comparar a evolução antropométrica entre indivíduos com e sem DPOC.

MÉTODOS

O delineamento detalhado do PLATINO foi publicado previamente.⁽¹⁶⁾ Brevemente, em 2003, a pesquisa denominada PLATINO Basal teve como objetivo descrever a epidemiologia da DPOC em cinco cidades da América Latina: São Paulo, Santiago, Cidade do México, Montevideu e Caracas. As cidades foram divididas em setores censitários de acordo com o nível socioeconômico. Seguindo uma amostragem sistemática, aproximadamente 15 domicílios foram visitados e todos os moradores com idade ≥ 40 anos foram convidados a participar do estudo. Em 2012, a pesquisa denominada PLATINO Seguimento foi realizada novamente com os mesmos sujeitos avaliados previamente, preenchendo-se os mesmos questionários. As entrevistas e exames, incluindo as espirometrias antes e depois do uso de broncodilatador, ocorreram nos próprios domicílios. As avaliações antropométricas incluíram medidas da altura (estadiômetro portátil marca Sanny; American Medical do Brasil Ltda., São Bernardo do Campo, Brasil), peso (balança eletrônica, Techline®, Taiwan) e circunferência abdominal (CA; Fiberglass®, Brasil) e cálculo do IMC (kg/m^2). A medida da CA foi feita na altura da cicatriz umbilical, em posição equidistante entre a face inferior da última costela e a porção superior da crista ilíaca.⁽¹⁷⁾ Os pontos de corte dos valores do IMC para indivíduos com idade ≤ 59 anos seguiram a classificação da Organização Mundial da Saúde⁽¹²⁾: IMC $< 18,5 \text{ kg}/\text{m}^2$ (baixo peso); IMC $\geq 18,5 \text{ kg}/\text{m}^2$ e $< 25,0 \text{ kg}/\text{m}^2$ (normal); IMC $\geq 25,0 \text{ kg}/\text{m}^2$ e $< 30,0 \text{ kg}/\text{m}^2$ (sobrepeso); e IMC $\geq 30,0 \text{ kg}/\text{m}^2$ (obeso). Já para os indivíduos com idade > 59 anos, seguiram-se os pontos de corte da Organização Pan-Americana de Saúde⁽¹⁸⁾: IMC $\leq 23 \text{ kg}/\text{m}^2$ (baixo peso); IMC $> 23 \text{ kg}/\text{m}^2$ e $< 28 \text{ kg}/\text{m}^2$ (peso adequado); IMC $\geq 28 \text{ kg}/\text{m}^2$ e $< 30 \text{ kg}/\text{m}^2$ (sobrepeso); e IMC $\geq 30 \text{ kg}/\text{m}^2$ (obesidade). Os valores considerados normais para a medida da CA foram abaixo de 80 cm para as mulheres e abaixo de 94 cm para os homens.⁽¹⁷⁾ Todas as variáveis antropométricas foram avaliadas nas pesquisas PLATINO Basal e Seguimento, comparando-as tanto em valores absolutos, quanto em diferenças percentuais. A técnica para a realização das espirometrias e a classificação de qualidade dos exames seguiram as recomendações da *American Thoracic Society* de 2005.⁽¹⁹⁾ Os valores previstos das variáveis espirométricas foram calculados utilizando a equação para a população latino-americana.⁽²⁰⁾

Os indivíduos localizados que se recusaram a participar da fase de seguimento da pesquisa completaram um questionário reduzido com questões idênticas às aplicadas no PLATINO Basal. Foram excluídos os participantes que apresentaram doença mental durante

o período de seguimento. Os critérios específicos de exclusão para a realização da espirometria estão descritos detalhadamente no PLATINO Basal.⁽¹⁶⁾

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de São Paulo, e todos os participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido antes de qualquer intervenção em ambas as fases da pesquisa.

Análise estatística

Os dados numéricos foram expressos em médias e desvios-padrão. As variáveis categóricas foram apresentadas em números absolutos e proporções. A comparação de médias de variáveis numéricas entre dois grupos independentes foi feita pelo teste *t* de Student. Para a comparação de médias entre os dois grupos em momentos diferentes foi realizada a análise de medidas repetidas pelo método de modelo linear geral para comparação entre os grupos (DPOC e não DPOC) e análise de interação do tempo em dois momentos distintos (PLATINO Basal e Seguimento) com teste *post hoc* de Bonferroni. Para a comparação dos dados numéricos entre três ou mais grupos foram utilizados ANOVA e teste *post hoc* de Bonferroni. A comparação das proporções das variáveis categóricas entre dois grupos independentes foi realizada pelo teste do qui-quadrado. O teste de McNemar foi utilizado para a comparação de dados categóricos para o mesmo grupo em momentos diferentes (classificação do estado nutricional entre PLATINO Basal e Seguimento). O nível de significância adotado foi de 5%. As análises estatísticas foram feitas através dos programas *Statistical Package for the Social Sciences*, versão 10.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA) e Stata, versão 8.0 (StataCorp LP, College Station, TX, EUA).

RESULTADOS

Dos 1.000 participantes do PLATINO Basal na cidade de São Paulo, 944 foram localizados. Desse total, identificaram-se 135 óbitos, 141 indivíduos recusaram-se a participar do seguimento, e houve 55 perdas durante o estudo. Ao final, foram realizadas entrevistas com 613 indivíduos, dos quais 594 foram submetidos a espirometria pré- e pós-broncodilatador e 587 realizaram a avaliação antropométrica.

Na Tabela 1 estão demonstrados os dados demográficos e a comparação entre os grupos não DPOC e DPOC. A média de idade do grupo DPOC foi maior do que a média de idade do grupo não DPOC ($p < 0,001$). Os grupos foram semelhantes em relação ao gênero e aos dados antropométricos (peso, altura, CA e IMC). A carga tabágica, apesar de ter sido baixa no geral, foi significativamente maior no grupo DPOC ($p < 0,05$). Como esperado, a relação VEF_1/CVF e o VEF_1 foram significativamente menores nos pacientes com DPOC.

Na Figura 1 (A, B e C) estão demonstradas as comparações dos resultados do PLATINO Basal e PLATINO Seguimento em relação a peso, IMC e CA

Tabela 1. Dados demográficos dos participantes na fase de seguimento do Projeto Latino-Americano de Investigação de Doenças Pulmonares Obstrutivas na cidade de São Paulo.^a

Dados	Total (N = 587)	Grupos Não DPOC (n = 507)	DPOC (n = 80)
Idade, anos	53,3 ± 9,6	52,5 ± 9,3	58,1 ± 10,0**
Gênero			
Masculino	262 (44,6)	223 (44,0)	39 (48,8)
Feminino	325 (55,4)	284 (56,0)	41 (51,2)
Altura, m	1,60 ± 0,10	1,60 ± 0,94	1,58 ± 0,15
Peso, kg	72,3 ± 15,6	72,6 ± 15,0	69,7 ± 18,5
Circunferência abdominal, cm	97,7 ± 13,3	97,6 ± 12,9	97,7 ± 15,6
IMC, kg/m ²	28,4 ± 8,1	28,3 ± 5,4	27,2 ± 6,7
Carga tabágica, anos-maço	5,7 ± 12,0	5,2 ± 11,5	8,8 ± 14,7*
VEF ₁ /CVF pós-BD	0,79 ± 0,08	0,81 ± 0,05	0,63 ± 0,06
VEF ₁ /CVF pós-BD, % do previsto	98,95 ± 10,1	101,8 ± 6,5	81,0 ± 8,4**
VEF ₁ pós-BD, l	2,73 ± 0,75	2,81 ± 0,73	2,23 ± 0,73
VEF ₁ pós-BD, % do previsto	98,50 ± 17,0	100,8 ± 15,7	84,0 ± 18,3**
CVF pós-BD, l	3,48 ± 0,92	3,47 ± 0,89	3,51 ± 1,08
CVF pós-BD, % do previsto	99,20 ± 16,2	98,5 ± 15,2	103,3 ± 21,4 [#]

IMC: índice de massa corpórea; e pós-BD: após o uso de broncodilatador. ^aValores expressos em n (%) ou média ± dp. *p < 0,016. **p < 0,05. ***p < 0,001.

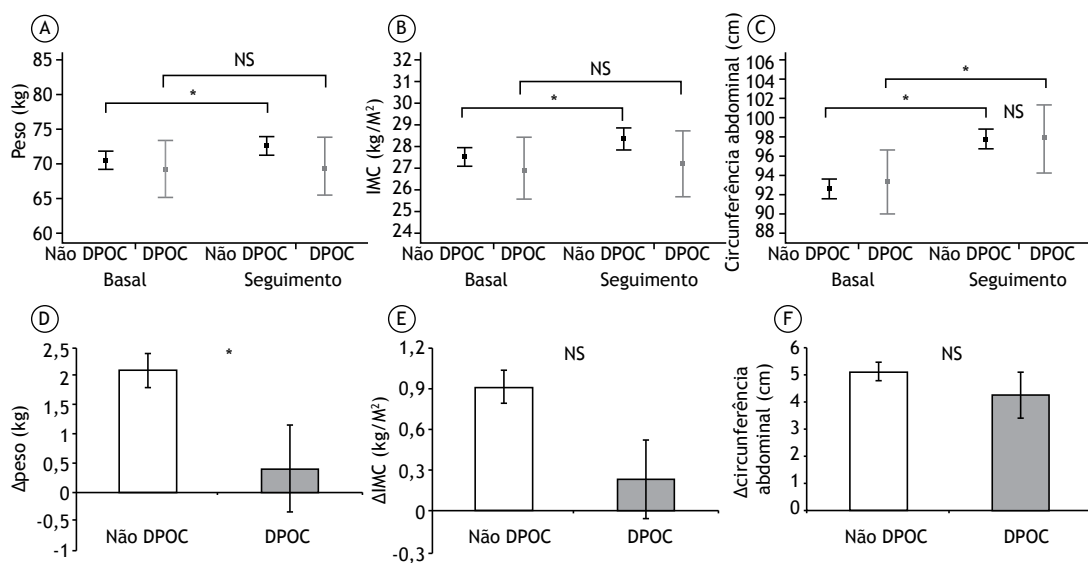


Figura 1. Comparação das médias e IC95% de peso, índice de massa corpórea (IMC) e circunferência abdominal nas fases basal e de seguimento do Projeto Latino-Americano de Investigação de Doenças Pulmonares Obstrutivas na cidade de São Paulo entre os grupos não DPOC e DPOC (em A, B e C, respectivamente) e das médias das diferenças entre os grupos (em D, E e F, respectivamente). NS: não significativo. *p < 0,05.

nos grupos não DPOC e DPOC. Pela análise do modelo linear geral na fase basal, não houve diferenças estatisticamente significativas nessas variáveis na comparação entre os grupos DPOC e não DPOC. Nota-se que houve aumentos significativos de peso e IMC somente no grupo não DPOC ($p < 0,005$). Porém, houve aumentos significativos da CA em ambos os grupos ($p < 0,005$). Na comparação das três variáveis na fase de seguimento não foram evidenciadas diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos. Nas Figuras 1D, 1E e 1F, mostram-se as comparações de mudanças de peso, IMC e CA, respectivamente,

entre os dois grupos na fase de seguimento. O grupo não DPOC teve um ganho de cerca de 2 kg, enquanto o grupo DPOC teve um ganho em torno de 0,4 kg ($p = 0,042$). Em reflexo da diferença na mudança de peso, o ganho de IMC também foi menor no grupo DPOC ($0,23 \text{ kg/m}^2$ vs. $0,90 \text{ kg/m}^2$), porém sem diferença estatisticamente significativa em comparação ao grupo não DPOC ($p = 0,054$). Não houve diferença estatisticamente significativa na mudança de CA entre os grupos DPOC e não DPOC.

A Figura 2 demonstra a distribuição dos indivíduos dos grupos não DPOC e DPOC de acordo com a classificação

nutricional. Em ambos os grupos, percebe-se que o IMC normal predominou na fase basal. No grupo não DPOC houve redução da proporção de indivíduos com peso normal e aumento mais significativo na proporção de sobrepeso e obesos ($p < 0,005$). Já no grupo DPOC, a mudança de classificação não foi estatisticamente significativa.

A Tabela 2 mostra a evolução do estado nutricional de acordo com a estratificação do IMC nas fases basal e de seguimento dos grupos não DPOC e DPOC. O interessante dessa tabela é que podemos analisar e comparar a evolução do estado nutricional nas duas avaliações. No grupo não DPOC, houve sempre um aumento no número de indivíduos com IMC menores na fase basal para IMC maiores no seguimento, ou seja, com maior ganho de peso. Por exemplo, dos indivíduos que tinham estado nutricional normal na fase basal, 66,1% permaneceram na mesma classificação, enquanto 21,0% e 3,2% migraram para as classificações sobrepeso e obeso, respectivamente. Essas mudanças para maiores pesos também ocorreram nos indivíduos com baixo peso e sobrepeso e foram estatisticamente significativas. Em contrapartida, os pacientes com DPOC não apresentaram as mesmas mudanças que os indivíduos não DPOC. Observa-se que a grande maioria dos pacientes com baixo peso na fase basal manteve-se nessa condição nutricional (91,7%). Uma menor parte daqueles com DPOC e peso normal ou

sobrepeso migraram para classificações de maior peso (7,0% e 16,7%, respectivamente). Um ponto importante é que, dos pacientes com sobrepeso, 50% migraram para a classificação de peso normal, mas não houve diferença estatisticamente significativa. Isso demonstra que os pacientes com DPOC tenderam a não ganhar peso no longo prazo.

Na Tabela 3 estão comparadas as diferenças nos parâmetros nutricionais entre as fases basal e de seguimento no grupo não DPOC e no grupo DPOC subdividido de acordo com classes de gravidade da doença (grau de obstrução) de acordo com os critérios da *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD).⁽¹⁾ Observa-se que aqueles pacientes com doença moderada, grave e muito grave (GOLD II-III-IV) apresentaram redução de peso e IMC, diferentemente do grupo não DPOC e dos indivíduos com DPOC no GOLD I, cujas medidas aumentaram. A análise *post hoc* mostrou que a diferença de peso foi estatisticamente significativa entre o grupo sem DPOC e o subgrupo DPOC GOLD II, seja em valores absolutos ($p = 0,03$) ou relativos ($p = 0,054$). A diferença proporcional do IMC também foi significativa ($p = 0,023$), com maior ganho de IMC no grupo não DPOC (média = 9,6%). Já a CA aumentou em todos os grupos, sem diferenças estatisticamente significativas entre os subgrupos de gravidade da doença ou em relação ao grupo não DPOC (Tabela 3).

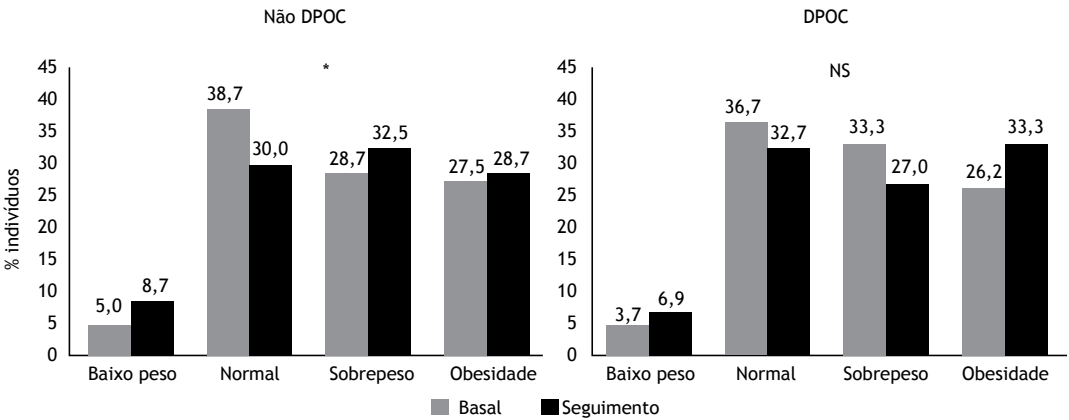


Figura 2. Classificação do estado nutricional dos indivíduos nas fases basal e de seguimento do Projeto Latino-Americano de Investigação de Doenças Pulmonares Obstrutivas na cidade de São Paulo nos grupos não DPOC e DPOC. NS: não significativo.

Tabela 2. Mudança no estado nutricional segundo o índice de massa corpórea da fase basal para a fase de seguimento do Projeto Latino-Americano de Investigação de Doenças Pulmonares Obstrutivas na cidade de São Paulo nos grupos não DPOC e DPOC.

		Seguimento									
Basal		Não DPOC				p	DPOC				p
		Baixo peso	Normal	Sobrepeso	Obesidade		Baixo peso	Normal	Sobrepeso	Obesidade	
	Baixo peso	14 (73,7)	5 (26,3)	-	-		11 (91,7)	1 (8,3)	-	-	
	Normal	18 (9,7)	123 (66,1)	39 (21)	6 (3,2)		5 (17,9)	20 (71,4)	1 (3,6)	1 (3,4)	
	Sobrepeso	3 (1,8)	35 (20,7)	81 (47,9)	50 (29,6)		-	9 (50)	6 (33,3)	3 (16,7)	
	Obesidade	-	3 (2,3)	17 (12,8)	113 (85)		-	1 (4,5)	3 (13,6)	18 (81,8)	

NS: não significativo. ^aValores expressos em n (%).

Na análise evolutiva da CA vemos que, na fase basal, 67% dos indivíduos sem obstrução e 62% dos indivíduos com DPOC já apresentavam CA aumentada. Na reavaliação na fase de seguimento, o predomínio de indivíduos com CA aumentada foi mantido nos grupos não DPOC e DPOC (81,5% vs. 72,0%; Figura 3).

DISCUSSÃO

Nossos achados demonstraram que não houve mudanças significativas de peso, IMC e CA na amostra dos indivíduos com DPOC após 9 anos após a avaliação inicial. Adicionalmente, os indivíduos com DPOC ganharam menos peso que os do grupo não DPOC. Houve um aumento na proporção de pessoas com sobrepeso e obesidade, as quais foram significativamente maiores no grupo não DPOC que no grupo DPOC. De forma semelhante, houve um maior ganho de CA no grupo não DPOC, bem como uma maior proporção de pessoas com valores aumentados da CA, na fase de seguimento.

Em nosso estudo, foi demonstrado que é alta a prevalência de obesidade e sobrepeso tanto no grupo DPOC como no grupo não DPOC nas duas fases do PLATINO. No grupo não DPOC, as prevalências de excesso de peso (sobrepeso e obesidade) foram de 56,2% e 61,2% nas fases basal e de seguimento, respectivamente, enquanto essas foram de 59,5% e 60,3%, respectivamente, no grupo DPOC. Alguns estudos, corroborando esses achados, também mostraram altas prevalências de excesso de peso em pacientes com DPOC, de forma similar ou maior que a observada na população saudável da mesma faixa etária.^(21,22) A prevalência de excesso de peso em pacientes com DPOC varia de acordo com a população estudada — 23% na América do Sul.⁽²³⁾ Portanto, nossos dados reforçam a ideia de que a obesidade é uma epidemia mundial que ocorre concomitantemente a diversas morbidades. Apesar de o objetivo do presente estudo ser a avaliação evolutiva dos parâmetros antropométricos, os resultados da pesquisa PLATINO Basal e Seguimento nos dão uma ideia da prevalência da associação entre obesidade e DPOC no Brasil, a qual ainda não tinha sido avaliada em estudos de base populacional. Alguns fatores explicam as possíveis causas para essa associação frequente entre obesidade e DPOC. Além do estado

inflamatório sistêmico, comum às duas morbidades,⁽²⁴⁾ o risco de desenvolvimento de obesidade em pacientes com DPOC aumenta em decorrência do estilo de vida sedentário que esses adotam, visto que apresentam baixa capacidade para atividade física.⁽²⁵⁾

O valor prognóstico do estado nutricional é bem estabelecido na DPOC. A redução do IMC está associada ao aumento da mortalidade por todas as causas, independentemente do grau de obstrução.⁽²⁶⁾ Estudos recentes indicam que o índice de massa magra é um determinante prognóstico ainda mais importante do que o IMC em pacientes com doença moderada a grave.^(27,28) Notadamente, em pacientes com DPOC, o risco relativo para mortalidade parece diminuir com o excesso de peso (sobrepeso e obesidade) nos estádios GOLD III e IV, enquanto aumenta nos estádios I e II.⁽²⁶⁾ Essa associação entre obesidade e melhora prognóstica paradoxal está presente em várias doenças crônicas, como insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência renal crônica e artrite reumatoide.⁽²⁹⁾ Em contradição com esse aparente benefício do excesso de peso para os pacientes com DPOC, sabe-se que o risco cardiovascular na DPOC é elevado, independentemente do valor do IMC.⁽³⁰⁾ Ou seja, se a isso somarem-se os riscos cardiovasculares ligados à obesidade, há um alto risco de doença aterosclerótica nessa população.⁽³¹⁾

Em nossa amostra, os pacientes com doença leve (GOLD I) ganharam peso e tiveram aumentos no IMC

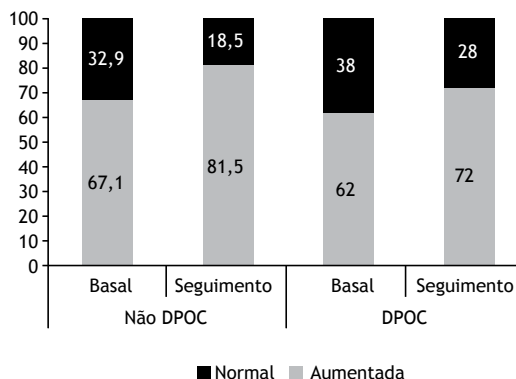


Figura 3. Evolução da circunferência abdominal nas fases basal e de seguimento do Projeto Latino-Americano de Investigação de Doenças Pulmonares Obstrutivas na cidade de São Paulo nos grupos não DPOC e DPOC.

Tabela 3. Diferença nos parâmetros nutricionais vs. estadiamento da DPOC segundo a *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD).^a

Parâmetros	Não DPOC (n = 508)	GOLD			p
		I (n = 50)	II (n = 26)	III e IV (n = 4)	
Δpeso, kg	2,1 ± 6,8	1,6 ± 5,7	-1,7 ± 8,1*	-0,5 ± 5,4	0,04
Δpeso, %	3,3 ± 9,3	2,1 ± 8,2	-1,6 ± 10,2**	-3,0 ± 8,8	0,029
ΔIMC, kg/m ²	0,88 ± 2,8	0,65 ± 2,2	-0,41 ± 3,0	-0,79 ± 3,3	0,075
ΔIMC, %	3,62 ± 9,5	2,31 ± 8,4	-0,66 ± 9,5**	-5,95 ± 12,6	0,023
ΔCA, cm	5,1 ± 7,9	5,7 ± 6,3	1,4 ± 9,1	2,3 ± 1,3	0,101
ΔCA, %	5,8 ± 8,9	6,3 ± 6,9	2,0 ± 9,4	1,9 ± 0,7	0,142

IMC: índice de massa corpórea; e CA: circunferência abdominal. ^aValores expressos em média ± dp. *p = 0,03 em relação ao grupo não DPOC. **p = 0,054 em relação ao grupo não DPOC.

ao longo do tempo, enquanto aqueles em estádios mais avançados da doença (GOLD II-III-IV) tiveram tais medidas antropométricas reduzidas. Assim como em nosso estudo, Eisner et al.⁽²²⁾ mostraram uma alta prevalência de obesidade em pacientes com obstrução leve, superando aquela na população saudável da mesma idade. Essa análise estratificada do IMC nos dá a clara visão de que, pelo fato de a nossa amostra se constituir predominantemente de indivíduos em estágio I (62,5%), a média geral do IMC no grupo DPOC foi alta ($29,1 \pm 17,6 \text{ kg/m}^2$). De modo contrário, os pacientes nos estádios II-III-IV da doença evoluíram com perda de peso e redução do IMC, o que está de acordo com os achados de um estudo que relatou 18% de prevalência de obesidade na DPOC, com 16% e 20% dos obesos classificados como GOLD I e II, respectivamente, e apenas 6% como GOLD IV.⁽³²⁾

Diversos fatores contribuem para a perda de peso na progressão da DPOC. Além da redução da ingestão calórica decorrente do envelhecimento,⁽³³⁾ da dispneia que piora ao se alimentar⁽³⁴⁾ e da redução do apetite,⁽³⁵⁾ ainda há maior gasto energético devido a alterações na mecânica pulmonar,⁽³⁶⁾ maior custo energético muscular⁽³⁷⁾ e aumento dos mediadores inflamatórios.⁽³⁸⁾ Esses fatores reforçam nossos achados de menor ganho de peso nos portadores de DPOC mais grave.

Um dado intrigante em nosso estudo foi a estabilidade da medida da CA em todos os estádios da DPOC, apesar da redução de peso nos indivíduos com doença moderada a grave. Os pacientes GOLD II perderam peso com redução no IMC, mas apresentaram um aumento de 2% na CA. A evolução temporal dessa medida mostrou a dificuldade de se perder CA nos dois grupos: apenas um pouco mais de 10% dos indivíduos não DPOC conseguiram atingir uma CA normal, enquanto a proporção de redução foi ainda menor (4,5%) no grupo DPOC. Essa resistência à perda de gordura abdominal, apesar da perda de peso, pode estar ligada ao maior risco dos portadores com DPOC a desenvolver doenças ateroscleróticas.⁽³⁹⁾

Devemos apontar algumas limitações no nosso estudo. Pelo próprio delineamento (estudo de base populacional), com toda a avaliação feita no domicílio dos entrevistados, algumas avaliações que seriam interessantes não puderam ser realizadas. O diagnóstico de DPOC foi feito apenas com base nos critérios adotados pelo GOLD, ou seja, relação VEF_1/CVF pós-broncodilatador menor do que 0,70. Embora muito utilizado em estudos epidemiológicos, tal critério recebe críticas uma vez que, adotando-se um valor fixo de corte para a relação VEF_1/CVF , incorre-se no risco de a DPOC ser subdiagnosticada em indivíduos mais jovens e de a prevalência da doença ser superestimada em indivíduos mais idosos. No entanto, esse critério diagnóstico é amplamente aceito e é o mais utilizado em estudos epidemiológicos, permitindo a comparação dos resultados do PLATINO com estudos de outros países e regiões. O diagnóstico do estado nutricional se deu apenas pela estratificação do IMC, método não capaz de quantificar os compartimentos corporais e, portanto, pode deixar de identificar os pacientes com redução da massa magra, mas sem redução do peso. Entretanto, a literatura aponta o IMC como a forma mais prática de se diagnosticar obesidade e é o método mais utilizado em estudos epidemiológicos. Nosso estudo não foi delineado para estabelecer as causas e as consequências das mudanças nutricionais encontradas, o que seria interessante para estabelecer o impacto de tais achados em nossa população.

Com esse estudo conclui-se que, na fase de seguimento da pesquisa PLATINO, houve um aumento de peso em ambos os grupos. Dentre os pacientes com DPOC, aqueles com doença leve tiveram aumento de peso e do IMC, enquanto aqueles em estádios mais avançados da doença apresentaram perda ponderal e redução do IMC. Tais resultados nos mostram a importância de conhecermos o perfil nutricional dos pacientes com DPOC e prevenir tanto a perda ponderal quanto o excesso de peso, uma vez que os dois extremos interferem no prognóstico da doença.

REFERÊNCIAS

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease [homepage on the Internet. Bethesda: GOLD [cited 2017 Jan 10]. Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of COPD - 2016. Available from: <http://www.goldcopd.org/>
2. Menezes AM, Jardim JR, Pérez-Padilla R, Camelier A, Rosa F, Nascimento O, et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease and associated factors: the PLATINO Study in Sao Paulo, Brazil. *Cad Saude Publica*. 2005;21(5):1565-73. <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2005000500030>
3. Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J*. 2009;33(5):1165-85. <https://doi.org/10.1183/09031936.00128008>
4. Agusti A, Soriano JB. COPD as a systemic disease. *COPD*. 2008;5(2):133-8. <https://doi.org/10.1080/15412550801941349>
5. Garcia-Rio F, Lores V, Mediano O, Rojo B, Hernanz A, López-Collazo E, et al. Daily physical activity in patients with chronic obstructive pulmonary disease is mainly associated with dynamic hyperinflation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180(6):506-12. <https://doi.org/10.1164/rccm.200812-1873OC>
6. Watz H, Waschki B, Boehme C, Claussen M, Meyer T, Magnussen H. Extrapulmonary effects of chronic obstructive pulmonary disease on physical activity: a cross-sectional study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177(7):743-51. <https://doi.org/10.1164/rccm.200707-1011OC>
7. Donahoe M, Rogers RM. Mechanisms of weight loss in chronic obstructive pulmonary disease. *Monaldi Arch Chest Dis*. 1993;48(5):522-9.
8. Agust AG, Gari PG, Saulea J, Busquets X. Weight loss in chronic obstructive pulmonary disease. Mechanisms and implications. *Pulm Pharmacol Ther*. 2002;15(5):425-32. <https://doi.org/10.1006/pupt.2002.0385>
9. Wilson DO, Rogers RM, Wright EC, Anthonisen NR. Body weight in chronic obstructive pulmonary disease. The National Institutes of Health Intermittent Positive-Pressure Breathing Trial. *Am Rev Respir Dis*. 1989;139(6):1435-8. <https://doi.org/10.1164/ajrccm/139.6.1435>
10. Mostert R, Goris A, Weling-Scheepers C, Wouters EF, Schols AM. Tissue depletion and health related quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*. 2000;94(9):859-67. <https://doi.org/10.1053/rmed.2000.0829>
11. Hallin R, Koivisto-Hursti UK, Lindberg E, Janson C. Nutritional status, dietary energy intake and the risk of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respir Med*. 2006;100(3):561-7. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2005.05.020>
12. Schmidhuber J, Shetty P. Overweight and obesity: a new nutrition

- emergency? Monitoring the rapidly emerging public health problem of overweight and obesity: the WHO global database on body mass index. *SCN News*. 2004;(29):5-12.
13. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância de Doenças e Agravos não Transmissíveis e Promoção de Saúde. *Vigilante Brasil 2014: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico*. Brasília: Ministério da Saúde; 2015.
 14. Prescott E, Almdal T, Mikkelsen KL, Tofteng CL, Vestbo J, Lange P. Prognostic value of weight change in chronic obstructive pulmonary disease: results from the Copenhagen City Heart Study. *Eur Respir J*. 2002;20(3):539-44. <https://doi.org/10.1183/09031936.02.00532002>
 15. Schols AM, Slangen J, Volovics L, Wouters EF. Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157(6 Pt 1):1791-7. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.157.6.9705017>
 16. Menezes AM, Victora CG, Perez-Padilla R; PLATINO Team. The Platino project: methodology of a multicenter prevalence survey of chronic obstructive pulmonary disease in major Latin American cities. *BMC Med Res Methodol*. 2004;4:15. <https://doi.org/10.1186/1471-2288-4-15>
 17. Sociedade Brasileira de Hipertensão; Sociedade Brasileira de Cardiologia; Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia; Sociedade Brasileira de Diabetes; Associação Brasileira para Estudos da Obesidade I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica. *Arq Bras Cardiol*. 2005;84 Suppl 1:1-28. <https://doi.org/10.1590/S0066-782X2005000700001>
 18. Organização Pan-Americana (OPAS) [homepage on the Internet]. updated 2002 Mar; cited 2017 Jan]. .XXVI Reunión del Comité Asesor de Investigaciones en Salud - Encuesta Multicéntrica - Salud Benestar y Envejecimiento (SABE) en América Latina e el Caribe - Informe preliminar. Available from: <http://www.opas.org/program/sabe.htm>
 19. 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>
 20. Pérez-Padilla R, Torre Bouscoulet L, Vázquez-García JC, Muño A, Márquez M, López MV, et al. Spirometry reference values after inhalation of 200 microg of salbutamol [Article in Spanish]. *Arch Bronconeumol*. 2007;43(10):530-4. <https://doi.org/10.1157/13110877>
 21. Schokker DF, Visscher TL, Nooyens AC, van Baak MA, Seidell JC. Prevalence of overweight and obesity in the Netherlands. *Obes Rev*. 2007;8(2):101-8. <https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2006.00273.x>
 22. Eisner MD, Blanc PD, Sidney S, Yelin EH, Lathon PV, Katz PP, et al. Body composition and functional limitation in COPD. *Respir Res*. 2007;8:7. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-8-7>
 23. Montes de Oca M, Tálamo C, Perez-Padilla R, Jardim JR, Muño A, Lopez MV, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and body mass index in five Latin America cities: the PLATINO study. *Respir Med*. 2008;102(5):642-50. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2007.12.025>
 24. Franssen FM, O'Donnell DE, Goossens GH, Blaak EE, Schols AM. Obesity and the lung: 5. Obesity and COPD. *Thorax*. 2008;63(12):1110-7. <https://doi.org/10.1136/thx.2007.086827>
 25. Pitta F, Troosters T, Spruit MA, Probst VS, Decramer M, Gosselink R. Characteristics of physical activities in daily life in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(9):972-7. <https://doi.org/10.1164/rccm.200407-855OC>
 26. Landbo C, Prescott E, Lange P, Vestbo J, Almdal TP. Prognostic value of nutritional status in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160(6):1856-61. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.160.6.9902115>
 27. Vestbo J, Prescott E, Almdal T, Dahl M, Nordestgaard BG, Andersen T, et al. Body mass, fat-free body mass, and prognosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease from a random population sample: findings from the Copenhagen City Heart Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(1):79-83. <https://doi.org/10.1164/rccm.200506-969OC>
 28. Schols AM, Broekhuizen R, Welting-Scheepers CA, Wouters EF. Body composition and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr*. 2005;82(1):53-9. <https://doi.org/10.1093/ajcn/82.1.53>
 29. Kalantar-Zadeh K, Horwich TB, Oreopoulos A, Kovesdy CP, Younessi H, Anker SD, et al. Risk factor paradox in wasting diseases. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2007;10(4):433-42. <https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e3281a30594>
 30. Sin DD, Man SF. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation*. 2003;107(11):1514-9. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000056767.69054.B3>
 31. Margrétardóttir OB, Thorleifsson SJ, Gudmundsson G, Olafsson I, Benediktsdóttir B, Janson C, et al. Hypertension, systemic inflammation and body weight in relation to lung function impairment-an epidemiological study. *COPD*. 2009;6(4):250-5. <https://doi.org/10.1080/15412550903049157>
 32. Steuten LM, Creutzberg EC, Vrijhoef HJ, Wouters EF. COPD as a multicomponent disease: inventory of dyspnoea, underweight, obesity and fat free mass depletion in primary care. *Prim Care Respir J*. 2006;15(2):84-91. <https://doi.org/10.1016/j.pcrj.2005.09.001>
 33. Grönberg AM, Slinde F, Engström CP, Hulthén L, Larsson S. Dietary problems in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *J Hum Nutr Diet*. 2005;18:445-52. <https://doi.org/10.1111/j.1365-277X.2005.00649.x>
 34. Schols A, Mostert R, Cobben N, Soeters P, Wouters E. Transcutaneous oxygen saturation and carbon dioxide tension during meals in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest*. 1991;100(5):1287-92. <https://doi.org/10.1378/chest.100.5.1287>
 35. Goris AH, Vermeeren MA, Wouters EF, Schols AM, Westerterp KR. Energy balance in depleted ambulatory patients with chronic obstructive pulmonary disease: the effect of physical activity and oral nutritional supplementation. *Br J Nutr*. 2003;89(5):725-31. <https://doi.org/10.1079/BJN2003838>
 36. Kim V, Kretschman DM, Sternberg AL, DeCamp MM Jr, Criner GJ; National Emphysema Treatment Trial Research Group. Weight gain after lung reduction surgery is related to improved lung function and ventilatory efficiency. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(11):1109-16. <https://doi.org/10.1164/rccm.201203-0538OC>
 37. Layec G, Haseler LJ, Hoff J, Richardson RS. Evidence that a higher ATP cost of muscular contraction contributes to the lower mechanical efficiency associated with COPD: preliminary findings. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2011; 300(5):R1142-7. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00835.2010>
 38. Ceelen JJ, Langen RC, Schols AM. Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer: common driver of pulmonary cachexia? *Curr Opin Support Palliat Care*. 2014;8(4):339-45. <https://doi.org/10.1097/SPC.0000000000000088>
 39. Karastergiou K, Fried SK. Multiple adipose depots increase cardiovascular risk via local and systemic effects. *Curr Atheroscler Rep*. 2013;15(10):361. <https://doi.org/10.1007/s11883-013-0361-5>



Educação multiprofissional com foco na DPOC na atenção primária à saúde

Erikson Custódio Alcântara^{1,2,a}, Krislainy de Sousa Corrêa^{2,3,b},
José Roberto Jardim^{4,c}, Marcelo Fouad Rabahi^{5,d}

1. Universidade Estadual de Goiás, Goiânia (GO) Brasil.
 2. Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Goiânia (GO) Brasil.
 3. Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Goiás, Goiânia (GO) Brasil.
 4. Disciplina de Pneumologia, Universidade Federal de São Paulo/Escola Paulista de Medicina – UNIFESP/EPM – São Paulo (SP) Brasil.
 5. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Goiás, Goiânia (GO) Brasil.
- a. <http://orcid.org/0000-0003-1960-2231>
b. <http://orcid.org/0000-0001-8150-4582>
c. <http://orcid.org/0000-0002-7178-8187>
d. <http://orcid.org/0000-0002-4050-5906>

Recebido: 6 agosto 2018.

Aprovado: 29 outubro 2018.

Trabalho realizado no Centro de Saúde da Família Leste Universitário, Distrito Sanitário Campinas Centro, Goiânia (GO) Brasil.

RESUMO

Objetivo: Avaliar o uso de videoaulas como instrumento de capacitação de uma equipe multiprofissional na atenção primária à saúde sobre DPOC. **Métodos:** Estudo quase-experimental realizado com uma equipe multiprofissional da atenção primária à saúde. O nível de conhecimento sobre DPOC foi mensurado por um questionário específico em três momentos: antes, imediatamente depois e três meses depois da capacitação por videoaulas. Durante a capacitação abordaram-se os seguintes eixos temáticos: prevenção, busca ativa do paciente com DPOC, tratamento e monitoramento - num conjunto de seis videoaulas estruturadas. A análise foi conduzida através dos testes de Friedman, Kruskal-Wallis, *post hoc* de Tukey, Dunnett e Bonferroni. **Resultados:** Dos 16 itens do questionário sobre o nível de conhecimento em DPOC, 15 apresentaram diferenças significativas antes e logo depois da capacitação. A mediana do escore total do questionário dos participantes passou de 60 pontos antes da capacitação para 77 pontos nos momentos logo depois e três meses depois da capacitação ($p < 0,001$ para ambos). Antes da capacitação, 23 (63,9%) e 13 (36,1%) dos indivíduos da equipe multiprofissional apresentaram grau de concordância forte e muito forte para os 16 itens do questionário, respectivamente. Após a capacitação, 100% dos indivíduos passaram a apresentar grau de concordância muito forte. **Conclusões:** A capacitação multiprofissional por videoaulas aumentou o conhecimento da equipe de atenção primária à saúde sobre DPOC, e houve manutenção do conhecimento adquirido até três meses da intervenção.

Descritores: Filmes e vídeos educativos; Doença pulmonar obstrutiva crônica; Capacitação em serviço; Atenção primária à saúde; Educação médica.

INTRODUÇÃO

A DPOC é altamente prevalente em pessoas acima de 40 anos,⁽¹⁾ mas é subdiagnosticada⁽²⁾ no Brasil. Uma das hipóteses para o subdiagnóstico é o baixo conhecimento sobre a DPOC por parte dos pacientes e profissionais da atenção primária.^(3,4)

Desconstruir as desigualdades advindas do grau de instrução e de formação tão diversificados e heterogêneos entre a equipe multiprofissional da atenção primária é um desafio.⁽⁵⁻⁷⁾ Nesse sentido, a videoaula é um recurso de multimídia educacional que inclui a ilustração e narração de texto por meio de vídeo de curta duração, em ambiente de aprendizado seguro e controlado.^(8,9) No entanto, pelo nosso conhecimento, essa ferramenta de ensino ainda não foi utilizada como recurso no Brasil para o ensino de profissionais da atenção primária sobre a DPOC. Dessa forma, o objetivo do presente estudo foi avaliar o uso de videoaulas como instrumento de capacitação de uma equipe multiprofissional da atenção primária sobre DPOC.

MÉTODOS

Estudo quase-experimental, realizado no Centro de Saúde da Família Leste Universitário, Distrito Sanitário Campinas Centro, na cidade de Goiânia (GO). O estudo foi

aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Goiás sob o protocolo no. 857.082/14.

Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos profissionais efetivos da atenção primária à saúde e excluídos aqueles que apresentassem deficiência visual e/ou auditiva que impossibilitasse assistir as videoaulas e a leitura do instrumento de avaliação do conhecimento, assim como aqueles que não dispusessem de tempo para participar das videoaulas. O critério de escolha dos profissionais da atenção primária foi por abrangência de atuação territorial e conveniência.

O instrumento para medir o conhecimento da equipe multiprofissional foi o "Questionário de Conhecimentos sobre a Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica na Atenção Primária" (QAP-DPOC).⁽¹⁰⁾ O QAP-DPOC foi aplicado em três momentos diferentes: antes, logo depois e três meses depois da capacitação dos profissionais, sem a interferência do avaliador. Posteriormente à primeira aplicação do questionário, iniciou-se a capacitação em uma sala com ambiente tranquilo.

Videoaulas

As videoaulas foram filmadas e editadas por profissionais do Núcleo de Telemedicina e Telessaúde da Universidade Federal de Goiás. Foram utilizados para a gravação uma

Autor correspondente:

Erikson Custódio Alcântara. Avenida T-13, 1033, Edifício Borges Landeiro Classic, apto. 1601 (Torre Mozart), Setor Bueno, CEP 74230-050, Goiânia, GO, Brasil.
Tel.: 55 62 99602-7420 ou 55 62 3255-5278. Email: eriksonalcantara@hotmail.com
Apoio financeiro: Nenhum.

filmadora digital (Panasonic do Brasil, Manaus, Brasil) com tripé e o software Adobe Connect (Adobe System, San Jose, CA, EUA); para a edição foi utilizado o software Camtasia Studio 8 (TechSmith, Okemos, MI, EUA) em um computador pessoal. As videoaulas foram disponibilizadas em DVD e, no dia pré-estabelecido, foram expostas no Centro de Saúde da Família por meio de recurso audiovisual. Um facilitador permaneceu em sala de aula caso houvesse necessidade de discussão sobre os temas das videoaulas.

Também foi utilizada a plataforma de Telessaúde da Universidade Federal de Goiás para hospedar as videoaulas, caso o profissional desejasse assisti-las novamente (<http://www.tele.medicina.ufg.br/>).

A capacitação foi composta por seis videoaulas ministradas por professores com experiência no assunto, com os seguintes temas (duração): abordagem de pacientes com sintomas respiratórios (21'30"); busca ativa a pacientes de risco para DPOC (16'00"); cessação do tabagismo (20'23"); exercício físico para DPOC (14'40"); referência, contrarreferência e controle clínico das crises da DPOC (14'45"); e orientação quanto ao uso dos dispositivos inalatórios, vacinas e oxigenoterapia para DPOC (32'13"). As videoaulas abordaram prevenção, busca ativa, tratamento (farmacológico e não farmacológico) e monitoramento da DPOC. É importante ressaltar que o QAP-DPOC não é destinado ao médico especialista em pneumologia, mas à equipe multiprofissional da atenção primária à saúde.⁽¹⁰⁾

Análise estatística

Foi utilizado o teste de normalidade de Shapiro-Wilk para verificar a distribuição dos dados. As variáveis quantitativas contínuas foram apresentadas por meio de médias, desvios-padrão, medianas e IC95%. A análise das respostas antes, logo depois e três meses depois da capacitação foi realizada pelo teste de Friedman. A comparação do nível de conhecimento entre as profissionais foi realizada pelo teste de Kruskal-Wallis. A fim de se obter maior precisão na detecção de diferenças significativas, foram aplicados o teste de múltiplas comparações *post hoc* de Tukey e o teste de Dunnett. A correção de Bonferroni foi utilizada para evitar erros tipo I. Em todas as situações foi adotado o nível de significância de 5%.

RESULTADOS

Foram elegíveis para o estudo 38 profissionais da atenção primária. Dois indivíduos não concluíram o protocolo e foram excluídos da análise final. Do total de 36 participantes, 30 (83,3%) eram do sexo feminino. As categorias profissionais foram agentes comunitários, em 9 (25,0%); enfermeiros, em 8 (22,2%); técnicos de enfermagem, em 6 (16,7%); médicos, em 6 (16,7%); e dentistas, em 7 (19,4%). O nível de escolaridade era ensino médio completo, em 11 profissionais (30,6%); superior incompleto, em 4 (11,1%); superior completo, em 10 (27,8%); pós-graduação incompleta, em 1 (2,8%); e pós-graduação

completa, em 10 (27,8%). A idade variou de 24 a 75 anos, com média de $40,2 \pm 12,3$ anos. O tempo médio de atuação multiprofissional na atenção primária foi de $128,5 \pm 118,5$ meses.

Os profissionais que assinalaram a opção "concordo" antes da capacitação, assinalaram a opção "concordo totalmente" logo depois da capacitação na maioria das questões (11 itens; 68,8%; Tabela 1). Houve um aumento na frequência de acerto nos 16 itens do questionário quando se comparou antes e logo depois da capacitação, com manutenção da frequência de acerto nas avaliações logo depois e três meses depois da capacitação ($p < 0,05$). As respostas consideradas corretas estão indicadas na Tabela 1. Foi considerado "acerto" quando o respondente obteve 75% de concordância com a resposta considerada correta no item do questionário. O item 7 apresentou diferenças significativas em todas as comparações (Tabela 2).

O questionário tem uma pontuação mínima de 16 pontos, que indica pior conhecimento sobre a temática DPOC, e pontuação máxima de 80 pontos (melhor conhecimento). A mediana do escore total do questionário dos participantes passou de 60 pontos antes da capacitação para 77 pontos nos momentos logo depois e três meses depois da capacitação ($p < 0,001$ para ambos). Houve um aumento na pontuação média no momento antes da capacitação para o logo depois da capacitação. Não houve diferença entre os momentos três meses depois e logo depois da capacitação.

Antes da intervenção houve uma maior dispersão dos escores entre os participantes; nos momentos logo depois da capacitação e três meses depois houve somente um e quatro *outliers* abaixo da mediana do escore, respectivamente, mas sem influenciar o resultado final. Depois da intervenção a homogeneidade dos resultados (conhecimento) claramente aumentou (Figura 1).

Antes da capacitação, 23 (63,9%) e 13 (36,1%) dos integrantes da equipe multidisciplinar apresentaram grau de concordância forte e muito forte entre os 16 itens do questionário, respectivamente. Depois da capacitação, 100% dos indivíduos passaram a apresentar um grau de concordância muito forte.

Antes da capacitação sobre DPOC, ao se comparar o conhecimento dos profissionais da equipe de atenção primária, os menores níveis de conhecimento foram dos agentes comunitários e técnicos de enfermagem quando comparados aos médicos ($p < 0,05$). Após a capacitação, não houve diferenças do nível de conhecimento entre as profissões. Depois de três meses, os agentes comunitários apresentaram uma redução significativa do conhecimento em relação aos enfermeiros ($p < 0,05$). Os resultados estão apresentados na Tabela 3.

DISCUSSÃO

Nossos achados identificaram o aumento do conhecimento da equipe multiprofissional da atenção primária entre os momentos antes da capacitação sobre

Tabela 1. Valores absolutos e proporções de participantes da equipe multiprofissional da atenção primária (N = 36) por respostas ao Questionário de Conhecimentos sobre a Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica na Atenção Primária em três diferentes momentos, assim como as médias, desvios-padrão, medianas e IC95% dos escores da amostra geral.

Respostas por item	Participantes, n (%)					Escore	
	1 Discordo totalmente	2 Discordo	3 Indeciso	4 Concordo	5 Concordo totalmente	Média ± dp	Mediana (IC95%)
1) Ser fumante/ex-fumante não é fator de risco para DPOC.							
1-A	22 (61,1) ^a	9 (25,0)	1 (2,8)	0 (0)	4 (11,1)	1,75 ± 1,27	1,00 (1,31-2,18)
1-B	30 (83,3) ^a	5 (13,9)	0 (0)	0 (0)	1 (2,8)	1,25 ± 0,73	1,00 (1,00-1,49)
1-C	30 (83,3) ^a	5 (13,9)	0 (0)	0 (0)	1 (2,8)	1,25 ± 0,73	1,00 (1,00-1,49)
2) Os principais agentes causadores da DPOC são o tabagismo e fumaça de fogão a lenha.							
2-A	1 (2,8)	3 (8,3)	1 (2,8)	21 (58,3)	10 (27,8) ^a	4,00 ± 0,95	4,00 (3,76-4,32)
2-B	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5 (13,9)	31 (86,1) ^a	4,86 ± 0,35	5,00 (4,74-4,97)
2-C	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (8,3)	33 (91,7) ^a	4,92 ± 0,28	5,00 (4,82-5,01)
3) O aconselhamento de aproximadamente 3 a 10 minutos pode ajudar na cessação do tabagismo.							
3-A	5 (13,9)	7 (19,4)	6 (16,7)	14 (38,9)	4 (11,1) ^a	3,13 ± 1,26	3,50 (2,70-3,56)
3-B	2 (5,6)	0 (0)	0 (0)	3 (8,3)	31 (86,1) ^a	4,69 ± 0,95	5,00 (4,37-5,01)
3-C	1 (2,8)	0 (0)	3 (8,3)	6 (16,7)	25 (72,2) ^a	4,56 ± 0,87	5,00 (4,25-4,85)
4) O aconselhamento em grupo não constitui uma ação em atenção primária à saúde para ajudar o paciente na fase crítica de abstinência do tabagismo.							
4-A	16 (44,4) ^a	14 (38,9)	3 (8,3)	2 (5,6)	1 (2,8)	1,83 ± 1,00	2,00 (1,49-2,17)
4-B	32 (88,9) ^a	1 (2,8)	0 (0)	0 (0)	3 (8,3)	1,36 ± 1,12	1,00 (0,98-1,74)
4-C	31 (86,1) ^a	4 (11,1)	0 (0)	0 (0)	1 (2,8)	1,22 ± 0,72	1,00 (0,97-1,46)
5) Revista e cartilhas são formas de orientar o paciente com DPOC sobre cuidados com sua saúde.							
5-A	0 (0)	0 (0)	3 (8,3)	20 (55,6)	13 (36,1) ^a	4,27 ± 0,61	4,00 (4,06-4,48)
5-B	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (5,6)	34 (94,4) ^a	4,94 ± 0,23	5,00 (4,86-5,02)
5-C	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5 (13,9)	31 (86,1) ^a	4,86 ± 0,35	5,00 (4,74-4,97)
6) Os sintomas da DPOC aparecem de forma lenta e progressiva.							
6-A	0 (0)	0 (0)	3 (8,3)	21 (58,3)	12 (33,3) ^a	4,25 ± 0,60	4,00 (4,04-4,45)
6-B	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (11,1)	32 (88,9) ^a	4,88 ± 0,31	5,00 (4,78-4,99)
6-C	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5 (13,9)	31 (86,1) ^a	4,86 ± 0,35	5,00 (4,74-4,97)
7) A tosse frequente é um sintoma da DPOC.							
7-A	1 (2,8)	6 (16,7)	12 (33,3)	14 (38,9)	3 (8,3) ^a	3,33 ± 0,95	3,00 (3,01-3,65)
7-B	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (8,3)	33 (91,7) ^a	4,91 ± 0,28	5,00 (4,82-5,01)
7-C	0 (0)	1 (2,8)	1 (2,8)	9 (25,0)	25 (69,4) ^a	4,61 ± 0,68	5,00 (4,37-4,84)
8) As vacinas de gripe e pneumonia não reduzem o número de crises da DPOC.							
8-A	7 (19,4) ^a	14 (38,9)	6 (16,7)	7 (19,4)	2 (5,6)	2,52 ± 1,18	2,00 (2,12-2,92)
8-B	26 (72,2) ^a	6 (16,7)	0 (0)	1 (2,8)	3 (8,3)	1,58 ± 1,20	1,00 (1,17-1,99)
8-C	28 (77,8) ^a	3 (8,3)	1 (2,8)	2 (5,6)	2 (5,6)	1,53 ± 1,15	1,00 (1,13-1,91)
9) O uso de oxigênio em pacientes com DPOC vai deixá-lo dependente.							
9-A	6 (16,7) ^a	17 (47,2)	8 (22,2)	5 (13,9)	0 (0)	2,33 ± 0,92	2,00 (2,02-2,64)
9-B	29 (80,6) ^a	6 (16,6)	0 (0)	0 (0)	1 (2,8)	1,27 ± 0,74	1,00 (1,02-1,52)
9-C	27 (75,0) ^a	8 (22,2)	0 (0)	1 (2,8)	0 (0)	1,31 ± 0,62	1,00 (1,09-1,51)
10) A prática de exercício físico pode melhorar a autonomia e o desempenho físico e social de pacientes com DPOC.							
10-A	0 (0)	1 (2,8)	0 (0)	22 (61,1)	13 (36,1) ^a	4,30 ± 0,62	4,00 (4,09-4,51)
10-B	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (5,6)	34 (94,4) ^a	4,94 ± 0,23	5,00 (4,86-5,02)
10-C	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (11,1)	32 (88,9) ^a	4,89 ± 0,31	5,00 (4,78-4,99)
11) No tratamento da DPOC é importante falar dos mitos e preconceitos quanto ao uso de “bombinhas”, oxigênio e exercício físico.							
11-A	0 (0)	0 (0)	4 (11,1)	23 (63,9)	9 (25,0) ^a	4,13 ± 0,59	4,00 (3,93-4,33)
11-B	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5 (13,9)	31 (86,1) ^a	4,86 ± 0,35	5,00 (4,74-4,97)
11-C	0 (0)	0 (0)	0 (0)	7 (19,4)	29 (80,6) ^a	4,81 ± 0,40	5,00 (4,66-4,94)

A: antes da capacitação; B: logo depois da capacitação; e C: três meses depois da capacitação. ^aIndica a resposta considerada correta.

Tabela 1. Continuação...

Respostas por item	Participantes, n (%)					Escore	
	1 Discordo totalmente	2 Discordo	3 Indeciso	4 Concordo	5 Concordo totalmente	Média ± dp	Mediana (IC95%)
12) Esta é a sequência para utilizar a medicação inalatória: 1º) expire normalmente, 2º) coloque o dispositivo na boca, 3º) inspire profundamente, 4º) feche a boca e segure o ar nos pulmões por aproximadamente 10 segundos.							
12-A	1 (2,8)	2 (5,6)	16 (44,4)	8 (22,2)	9 (25,0) ^a	3,61 ± 1,02	3,00 (3,26-3,95)
12-B	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5 (13,9)	31 (86,1) ^a	4,86 ± 0,35	5,00 (4,74-4,97)
12-C	0 (0)	0 (0)	3 (8,3)	3 (8,3)	30 (83,3) ^a	4,75 ± 0,60	5,00 (4,54-4,95)
13) O tratamento da DPOC inclui: tratamento farmacológico e não farmacológico, educação e orientações sobre vida saudável.							
13-A	0 (0)	1 (2,8)	1 (2,8)	22 (61,1)	12 (33,3) ^a	4,25 ± 0,64	4,00 (4,03-4,46)
13-B	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (8,3)	33 (91,7) ^a	4,91 ± 0,28	5,00 (4,82-5,01)
13-C	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (11,1)	32 (88,9) ^a	4,89 ± 0,31	5,00 (4,78-4,99)
14) O termo “contrarreferência” significa: unidade de saúde secundária ou terciária reencaminhar o paciente com DPOC ao nível primário de atenção à saúde com orientações sobre o diagnóstico e tratamento do paciente.							
14-A	0 (0)	0 (0)	15 (41,6)	10 (27,8)	11 (30,6) ^a	3,88 ± 0,85	4,00 (3,59-4,17)
14-B	0 (0)	1 (2,8)	1 (2,8)	1 (2,8)	33 (91,6) ^a	4,83 ± 0,60	5,00 (4,62-5,03)
14-C	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (8,3)	33 (91,7) ^a	4,92 ± 0,28	5,00 (4,82-5,01)
15) Na orientação sobre exercício físico que a equipe oferece ao paciente com DPOC é importante apresentar a ele uma escala para gerenciar sua falta de ar.							
15-A	0 (0)	1 (2,8)	13 (36,1)	17 (47,2)	5 (13,9) ^a	3,72 ± 0,73	4,00 (3,47-3,97)
15-B	0 (0)	0 (0)	0 (0)	7 (19,4)	29 (80,6) ^a	4,80 ± 0,40	5,00 (4,55-4,94)
15-C	0 (0)	0 (0)	1 (2,8)	7 (19,4)	28 (77,8) ^a	4,75 ± 0,50	5,00 (4,58-4,91)
16) Todos os pacientes que recebem o diagnóstico de DPOC devem ser encaminhados para um médico pneumologista.							
16-A	1 (2,8)	5 (13,9) ^a	3 (8,3)	19 (52,8)	8 (22,2)	3,77 ± 1,04	4,00 (3,42-4,13)
16-B	7 (19,5)	26 (72,2) ^a	0 (0)	2 (5,5)	1 (2,8)	2,00 ± 0,82	2,00 (1,71-2,28)
16-C	3 (8,3)	26 (72,2) ^a	2 (5,6)	2 (5,6)	3 (8,3)	2,33 ± 1,01	2,00 (1,99-2,67)

A: antes da capacitação; B: logo depois da capacitação; e C: três meses depois da capacitação. ^aIndica a resposta considerada correta.

DPOC e logo após depois dessa, com a manutenção desse conhecimento até três meses depois do modelo de capacitação proposto. Os achados também indicaram que as profissões de nível técnico e médio apresentavam um maior déficit desse conhecimento.

Não encontramos estudos que tenham utilizado videoaulas para acompanhar a mudança do conhecimento entre profissionais da atenção primária no Brasil. Dessa forma, o estudo contribui para demonstrar o conhecimento sobre DPOC dos profissionais da atenção primária, bem como sua heterogeneidade.

Podemos destacar alguns pontos positivos e inéditos do estudo: ter utilizado videoaulas como instrumento do saber entre uma equipe multiprofissional, com diferentes níveis de instrução e de formação no tema DPOC, assim como ter utilizado um questionário elaborado e validado especificamente para medir o conhecimento de profissionais da atenção primária sobre DPOC. O questionário sobre o conhecimento para profissionais da atenção primária utilizado em nosso estudo foi elaborado e validado seguindo as recomendações nacionais e internacionais.^(11,12)

O estudo apresenta um espelho do conhecimento da população investigada para que esse possa ser utilizado como medida de intervenções futuras na saúde pública, oferecendo a possibilidade de se comparar a realidade do conhecimento de equipes

multiprofissionais da atenção primária em diferentes regiões sobre o tema DPOC. A proposta é capacitar diferentes profissionais da saúde na atenção primária sem estratificá-los, pois isso inviabilizaria a capacitação da equipe multiprofissional.

Dois estudos^(8,9) utilizaram videoaulas para investigar diferentes métodos de aprendizado entre estudantes de medicina e médicos especialistas. Para essa população os estudos descrevem que as videoaulas são uma nova forma de abordagem pedagógica para melhorar as competências acadêmicas e a autoconfiança na assistência aos pacientes.

Quinze dos 16 itens do QAP-DPOC apresentaram diferenças significativas entre os momentos antes e logo depois da capacitação, e 14 itens não apresentaram diferenças significativas entre as avaliações logo depois e três meses depois da capacitação, exceto os itens 7 e 13. No item 7, logo depois da capacitação, houve um redirecionamento da opção “concordo totalmente” para “concordo” com diferença significativa; porém, essa foi uma pequena diferença e não acreditamos que tenha relevância clínica.

Um estudo⁽¹³⁾ avaliou o conhecimento de pessoas em risco para DPOC e descreveu que 70% dos tabagistas acreditavam que o conhecimento do médico na atenção primária parecia ser mais que uma fonte de conselhos à saúde quando comparado aos conselhos da família

Tabela 2. Resultado do teste de Friedman comparando as respostas a cada item do Questionário de Conhecimentos sobre a Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica na Atenção Primária.

Itens	Escores, média ± dp			p ^a	p ^b	p ^c
	A	B	C			
1	1,75 ± 1,27	1,25 ± 0,73	1,25 ± 0,73	0,03	0,06	0,85
2	4,00 ± 0,96	4,86 ± 0,35	4,92 ± 0,28	< 0,001	< 0,001	0,48
3	3,14 ± 1,27	4,69 ± 0,95	4,56 ± 0,88	< 0,001	< 0,001	0,32
4	1,83 ± 1,00	1,36 ± 1,13	1,22 ± 0,72	< 0,001	< 0,001	0,48
5	4,28 ± 0,61	4,94 ± 0,23	4,86 ± 0,35	< 0,001	< 0,001	0,26
6	4,25 ± 0,60	4,89 ± 0,32	4,86 ± 0,35	< 0,001	< 0,001	0,71
7	3,33 ± 0,96	4,92 ± 0,28	4,61 ± 0,69	< 0,001	< 0,001	0,01
8	2,53 ± 1,18	1,58 ± 1,20	1,53 ± 1,16	< 0,001	< 0,001	0,59
9	2,33 ± 0,93	1,28 ± 0,74	1,31 ± 0,62	< 0,001	< 0,001	0,33
10	4,31 ± 0,62	4,94 ± 0,23	4,89 ± 0,32	< 0,001	< 0,001	0,32
11	4,14 ± 0,59	4,86 ± 0,35	4,81 ± 0,40	< 0,001	< 0,001	0,48
12	3,61 ± 1,02	4,86 ± 0,35	4,75 ± 0,60	< 0,001	< 0,001	0,33
13	4,25 ± 0,65	4,92 ± 0,28	4,89 ± 0,32	0,71	< 0,001	< 0,001
14	3,89 ± 0,85	4,83 ± 0,61	4,92 ± 0,28	< 0,001	< 0,001	0,48
15	3,72 ± 0,74	4,81 ± 0,40	4,75 ± 0,50	< 0,001	< 0,001	0,59
16	3,78 ± 1,05	2,00 ± 0,83	2,33 ± 1,01	< 0,001	< 0,001	0,56

A: antes da capacitação; B: logo depois da capacitação; e C: três meses depois da capacitação. ^aA vs. B. ^bA vs. C. ^cB vs. C.

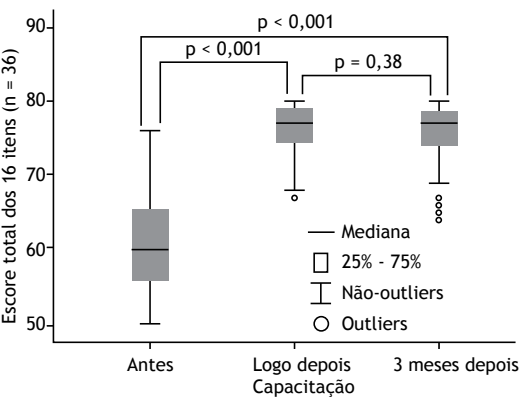


Figura 1. Disposição gráfica do tipo *box plot* da comparação do escore total dos 16 itens do Questionário de Conhecimentos sobre a Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica na Atenção Primária com os momentos antes, logo depois e três meses depois da capacitação profissional por videoaulas.

e amigos; assim, o estudo chama a atenção sobre a importância do conhecimento e da conduta do profissional da atenção primária para educar e mudar comportamentos.

Particularmente, é desafiador realizar estudos sobre o conhecimento da DPOC em equipes multiprofissionais da atenção primária em função da heterogeneidade do conhecimento desses profissionais. Os resultados de um estudo⁽³⁾ e nossos achados alertam para necessidade de capacitação da equipe multiprofissional da atenção primária, a fim de promover um melhor plano de ação educacional junto à comunidade. Este fato poderia, numa percepção otimista, contribuir para a redução da prevalência de tabagistas jovens.⁽¹⁴⁾

Em um estudo⁽¹⁵⁾ realizado no Oriente Médio e Norte da África, 1.392 indivíduos responderam a

um questionário sobre o conhecimento da DPOC e a satisfação com tratamento recebido. No geral, 58,6% dos indivíduos afirmaram ser devidamente informados sobre sua condição respiratória e relataram ter recebido informações sobre a DPOC de seu médico, em 66%; da televisão, em 11%; da internet, em 6%; e de outros profissionais da saúde, em menos de 1%.⁽¹⁵⁾ Naquele estudo, 47,5% dos indivíduos entrevistados consideravam que o médico era importante para gerenciar os sintomas respiratórios e que o conhecimento do médico e dos demais profissionais da saúde aproximavam e fortaleciam a relação de cuidados à saúde. Entretanto, em nosso meio, destaca-se que muitas informações úteis para a saúde na atenção primária advêm de profissionais que não são médicos.⁽³⁾ Assim, não há dúvidas de que existe uma lacuna no conhecimento dos usuários da atenção primária sobre DPOC e que essa deveria ser preenchida. Seguramente, os usuários da atenção primária poderiam ser beneficiados pela ampliação do conhecimento de sua equipe multiprofissional.

Notamos claramente que, depois da intervenção, houve um crescimento das respostas dos itens considerados corretos no questionário. Esse resultado indica que o conhecimento adquirido e desmistificado para os atores da atenção primária durante a capacitação sobre a DPOC pode aumentar o repasse de informações educativas sobre essa doença à população assistida por esses profissionais. Segundo o estudo citado anteriormente,⁽¹⁵⁾ os autores acreditam que o índice de repasse de informações da DPOC por outros profissionais da saúde (< 1%) deva ser superado.

A frequência de respostas consideradas corretas três meses depois da capacitação foi superior a 50% para todos os itens, demonstrando a aquisição de conhecimento nesse período. Esse resultado corrobora

Tabela 3. Resultado do teste de múltiplas comparações dos escores obtidos no Questionário de Conhecimentos sobre a Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica na Atenção Primária por tipo de profissional de saúde nos três momentos estudados.

Momentos	Profissionais da atenção primária à saúde					p*
	Agente comunitário	Dentista	Enfermeiro	Médico	Técnico de enfermagem	
	Escore total, média ± dp					
A	57,00 ± 5,17 [†]	61,86 ± 5,52	61,75 ± 4,98	67,17 ± 6,49 ^{††}	57,17 ± 4,17	0,02
B	74,67 ± 3,91	77,57 ± 2,07	77,63 ± 2,00	77,50 ± 2,43	72,67 ± 4,89	0,10
C	72,11 ± 5,67 [†]	75,71 ± 3,45	77,88 ± 1,36	77,00 ± 4,05	73,67 ± 3,93	0,03

A: antes da capacitação; B: logo depois da capacitação; e C: três meses depois da capacitação. *Teste de Kruskal-Wallis seguido do teste *post hoc* de Tukey e teste de Dunnnett. [†]p < 0,05 entre agente comunitário e médico. ^{††}p < 0,05 entre técnico de enfermagem e médico. [†]p < 0,05 entre agente comunitário e enfermeiro.

um estudo⁽¹⁶⁾ que obteve concordância de 54,7% sobre o conhecimento da DPOC entre pacientes e profissionais de saúde após um programa educacional de oito semanas; um grupo de autores⁽¹⁷⁾ avaliou o conhecimento de enfermeiros sobre insuficiência cardíaca e apresentou 70% de concordância, sem, no entanto, especificar o intervalo de tempo decorrido; e um estudo realizado no Brasil⁽⁶⁾ sobre o conhecimento em saúde bucal na atenção primária indicou uma retenção do conhecimento de 86,2% após três meses de educação na área. Em nossa população estudada, os resultados sustentam a manutenção do conhecimento adquirido até três meses depois da intervenção, o que sinaliza para a importância de se manter o conhecimento sobre a doença com capacitação continuada para a equipe multiprofissional na atenção primária.

Usualmente, a assistência é direcionada para atender a demanda espontânea na atenção primária, enquanto as ações de prevenção são capazes de antever os riscos e até mesmo reconhecer precocemente a doença. Dessa forma, a orientação para a prevenção garantiria a integralidade ao usuário do serviço de saúde, princípio norteador do Sistema Único de Saúde no Brasil e em diversos países.⁽¹⁸⁾

Várias estratégias de capacitação têm sido implementadas na tentativa de abordar a complexidade multiprofissional da atenção primária.⁽¹⁹⁾ Optou-se por usar as videoaulas por ser uma estratégia aplicável de ensino à distância que permite realizar ações de ensino-aprendizagem para os profissionais de saúde.^(8,20)

O efeito da evolução do conhecimento na população participante do presente estudo pode ser identificado pelo aumento de frequência das respostas consideradas corretas para cada item depois da capacitação e pela mudança no grau de concordância dos itens investigados (de forte para muito forte). Esse efeito era antevisto em um estudo⁽⁸⁾ que aponta a videoaula como um recurso que deve ser visto como um novo desafio, capaz de descentralizar o conhecimento e promover a melhora de competências em saúde entre indivíduos com diferentes níveis de saber, semelhantes à população participante do nosso estudo. Dessa forma, nosso estudo preenche duas lacunas: a ausência de estudos que investiguem o conhecimento sobre DPOC entre profissionais da atenção primária e a possibilidade de capacitar esses profissionais sobre a DPOC utilizando um método reproduzível.

A utilização das videoaulas permite encurtar as distâncias geográficas e promover o conhecimento sustentado em diferentes comunidades. Para um grupo de autores,⁽²¹⁾ o conhecimento limitado sobre DPOC, identificado em entrevistas com profissionais de saúde na África do Sul, Japão e Hong Kong, sinaliza a necessidade de se aprimorar o conhecimento, que pode ser contemplado por videoaula.

A educação continuada por videoaula ainda é uma atividade pouco utilizada como estratégia de capacitação continuada em saúde no Brasil e pode ampliar as ações multiprofissionais, integrando-as aos serviços de saúde. A literatura⁽²²⁾ aponta para a necessidade de se refletir sobre e reformular as práticas andragógicas, articulando conteúdos que têm aplicação prática no dia a dia do profissional. Assim, a videoaula é um modelo de ensino que atende os fundamentos andragógicos.⁽²²⁾

Nossos achados demonstram a efetividade da capacitação do conhecimento por videoaulas por meio da mediana do escore total dos participantes, que apresentou crescimento logo depois da capacitação e manteve-se no terceiro mês depois da intervenção. Apesar de a equipe de atenção primária desenvolver um trabalho complexo, caracterizado principalmente pela dimensão educativa, em geral a sua formação profissional é precária.⁽⁶⁾ O propósito é favorecer a interprofissionalidade e integrar a equipe com assuntos relacionados à DPOC, uma das doenças crônicas não transmissíveis de elevada causa de morbidade e mortalidade em todo mundo, por meio de videoaulas, ferramenta transformadora e multiplicadora do conhecimento.^(6,23-25)

O processo de educação multiprofissional possibilita a valorização do vínculo com o paciente e sua corresponsabilidade no cuidado, fazendo com que ele tenha um papel ativo na tomada de decisão com relação aos problemas de saúde.⁽²⁶⁾ Assim, as ações de comunicação e orientação devem ser fortalecidas pelo conhecimento seguro de todos da equipe para minimizar os conflitos entre a comunidade e o serviço de saúde.⁽¹⁹⁾

As vivências e impressões durante o presente estudo são de que a capacitação por videoaulas fortalece os pontos fracos dos profissionais da atenção primária, além de fundamentar o planejamento de intervenções. Assim, a recomendação é capacitar todos da equipe multiprofissional da atenção primária.⁽¹⁹⁾

O estudo apresenta limitações, como a amostra pequena entre os diferentes profissionais da atenção primária e a ausência de um grupo controle. Quanto à amostra pequena de cada profissão, o fato ocorreu em função de querermos recrutar o grupo de profissionais de um mesmo centro de atenção primária. Em relação à ausência de grupo controle, acreditamos que os nossos achados se deveram à capacitação aplicada, uma vez que o questionário não foi disponibilizado aos participantes, que puderam ter acesso às videoaulas durante todo o estudo a fim de eliminar qualquer eventual dúvida.

A ideia de usar videoaulas para diferentes categorias de profissionais da saúde justifica-se pelas características da atenção primária. Embora o médico seja o responsável clínico pelo paciente com DPOC, é importante destacar que o médico da atenção primária não atingirá suas metas se a equipe multiprofissional não fizer parte desse plano de trabalho. Nesse contexto, é necessário reconhecer que os profissionais da atenção primária beneficiam-se da capacitação profissional.⁽¹⁹⁾

Sobre o benefício clínico do presente estudo, podemos destacar que a capacitação por videoaulas pode auxiliar a equipe multiprofissional a nível primário a identificar possíveis portadores de DPOC. Esse modelo de ensino torna a equipe segura para reconhecer os fatores de risco e sintomas da doença e reconhecer os diferentes tipos de tratamento farmacológico e não farmacológico, assim como a necessidade de monitoramento. No caso dos pacientes, esses se beneficiam com informações seguras passadas pelos profissionais da atenção primária.

Assim, concluímos que a capacitação por videoaulas promoveu a aquisição de conhecimento sobre DPOC em uma equipe multiprofissional da atenção primária, que reteve esse conhecimento por pelo menos três meses depois da intervenção. É importante, em estudos futuros, avaliar qual o tempo da retenção das informações, o que orientará a necessidade ou não de repetições periódicas das videoaulas.

REFERÊNCIAS

- Menezes AM, Perez-Padilla R, Jardim JR, Muiño A, Lopez MV, Valdivia G, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet*. 2005;366(9500):1875-81. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67632-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67632-5)
- Rabahi MF, Pereira SA, Silva Júnior JL, de Rezende AP, Castro da Costa A, de Souza Corrêa K, et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease among patients with systemic arterial hypertension without respiratory symptoms. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10:1525-9. <https://doi.org/10.2147/COPD.S85588>
- de Queiroz MC, Moreira MA, Jardim JR, Barbosa MA, Minamisava R, Gondim Hdel C, et al. Knowledge about COPD among users of primary health care services. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10:1-6. <https://doi.org/10.2147/COPD.S71152>
- Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia [homepage on the Internet]. Brasília: Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia [updated 2012 Jun; cited 2018 Jun]. DPOC e Saúde Pública – Atendendo as necessidades dos pacientes. [Adobe Acrobat document, 17p.]. Available from: http://www.sbpt.org.br/downloads/arquivos/COM_DPOC/Relatorio_final_DPOC_Saude_Publica_2012_SBPT
- Fracolli LA, Gomes MF, Nabão FR, Santos MS, Cappellini VK, de Almeida AC. Primary health care assessment tools: a literature review and metasynthesis. *Cien Saude Colet*. 2014;19(12):4851-60. <https://doi.org/10.1590/1413-812320141912.00572014>
- Gouvêa GR, Silva MA, Pereira AC, Mialhe FL, Cortellazzi KL, Guerra LM. Evaluation of knowledge of Oral Health of Community Health Agents connected with the Family Health Strategy. *Cien Saude Colet*. 2015;20(4):1185-97. <https://doi.org/10.1590/1413-81232015204.00682014>
- Starfield B. Atenção Primária: equilíbrio entre necessidades, serviços e tecnologia (online). Brasília/Brasil: UNESCO, Ministério da Saúde; 2002. p. 631-63. Available from: <https://www.nescon.medicina.ufmg.br/biblioteca/imagem/0253.pdf>
- Arruda FT, Danek A, Abrão KC, Quilici AP. Preparation of educational videos for skills training for medical students in medical school. *Rev Bras Educ Med*. 2012;36(3):431-5. <https://doi.org/10.1590/S0100-55022012000500019>
- Oliveira MH, Gonçalves DU. Video lesson or teleconsulting for family doctors learning otorhinolaryngology. *Rev Bras Educ Med*. 2012;36(4):531-5. <https://doi.org/10.1590/S0100-55022012000600012>
- Alcântara EC, Corrêa KS, Rabahi MF. Elaboration and validation of a questionnaire on the knowledge of Chronic Obstructive Pulmonary Disease among primary care professionals. *Rev Educ Saude*. 2017;5(2):6-18.
- Cummings SR, Hulley SB. Designing questionnaires and interviews. In: Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, Grady DG, Newman TB. *Designing clinical research*, 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, Wolters Kluwer Health; 2007. p. 241-55.
- Bonin CD, Santos RZ, Ghisi GL, Vieira AM, Amboni R, Benetti M. Construction and validation of a questionnaire about heart failure patients' knowledge of their disease. *Arq Bras Cardiol*. 2014;102(4):364-73. <https://doi.org/10.5935/abc.20140032>
- Walker SL, Saltman DL, Colucci R, Martin L; Canadian Lung Association Advisory Committee. Awareness of risk factors among persons at risk for lung cancer, chronic obstructive pulmonary disease and sleep apnea: a Canadian population-based study. *Can Respir J*. 2010;17(6):287-94. <https://doi.org/10.1155/2010/426563>
- Figueiredo VC, Szklo AS, Costa LC, Kuschner MC, da Silva TL, Bloch KV, et al. ERICA: smoking prevalence in Brazilian adolescents. *Rev Saude Publica*. 2016;50 Suppl 1:12s. <https://doi.org/10.1590/s01518-8787.2016050006741>
- Sayiner A, Alzaabi A, Obeidat NM, Nejari C, Beji M, Uzaslan E, et al. Attitudes and beliefs about COPD: data from the BREATHE study. *Respir Med*. 2012;106 Suppl 2:S60-74. [https://doi.org/10.1016/S0954-6111\(12\)70015-X](https://doi.org/10.1016/S0954-6111(12)70015-X)
- White R, Walker P, Roberts S, Kalisky S, White P. Bristol COPD knowledge questionnaire (BCKQ): testing what we teach patients about COPD. *Chron Respir Dis*. 2006;3(3):123-31. <https://doi.org/10.1191/1479972306cd1170a>
- Machado CGD, Wansing GB, Klein C, Moraes MAP, Rabelo-Silva ER. Nurses' knowledge on heart failure in general hospital. *Rev Enferm UFSM*. 2014;4(4):710-7. <https://doi.org/10.5902/2179769211633>
- Mattos RA. Comprehensiveness in practice (or, on the practice of comprehensiveness) [Article in Portuguese]. *Cad Saude Publica*. 2004;20(5):1411-6. <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2004000500037>
- Kidd M. Educação e desenvolvimento profissional. In: Kidd M. *A Contribuição da Medicina de Família e Comunidade para os Sistemas de Saúde: Um Guia da Organização Mundial dos Médicos de Família (WONCA)*. 2nd ed. Porto Alegre: Artmed; 2016. p. 73-150.
- Costa CA, Petrucio WS, Rodrigues PMA, Lages RO, Wen CL. Effectiveness of practices for Web Conferencing Teleeducation to combat dengue in the State of Amazonas, Brazil. *J Health Inform*. 2014;6(1):15-8. Available from: <http://www.jhi-sbis.saude.ws/ojs-jhi/index.php/jhi-sbis/article/view/272/192>
- Aisanov Z, Bai C, Bauerle O, Colodenco FD, Feldman C, Hashimoto S, et al. Primary Care physician perceptions on the diagnosis and management of chronic obstructive pulmonary disease in diverse

- regions of the world. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2012;7:271-82. <https://doi.org/10.2147/COPD.S28059>
22. Knowles MS, Holton III, Elwood F, Swanson RA. *Aprendizagem de resultados: uma abordagem prática para aumentar a efetividade da educação corporativa*. Rio de Janeiro: Elsevier; 2009. p. 388.
23. Marin JM, Cote C, Casanova C, Pinto-Plata V, Montes de Oca M, Divo MJ, et al. Simplifying the guidelines: The 10 COPD commandments. *Arch Bronconeumol*. 2016;52(4):179-80. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2016.01.012>
24. Burton C, Pinnock H, McKinstry B. Changes in telemonitored physiological variables and symptoms prior to exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *J Telemed Telecare*. 2015;21(1):29-36. <https://doi.org/10.1177/1357633X14562733>
25. Rocha GS, Lima MG, Moreira JL, Ribeiro KC, Ceccato Md, Carvalho Wda S, et al. Community health workers' knowledge on tuberculosis, control measures, and directly observed therapy [Article in Portuguese]. *Cad Saude Publica*. 2015;31(7):1483-96. <https://doi.org/10.1590/0102-311X00112414>
26. Carácio FCC, Conterno Lde O, Oliveira MA, de Oliveira AC, Marin MJ, Braccialli LA. The experience of a public institution in the training of health professionals to work in primary care [Article in Portuguese]. *Cien Saude Colet*. 2014;19(7):2133-42. <https://doi.org/10.1590/1413-81232014197.08762013>



Tendências da morbidade e mortalidade da DPOC no Brasil, de 2000 a 2016

Liana Gonçalves-Macedo^{1,a}, Eliana Mattos Lacerda^{2,b},
Brivaldo Markman-Filho^{3,c}, Fernando Luiz Cavalcanti Lundgren^{1,d},
Carlos Feitosa Luna^{4,e}

1. Serviço de Pneumologia, Hospital Otávio de Freitas, Secretaria de Saúde do Estado de Pernambuco, Recife (PE) Brasil.
 2. Clinical Research Department, Faculty of Infectious and Tropical Diseases, London School of Hygiene & Tropical Medicine, London, United Kingdom.
 3. Serviço de Cardiologia, Departamento de Clínica Médica, Universidade Federal de Pernambuco, Recife (PE) Brasil.
 4. Departamento de Estatística e Geoprocessamento, Fundação Oswaldo Cruz – Fiocruz – Recife (PE) Brasil.
- a. <http://orcid.org/0000-0002-0481-5130>
b. <http://orcid.org/0000-0002-5077-7868>
c. <http://orcid.org/0000-0002-3068-0540>
d. <http://orcid.org/0000-0003-2188-4282>
e. <http://orcid.org/0000-0001-9277-4086>

Recebido: 8 janeiro 2019.

Aprovado: 17 junho 2019.

Trabalho realizado no Serviço de Pneumologia, Hospital Otávio de Freitas, Recife (PE) Brasil.

RESUMO

Objetivo: Examinar as tendências da mortalidade global da DPOC e as tendências da morbidade e mortalidade hospitalar da doença no Brasil, além de validar modelos preditivos. **Métodos:** Estudo de base populacional com análise de séries temporais de dados sobre morbidade e mortalidade específicas em indivíduos com idade ≥ 40 anos, extraídos de sistemas nacionais de informação sobre saúde e referentes ao período de 2000 a 2016. Para o mesmo período, foram calculadas as taxas de morbidade e mortalidade, estratificadas por sexo e faixa etária. Usamos análises de regressão para examinar as tendências temporais e suavização exponencial dupla em nossa análise dos modelos preditivos para 2017. **Resultados:** No período de estudo, as taxas de mortalidade da DPOC tenderam a diminuir no Brasil. Em ambos os sexos, houve tendência de redução nas regiões Sul, Sudeste e Centro-Oeste. As taxas de morbidade hospitalar diminuíram em todas as regiões, mais ainda no Sul e Sudeste. Houve alterações significativas no número de internações hospitalares, tempo de internação e despesas hospitalares. Os modelos preditivos para 2017 apresentaram taxas de erro abaixo de 9% e, portanto, foram validados. **Conclusões:** No Brasil, as taxas de mortalidade da DPOC ajustadas pela idade diminuíram em regiões com índices socioeconômicos mais elevados, onde houve uma redução ainda mais acentuada em todas as variáveis de morbidade e mortalidade hospitalar. Além de fatores como melhor adesão ao tratamento e menores taxas de tabagismo, fatores socioeconômicos parecem estar envolvidos no controle da morbidade e mortalidade da DPOC. Os modelos preditivos aqui elaborados podem também facilitar a tomada de decisões e o planejamento de políticas de saúde voltadas ao tratamento da DPOC.

Descritores: Doença pulmonar obstrutiva crônica/mortalidade; Doença pulmonar obstrutiva crônica/epidemiologia; Fatores socioeconômicos.

INTRODUÇÃO

A prevalência da DPOC aumentou em todo o mundo e a doença é agora considerada a terceira principal causa de morte.^(1,2) No Brasil, a taxa global de mortalidade da DPOC tendeu a aumentar entre 1998 e 2004 e a diminuir de 2004 para 2009. De 1998 a 2004, a taxa aumentou em todas as regiões do país e então diminuiu, porém apenas nas regiões Sul e Sudeste.⁽³⁾ O comportamento da taxa de mortalidade da DPOC ajustada pela idade foi semelhante ao da taxa global.⁽⁴⁾

A morbidade relacionada com a história natural da DPOC, especialmente exacerbações infecciosas e hospitalizações, também é considerada relevante, assim como o são as doenças decorrentes do tabagismo, responsáveis por considerável morbidade e mortalidade, especialmente nas formas mais graves de DPOC.⁽⁵⁻⁹⁾ Esses fatores contribuem para o aumento do absenteísmo no trabalho e para a aposentadoria precoce, promovendo assim um aumento dos custos diretos e indiretos da doença.⁽¹⁰⁻¹²⁾

No Brasil, a história de políticas públicas de saúde para controle do tabagismo e prevenção da DPOC começou cerca de três décadas atrás e culminou com a redução

da prevalência do tabagismo no país.^(13,14) No entanto, medidas cujo objetivo é tratar a DPOC são avanços mais recentes, que envolvem a distribuição de medicamentos inalatórios fornecidos gratuitamente pelos serviços públicos de saúde, beneficiando, assim, pacientes submetidos a tratamento especializado. A adesão ao tratamento é um dos principais objetivos do acompanhamento de pacientes com DPOC. Alguns autores mostraram que as taxas de abandono do tratamento são maiores em mulheres e indivíduos que consultam um especialista com menos frequência.⁽¹⁵⁾ Outros autores relataram que há uma relação entre taxas mais altas de adesão ao tratamento e condições socioeconômicas ideais.⁽¹⁶⁾

Como o Brasil é um país de dimensões continentais, que compreende macrorregiões com diferentes características socioeconômicas, uma análise de séries temporais da morbidade e mortalidade da DPOC seria útil para a avaliação de estratégias de prevenção e do tratamento atual. Portanto, os objetivos deste estudo foram examinar as tendências temporais das taxas de mortalidade da DPOC nas várias macrorregiões e avaliar as tendências temporais da morbidade e mortalidade hospitalar da

Endereço para correspondência:

Liana Gonçalves-Macedo. Serviço de Pneumologia, Hospital Otávio de Freitas, Rua Aprígio Guimarães, s/n, Tejipió, CEP 50920-460, Recife, PE, Brasil.
Tel.: 55 81 3182-8500. E-mail: lianagmacedo@gmail.com
Apoio financeiro: Nenhum.

DPOC, bem como elaborar e validar modelos preditivos para as taxas e variáveis consideradas.

MÉTODOS

Desenho e local do estudo

Trata-se de um estudo exploratório analítico ecológico, de base populacional, com análise de séries temporais de dados referentes à morbidade e mortalidade da DPOC no Brasil. O conjunto de dados limitou-se a indivíduos com idade ≥ 40 anos e ao período de janeiro de 2000 a dezembro de 2016.

Dados de domínio público foram extraídos dos sistemas de informação do Ministério da Saúde do Brasil e do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde,⁽¹⁷⁾ incluindo atestados de óbito (por local de residência), número de internações hospitalares e tempo de internação, todos identificados como sendo relacionados com DPOC conforme a definição da Classificação Internacional de Doenças, 10ª revisão (CID-10). Os dados referentes à população residente, baseados nos dois censos demográficos mais recentes (de 2000 e 2010) e nas estimativas populacionais para os anos intercensitários (2001-2009 e 2011-2017), por faixa etária, são de acesso público e foram obtidos junto ao Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística.⁽¹⁸⁾

Participantes do estudo

A população do estudo foi composta por indivíduos com idade ≥ 40 anos residentes no Brasil durante o período de estudo.

Análise estatística

Neste estudo, a DPOC foi definida de acordo com os critérios dos códigos J41-J44 da CID-10. Os códigos J40 e J47 da CID-10 não foram incluídos, o primeiro por não especificar se a doença era aguda ou crônica e o segundo por se referir a bronquiectasias, termo que, no Brasil, está intimamente relacionado com as sequelas da tuberculose pulmonar.

As variáveis usadas na análise de séries temporais foram selecionadas a partir de uma análise preliminar dos dados referentes ao número de mortes, taxa de mortalidade ajustada pela idade por local de residência, número de internações, tempo de internação e despesas hospitalares.^(19,20) Além disso, esses desfechos foram estratificados por macrorregião geográfica (Norte, Nordeste, Centro-Oeste, Sul e Sudeste), por sexo e por faixa etária (40-49, 50-59, 60-69, 70-79 e ≥ 80 anos).

Para cada macrorregião, a taxa de mortalidade anual por 100.000 habitantes foi calculada com base no número de mortes por DPOC/população residente, por sexo e faixa etária. A fim de determinar a variação das taxas de mortalidade de 2000 para 2016, as razões 2016:2000 foram calculadas para cada macrorregião, também por sexo e faixa etária.

As taxas anuais de mortalidade hospitalar da DPOC ajustadas pela idade foram determinadas por meio do cálculo da razão entre o número de mortes e o

número de pessoas por local de residência durante o ano em questão, multiplicada por 100.000 e então pela distribuição percentual da população padronizada. Os dados referentes à população adotada para a padronização foram extraídos do censo de 2010.⁽¹⁸⁻²⁰⁾

O número anual de internações hospitalares foi definido como sendo o total de hospitalizações por DPOC registradas em um determinado ano. O tempo de internação refere-se ao total de dias de hospitalização. Finalmente, a despesa hospitalar total foi definida como sendo o custo da hospitalização durante o período. Foram então registradas as causas básicas de morte definidas para o período de janeiro de 2000 a dezembro de 2016, e foram calculadas as taxas de mortalidade da DPOC, por local de residência, para os anos de 2000 e 2016. Em seguida, a razão 2016:2000 foi calculada por sexo, faixa etária e macrorregião.

Para analisar a tendência temporal durante o período estudado, identificamos a equação de regressão que melhor descrevia a relação para cada desfecho, por sexo e macrorregião. Para os desfechos hospitalares (taxa de mortalidade hospitalar ajustada pela idade, número de internações, tempo de internação e despesas hospitalares), calculamos a variação percentual anual (VPA) média dos indicadores em todo o período de estudo e a VPA estimada para cada segmento de tempo detectado, com os respectivos intervalos de confiança de 95%, a partir do modelo de regressão, usando o *Joinpoint Regression Program*, versão 4.6.0.0 (National Cancer Institute, Bethesda, MD, EUA). Na análise da VPA, pontos de inflexão foram usados para testar se uma linha segmentada era significativamente melhor que uma linha reta e se uma linha com muitos segmentos era melhor que uma linha com menos segmentos. Para encontrar o número de pontos de inflexão significativos, usamos um teste de permutação.⁽²¹⁾

Por fim, realizamos uma análise envolvendo suavização exponencial dupla, com o objetivo de estimar a taxa de mortalidade hospitalar ajustada pela idade, bem como o número de hospitalizações por DPOC e sua duração no ano de 2017, usando o *Minitab Statistical Software*, versão 18.0. (Minitab Inc., State College, PA, EUA). Os modelos foram escolhidos por meio da otimização dos parâmetros e medidas de precisão, incluindo o erro percentual absoluto médio, o desvio absoluto médio e o desvio quadrático médio. O modelo selecionado foi o que minimizou essas três medidas combinadas. O modelo final foi validado por meio do cálculo do erro percentual entre os valores observados e estimados referentes ao ano de 2017, com nível de significância de 5%.

Aspectos éticos

Os dados usados neste estudo foram secundários e anônimos, de domínio público e sem informações que permitissem a identificação dos indivíduos. O estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da instituição (CAAE n. 0055691.18.1.0000.5200; Protocolo n. 2.954.260).

RESULTADOS

No Brasil, a DPOC foi a quarta principal causa de morte de 2000 a 2006, a quinta principal causa de morte de 2007 a 2014 e novamente a quarta principal causa de morte de 2015 a 2016 (Figura 1). Observamos variações entre as macrorregiões do país quanto à razão 2016:2000 referente à taxa de mortalidade da DPOC. Nas regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste, a razão foi maior que 1,00 em ambos os sexos e na maioria das faixas etárias (Figuras 2A, 2B e 2C) e menor que 1,00 em ambos os sexos e em todas as faixas etárias nas regiões Sul e Sudeste (Figuras 2D e 2E). No país como um todo, a razão 2016:2000 referente à taxa de mortalidade da DPOC foi menor que 1,00 em ambos os sexos e em todas as faixas etárias estudadas, indicando uma tendência temporal decrescente (Figura 2F). As Figuras 2J, 2K e 2L mostram que a taxa de mortalidade da DPOC aumentou exponencialmente à medida que a idade aumentou, com semelhança nos anos de 2000 e 2016, independentemente do sexo ou macrorregião.

No Brasil como um todo, a taxa de mortalidade da DPOC tendeu a diminuir significativamente em ambos os sexos (Tabela 1). Nas regiões Sul, Sudeste e Centro-Oeste, houve tendência de redução em ambos os sexos; nas demais macrorregiões, houve tendência de aumento. O número de internações e o tempo de internação tenderam a diminuir em todo o Brasil e em todas as macrorregiões, com redução mais acentuada no Sul e Sudeste (Tabela 1).

A análise dos pontos de inflexão da taxa de mortalidade hospitalar da DPOC revelou VPA média negativa significativa em ambos os sexos (Tabela 2). O número de internações por DPOC e o tempo de internação apresentaram VPA média negativa significativa em ambos os sexos, com ligeira redução da VPA em mulheres a partir de 2009 (Tabela 2). As despesas hospitalares apresentaram VPA média negativa em ambos os sexos, e a diferença foi significativa em

homens. Até 2003, a VPA foi negativa e significativa em ambos os sexos. A partir de então, foi positiva apenas em mulheres.

As estimativas do modelo preditivo referentes às taxas de mortalidade hospitalar, número de internações e tempo de internação são apresentadas na Figura 3. Todos os modelos apresentaram erros percentuais absolutos médios inferiores a 7%. Os valores observados para o ano de 2017 permaneceram nos intervalos com intervalo de confiança de 95% e apresentaram erro percentual inferior a 9%, validando os modelos preditivos (Tabela 3).

DISCUSSÃO

Destacamos dois achados principais do presente estudo. Primeiro, as taxas de mortalidade da DPOC apresentaram tendência temporal decrescente nas macrorregiões com índices socioeconômicos mais elevados.^(22,23) Segundo, os desfechos de morbidade hospitalar (número de internações, tempo de internação e despesas hospitalares) e indicadores de mortalidade apresentaram tendência temporal decrescente em todas as regiões, com redução muito mais acentuada nas regiões nas quais as condições socioeconômicas são mais favoráveis.

No Brasil, a taxa de mortalidade da DPOC ajustada pela idade diminuiu significativamente em ambos os sexos. Esse achado é semelhante ao de um estudo⁽⁴⁾ que sugeriu que a redução das taxas de mortalidade da DPOC em certos países está relacionada com o aumento da renda bruta per capita nesses países. Nesse contexto, nossos achados mostram que a taxa de mortalidade da DPOC ajustada pela idade apresentou padrões diferentes nas regiões Sul, Sudeste e Centro-Oeste do país, onde diminuiu em ambos os sexos, ao passo que aumentou em outras regiões. Segundo dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, as regiões Sul, Sudeste e Centro-Oeste apresentam as menores proporções de pessoas com

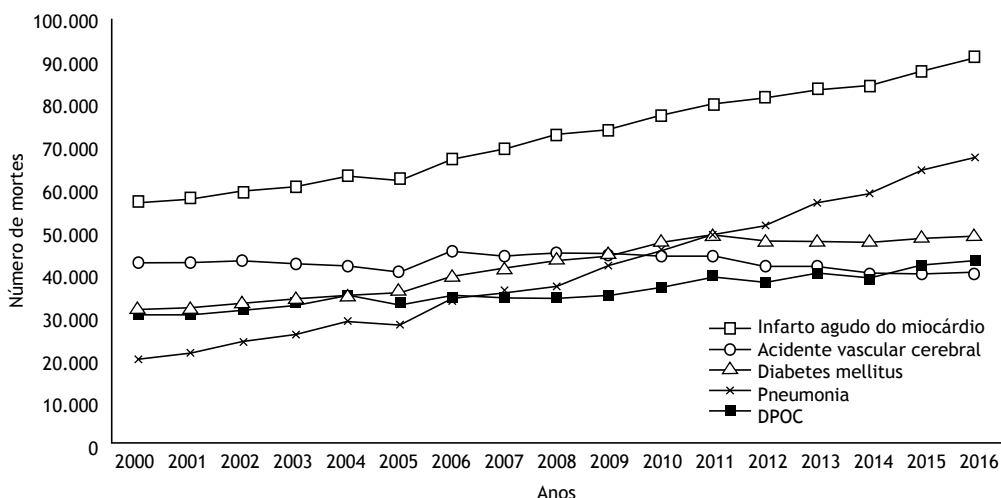


Figura 1. Tendências das causas básicas de morte, de acordo com a Classificação Internacional de Doenças, 10ª revisão, no Brasil, 2000-2016.

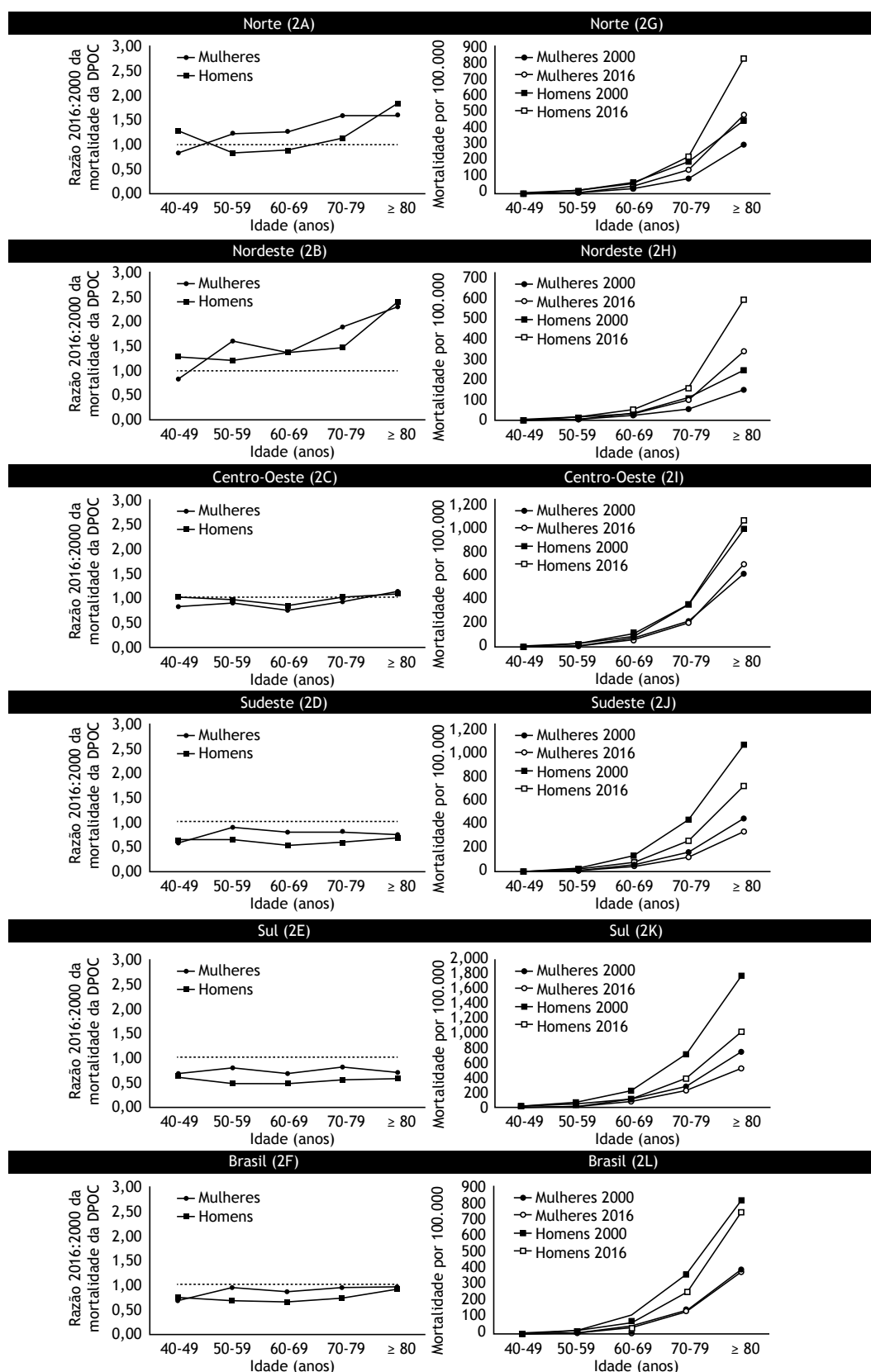


Figura 2. Razões 2016:2000 da mortalidade da DPOC (A-F) e taxas de mortalidade da DPOC nos anos de 2000 e 2016 (G-L), por região, sexo e faixa etária no Brasil, 2000-2016.

Tabela 1. Análise de regressão da taxa de mortalidade ajustada pela idade por 100.000 habitantes, número de internações e tempo de internação, por sexo e região, em indivíduos com DPOC no Brasil, 2000-2016.

Variável	Mulheres		Homens	
	B	R ²	B	R ²
Taxas de mortalidade ajustadas pela idade				
Brasil	-0,2*	85,8	-0,4*	91,3
Norte	0,0	0,0	-0,1	16,7
Nordeste	0,0	1,3	0,0	2,6
Sudeste	-0,2*	86,5	-0,5*	91,4
Sul	-0,4*	85,3	-1,3*	92,2
Centro-Oeste	-0,3*	88,8	-0,4*	79,6
Hospitalizações				
Brasil	-4.057,7*	92,2	-5.352,9*	95,4
Norte	-122,5*	87,5	-155,4*	91,3
Nordeste	-516,5*	81,8	-569,6*	89,9
Sudeste	-1.162,8*	87,5	-1.594,5*	93,1
Sul	-1.839,9*	92,5	-2.505,7*	95,1
Centro-Oeste	-416,0*	95,2	-527,8*	94,6
Tempo de internação, dias				
Brasil	-18.603,6*	83,1	-29.801,0*	93,7
Norte	-545,5*	79,3	-710,7*	81,7
Nordeste	-1.032,1	18,7	-2.708,6*	79,9
Sudeste	-5.666,9*	74,3	-9.513,5*	92,0
Sul	-9.932,7*	89,6	-14.640,5*	93,4
Centro-Oeste	-1.426,4*	48,9	-2.227,7*	86,0

B: coeficiente beta; e R²: coeficiente de determinação. *p < 0,05.

Tabela 2. Regressão por pontos de inflexão, padronizada por idade e sexo, da taxa de mortalidade hospitalar, número de internações, tempo de internação e despesas hospitalares referentes à DPOC no Brasil, 2000-2016.

	VPA média	IC95%	Anos	Tendência 1		Anos	Tendência 2	
				VPA	IC95%		VPA	IC95%
Mortalidade hospitalar								
Homens	-5,6	(-6,3 a -4,8)	2000-2016	-5,6	(-6,3 a -4,8)			
Mulheres	-4,2	(-5,1 a -3,3)	2000-2016	-4,2	(-5,1 a -3,3)			
Hospitalizações								
Homens	-6,2	(-6,8 a -5,7)	2000-2016	-6,2	(-6,8 a -5,7)			
Mulheres	-5,4	(-6,3 a -4,5)	2000-2009	-7,1	(-8,3 a -6,0)	2009-2016	-3,2	(-4,9 a -1,4)
Tempo de internação, dias								
Homens	-5,7	(-6,3 a -5,0)	2000-2016	-5,7	(-6,3 a -5,0)			
Mulheres	-4,1	(-5,2 a -3,0)	2000-2009	-6,8	(-8,2 a -5,4)	2009-2016	-0,5	(-2,7 a 1,7)
Despesas hospitalares								
Homens	-1,3	(-2,4 a -0,2)	2000-2003	-7,3	(-12,8 a -1,4)	2003-2016	0,1	(-0,5 a 0,8)
Mulheres	-0,6	(-1,9 a 0,7)	2000-2003	-9,8	(-16,1 a -3,1)	2003-2016	1,6	(0,9 a 2,4)

VPA: variação percentual anual.

baixa renda, a menor desigualdade social, as menores taxas de analfabetismo em indivíduos com idade ≥ 40 anos e a maior participação proporcional no produto interno bruto em comparação com as demais macrorregiões.⁽²³⁻²⁵⁾ Embora tenhamos observado um

aumento das taxas de mortalidade da DPOC nas regiões Norte e Nordeste entre 2000 e 2016, uma pesquisa anual por telefone mostrou uma redução significativa das proporções de fumantes em todas as regiões do país de 2006 para 2014.⁽²⁶⁾

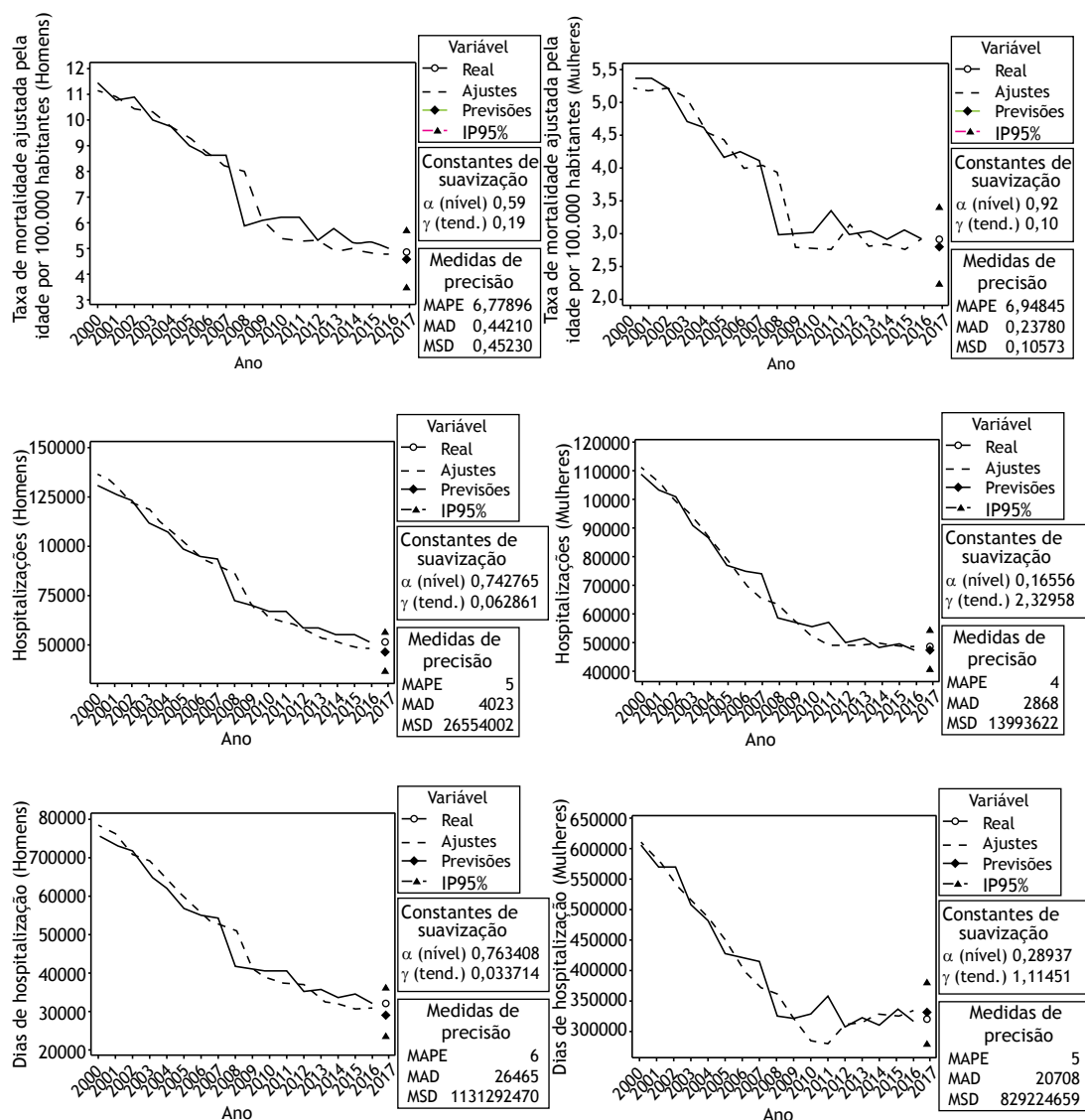


Figura 3. Modelo de suavização exponencial dupla para as taxas de mortalidade hospitalar da DPOC ajustadas pela idade, número de hospitalizações por DPOC e tempo de internação hospitalar por DPOC (em dias) em mulheres e homens no Brasil, 2000-2016. IP95%: intervalo de previsão de 95%; tend: tendência; MAPE: *mean absolute percentage error* (erro percentual absoluto médio); MAD: *mean absolute deviation* (desvio absoluto médio); e MSD: *mean squared deviation* (desvio quadrático médio).

Corroborando nossos achados de redução das taxas de mortalidade da DPOC ajustadas pela idade nas regiões com índices socioeconômicos mais elevados, um estudo de base hospitalar realizado na Dinamarca relatou maior adesão e menores taxas de mortalidade em indivíduos com maior renda, embora se deva ter em mente que a Dinamarca é um país com um sistema de saúde equitativo e melhor distribuição de renda que o Brasil.⁽¹⁶⁾ A redução da mortalidade da DPOC observada nas regiões Sul, Sudeste e Centro-Oeste do Brasil, em ambos os sexos e em todas as faixas etárias, também sugere uma possível relação entre indicadores socioeconômicos e taxas de mortalidade da DPOC.

A diminuição da morbidade hospitalar observada em todas as regiões do Brasil pode ter sido influenciada pela disponibilidade gratuita de medicamentos inalatórios para DPOC nos serviços públicos de saúde. Desde 2013, o governo federal do Brasil garante a disponibilidade de broncodilatadores de curta e longa duração (β_2 -agonistas adrenérgicos e anticolinérgicos) e de corticosteroides inalatórios, uma responsabilidade que era anteriormente assumida pelos estados.⁽²⁷⁾ De fato, vários estudos demonstraram que o uso regular de medicamentos inalatórios reduz o número de exacerbações da DPOC e hospitalizações em virtude da doença.⁽²⁸⁻³⁰⁾ No entanto, a redução da morbidade e mortalidade hospitalar no Sul, Sudeste e Centro-Oeste do Brasil

Tabela 3. Comparação dos valores estimados pelo modelo preditivo para 2017, em relação aos valores observados no mesmo ano, referentes à taxa de mortalidade hospitalar ajustada por idade, número de internações e tempo de internação por DPOC no Brasil.

Variável	Real	Prevista	Erro (%)*	IC95%
Taxa de mortalidade hospitalar ajustada pela idade				
Homens	4,98	4,61	7,43	3,53
Mulheres	2,95	2,80	5,08	2,22
Hospitalizações				
Homens	50.156	45.818	8,65	-55.673
Mulheres	47.986	47.528	0,95	-54.554
Tempo de internação (dias)				
Homens	327.355	301.384	7,93	-366.221
Mulheres	322.894	330.940	2,49	-381.673

*((Real – Prevista)/Real) × 100.

apoia a hipótese de que os índices socioeconômicos desempenham um papel na morbidade e mortalidade hospitalar da DPOC. Além disso, se considerarmos que melhores condições socioeconômicas também influenciam positivamente a adesão ao tratamento em pacientes com doenças crônicas, os achados de Tavares et al.⁽³¹⁾ também validam nossos resultados. Os autores supracitados relataram que a probabilidade de adesão ao tratamento é maior em indivíduos que vivem no Sul e Sudeste do Brasil.⁽³¹⁾

Também esperávamos que a VPA negativa do número de internações e sua duração seria mais pronunciada nos últimos anos. É possível que a distribuição desigual de medicamentos inalatórios para DPOC em todo o país ou a interrupção de sua distribuição durante certos períodos tenham contribuído para a VPA negativa menos pronunciada do número de hospitalizações após 2009. O acesso gratuito aos medicamentos inalatórios para DPOC proporciona o melhor controle da doença, o que pode ter resultado na hospitalização apenas dos casos mais graves em virtude da evolução natural da doença, além de comorbidades relacionadas com o tabagismo, exigindo, consequentemente, internações mais longas. Fatores como a não adesão ao tratamento, o aumento da expectativa de vida da população na última década e o efeito de teto do programa de distribuição de medicamentos — programas desse tipo têm maior impacto nos primeiros anos — também podem explicar esses achados.

Os modelos preditivos validados para o ano de 2017 demonstraram a contínua tendência decrescente da morbidade e mortalidade hospitalar da DPOC no

Brasil, embora a amplitude dos intervalos de confiança permita estimativas mais altas do que as atualmente relatadas. Os resultados do presente estudo podem estabelecer as bases para a elaboração e validação de outros modelos preditivos, com controle de indicadores socioeconômicos, o que poderia aumentar a precisão das estimativas.

Este estudo tem algumas limitações. Primeiro, optamos por usar dados oficiais de domínio público, cuja fonte contém atestados de óbito do Sistema de Informações sobre Mortalidade do Ministério da Saúde do Brasil; são, portanto, dados secundários sujeitos a inconsistências e lacunas. Essa fonte de dados não apresenta informações sobre achados espirométricos ou gravidade da DPOC. Segundo, não tivemos acesso a informações sobre o uso de medicamentos inalatórios para DPOC. Essas informações são registradas nas farmácias municipais responsáveis pela distribuição desses medicamentos e não são de domínio público.

Nossos achados sugerem que fatores relacionados com as diferentes condições socioeconômicas observadas nas várias macrorregiões do Brasil estão envolvidos no controle da morbidade e mortalidade da DPOC, assim como o estão fatores já mencionados na literatura, tais como a adesão ao tratamento e a redução das taxas de tabagismo. É possível que a melhoria das condições econômicas promova reduções das taxas de morbidade e mortalidade da DPOC. Nossos modelos preditivos poderiam auxiliar na tomada de decisões e no planejamento de políticas de saúde para o tratamento da DPOC.

REFERÊNCIAS

1. Burney PG, Patel J, Newson R, Minelli C, Naghavi M. Global and regional trends in COPD mortality, 1990-2010. *Eur Respir J*. 2015;45(5):1239-47. <https://doi.org/10.1183/09031936.00142414>
2. World Health Organization [serial on the Internet]. Geneva: World Health Organization; 2018 [updated 2018 May 24; cited 2018 Sep 17]. The top 10 causes of death. [about 9 screens]. Available from: www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death
3. Graudenz GS, Gazotto GP. Mortality trends due to chronic obstructive pulmonary disease in Brazil. *Rev Assoc Med Bras* (1992). 2014;60(3):255-61. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.60.03.015>
4. José BPS, Corrêa RA, Malta DC, Passos VMA, França EB, Teixeira RA, et al. Mortality and disability from tobacco-related diseases in Brazil, 1990 to 2015. *Rev Bras Epidemiol*. 2017;20(Suppl 01(Suppl 01)):75-89. <https://doi.org/10.1590/1980-54972017000500007>
5. Burke GM, Genuardi M, Shappell H, D'Agostino RB Sr, Magnani JW. Temporal Associations Between Smoking and Cardiovascular Disease, 1971 to 2006 (from the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol*. 2017;120(10):1787-1791. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2017.07.087>
6. Cazzola M, Calzetta L, Matera MG, Muscoli S, Rogliani P, Romeo F. Chronic obstructive pulmonary disease and coronary disease: COPDCoRi, a simple and effective algorithm for predicting the risk of coronary artery disease in COPD patients. *Respir Med*.

- 2015;109(8):1019-25. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2015.05.021>
7. Chahal H, Heckbert SR, Barr RG, Blumke DA, Jain A, Habibi M, et al. Ability of Reduced Lung Function to Predict Development of Atrial Fibrillation in Persons Aged 45 to 84 Years (from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis-Lung Study). *Am J Cardiol*. 2015;115(12):1700-4. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2015.03.018>
8. Golpe R, Martín-Robles I, Sanjuán-López P, Cano-Jiménez E, Castro-Añón O, Mengual-Macén N, et al. Prevalence of Major Comorbidities in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Caused by Biomass Smoke or Tobacco. *Respiration*. 2017;94(1):38-44. <https://doi.org/10.1159/000472718>
9. Patel ARC, Donaldson GC, Mackay AJ, Wedzicha JA, Hurst JR. The impact of ischemic heart disease on symptoms, health status, and exacerbations in patients with COPD. *Chest*. 2012;141(4):851-857. <https://doi.org/10.1378/chest.11-0853>
10. de Oca MM, Halbert RJ, Lopez MV, Perez-Padilla R, Tálamo C, Moreno D, et al. The chronic bronchitis phenotype in subjects with and without COPD: the PLATINO study. *Eur Respir J*. 2012;40(1):28-36. <https://doi.org/10.1183/09031936.00141611>
11. Fletcher MJ, Upton J, Taylor-Fishwick J, Buist SA, Jenkins C, Hutton J, et al. COPD uncovered: an international survey on the impact of chronic obstructive pulmonary disease [COPD] on a working age population. *BMC Public Health*. 2011;11:612. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-11-612>
12. Menzin J, Boulanger L, Marton J, Guadagno L, Dastani H, Dirani R, et al. The economic burden of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in a U.S. Medicare population. *Respir Med*. 2008;102(9):1248-56. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2008.04.009>
13. Almeida L, Szklo A, Sampaio M, Souza M, Martins LF, Szklo M, et al. Global Adult Tobacco Survey data as a tool to monitor the WHO Framework Convention on Tobacco Control (WHO FCTC) implementation: the Brazilian case. *Int J Environ Res Public Health*. 2012;9(7):2520-36. <https://doi.org/10.3390/ijerph9072520>
14. Monteiro CA, Cavalcante TM, Moura EC, Claro RM, Szwarcwald CL. Population-based evidence of a strong decline in the prevalence of smokers in Brazil (1989-2003). *Bull World Health Organ*. 2007;85(7):527-34. <https://doi.org/10.2471/BLT.06.039073>
15. Mueller S, Wilke T, Bechtel B, Punekar YS, Mitzner K, Virchow JC. Non-persistence and non-adherence to long-acting COPD medication therapy: A retrospective cohort study based on a large German claims dataset. *Respir Med*. 2017;122:1-11. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2016.11.008>
16. Tottenborg SS, Lange P, Johnsen SP, Nielsen H, Ingebrigtsen TS, Thomsen RV. Socioeconomic inequalities in adherence to inhaled maintenance medications and clinical prognosis of COPD. *Respir Med*. 2016;119:160-167. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2016.09.007>
17. Departamento de Informática do SUS - DATASUS [homepage on the Internet]. Brasília: Ministério da Saúde [cited 2018 Sep 17]. Projeção da População das Unidades da Federação por sexo e grupos de idade: 2000-2030. Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?ibge/cnv/projpopuf.def>
18. Departamento de Informática do SUS - DATASUS [homepage on the Internet]. Brasília: Ministério da Saúde [cited 2018 Sep 17]. Projeção da população do Brasil e Unidades da Federação por sexo e idade para o período 2000-2030 Available from: https://www2.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/projecao_da_populacao/2013/default.shtm
19. Departamento de Informática do SUS - DATASUS [homepage on the Internet]. Brasília: Ministério da Saúde [cited 2018 Sep 17]. Morbidade hospitalar por local de residência - Brasil para o período 1995-2007. Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sih/cnv/mruf.def>
20. Departamento de Informática do SUS - DATASUS [homepage on the Internet]. Brasília: Ministério da Saúde [cited 2018 Sep 17]. Morbidade hospitalar por local de residência - Brasil para o período 2008-2019. Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sih/cnv/mruf.def>
21. Kim HJ, Fay MP, Feuer EJ, Midthune DN. Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates. *Stat Med*. 2000;19(3):335-51. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0258\(20000215\)19:3<335::AID-SIM336>3.0.CO;2-Z](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0258(20000215)19:3<335::AID-SIM336>3.0.CO;2-Z)
22. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Coordenação de Trabalho e Rendimento [homepage on the Internet]. Rio de Janeiro: IBGE; [cited 2018 Oct 10]. Pesquisa nacional por amostra de domicílios: síntese de indicadores 2015. [Adobe Acrobat document, 105p.]. Available from: <https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv98887.pdf>
23. Viana AL, Bousquat A, Pereira AP, Uchimura LY, Albuquerque MV, Mota PH, et al. Typology of health regions: structural determinants of regionalization in Brazil. *Saude Soc*. 2015;24(2):413-22. <https://doi.org/10.1590/S0104-12902015000200002>
24. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Coordenação de População e Indicadores Sociais [homepage on the Internet]. Rio de Janeiro: IBGE; [cited 2018 Oct 10]. Síntese de indicadores sociais: uma análise das condições de vida da população brasileira. [Adobe Acrobat document, 141p.]. Available from: <https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv98965.pdf>
25. Brasil. Ministério da Saúde. Portal da Saúde [homepage on the Internet] Brasília: o Ministério; c2008 [cited 2018 Apr 12]. Informações de Saúde (TABNET)—Demográficas e Socioeconômicas Available from: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0206>
26. Malta DC, Stopa SR, Santos MAS, Andrade SSCA, Oliveira TP, Cristo EB, et al. Evolution of tobacco use indicators according to telephone surveys, 2006-2014. *Cad Saude Publica*. 2017;33Suppl 3(Suppl 3):e00134915. <https://doi.org/10.1590/0102-311x00134915>
27. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência/Atenção à Saúde. Portaria SAS/MS No. 609. Ementa: Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas—Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica. Brasília, DF: Diário Oficial da União; 2013. p. 6.
28. Anzueto AR, Kostikas K, Mezzi K, Shen S, Larbig M, Patalano F, et al. Indacaterol/glycopyrronium versus salmeterol/fluticasone in the prevention of clinically important deterioration in COPD: results from the FLAME study. *Respir Res*. 2018;19(1):121. <https://doi.org/10.1186/s12931-018-0830-z>
29. Burchell PR, Paillasser JL, Dusser D, Roche N, Liu D, Liu Y, et al. Tiotropium might improve survival in subjects with COPD at high risk of mortality. *Respir Res*. 2014;15:64. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-15-64>
30. Hahn B, Hull M, Blauer-Peterson C, Buikema AR, Ray R, Stanford RH. Rates of escalation to triple COPD therapy among incident users of LAMA and LAMA/LABA. *Respir Med*. 2018;139:65-71. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2018.04.014>
31. Tavares NU, Bertoldi AD, Mengue SS, Arrais PS, Luiza VL, Oliveira MA, et al. Factors associated with low adherence to medicine treatment for chronic diseases in Brazil. *Rev Saude Publica*. 2016;50(suppl 2):10s. <https://doi.org/10.1590/s1518-8787.2016050006150>



Pontos de corte da função pulmonar e capacidade funcional determinantes para sarcopenia e dinapenia em pacientes com DPOC

Kamila Mohammad Kamal Mansour^{1,a}, Cássia da Luz Goulart^{2,b},
Luiz Carlos Soares de Carvalho-Junior^{2,c}, Renata Trimer^{3,d},
Audrey Borghi-Silva^{2,e}, Andréa Lúcia Gonçalves da Silva^{3,4,f}

1. Universidade de Santa Cruz do Sul, Santa Cruz do Sul (RS) Brasil.
 2. Laboratório de Fisioterapia Cardiopulmonar, Universidade Federal de São Carlos, São Carlos (SP) Brasil.
 3. Departamento de Educação Física e Saúde, Universidade de Santa Cruz do Sul, Santa Cruz do Sul (RS) Brasil.
 4. Programa de Reabilitação Cardiorrespiratória, Hospital Santa Cruz, Santa Cruz do Sul (RS) Brasil.
- a. <http://orcid.org/0000-0001-6025-1870>
b. <http://orcid.org/0000-0001-8731-689X>
c. <http://orcid.org/0000-0001-9040-7282>
d. <http://orcid.org/0000-0002-9635-1694>
e. <http://orcid.org/0000-0002-3891-6941>
f. <http://orcid.org/0000-0002-1126-8104>

Recebido: 15 agosto 2018.

Aprovado: 26 fevereiro 2019.

Trabalho realizado no Programa de Reabilitação Cardiorrespiratória, Hospital Santa Cruz, Santa Cruz do Sul (RS) Brasil.

RESUMO

Objetivo: Estabelecer ponto de corte entre as variáveis clínicas e funcionais para avaliar a prevalência de sarcopenia e dinapenia em pacientes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC), além de analisar o impacto da Disfunção Muscular Esquelética (DME) nestas variáveis. **Métodos:** Realizado estudo transversal com pacientes diagnosticados com DPOC para determinar sarcopenia ou dinapenia por meio do índice de baixa massa muscular e Força de Preensão Palmar (FPP). Avaliadas a função pulmonar, força muscular respiratória e capacidade funcional (CF). A precisão das variáveis na determinação dos pontos de corte previstos para as doenças em questão foi obtida a partir da curva *Receiver Operating Characteristic* (ROC) e de uma análise bidirecional da variância. **Resultados:** Ao final da análise, obtiveram-se 20 pacientes com DPOC estratificados por sarcopenia (n = 11) e dinapenia (n = 07). O grupo com sarcopenia apresentou menor massa magra e menor pressão inspiratória máxima (P_{lmáx}), diminuição da Força de Preensão Palmar (FPP) e redução da CF (p < 0,050). O grupo com dinapenia apresentou redução da P_{lmáx}, menor FPP e menor distância percorrida no teste *Incremental Shuttle Walk* (ISWT) (p < 0,050). Foram encontrados pontos de corte no teste *Incremental Shuttle Walk* (ISWT) durante o primeiro segundo na P_{lmáx}, na Pressão Expiratória Máxima (PE_{máx}) e no ISWT, o que possibilitou identificar sarcopenia ou dinapenia nestes pacientes. A partir destes resultados, foi possível encontrar coexistência das condições (efeito DME) na DPOC: redução da distância no ISWT (p = 0,002) e % ISWT (p = 0,017). **Conclusões:** Em pacientes com DPOC moderada a muito grave, a sarcopenia pode ser prevista pelo VEF₁ (% previsto) < 52, P_{lmáx} < 73 cm H₂O, PE_{máx} < 126 cm H₂O e distância percorrida de < 295 metros no ISWT. Já a dinapenia pode ser prevista pelo VEF₁ < 40%, P_{lmáx} < 71 cm H₂O, PE_{máx} < 110 cm H₂O e distância de < 230 metros percorrida no ISWT.

Descritores: Sarcopenia; Doença pulmonar obstrutiva crônica; Sistema musculoesquelético.

INTRODUÇÃO

A Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) é caracterizada por uma limitação persistente do fluxo aéreo, inicialmente associada à resposta inflamatória anormal nas vias aéreas e pulmões.⁽¹⁾ Secundariamente, sua progressão reflete em sintomas multissistêmicos e presença de comorbidades, como Disfunção Muscular Esquelética (DME), apneia obstrutiva do sono, doença cardiovascular, síndrome metabólica, osteoporose, transtornos mentais e câncer de pulmão.^(2,3) A inflamação sistêmica na DPOC aumenta a presença de mediadores inflamatórios na corrente sanguínea, promovendo o estresse oxidativo, o que, consequentemente, resulta na degradação proteica, causando DME.⁽⁴⁻⁶⁾ O desequilíbrio nutricional e a hipoxemia também são potenciais

contribuintes para essa condição, que resulta em um mau prognóstico, independentemente da função pulmonar.⁽⁷⁾

É necessário estar ciente de que a DME é composta por fraqueza muscular periférica, uma mudança de fibras dos tipos I e II para maior presença de fibras do tipo II e atrofia muscular. Geralmente, os pacientes com DPOC apresentam diminuição da tolerância ao exercício físico e dificuldades na realização de atividades diárias. Por isso, a atenção ao músculo esquelético, sua função, estrutura e sua disfunção, nessa população, é importante, pois suas repercussões acarretam em baixo desempenho em exercícios físicos, estado de saúde precário e mortalidade prematura.^(7,8)

A perda de força muscular relacionada à idade é conhecida como dinapenia,⁽⁹⁾ que leva ao comprometimento funcional

Endereço para correspondência:

Andréa Lúcia Gonçalves da Silva. Departamento de Educação Física e Saúde, Universidade de Santa Cruz do Sul, Rua Vereador Benno Kist, 1780/15, Santo Inácio, CEP 96820-688, Santa Cruz do Sul, RS, Brasil.

Tel.: 55 51 98438-5204. E-mail: andreag@unisc.br

Apoio financeiro: Foi recebido suporte financeiro da Universidade de Santa Cruz do Sul – UNISC, Hospital Santa Cruz; projeto nº 88881.062123/2014-01; FAPESP, projeto nº 2018/03233-0 e 2015/26501-1.

do sistema muscular esquelético e está associada à diminuição do desempenho físico,⁽¹⁰⁾ enquanto a perda de massa muscular esquelética é referida como sarcopenia,⁽¹¹⁾ cuja etiologia pode ter fatores genéticos, fisiológicos e ambientais.⁽¹²⁾ Porém, vale ressaltar que não há consenso geral sobre o termo *sarcopenia*.⁽¹³⁾ Ambas as condições estão relacionadas à redução do desempenho muscular, levando à intolerância ao exercício e comportamentos sedentários.⁽¹⁴⁾ É possível afirmar que a sarcopenia pode coexistir com outros transtornos,⁽¹⁵⁾ mas a presença e prevalência da sobreposição entre a dinapenia e a sarcopenia ainda são desconhecidas.

A prevalência de sarcopenia em pacientes com DPOC estável é de cerca de 15%, o que aumenta com a idade e os estágios GOLD;⁽¹⁶⁾ entretanto, a prevalência de dinapenia em pacientes com DPOC precisa ser investigada. É importante enfatizar que a DPOC é caracterizada por dois diferentes fenótipos que possuem suas próprias particularidades que devem ser levadas em conta quando analisa-se o quanto a sarcopenia e a dinapenia estão relacionadas a esses fenótipos.⁽¹⁷⁾ Portanto, o objetivo deste trabalho foi estabelecer um ponto de ponto de corte para variáveis clínicas e funcionais para avaliar a prevalência de sarcopenia e dinapenia em pacientes com DPOC, além de analisar o impacto da disfunção do músculo esquelético nas variáveis avaliadas. A hipótese é que, em pacientes com DPOC, a sarcopenia e a dinapenia poderiam ser previstas pela redução da capacidade funcional, da força muscular respiratória e da obstrução das vias aéreas.

MÉTODOS

Delineamento do estudo

Trata-se de um estudo transversal, com amostra não probabilística de conveniência, realizado no Programa de Reabilitação Cardiorrespiratória do Hospital Santa Cruz (Santa Cruz do Sul, Rio Grande do Sul). A amostra deste estudo foi constituída por pacientes que compareceram ao ambulatório de pneumologia do Hospital Santa Cruz para acompanhamento e tratamento de suas condições, e que foram solicitados a ingressar no Programa de Reabilitação Cardiorrespiratória por meio do encaminhamento do pneumologista ou clínico geral. A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Santa Cruz do Sul, protocolo nº 1.514.705. Todos os voluntários assinaram um termo de consentimento antes da participação.

Indivíduos e seleção

Foram incluídos no estudo indivíduos com diagnóstico clínico de DPOC confirmado por teste de função pulmonar, cognição adequada, sem exacerbação da doença 30 dias antes da seleção e aqueles que assinaram o termo de consentimento informado. Os critérios de exclusão foram: distúrbios musculoesqueléticos ou neurológicos que afetavam o aparelho locomotor de forma a impedir a participação no protocolo de pesquisa, diagnóstico clínico de câncer de pulmão, alcoolismo, arritmias,

doença metabólica não controlada ou alterações no eletrocardiograma.

Avaliação

A pesquisa foi conduzida em um laboratório ambientado a uma temperatura de 22 °C e umidade relativa entre 50% e 60%, durante a manhã (entre 8h e 12h). As características clínicas do sujeito foram revisadas e registradas, incluindo idade, gênero, altura, peso e medicações utilizadas.

Triagem de dinapenia

A Força de Preensão Palmar (FPP) foi medida para avaliar a força muscular (Dinamômetro Hidráulico Jamar, Bolingbrook, IL, EUA). Para realizar a manobra, os voluntários permaneciam sentados em uma cadeira de altura padrão sem apoio de braço com o ombro aduzido, cotovelo flexionado a 90°, antebraço em posição neutra e pulsos com 15° de extensão.⁽¹⁸⁾ Os participantes foram solicitados a agarrar o dinamômetro em sua potência máxima. Três tentativas em ambas as mãos foram realizadas com um descanso de um minuto entre cada uma delas. O valor médio de cada mão foi usado na análise. Consideramos a dinapenia quando os pacientes apresentavam os seguintes valores de corte: <30 kg/f para homens e <20 kg/f para mulheres.⁽¹⁹⁾

Triagem de sarcopenia

A massa muscular esquelética foi avaliada pela Massa Muscular Esquelética Apendicular (MMEA) e definiu-se o Índice de Massa Muscular Esquelética (IMME) como MMEA/altura² (kg/m²).⁽²⁰⁾ A sarcopenia foi diagnosticada de acordo com os critérios propostos pelo *European Working Group on Sarcopenia in Older People* (EWGSOP).⁽¹¹⁾ Foram considerados sarcopênicos aqueles pacientes com baixa massa muscular, definida como IMME, abaixo de 7,26 kg/m² para homens e abaixo de 5,45 kg/m² para mulheres.⁽¹¹⁾

Em relação à massa magra, avaliou-se a composição corporal dos pacientes por bioimpedância elétrica com Biodynamics® (modelo 420, versão internacional 5.1). O exame foi realizado de acordo com a declaração do Instituto Nacional de Avaliação de Tecnologias de Saúde.⁽²¹⁾

Teste de função pulmonar

Para avaliar a função pulmonar, foi utilizado um espirômetro digital (Microloop®, MK8, Care Fusion, Hoechberg, Alemanha). O teste foi realizado de acordo com as recomendações da *American Thoracic Society*⁽²²⁾ e os resultados foram interpretados de acordo com os valores de Pereira et al.⁽²³⁾ As variáveis analisadas foram: Volume Expiratório Forçado no Primeiro Segundo (VEF₁) e relação VEF₁/CVF. A limitação do fluxo aéreo foi categorizada de acordo com as recomendações da Iniciativa Global para a Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica de 2018, em que os pacientes foram classificados como leves (GOLD I), moderados (GOLD II), graves (GOLD III) ou muito graves (GOLD IV).⁽¹⁾

Força muscular respiratória

A Força Muscular Respiratória (FMR) foi avaliada através de manômetro digital (MDI®, MVD300, Porto Alegre, Brasil), pelo qual foi possível obter medidas da Pressão Inspiratória Máxima (PI_{máx}) e da Pressão Expiratória Máxima (PE_{máx}). A PI_{máx} foi obtida após o indivíduo expirar o volume residual e realizar a inspiração até a capacidade pulmonar total. Já para PE_{máx}, o paciente passou por uma inspiração para a capacidade pulmonar total, expirando até o volume residual. Os valores foram posteriormente comparados com aqueles descritos pela literatura para a população brasileira⁽²⁴⁾ e expressos como porcentagem dos valores previstos. A fraqueza muscular respiratória foi determinada para uma PI_{máx} <60 cm H₂O.⁽²⁵⁾

Capacidade funcional

O *Incremental Shuttle Walking Test* (ISWT), de acordo com Singh et al.,⁽²⁶⁾ é um teste que visa avaliar o desempenho considerando os sintomas limitantes dos indivíduos selecionados para avaliação da capacidade funcional. O teste tem 12 etapas com um minuto cada, com velocidade inicial de 0,5 metros/segundo (m/s); a cada minuto, acrescenta-se 0,17 m/s (equivalente a 10 metros/minuto) e, ao final de cada etapa, há um comando verbal padronizado para informar ao indivíduo que deve aumentar a velocidade de caminhada. Esta velocidade é determinada por dois tipos distintos de bipes: um único bipe indicando uma mudança de direção e um sinal triplo ("bip"), que indica uma mudança de direção e estágio. A porcentagem da distância percorrida prevista pelo ISWT (% prevista) foi calculada considerando gênero, idade, altura e peso de cada paciente, segundo Dourado et al.⁽²⁷⁾

Análise estatística

Os dados foram analisados pelo pacote estatístico Sigmaplot® (versão 11.0, Systat Software Inc., San Jose, CA, EUA) e foram testados para normalidade através do teste de Shapiro-Wilk, sendo então apresentados descritivamente como média e desvio padrão (paramétrico), ou como mediana e intervalo mínimo e máximo (não paramétrico). As análises entre os grupos foram realizadas pelo teste t de Student ou Mann Whitney.

A precisão das variáveis clínicas, da função pulmonar (VEF₁% do previsto), da força muscular respiratória (PI_{máx}) e da capacidade funcional (ISWT) em determinar os pontos de corte preditivos para sarcopenia e dinapenia, foi obtida por meio das curvas *Receiver Operating Characteristic* (ROC).⁽²⁸⁾ A área total abaixo da curva ROC foi determinada entre os índices VEF₁ (% previsto), PI_{máx}, ISWT e os índices de sarcopenia e dinapenia. Já a maior área sob a curva ROC representou maior poder discriminatório das variáveis clínicas para estabelecer as doenças em questão, em indivíduos com DPOC⁽²⁹⁾. O intervalo de confiança de 95% (IC95%) foi utilizado

para determinar a capacidade das variáveis clínicas em prever sarcopenia e dinapenia, com o limite inferior sendo maior que 0,50.⁽²⁴⁾ Posteriormente, a partir dos pontos de corte das variáveis clínicas que se obtiveram áreas significativas sob a curva ROC, com os respectivos valores de sensibilidade e especificidade, equilibrados entre si e não inferiores a 60%.

Os resultados foram comparados por meio de análise de variância bidirecional em postos, com post-hoc Bonferroni, a fim de identificar diferenças estatisticamente significativas em: (i) capacidade funcional; e (ii) função pulmonar. Para essas análises, os indivíduos foram categorizados de acordo com o efeito DME (dinapenia vs. sarcopenia) e o efeito não DME (sem dinapenia vs. sem sarcopenia). Os resíduos foram avaliados sob os pressupostos de normalidade, variância constante e independência. O valor $P \leq 0,05$ foi considerado significativo.

RESULTADOS

Um total de 20 indivíduos participaram do estudo, 11 foram estratificados com sarcopenia, sete com dinapenia e sete com sobreposição entre as condições. Em pacientes com DPOC com sarcopenia, encontramos menor massa magra e menor PI_{máx}, diminuição da FPP e redução da capacidade funcional, quando comparados aos do grupo sem sarcopenia. Já os pacientes com dinapenia apresentaram PI_{máx} reduzida, menor FPP e percorreram uma distância menor no ISWT, quando comparados com os pacientes do grupo sem dinapenia (Tabela 1). Não houve diferenças significativas nos grupos para idade, IMC, função pulmonar, estágios GOLD e PE_{máx}. É importante ressaltar que não encontramos diferença significativa entre os grupos de sobreposição e dinapenia e sarcopenia isoladamente.

Os pontos de corte, as áreas sob a curva ROC e o IC 95% das variáveis clínicas, assim como a sensibilidade e especificidade das variáveis clínicas preditoras de sarcopenia e dinapenia, estão disponíveis na Tabela 2. De acordo com as variáveis de predição VEF₁ <52%, PI_{máx} <73 cm H₂O, PE_{máx} <126 cm H₂O e VEF₁ <40%, PI_{máx} <71 cmH₂O, PEI <110 cm H₂O, identificaram, respectivamente, sarcopenia e dinapenia nesses pacientes. A distância percorrida no ISWT foi significativamente capaz de determinar a presença de ambas as doenças em pacientes com DPOC, onde, a distância de 295 metros para sarcopenia e 230 metros para dinapenia, foram estabelecidas como ponto de corte de acordo com a sensibilidade e a especificidade adotadas.

Quando a ANOVA de duas vias foi aplicada, descobriu-se que pacientes com DPOC com dinapenia e sarcopenia (efeito DME) apresentaram uma redução na distância percorrida no ISWT ($p = 0,002$) e na porcentagem ISWT ($p = 0,017$) (Figura 1), demonstrando o impacto do DME na capacidade funcional desses pacientes. Entretanto, é importante ressaltar que não foram encontrados resultados significativos para o VEF₁.

Tabela 1. Características clínicas dos pacientes com DPOC estratificados por sarcopenia e dinapenia.

Variáveis	Sem dinapenia (n = 13)	Sem Sarcopenia (n = 9)	Dinapenia (n = 7)	Sarcopenia (n = 11)	Dinapenia + Sarcopenia (n = 7)	P#	P*
Idade (anos)	65,0±4,0	65,6±5,1	66,5±4,1	65,7±5,0	65,0±5,3	0,34	0,98
Gênero, Masculino n (%)	11 (84,6)	6 (66,6)	4 (57,1)	10 (90,9)	5 (71,4)	0,30	0,26
Altura (cm)	1,5±0,1	1,6±0,1	1,6±0,3	1,6±0,1	1,6±0,1	0,85	0,86
IMC (Kg/m ²)	26,0±6,6	25,7±5,6	24,6±4,9	25,5±6,6	25,9±3,4	0,48	0,73
Massa magra (Kg)	43,9±15,0	53,9±12,8	37,8±6,6	34,2±6,9	30,1±5,3	0,02	0,20
Espiometria							
VEF ₁ (L/s)	1,1±0,7	1,2±0,6	0,9±0,1	0,9±0,4	1,0±0,5	0,09	0,53
VEF ₁ (% prevista)	38,3±24,1	44,8±23,6	37,6±11,0	33,6±18,3	39,1±18	0,10	0,88
VEF ₁ / CVF (L/s)	0,50±0,16	0,53±0,19	0,44±0,13	0,44±0,11	0,44±0,13	0,26	0,44
VEF ₁ / CVF (% prevista)	64,4±23,6	68,8±28,2	56,7±17,1	57,3±16,0	56,7±17,1	0,26	0,42
Estágios (GOLD) DPOC, n (%)						0,60	0,35
Estágio II	5 (38,4)	4 (44,4)	1 (14,2)	2 (18,1)	1 (14,3)		
Estágio III	4 (30,7)	2 (22,2)	4 (57,1)	4 (36,3)	4 (57,1)		
Estágio IV	4 (30,7)	3 (33,3)	2 (28,5)	5 (45,4)	2 (28,6)		
Força muscular respiratória							
Plmáx (cmH ₂ O)	78,2±27,6	82,3±18,0	52,1±21,8	62,4±31,4	67,5±27,1	0,04	0,03
Plmáx (% prevista)	79,5±29,1	86,0±18,2	55,9±24,9	63,3±30,6	70,5±28,5	0,20	0,73
PEmáx (cm H ₂ O)	114,8±43,6	124,1±32,5	89,1±33,1	95,8±44,5	101,8±32,5	0,15	0,26
PEmáx (% prevista)	106,3±36,0	121,2±26,7	90,2±34,8	88,3±35,2	95,1±18,5	0,10	0,35
Fraqueza Muscular							
Inspiratória							
(Plmáx <60 cmH ₂ O), n (%)						0,06	0,04
Sim	1 (7,6)	1 (11,1)	5 (71,5)	7 (63,7)	5 (71,4)		
Não	12 (92,4)	8 (88,9)	2 (28,5)	4 (36,3)	2 (28,6)		
Força de Preensão Palmar							
Preensão Palmar (kg/f)	39,2±10,0	37,7±12,9	21,0±5,1	31,1±11,3	22,3±5,4	0,04	<0,01
Capacidade funcional							
ISWT (m)	326,1±77,5	347,5±57,7	251,6±77,8	270,0±86,0	215,7±118,7	0,02	0,03
ISWT (% prevista)	47,9±16,0	55,4±13,3	38,3±9,3	37,2±10,7	33,9±16,9	0,05	0,16

Os dados são apresentados como média ± desvio padrão; n (%): número de pacientes (% do tamanho da amostra); P# <0,050 entre sarcopenia vs. sem sarcopenia; P* <0,050 entre a dinapenia vs. sem dinapenia; DPOC: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica; IMC: Índice de Massa Corporal; VEF₁: Volume Expiratório Forçado em um segundo; CVF: Capacidade Vital Forçada; GOLD: Global Initiative for Chronic Lung Disease, Plmáx: Pressão Inspiratória Máxima; PEmáx: Pressão Expiratória Máxima; ISWT: *Incremental Shuttle Walking Test*.

Tabela 2. Valores de corte, sensibilidade e especificidade de variáveis clínicas com previsão de sarcopenia e dinapenia em pacientes com DPOC.

Variáveis	Sarcopenia (n = 20)				Dinapenia (n = 20)			
	Corte	Sensibilidade	Especificidade	AUC [Intervalo de confiança 95%]	Corte	Sensibilidade	Especificidade	AUC [Intervalo de confiança 95%]
Espiometria								
VEF ₁ (L/s)	1,0	75	71	0,726 [0,477-0,902]	0,97	57	50	0,580 [0,336-0,798]
VEF ₁ (% prevista)	0,52	83	57	0,738 [0,489-0,909]	0,40	57	41	0,580 [0,336-0,798]
Força muscular respiratória								
Plmáx (cm H ₂ O)	73	66	85	0,696 [0,447-0,882]	71	62	72	0,545 [0,305-0,771]
Plmáx (% prevista)	70	66	85	0,690 [0,441-0,878]	70	71	67	0,534 [0,295-0,762]
PEmáx (cm H ₂ O)	126	58	43	0,649 [0,400-0,850]	110	50	72	0,597 [0,351-0,811]
PEmáx (% prevista)	100	66	85	0,750 [0,502-0,917]	101	75	72	0,659 [0,410-0,857]
Capacidade funcional								
ISWT (m)	295	66	85	0,774 [0,527-0,931]	230	71	80	0,855 [0,592-0,977]
ISWT (% prevista)	45	75	71	0,774 [0,527-0,931]	45	71	58	0,532 [0,288-0,766]

DPOC: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica; AUC: *Area under curve*; VEF₁: volume expiratório forçado em um segundo; Plmáx: pressão inspiratória máxima; PEmáx: pressão expiratória máxima; m: metros; n: número de pacientes; ISWT: *Incremental Shuttle Walk Test*. Significância estatística p <0,05.

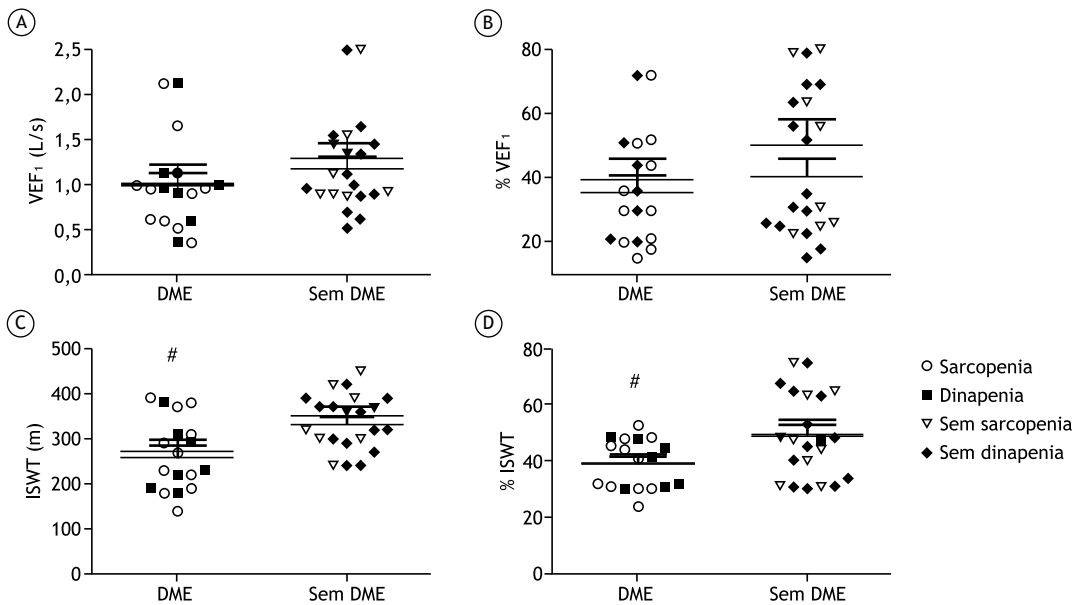


Figura 1. Comparação da capacidade funcional e do VEF₁ em pacientes com DPOC com DME e sem DME. #p < 0,050 para DME. VEF₁: volume expiratório forçado em um segundo; ISWT: *Incremental Shuttle Walking Test*; DME: disfunção muscular esquelética. (A) Comparação entre o VEF₁ (L/s) dos grupos DME e sem DME; (B) Comparação entre o %VEF₁ dos grupos DME e sem DME; (C) Comparação entre o ISWT (m) dos grupos DME e sem DME; (D) Comparação entre o %ISWT dos grupos DME e sem DME.

DISCUSSÃO

Pacientes com DPOC e sarcopenia ou dinapenia apresentam redução da força muscular inspiratória, da força de preensão manual e da distância percorrida no *Incremental Shuttle Walking Test* (ISWT). Já os pacientes com DPOC e com sarcopenia apresentaram redução na massa magra. De acordo com a curva ROC, foi possível estabelecer que pacientes com DPOC com VEF₁ (% previsto) <52%, PImáx <73 cm H₂O, PEmáx <126 cm H₂O foram identificados com sarcopenia, e VEF₁ <40%, PImáx <71 cmH₂O, PEmáx <110 cm H₂O foram identificados com dinapenia. Além disso, uma distância percorrida no ISWT de 295 e 230 metros pode determinar sarcopenia ou dinapenia, respectivamente.

A DME está associada à diminuição do desempenho físico e da capacidade funcional; além disso, o comprometimento da musculatura esquelética pode provocar repercussões fisiológicas, metabólicas e funcionais.^(30,31) Em pacientes com DPOC, a DME afeta tanto os grupos musculares ventilatórios quanto os não ventilatórios, contribuindo para um maior gasto energético para que o indivíduo execute suas atividades diárias, além de diminuir a qualidade de vida, consequentemente resultando em um mau prognóstico.⁽³⁾ Nosso estudo está de acordo com estes achados, em que foi possível localizar o impacto na força dos músculos e na força respiratória, bem como na capacidade funcional de ambos os pacientes com sarcopenia ou dinapenia.

A fisiopatologia da DME é complexa e envolve danos às fibras e eventos catabólicos que pioram com o

envelhecimento e a presença de comorbidades.⁽³⁰⁾ Byun et al.⁽⁴⁾ encontraram correlação entre sarcopenia, idade avançada, baixo índice de massa corporal, presença de comorbidades e inflamação sistêmica em pacientes com DPOC. Portanto, considerando que a amostra deste estudo foi composta por idosos, podemos supor que a perda muscular dos pacientes ocorreu devido a razões fisiológicas naturais, como um desequilíbrio entre a síntese proteica muscular e a quebra de proteínas musculares, e alterações associadas às consequências da DPOC, como inflamação crônica e declínio funcional. É importante ressaltar que a perda de 1% da massa magra é equivalente a uma redução de 3% na força muscular em idosos, algo que pode ter impacto na funcionalidade de uma pessoa.⁽²⁷⁾

A sarcopenia e a dinapenia são duas condições relacionadas à massa muscular e à sua função, e para identificá-las, existem vários métodos que podem ser usados. Bone et al.,⁽³¹⁾ em um estudo de revisão, listaram força de preensão manual e baixa velocidade de marcha como instrumentos para definir sarcopenia. Note-se que a medida de preensão manual tem a vantagem de ser simples e fácil, sendo, às vezes, usada como um índice de força muscular para o corpo inteiro. Quando se trata de avaliação da massa muscular, utilizou-se a análise de impedância bioelétrica, considerada por Maddocks et al.⁽³²⁾ a ferramenta mais prática para esse fim. Existem outros métodos usados para avaliação da massa muscular, como visto em Bone et al.,⁽³¹⁾ que citaram a absorciometria por raios-X duplo e a tomografia computacional. Especificamente para determinar a dinapenia, Morley et al.⁽³³⁾ mencionaram avaliar a

velocidade de caminhada, a distância percorrida e subir escadas, como ferramentas de triagem. No entanto, para identificar a sarcopenia em pacientes com DPOC, a maioria dos estudos utilizou o teste de caminhada de seis minutos para avaliação da capacidade funcional. Até o presente momento, nenhum estudo utilizou o ISWT para esse fim⁽³⁴⁻³⁶⁾.

É válido ressaltar que, até o momento, ainda não há consenso sobre as ferramentas de mensuração ou ponto de corte diagnóstico para determinar essas duas condições, mas sabe-se que o diagnóstico pode ser feito pela avaliação da massa muscular e do desempenho funcional.⁽⁵⁾ A diversidade de métodos disponíveis para medir essas variáveis pode levar a vários pontos de corte, bem como subestimar a presença dessa condição em pacientes com DPOC. É importante ressaltar que este é um estudo relevante e original em que se avaliaram a sarcopenia e a dinapenia em pacientes com DPOC moderada a muito grave, demonstradas pelo teste de função pulmonar, através do FEV₁ (% pred) <52, e a avaliação do desempenho físico por meio do ISWT, da distância percorrida de <295 metros, que é capaz de prever sarcopenia, e da distância em ISWT <230 metros, que é capaz de prever dinapenia.

Estes achados são importantes porque permitem que profissionais da saúde apliquem métodos viáveis para avaliar a sarcopenia e a dinapenia em sua rotina, como a espirometria e uma sala de 10 metros para realizar o ISWT. Além disso, os resultados demonstram que é necessária uma avaliação cuidadosa desses pacientes, bem como um futuro enfoque nos mecanismos baseados na DME e sua relação com a execução de atividades diárias, os níveis de atividade física e a qualidade de vida na população com DPOC.

Algumas limitações apontadas são devidas aos rígidos critérios de inclusão e exclusão de nosso estudo, que

resultou em um número de indivíduos que pode ser considerado pequeno. É importante ressaltar que os resultados deste trabalho devem ser considerados apenas para pacientes com DPOC. Este estudo possui relevância clínica, pois os impactos da DME na DPOC atinge os sistemas anatômico, fisiológicos e funcionais, desta forma a identificação dessas condições pode ajudar diferentes profissionais a avaliar de forma viável e planejar o tratamento desses pacientes com intervenções específicas (por exemplo, programas multidisciplinares de reabilitação), uma vez que já é de conhecimento geral que através de exercícios físicos, a sarcopenia pode ser revertida em pacientes com DPOC e melhorar a condição em adultos mais velhos.⁽³⁷⁾ Porém, em relação a estratégias de tratamentos nutricionais ainda não existem recomendações específicas.⁽³⁸⁾ Assim, levando em conta que os músculos esqueléticos desempenham funções essenciais para todo o organismo, destaca-se a importância do reconhecimento precoce desses distúrbios na estratificação e prevenção de risco dos pacientes, o que pode reduzir o desenvolvimento de comorbidades, retardar o declínio funcional e melhorar o prognóstico em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica.

Este estudo foi capaz de fornecer pontos de corte de variáveis para identificar ou prever sarcopenia e dinapenia em pacientes com DPOC moderada a muito grave. Além disso, a DME causa impacto negativo na força muscular periférica e na capacidade funcional. A sarcopenia pode ser prevista pelo VEF₁ (% previsto) <52, PImáx <73 cm H₂O, PEmáx <126 cm H₂O e distância percorrida de <295 metros no ISWT. Já a dinapenia pode ser prevista pelo VEF₁ <40%, PImáx <71 cm H₂O, PEmáx <110 cm H₂O e distância de <230 metros percorridos no ISWT.

REFERÊNCIAS

1. GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD [Internet]. Wisconsin: GOLD; 2018 [cited 2018 July 22]. Available from: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2017/11/GOLD-2018-v6.0-FINAL-revised-20-Nov_WMS.pdf
2. Chatila WM, Thomashow BM, Minai OA, Criner GJ, Make BJ. Comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5(4):549-55. <http://dx.doi.org/10.1513/pats.200709-148ET>. PMID:18453370.
3. Jaitovich A, Barreiro E. Skeletal muscle dysfunction in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): what we know and can do for our patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198(2):175-86. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201710-2140CI>. PMID:29554438.
4. Byun MK, Cho EN, Chang J, Ahn CM, Kim HJ. Sarcopenia correlates with systemic inflammation in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;12:669-75. <http://dx.doi.org/10.2147/COPD.S130790>. PMID:28255238.
5. Kalyani RR, Corriere M, Ferrucci L. Age-related and disease-related muscle loss: the effect of diabetes, obesity, and other diseases. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(10):819-29. [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70034-8](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70034-8). PMID:24731660.
6. Gayan-Ramirez G, Decramer M. Mechanisms of striated muscle dysfunction during acute exacerbations of COPD. *J Appl Physiol*. 2013;114(9):1291-9. <http://dx.doi.org/10.1152/japplphysiol.00847.2012>. PMID:23372146.
7. Maltais F, Decramer M, Casaburi R, Barreiro E, Burelle Y, Debigaré R, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update on limb muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189(9):e15-62. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201402-0373ST>. PMID:24787074.
8. Barreiro E, Gea J. Molecular and biological pathways of skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Chron Respir Dis*. 2016;13(3):297-311. <http://dx.doi.org/10.1177/1479972316642366>. PMID:27056059.
9. Clark BC, Manini TM. What is dynapenia? *Nutrition*. 2012;28(5):495-503. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nut.2011.12.002>. PMID:22469110.
10. Clark BC, Manini TM. Sarcopenia ≠ dynapenia. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2008;63(8):829-34. <http://dx.doi.org/10.1093/gerona/63.8.829>. PMID:18772470.
11. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis. Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing*. 2010;39(4):412-23. <http://dx.doi.org/10.1093/ageing/afq034>. PMID:20392703.
12. Woo J. Sarcopenia. *Clin Geriatr Med*. 2017;33(3):305-14. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cger.2017.02.003>. PMID:28689564.
13. Mitchell WK, Williams J, Atherton P, Larvin M, Lund J, Narici M. Sarcopenia, dynapenia, and the impact of advancing age on human skeletal muscle size and strength: a quantitative review. *Front Physiol*. 2012;3:260. <http://dx.doi.org/10.3389/fphys.2012.00260>. PMID:22934016.

14. Neves T, Lopes MMB, Souza MGC, Ferriolli E, Fett CA, Fett WCR. Sarcopenia versus dynapenia: functional performance and physical disability in cross sectional study. *J Aging Res Clin Pract*. 2018;7:60-8.
15. Jeejeebhoy KN. Malnutrition, fatigue, frailty, vulnerability, sarcopenia and cachexia: overlap of clinical features. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2012;15(3):213-9. <http://dx.doi.org/10.1097/MCO.0b013e328352694f>. PMID:22450775.
16. Jones SE, Maddocks M, Kon SS, Canavan JL, Nolan CM, Clark AL, et al. Sarcopenia in COPD: prevalence, clinical correlates and response to pulmonary rehabilitation. *Thorax*. 2015;70(3):213-8. <http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2014-206440>. PMID:25561517.
17. McNicholas WT. COPD-OSA overlap syndrome: evolving evidence regarding epidemiology, clinical consequences, and management. *Chest*. 2017;152(6):1318-26. <http://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2017.04.160>. PMID:28442310.
18. Desrosiers J, Bravo G, Hébert R, Dutil E. Normative data for grip Strength of elderly men and women. *Am J Occup Ther*. 1995;49(7):637-44. <http://dx.doi.org/10.5014/ajot.49.7.637>. PMID:7573334.
19. Lauretani F, Russo CR, Bandinelli S, Bartali B, Cavazzini C, Di Iorio A, et al. Age-associated changes in skeletal muscles and their effect on mobility: an operational diagnosis of sarcopenia. *J Appl Physiol*. 2003;95(5):1851-60. <http://dx.doi.org/10.1152/jappphysiol.00246.2003>. PMID:14555665.
20. Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, Romero L, Heymsfield SB, Ross RR, et al. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol*. 1998;147(8):755-63. <http://dx.doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a009520>. PMID:9554417.
21. American Society for Clinical Nutrition. Bioelectrical impedance analysis in body composition measurement: National Institutes of Health Technology Assessment Conference. *Am J Clin Nutr*. 1996;64(3, Suppl):387S-532S. PMID:8928699.
22. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005;26(2):319-38. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.05.00034805>. PMID:16055882.
23. 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.
24. 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.
25. Beaumont M, Mialon P, Ber-Moy CL, Lochon C, Périn L, Pichon R, et al. Inspiratory muscle training during pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Chron Respir Dis*. 2015;12(4):305-12. <http://dx.doi.org/10.1177/1479972315594625>. PMID:26170421.
26. Singh SJ, Morgan MD, Scott S, Walters D, Hardman AE. Development of a shuttle walking test of disability in patients with chronic airways obstruction. *Thorax*. 1992;47(12):1019-24. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.47.12.1019>. PMID:1494764.
27. Dourado VZ, Guerra RLF, Tanni SE, Antunes LCO, Godoy I. Reference values for the incremental shuttle walk test in healthy subjects: from the walk distance to physiological responses. *J Bras Pneumol*. 2013;39(2):190-7. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132013000200010>. PMID:23670504.
28. Erdreich LS, Lee ET. Use of relative operating characteristic analysis in epidemiology: a method for dealing with subjective judgement. *Am J Epidemiol*. 1981;114(5):649-62. <http://dx.doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a113236>. PMID:7304595.
29. Schisterman EF, Faraggi D, Reiser B, Trevisan M. Statistical inference for the area under the receiver operating characteristic curve in the presence of random measurement error. *Am J Epidemiol*. 2001;154(2):174-9. <http://dx.doi.org/10.1093/aje/154.2.174>. PMID:11447052.
30. Tieland M, Trouwborst I, Clark BC. Skeletal muscle performance and ageing. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2018;9(1):3-19. <http://dx.doi.org/10.1002/jcsm.12238>. PMID:29151281.
31. Bone AE, Heppul N, Kon S, Maddocks M. Sarcopenia and frailty in chronic respiratory disease. *Chron Respir Dis*. 2017;14(1):85-99. <http://dx.doi.org/10.1177/1479972316679664>. PMID:27923981.
32. Maddocks M, Kon SS, Jones SE, Canavan JL, Nolan CM, Higginson IJ, et al. Bioelectrical impedance phase angle relates to function, disease severity and prognosis in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Nutr*. 2015;34(6):1245-50. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2014.12.020>. PMID:25597016.
33. Morley JE, Abbatecola AM, Argiles JM, Baracos V, Bauer J, Bhasin S, et al. Sarcopenia with limited mobility: an international consensus. *J Am Med Dir Assoc*. 2011;12(6):403-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jamda.2011.04.014>. PMID:21640657.
34. Limpawattana P, Inthasuwana P, Putraveephong S, Boonsawat W, Theerakulpisut D, Sawanyawisuth K. Sarcopenia in chronic obstructive pulmonary disease: a study of prevalence and associated factors in the Southeast Asian population. *Chron Respir Dis*. 2018;15(3):250-7. <http://dx.doi.org/10.1177/1479972317743759>. PMID:29186972.
35. Cebron LN, Schols AM, van den Borst B, Beijers RJ, Kosten T, Omersa D, et al. Sarcopenia in advanced COPD affects cardiometabolic risk reduction by short-term high-intensity pulmonary rehabilitation. *J Am Med Dir Assoc*. 2016;17(9):814-20. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jamda.2016.05.002>. PMID:27321867.
36. Costa TM, Costa FM, Moreira CA, Rabelo LM, Boguszewski CL, Borba VZ. Sarcopenia in COPD: relationship with COPD severity and prognosis. *J Bras Pneumol*. 2015;41(5):415-21. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132015000000040>. PMID:26578132.
37. Landi F, Marzetti E, Martone AM, Bernabei R, Onder G. Exercise as a remedy for sarcopenia. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2014;17(1):25-31. PMID:24310054.
38. Cruz-Jentoft AJ, Kiesswetter E, Drey M, Sieber CC. Nutrition, frailty, and sarcopenia. *Aging Clin Exp Res*. 2017;29(1):43-8. <http://dx.doi.org/10.1007/s40520-016-0709-0>. PMID:28155181.



Adaptación transcultural de la escala *Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review* en pacientes con hipertensión pulmonar en Colombia

Claudio Villaquirán^{1,2,a}, Socorro Moreno^{3,b}, Rubén Dueñas^{4,c}, Paola Acuña^{5,d}, Juan Ricardo Lutz^{2,e}, Jeanette Wilburn^{6,f}, Alice Heaney^{6,g}

1. Unidad de Enfermedades Respiratorias, Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario San Ignacio, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.
 2. Clínicos IPS, Bogotá, Colombia.
 3. Departamento de Epidemiología Clínica y Bioestadística, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.
 4. Fundación Clínica Shaio, Bogotá, Colombia.
 5. Departamento de Medicina Interna, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.
 6. Galen Research, Manchester, United Kingdom.
- a. <http://orcid.org/0000-0002-3743-6268>
b. <http://orcid.org/0000-0002-4119-4409>
c. <http://orcid.org/0000-0002-2120-6353>
d. <http://orcid.org/0000-0003-4692-181X>
e. <http://orcid.org/0000-0001-6034-0005>
f. <http://orcid.org/0000-0002-9168-5716>
g. <http://orcid.org/0000-0002-4534-6705>

Recibido: 16 de noviembre de 2018.
Aprobado: 20 de enero de 2019.

Estudio realizado en la Unidad de Enfermedades Respiratorias, Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario San Ignacio, Pontificia Universidad Javeriana, en la Fundación Clínica Shaio y en Clínicos IPS, Bogotá, Colombia.

INTRODUCCIÓN

La hipertensión pulmonar (HP) es una condición hemodinámica frecuente que consiste en la elevación de la presión arterial pulmonar media a un valor mayor o igual a 25 mmHg, determinada mediante cateterismo cardiaco derecho.⁽¹⁾ La HP está presente en múltiples condiciones patológicas, las cuales se clasifican en 5 grandes grupos según el mecanismo fisiopatológico involucrado⁽²⁾:

1. Hipertensión arterial pulmonar (HAP)
2. HP asociada a enfermedad cardiaca izquierda
3. HP asociada a enfermedades pulmonares y/o hipoxia
4. HP tromboembólica crónica (HPTEC)
5. HP asociada a mecanismos multifactoriales

RESUMEN

Objetivo: Realizar la adaptación transcultural del cuestionario *Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review* (CAMPBOR) como instrumento para evaluar la percepción de síntomas, la limitación funcional y la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) en una población colombiana de sujetos con diagnóstico de hipertensión arterial pulmonar (HAP) e hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC). **Métodos:** Estudio de validación de pruebas de determinación de precisión y propiedades psicométricas desarrollado en 3 fases: traducción con adaptación cultural mediante panel bilingüe, aplicación inicial y general para la evaluación de características psicométricas en una cohorte de pacientes > 18 años, con diagnóstico de HAP e HPTEC, en seguimiento por consulta externa de programas de hipertensión pulmonar del Hospital Universitario San Ignacio, Fundación Clínica Shaio y Clínicos IPS. **Resultados:** Se obtuvo una versión en castellano de la escala CAMPBOR. La consistencia interna observada para los dominios de síntomas, actividades y calidad de vida (valores del coeficiente alfa de Cronbach de 0,92, 0,87 y 0,93 respectivamente) fue adecuada. La confiabilidad prueba-reprueba estuvo por encima de 0,70 y la evaluación de la validez convergente y de grupos conocidos de las subescalas confirmó las correlaciones moderadas y fuertes con constructos relacionados del SF36v2, así como la capacidad discriminatoria según la severidad de la enfermedad. **Conclusiones:** La versión en castellano de la escala CAMPBOR presentó un proceso de traducción lingüística y adaptación cultural que permite considerarla equivalente a la versión original, demostrando adecuadas propiedades psicométricas en la muestra estudiada. Por ello se recomienda su utilización tanto en la investigación como en la práctica clínica, con el fin de evaluar el impacto de las intervenciones en la CVRS.

Palabras clave: Calidad de vida; Hipertensión pulmonar; Embolia pulmonar; Psicometría.

Las causas más frecuentes de HP pertenecen a los grupos 2 y 3, en las cuales su presencia confiere un peor pronóstico a pesar de su gravedad leve y progresión lenta. Cuando la HP pertenece a los grupos 2 y 3 no se considera como una enfermedad diferente, por lo que el tratamiento corresponde al de la enfermedad de base.⁽³⁾

Por su parte, la HAP y la HPTEC (grupos 1 y 4) sí son consideradas como enfermedades propias de la circulación pulmonar, poco frecuentes (5 y 4% respectivamente) y de mortalidad elevada, como resultado de un remodelado vascular pulmonar y de una obstrucción del lecho vascular, que con el tiempo generan disfunción y falla ventricular derecha.^(1,3,4)

Conocer los mecanismos fisiopatológicos ha permitido modificar el curso clínico de una enfermedad que tenía

Dirección para correspondencia:

Claudio Villaquirán. Unidad de Enfermedades Respiratorias, Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario San Ignacio, Carrera 7, 40-62, sexto piso, Bogotá, Colombia.
Tel./Fax: 57 1 594-6175. E-mail: claudiovillaquiran@gmail.com
Apoyo financiero: Ninguno.

una sobrevida media de 2,8 años y contar con múltiples alternativas terapéuticas capaces de prolongar la expectativa de vida, recuperar la tolerancia al ejercicio, mejorar el perfil hemodinámico y la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS).⁽³⁻⁶⁾

La mayoría de los medicamentos para el tratamiento de la HAP e HPTEC demostraron su eficacia y seguridad utilizando desenlaces como el incremento en la distancia alcanzada durante la prueba de caminata de 6 minutos, la mejoría en los parámetros hemodinámicos, la mejoría de la clase funcional y la disminución de los valores de biomarcadores (péptido natriurético).^(3,6-11) Dichos desenlaces han demostrado que no necesariamente se correlacionan con una mejoría en los síntomas, en la CVRS y en la expectativa de vida; por lo cual los expertos recomiendan que para la aprobación e inclusión de nuevas moléculas se consideren desenlaces que evalúen directamente la morbilidad y la mejoría en la CVRS.^(12,13)

Existe un impacto significativo en la CVRS en los pacientes con diagnóstico de HAP e HPTEC,^(14,15) producto de la limitación física y funcional propia de la enfermedad, de las comorbilidades y de la terapia utilizada.

Este impacto en la CVRS se ha descrito utilizando herramientas como: la escala de Borg, el cuestionario respiratorio de St. George, el *Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire*, el *Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey* (SF-36), el *Nottingham Health Profile*, el cuestionario *European Quality of Life-5 Dimensions*⁽¹⁵⁾ y el *emPHasis-10*.⁽¹⁶⁾ Hasta hace poco, el primer y único cuestionario desarrollado específicamente para evaluar la CVRS en HP fue el *Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review* (CAMPHOR).⁽¹⁷⁾ Esta herramienta autoadministrada desarrollada en el Reino Unido fue producto de entrevistas realizadas en profundidad a pacientes con la enfermedad, cuenta con 3 subescalas: síntomas (25 preguntas), actividades (15 preguntas), calidad de vida (25 preguntas) y en donde un mayor puntaje corresponde a un mayor impacto de la enfermedad sobre la CVRS del paciente.

La escala CAMPHOR ha demostrado ser una herramienta que genera resultados válidos, confiables y sensibles para la evaluación de la CVRS basal y en respuesta a intervenciones en sujetos con HAP e HPTEC,^(15,17,18) por lo cual cuenta con múltiples procesos de adaptación lingüística y cultural, alcanzando en todas sus versiones adecuadas propiedades psicométricas similares a las de la original.⁽¹⁹⁻²⁶⁾

La escala CAMPHOR ha sido adaptada y validada para su uso en Estados Unidos,⁽¹⁹⁾ Canadá,⁽²⁰⁾ Australia/Nueva Zelanda,⁽²¹⁾ Alemania/Suiza/Austria,⁽²²⁾ Suecia,⁽²³⁾ Portugal,⁽²⁴⁾ Países Bajos⁽²⁵⁾ y recientemente en España,⁽²⁶⁾ alcanzando en todas sus versiones adecuadas características psicométricas.

En Colombia no existe hasta la fecha un instrumento que nos permita evaluar en los pacientes con HAP e HPTEC la percepción que tienen con relación al efecto

de su enfermedad en diferentes aspectos de su vida, lo cual consideramos fundamental para poder brindar un tratamiento integral y el apoyo necesario para cada paciente. Por este motivo, el objetivo principal fue realizar la adaptación cultural (lingüística y psicométrica) del cuestionario CAMPHOR como instrumento para medición de la percepción de síntomas, la limitación funcional y la CVRS en una población residente en Colombia de sujetos con diagnóstico de HAP e HPTEC.

MÉTODOS

Este estudio fue aprobado por los Comités de Investigación y Ética del Hospital Universitario San Ignacio, la Fundación Clínica Shaio y Clínicos IPS, de la ciudad de Bogotá. El proceso de adaptación de la versión colombiana del CAMPHOR se compuso de 3 etapas: 1. traducción de la escala, 2. entrevistas de validez de apariencia y contenido y 3. valoración psicométrica. Los pacientes fueron invitados a participar en las fases 2 y 3 si eran mayores de 18 años con diagnóstico de HAP o HPTEC y capaces de completar los formularios.

Para la traducción de la escala se utilizó la metodología del doble panel,⁽²⁷⁾ la cual consiste en un primer panel denominado bilingüe, encargado de generar la primera versión en español de la escala y conformado por individuos locales, con fluidez en inglés y castellano, sin antecedentes de práctica clínica profesional, y acompañado por un representante de Galen Research (propietarios intelectuales de la escala). Posteriormente, se conformó un segundo panel denominado lego, integrado por individuos locales, con un nivel educativo promedio y sin conocimientos de inglés, encargados de determinar si el fraseo y las palabras elegidas eran aceptables y resultaban naturales para cada uno de los ítems traducidos al español.

Se realizaron entrevistas semiestructuradas, cara a cara, siguiendo un esquema provisto por Galen Research, en donde los entrevistados diligenciaron el cuestionario, mientras un investigador observaba las dudas con los ítems y posteriormente se preguntó sobre su comprensibilidad y sobre aspectos de la vida con HP. El objetivo de estas entrevistas era evaluar la aplicabilidad, relevancia, comprensibilidad, equivalencia semántica y técnica de la versión en español para Colombia producida por el doble panel.

La versión en castellano de la escala CAMPHOR se sometió a una evaluación psicométrica para conocer si los resultados obtenidos eran confiables, consistentes y válidos. Se realizó una doble aplicación (prueba-reprueba) de la escala en 81 pacientes que cumplían con los criterios de selección mediante un muestreo por conveniencia. Las aplicaciones se llevaron a cabo aproximadamente con un periodo de dos semanas de diferencia entre ellas.

Respecto al análisis estadístico, las variables continuas se presentan como promedios, desviaciones estándar, mediana, rango intercuartil y porcentaje de pacientes que obtienen el mínimo y el máximo puntaje

posible.^(28,29) La consistencia interna se evaluó mediante la determinación del coeficiente alfa de Cronbach, en donde un valor $> 0,70$ es evidencia de una confiabilidad satisfactoria e indicador de una apropiada relación de los ítems entre sí, permitiendo su combinación en una escala. Se calculó el coeficiente de correlación de Spearman para evaluar la confiabilidad en el tiempo (prueba-reprueba) de las escalas. Un valor de al menos de $0,70$ o mayor indica un bajo grado de error aleatorio de medición de la nueva versión del instrumento en español.

La validez convergente se determinó evaluando el nivel de asociación entre las puntuaciones de las subescalas CAMPHOR y las del SF-36v2 durante la primera aplicación (T1) utilizando el coeficiente de correlación de Spearman. A diferencia del puntaje del CAMPHOR, una puntuación más alta para el SF-36v2 indica un mejor estado de salud.

Para determinar la validez de un grupo conocido, el factor utilizado fue la gravedad percibida de los síntomas. Se utilizaron pruebas no paramétricas para muestras independientes (Prueba U de Mann-Whitney) para probar las diferencias en las puntuaciones del CAMPHOR entre los grupos. Un valor de $p < 0,05$ se consideró como estadísticamente significativo.

RESULTADOS

Un panel bilingüe conformado por 6 mujeres con edades entre 33 y 54 años, con fluidez en inglés y sin antecedentes de práctica clínica, realizó la traducción de la versión original al español. En general, el panel consideró que tanto las instrucciones como la mayoría de las preguntas eran claras y fáciles de traducir. Se discutieron las alternativas de traducción para cada ítem hasta alcanzar una equivalencia conceptual, brindando para ciertos enunciados más de una alternativa con la intención de que el panel lego pudiera elegir entre ellas. Dos ítems en inglés con componentes coloquiales significativos (#23 de la subescala de síntomas "*I feel hopeless*" y #10 de la subescala de calidad de vida "*It feels like my body has let me down*"), generaron dificultades para representar la idea de "desesperanza" y "decepción con nuestro cuerpo". La traducción realizada procuró mantener la equivalencia conceptual y el panel lego realizó la selección de la mejor alternativa para cada uno.

El panel lego (constituido por 3 mujeres y 2 hombres, entre 25 y 53 años, sin conocimientos del idioma inglés) se encargó de revisar las traducciones, fraseo y lenguaje empleado, así como de seleccionar entre las propuestas del panel bilingüe los enunciados más apropiados. Se realizaron algunos cambios de carácter menor en tres de los ítems para facilitar la comprensibilidad y hacer que sonaran más naturales en español colombiano.

Con la versión elaborada y consolidada del instrumento por el doble panel, se procedió a realizar entrevistas en profundidad a 11 sujetos con diagnósticos de HAP e HPTEC. Los sujetos desarrollaron el cuestionario en

11 minutos (desviación estándar ± 3) en promedio. Durante las entrevistas se identificaron dificultades con las opciones de respuesta SÍ/NO del apartado referente a la calidad de vida debido a que se generaba una doble negación en el enunciado, por lo cual se decidió cambiar las opciones de respuesta a Falso/Verdadero. No obstante, el cuestionario se consideró entendible, claro y fácil de responder.

En cuanto a la evaluación psicométrica, participaron 81 sujetos con diagnóstico de HAP o HPTEC. Se administró el cuestionario en 2 ocasiones, con un intervalo de 15 días entre la primera y segunda aplicación (T1 y T2). Además del CAMPHOR, los participantes diligenciaron en un primer momento (T1) el cuestionario SF-36 versión 2 (SF-36v2).

Las características demográficas de los participantes se presentan en la Tabla 1. La edad media de los sujetos fue 49 ± 15 años, con predominio de mujeres, a razón de 5:1 (M:H) y, aunque la mayoría califica la severidad de su hipertensión como moderada-severa (79%), resulta llamativo que la tercera parte de ellos aún sigan laboralmente activos (27%) o desempeñando labores domésticas (37%).

Los puntajes de la versión en castellano para Colombia de la escala CAMPHOR en la T1 y T2, así como los del SF36v2 en T1, se presentan en la Tabla 2. En algunas subescalas del SF-36v2 se observaron efectos de techo alto (alto número de pacientes que puntuaban el máximo), lo que podría sugerir que esta medida del estado de salud no está bien dirigida para pacientes con HP. Por el contrario, para la escala CAMPHOR no fue evidente un efecto piso ni techo ($>10\%$ puntuando el mínimo y el máximo).

Respecto a la consistencia interna, los coeficientes alfa de Cronbach se muestran en la Tabla 3. Para todas las escalas CAMPHOR, los coeficientes alfa de Cronbach fueron superiores a $0,80$ indicando una adecuada interrelación de los ítems en cada escala.

En cuanto a la reproducibilidad, no se incluyeron en el análisis a aquellos pacientes que referían o experimentaron un cambio en la percepción de la severidad de su enfermedad entre T1 y T2. La confiabilidad prueba-reprueba (Tabla 4) observada para cada uno de los 3 dominios del CAMPHOR (síntomas, actividades y calidad de vida) mostró una correlación fuerte ($0,79$; $0,79$ y $0,84$, respectivamente) y se aproximó al valor del estudio original de $0,85$. Los valores de la estabilidad alcanzados dan lugar a una baja probabilidad de error aleatorio en la medición, al ajustar por cambios en el estado del paciente en el tiempo. Los valores alcanzados para las escalas CAMPHOR son notablemente mejores que los alcanzados por otros instrumentos.

La Tabla 5 muestra las correlaciones entre las subescalas CAMPHOR y SF-36v2 en T1. Como era de esperar, las escalas CAMPHOR de síntomas y actividades tuvieron fuertes correlaciones con las subescalas de funciones físicas y limitaciones del rol físico del SF-36v2, respectivamente. La puntuación de la escala

Tabla 1. Características demográficas de los participantes.^a

Variable	Panel de entrevista aclaración cognitiva (n = 11)	Aplicación general (n = 81)
Edad, años	38 ± 16	49 ± 15
Rango	18-69	18-79
Género		
Femenino	9 (82)	68 (84)
Masculino	12 (18)	13 (16)
Estado civil		
Soltero(a)	5 (45)	25 (31)
Casado(a)/Unión libre	6 (55)	46 (57)
Divorciado(a)	0 (0)	8 (10)
Viudo(a)	0 (0)	2 (2)
Actividad laboral		
Trabaja tiempo completo	5 (45,0)	10 (12,3)
Trabaja medio tiempo	0 (0)	12 (14,8)
Ama de casa	0 (0)	30 (37)
Pensionado(a)	2 (18,0)	18 (22,2)
Retiro por enfermedad	1 (9,0)	4 (4,9)
Desempleado(a)	1 (9,0)	3 (3,7)
Estudiante	1 (9,0)	2 (2,5)
Otro	1 (9,0)	2 (2,5)
Severidad HP		
Leve	1 (9,0)	10 (12)
Moderada	4 (36,0)	33 (40,7)
Severa	5 (45,0)	31 (38,3)
Muy severa	1 (9,0)	6 (7,4)

^aValores expresados en media ± DE o n (%).**Tabla 2.** Puntajes descriptivos de los cuestionarios (tiempos 1 y 2).

Cuestionario	n	Mediana (IQR)	Min-Max	% puntaje mínimo	% puntaje máximo
CAMPBOR (T1)					
Síntomas	80	8 (5-13)	0-24	3,7	0
Actividades	81	9 (5-14)	0-26	4,9	0
Calidad de vida	81	5 (3-13)	0-22	7,4	0
CAMPBOR (T2)					
Síntomas	77	7 (3-13)	0-23	2,5	0
Actividades	77	10 (6-15)	0-25	4,9	0
Calidad de vida	77	5 (2-12)	0-24	6,5	0
SF-36v2 (T1)					
Funcionamiento físico	79	50 (30-65)	5-100	0	3,7
Limitaciones del rol físico	79	56 (38-81)	0-100	2,5	12,3
Dolor corporal	79	51 (41-72)	0-100	2,5	14,8
Salud general	79	50 (35-67)	5-100	0	1,2
Vitalidad	79	56 (44-75)	6-100	0	7,4
Funcionamiento social	79	75 (50-100)	13-100	0	32,1
Limitaciones del rol emocional	79	83 (50-100)	0-100	3,7	43,2
Salud mental	79	75 (55-95)	15-100	0	21,0

IQR: rango intercuartílico; CAMPBOR: *Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review*; T1: tiempo 1; T2: tiempo 2; y SF-36v2: *Medical Outcome Study 36-Item Short Form Health Survey*, versión 2

de calidad de vida del CAMPBOR tuvo asociaciones de moderadas a fuertes con puntuaciones en las secciones del SF-36v2, lo que indica que una serie de factores influyen en la calidad de vida.

Para los análisis de grupos conocidos, la percepción de la gravedad de la enfermedad se agrupó en "Leve/Moderada" y "Bastante severa/Muy severa", debido al escaso número de sujetos que pertenecían a los

grupos “Leve” y “Muy severa”. La Figura 1 muestra las diferencias en los puntajes de las escalas CAMPHOR para cada uno de los grupos según la gravedad, en donde los pacientes con una HP más severa obtenían mayores puntajes para cada una de las escalas. Cada una de las escalas CAMPHOR en español para Colombia fue capaz de distinguir entre los pacientes según la severidad de la enfermedad.

Tabla 3. Coeficientes alfa de Cronbach.

Escalas CAMPHOR	Tiempo 1
Síntomas	0,89
Actividades	0,90
Calidad de vida	0,92

CAMPHOR: *Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review*.

Tabla 4. Confiabilidad de prueba-reprueba.

Confiabilidad de prueba-reprueba	Síntomas (n = 50)	CAMPHOR Actividades (n = 51)	Calidad de vida (n = 51)
Coeficiente de correlación	0,79	0,79	0,84

Tabla 5. Coeficientes de correlación entre las escalas *Cambridge Pulmonary Hypertension Outcomes Review* y *Medical Outcome Study 36-Item Short-Form Healthy Survey*, versión 2.*

SF-36v2	Síntomas	CAMPHOR Actividades	Calidad de vida
Funcionamiento físico	-0,76	-0,76	-0,56
Limitaciones del rol físico	-0,73	-0,72	-0,74
Dolor corporal	-0,57	-0,50	-0,62
Salud general	-0,67	-0,55	-0,55
Vitalidad	-0,77	-0,53	-0,67
Funcionamiento social	-0,66	-0,48	-0,74
Limitaciones del rol emocional	-0,55	-0,34	-0,59
Salud mental	-0,61	-0,39	-0,69

CAMPHOR: *Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review*; y SF-36v2: *Medical Outcomes Study 36 Item Short-Form Healthy Survey*, versión 2. *Todas las correlaciones fueron significativas ($p < 0,01$).

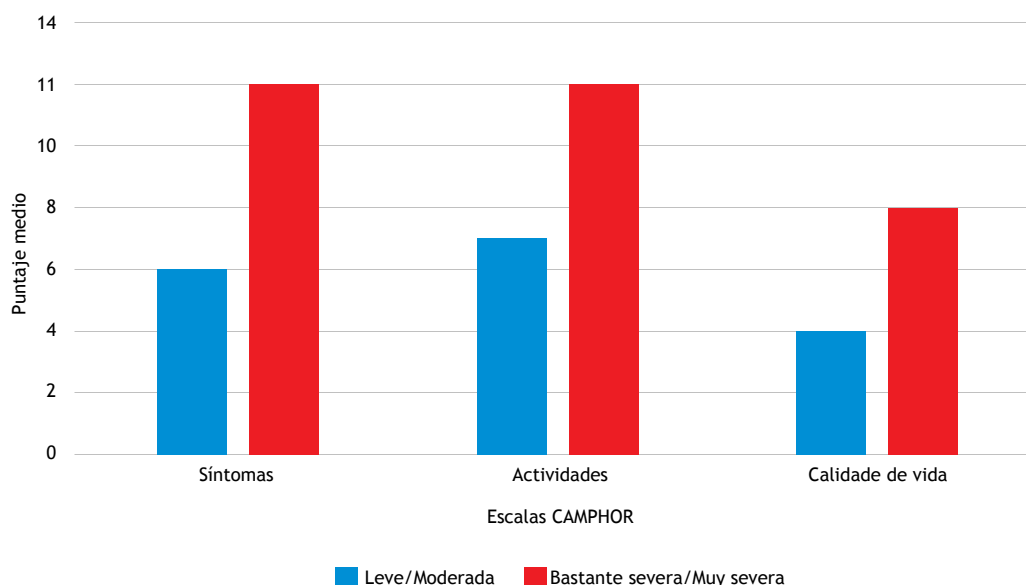


Figura 1. Puntajes promedio de las escalas *Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review* según severidad percibida de la enfermedad. $p < 0,001$ para todos.

se alcanzaron características psicométricas adecuadas y similares a la versión original.

Las propiedades psicométricas de la escala CAMPHOR en español para Colombia se evaluaron en una muestra no probabilística de 81 sujetos con HAP e HPTEC de diferentes severidades. Las características demográficas encontradas en nuestra población son similares a las descritas en la versión original de la escala y en los diferentes estudios de validación y adaptación cultural a otros idiomas.⁽¹⁹⁻²⁶⁾

Los valores alfa de Cronbach alcanzados en dominios de síntomas, actividades y calidad de vida en T1 y T2 estuvieron por encima del mínimo requerido de 0,70 (correlación fuerte), siendo considerados como apropiados y similares a los alcanzados por la versión original en inglés,⁽¹⁸⁾ lo cual confiere una adecuada consistencia interna a la versión en español para Colombia de la escala CAMPHOR.

Esta escala en su versión en castellano para Colombia evidenció un bajo porcentaje de pacientes con el mínimo y máximo puntaje posibles, lo cual significa que la medición del estado de salud para pacientes con HAP e HPTEC es apropiada y apoya su uso para la evaluación de cambios posterior a la implementación de intervenciones.

La evaluación de la validez convergente permite estimar la asociación entre dos constructos que están teóricamente relacionados entre sí. En este caso se realizó una correlación de las subescalas de la versión en español para Colombia del CAMPHOR con el SF-36v2, observando una correlación fuerte entre los dominios de síntomas y actividades del CAMPHOR con las de función física (0,76 para cada uno) y limitaciones del rol físico del SF-36v2 (0,72 para cada uno). La subescala de la calidad de vida del CAMPHOR versión castellano para Colombia tiene correlaciones fuertes con limitaciones del rol físico y funcionamiento social (0,74 para cada uno), confirmando que ambos aspectos son cardinalmente afectados en la enfermedad y se relacionan con deterioro en la calidad de vida.

La herramienta fue capaz de discriminar entre pacientes con enfermedad leve/moderada y grave/muy grave, en donde los pacientes más enfermos obtuvieron puntajes mayores, brindando evidencia de validez de grupos conocidos.

Existen algunas potenciales limitaciones de nuestro trabajo. Aunque los sujetos participantes procedían de centros especializados, por el tipo de muestreo pueden no ser necesariamente sujetos representativos de la población general del país, favoreciendo un sesgo del muestreo. Sin embargo, el común de estos pacientes no suele ser manejado en hospitales generales o en consultas privadas, sino en centros similares a los nuestros, los cuales son considerados centros de expertos o de "referencia" para el manejo de la patología, por lo que sí podrían llegar a ser representativos.

Solo los pacientes clínicamente estables que venían siendo vistos de forma ambulatoria fueron invitados a participar en el estudio, excluyendo a aquellos con enfermedad muy severa, clínicamente inestables y hospitalizados. Dado que el estudio no pretende evaluar el impacto de la HAP e HPTEC sobre la calidad de vida, sino realizar la adaptación cultural y lingüística de la herramienta, no consideramos que la exclusión de los sujetos anotados pueda llegar a afectar este proceso.

Es necesario realizar estudios prospectivos utilizando la versión en español para Colombia del CAMPHOR para determinar el impacto de la enfermedad en la calidad de vida en nuestra población.

Los resultados de este estudio sugieren que la versión en castellano para Colombia de la escala CAMPHOR como escala autoadministrada y fácil de aplicar tuvo un proceso de traducción lingüística y adaptación cultural que permite considerarla como conceptual, semántica y técnicamente equivalente a la versión original, con adecuadas características psicométricas luego de su aplicación en una muestra de pacientes entre 18 y 79 años. Por ello puede utilizarse tanto en la práctica clínica como en la investigación, para evaluar el impacto de las intervenciones en salud en la CVRS de pacientes con HAP e HPTEC en nuestro medio.

AGRADECIMIENTOS

Agradecimientos especiales a Adriana Garavito y Ludwig Sammer que apoyaron esta iniciativa, al Departamento de Comunicación y Lenguaje de la Pontificia Universidad Javeriana por su acompañamiento en el proceso y a la Asociación Colombiana de Pacientes con Hipertensión Pulmonar, quienes motivan este y otros proyectos.

REFERENCIAS

- Hoepfer MM, Bogaard HJ, Condliffe R, Frantz R, Khanna D, Kurzyna M, et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(25 Suppl):D42-50. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.10.032>
- Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(25 Suppl):D34-41. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.10.029>
- Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J*. 2015;46(4):903-75. <https://doi.org/10.1183/13993003.01032-2015>
- Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJ, Caballero L, Stewart S. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2007;30(1):104-9. <https://doi.org/10.1183/09031936.00092306>
- Galiè N, Corris PA, Frost A, Giris RE, Granton J, Jing ZC, et al. Updated treatment algorithm of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(25 Suppl):D60-72. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.10.031>
- Robin ED. The kingdom of the near-dead. The shortened unnatural life history of primary pulmonary hypertension. *Chest*. 1987;92(2):330-4.

- <https://doi.org/10.1378/chest.92.2.330>
7. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoon MD, Rich S, Badesch DB, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 1996 1;334(5):296-301. <https://doi.org/10.1056/NEJM199602013340504>
8. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galie N, Black CM, Keogh A, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2002;346(12):896-903. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa012212>
9. Kuschner WG. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2005;354(10):1091-3; author reply 1091-3. <https://doi.org/10.1056/NEJMc053442>
10. Olschewski H, Simonneau G, Galie N, Higenbottam T, Naeije R, Rubin LJ, et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 2002;347(5):322-9. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa020204>
11. Galie N, Olschewski H, Oudiz RJ, Torres F, Frost A, Ghofrani HA, et al. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation*. 2008;117(23):3010-9. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.742510>
12. McLaughlin VV, Badesch DB, Delcroix M, Fleming TR, Gaine SP, Galie N, et al. End points and clinical trial design in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(1 Suppl):S97-107. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.04.007>
13. Studer SM, Gilkin RJ Jr. Clinical trial designs in PAH: shifting from functional measurements to long-term clinical outcomes. *Am J Manag Care*. 2014;20(6 Suppl):S115-22.
14. Gu S, Hu H, Dong H. Systematic Review of Health-Related Quality of Life in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension. *Pharmacoeconomics*. 2016;34(8):751-70. <https://doi.org/10.1007/s40273-016-0395-y>
15. Mathai SC, Ghofrani HA, Mayer E, Pepke-Zaba J, Nikkho S, Simonneau G. Quality of life in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2016;48(2):526-37. <https://doi.org/10.1183/13993003.01626-2015>
16. Yorke J, Corris P, Gaine S, Gibbs JS, Kiely DG, Harries C, et al. emPHasis-10: development of a health-related quality of life measure in pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2014;43(4):1106-13. <https://doi.org/10.1183/09031936.00127113>
17. McKenna SP, Doughty N, Meads DM, Doward LC, Pepke-Zaba J. The Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review (CAMPBOR): a measure of health-related quality of life and quality of life for patients with pulmonary hypertension. *Qual Life Res*. 2006;15(1):103-15. <https://doi.org/10.1007/s11136-005-3513-4>
18. Meads DM, McKenna SP, Doughty N, Das C, Gin-Sing W, Langley J, et al. The responsiveness and validity of the CAMPBOR Utility Index. *Eur Respir J*. 2008;32(6):1513-9. <https://doi.org/10.1183/09031936.00069708>
19. Gombert-Maitland M, Thenappan T, Rizvi K, Chandra S, Meads DM, McKenna SP. United States validation of the Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review (CAMPBOR). *J Heart Lung Transplant*. 2008;27(1):124-30. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2007.10.004>
20. Coffin D, Duval K, Martel S, Granton J, Lefebvre MC, Meads DM, et al. Adaptation of the Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review (CAMPBOR) into French-Canadian and English-Canadian. *Can Respir J*. 2008;15(2):77-83. <https://doi.org/10.1155/2008/767126>
21. Ganderton L, Jenkins S, McKenna SP, Gain K, Fowler R, Twiss J, et al. Validation of the Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review (CAMPBOR) for the Australian and New Zealand population. *Respirology*. 2011;16(8):1235-40. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2011.02030.x>
22. Cima K, Twiss J, Speich R, McKenna SP, Grünig E, Kähler CM, et al. The German adaptation of the Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review (CAMPBOR). *Health Qual Life Outcomes*. 2012;10:110. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-10-110>
23. Selimovic N, Rundqvist B, Kjörk E, Viriden J, Twiss J, McKenna SP. Adaptation and validation of the Cambridge pulmonary hypertension outcome review for Sweden. *Scand J Public Health*. 2012;40(8):777-83. <https://doi.org/10.1177/1403494812464445>
24. Reis A, Twiss J, Vicente M, Gonçalves F, Carvalho L, Meireles J, et al. Portuguese validation of the Cambridge pulmonary hypertension outcome review (CAMPBOR) questionnaire. *Health Qual Life Outcomes*. 2016;14(1):110. <https://doi.org/10.1186/s12955-016-0513-8>
25. Wapenaar M, Twiss J, Wagenaar M, Seijkens P, van den Toorn L, Stepanous J, et al. Adaptation and validation of the Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review (CAMPBOR) for the Netherlands. *Neth Heart J*. 2016;24(6):417-24. <https://doi.org/10.1007/s12471-016-0849-z>
26. Aguirre-Camacho A, Stepanous J, Blanco-Donoso LM, Moreno-Jiménez B, Wilburn J, González-Saiz L, et al. Adaptation and Validation of the Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review (CAMPBOR) for Use in Spain. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2017;70(6):467-473. <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2016.11.006>
27. McKenna SP, Doward LC. The translation and cultural adaptation of patient-reported outcome measures. *Value Health*. 2005;8(2):89-91. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4733.2005.08203.x>
28. Lang T, Altman D. Basic statistical reporting for articles published in biomedical journals: the "Statistical Analyses and Methods in the Published Literature" or the SAMPL Guidelines. *Int J Nurs Stud*. 2015;52(1):5-9. <https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2014.09.006>
29. Bellolio M, Serrano L, Stead L. Understanding statistical tests in the medical literature: which test should I use? *Int J Emerg Med*. 2008;1(3):197-9. <https://doi.org/10.1007/s12245-008-0061-z>
30. Byrne BM. Adaptation of assessment scales in cross-national research: Issues, guidelines, and caveats. *Int Perspect Psychol Res Pract Consult*. 2016;5(1):51-65. <https://doi.org/10.1037/ipp0000042>



Força muscular respiratória e função pulmonar nos estágios da doença de Parkinson

Rejane Barreto dos Santos^{1,a}, Anderson Santos Fraga^{1,b},
Maria das Graças Wanderley de Sales Coriolano^{1,c}, Bruna Ferreira Tiburtino^{1,d},
Otávio Gomes Lins^{1,e}, Ana Cristina Falcão Esteves^{1,f}, Nadja Maria Jorge Asano^{1,g}

1. Universidade Federal de Pernambuco – UFPE – Recife (PE) Brasil.

a. <http://orcid.org/0000-0003-0215-0566>

b. <http://orcid.org/0000-0002-6512-8617>

c. <http://orcid.org/0000-0002-7937-7761>

d. <http://orcid.org/0000-0001-6634-711X>

e. <http://orcid.org/0000-0003-1593-4239>

f. <http://orcid.org/0000-0003-2239-2976>

g. <http://orcid.org/0000-0003-3644-7333>

Recebido: 22 maio 2018.

Aprovado: 11 janeiro 2019.

Trabalho realizado no Ambulatório de Neurologia, Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Pernambuco – UFPE – Recife (PE) Brasil.

RESUMO

Objetivo: Investigar a repercussão de parâmetros de função pulmonar e de força muscular respiratória nos diversos estágios da doença de Parkinson (DP) e suas correlações com a funcionalidade e a qualidade de vida desses pacientes. **Métodos:** Estudo de corte transversal realizado em um serviço de referência para DP em Recife (PE). Foram avaliadas a força muscular respiratória e a função pulmonar, assim como suas relações com a funcionalidade e a qualidade de vida, em pacientes com DP estratificados por gravidade da DP e comparados a um grupo controle. Após a verificação da normalidade da amostra, foi realizada *one-way ANOVA* e teste *t post hoc*. **Resultados:** A amostra foi composta por 66 indivíduos, sendo 49 no grupo DP e 17 no grupo controle. Houve reduções nos parâmetros investigados com a progressão da doença, em comparação com o grupo controle, sendo encontradas diferenças significativas em P_{lmáx}, P_{Emáx}, CVF, VEF₁ e FEF_{25-75%} em todos os estágios da DP. Houve correlações inversas (de fraca a moderada) de alguns parâmetros estudados com bradicinesia e rigidez. Os escores totais do questionário de qualidade de vida e de seu domínio mobilidade apresentaram moderada correlação inversa com CVF, VEF₁, PFE e P_{Emáx}. **Conclusões:** A força muscular respiratória e alguns parâmetros de função pulmonar encontram-se reduzidos desde os estágios iniciais da DP, sendo a bradicinesia e a rigidez os sinais cardinais mais correlacionados ao prejuízo desses parâmetros. Essas alterações repercutem negativamente na qualidade de vida desses pacientes.

Descritores: Doença de Parkinson; Mecânica respiratória; Pressões respiratórias máximas; Qualidade de vida.

INTRODUÇÃO

A principal causa de óbito em pessoas com doença de Parkinson (DP) é a disfunção respiratória, que pode ser ocasionada por vários motivos, como aumento da rigidez da musculatura respiratória, disfunções posturais e alterações na ativação e coordenação da musculatura das vias aéreas superiores.⁽¹⁾

Com a evolução da doença há um decréscimo das condições funcionais respiratórias na maioria dos pacientes com DP em estágios avançados, aumentando a gravidade da doença.^(2,3) Acredita-se que esse decréscimo ocorre pela rigidez muscular e pelas alterações posturais, como o frequente padrão hipercifótico, que promovem menor expansão torácica, resultando em menores volumes pulmonares e déficit restritivo na ventilação.⁽⁴⁾

Embora a disfunção pulmonar seja frequente e potencialmente grave, a maioria dos pacientes não relata sintomas respiratórios. Isso pode estar relacionado ao fato de que os pacientes, em geral, apresentam uma vida sedentária, não realizando atividades que solicitem esforço físico suficiente para desencadear adaptações respiratórias que promovam manifestações da disfunção respiratória.^(5,6) Dessa forma, a avaliação da força muscular

respiratória e da função pulmonar, assim como de suas repercussões na funcionalidade nessas pessoas, prova ser importante para que se estabeleçam intervenções terapêuticas que reduzam os comprometimentos e favoreçam a melhora da qualidade de vida.^(7,8)

Diante desse contexto, o objetivo do presente estudo foi investigar a repercussão de parâmetros de função pulmonar e de força muscular respiratória nos diversos estágios da DP, assim como sua correlação com a funcionalidade e a qualidade de vida nesses pacientes.

MÉTODOS

Estudo de corte transversal realizado no Ambulatório de Neurologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco, localizado em Recife (PE), em parceria com o Programa de Extensão Pró-Parkinson, referência no atendimento de pessoas com DP. O estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da instituição (Protocolo no. 49958315.2.0000.5208).

O recrutamento ocorreu através do convite pessoal aos pacientes que realizavam acompanhamento médico de rotina no serviço. A amostra de conveniência foi constituída por pacientes com diagnóstico clínico de DP

Endereço para correspondência:

Anderson Santos Fraga. Avenida Prof. Moraes Rego, 1235, Cidade Universitária, CEP 50670-901, Recife, PE, Brasil.

Tel.: 55 81 98476-8060. E-mail: fraga_anderson@hotmail.com

Apoio financeiro: Nenhum.

idiopática de acordo com os critérios estabelecidos pelo Ministério da Saúde brasileiro⁽⁹⁾ e por indivíduos saudáveis de ambos os sexos. Foram gerados dois grupos: grupo DP e grupo controle.

Os critérios de inclusão para o grupo DP foram ter diagnóstico de DP, classificado pela versão original da escala de estadiamento de DP de Hoehn e Yahr (H&Y),⁽¹⁰⁾ e ter nível cognitivo satisfatório, avaliado através do Miniexame do Estado Mental.^(11,12) Foram excluídos pacientes com idade inferior a 40 anos e acima de 80 anos; pacientes com doenças pulmonares prévias ou que realizaram cirurgias torácicas; pacientes com histórico de cirurgia para o controle dos sintomas da DP (estimulação cerebral profunda ou cirurgias estereotáxicas); e pacientes que não conseguiram concluir os testes. O GC foi constituído por adultos hígidos com idade entre 55 e 80 anos. Sujeitos fumantes atuais ou ex-fumantes foram excluídos em ambos os grupos.

Os dados da força muscular respiratória (P_{Imáx} e P_{Emáx}) foram obtidos através de um manovacuômetro digital (MVD 300; Globalmed, Porto Alegre, Brasil). As medidas foram obtidas de acordo com diretrizes internacionais⁽¹³⁾ e expressas em cmH₂O. Para cada teste avaliado, foram realizadas três manobras, das quais o melhor resultado foi selecionado. Após a obtenção dos valores absolutos para cada indivíduo, foram estimados os valores previstos e suas proporções de acordo com as equações propostas por Pessoa et al.⁽¹⁴⁾

Para a realização da espirometria foi utilizado um espirômetro portátil (EasyOne; ndd Medical Technologies, Zurique, Suíça), de acordo com diretrizes internacionais.⁽¹⁵⁾ Os parâmetros avaliados foram CVF, VEF₁, relação VEF₁/CVF, FEF_{25-75%} e PFE. Os resultados foram expressos em valores absolutos, valores previstos e porcentagens dos valores previstos por Pereira et al.⁽¹⁶⁾

Para a avaliação da funcionalidade foi utilizada a subseção III da *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS-III) com o paciente em fase *on*, ou seja, em uso da levodopa. A subseção III apresenta 14 itens (itens 18 a 31), sendo possível pontuar cada item de zero a 4 de acordo com a gravidade do sintoma apresentado.⁽¹⁷⁾ A UPDRS foi criada em 1987⁽¹⁸⁾ e é amplamente utilizada para monitorar a progressão da doença e a eficácia do tratamento medicamentoso. Essa escala avalia os sinais, sintomas e determinadas atividades dos pacientes por meio de autorrelato e observação clínica. É composta por 42 itens, divididos em quatro partes: I) atividade mental, comportamento e humor; II) atividades de vida diária; III) exploração motora; e IV) complicações da terapia medicamentosa. A pontuação de cada item varia de zero a 4, sendo que o valor máximo indica maior comprometimento pela doença, enquanto o valor mínimo indica normalidade.^(17,18) Cada parte do instrumento pode ser aplicada separadamente; a UPDRS-III é realizada mediante observação clínica por um profissional de saúde.

A qualidade de vida foi avaliada de acordo com o *39-item Parkinson's Disease Questionnaire* (PDQ-39), cuja adaptação para o português falado no Brasil foi realizada na *Health Services Research Unit (Department of Public Health and Primary Care, University of Oxford, Oxford, Reino Unido)* em 2005.⁽¹⁹⁾ Os 39 itens do PDQ-39 são divididos em 8 domínios, cuja pontuação total varia de zero a 100. Quanto menor o valor, melhor a percepção da qualidade de vida. O escore total do PDQ-39 e o domínio mobilidade foram correlacionados aos parâmetros de função pulmonar e força respiratória.

Após a comprovação da normalidade da amostra através do teste de Shapiro-Wilk, foi utilizada *one-way ANOVA* com teste *t post hoc* para a comparação entre os grupos. Para verificar a correlação entre as variáveis funcionais, sintomas da DP e qualidade de vida, foi utilizada a correlação de Pearson e foram expressos os valores de *r* e *r*² (%). A interpretação da magnitude das correlações baseou-se na classificação de Dancey e Reidy,⁽²⁰⁾ que considera valores de *r* de 0,10-0,39 (0-15%) como correlação fraca; 0,40-0,69 (15-50%), correlação moderada; e 0,70-1,00 (50-100%), correlação forte. As análises estatísticas foram realizadas com o *Predictive Analytics Software* for Windows, versão 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA), considerando-se *p* < 0,05.

RESULTADOS

Foram recrutados 89 indivíduos (70 no grupo DP e 19 no grupo controle). Nos grupos DP e controle, foram excluídos 21 e 2 indivíduos, respectivamente, de acordo com os critérios de elegibilidade. Sendo assim, a amostra final foi composta por 66 indivíduos, sendo 49 no grupo DP e 17 no grupo controle (Figura 1). No grupo DP apenas 3 sujeitos no estágio 4 de H&Y completaram o teste e, dessa forma, foram obtidos os seguintes subgrupos: pacientes no estágio 1 da escala (H&Y1), estágio 2 (H&Y2) e estágio 3 ou 4 (H&Y3/4; Tabela 1).

Foram observadas reduções significativas dos valores de P_{Imáx} e P_{Emáx} com a progressão da doença em comparação com os do GC (Tabela 2). De forma semelhante, os seguintes parâmetros de função pulmonar também apresentaram reduções significativas nos valores absolutos de VEF₁, PFE e FEF_{25-75%}, assim como nas porcentagens dos valores previstos em CVF, VEF₁, PFE e FEF_{25-75%}. Todas as diferenças foram significativas entre o grupo H&Y3/4 e os demais grupos/subgrupos (Tabela 3).

Alguns parâmetros da função pulmonar apresentaram correlações significativas com os sinais cardinais de bradicinesia e rigidez. A bradicinesia apresentou moderada correlação inversa significativa com VEF₁ e fraca correlação inversa significativa com CVF, PFE e FEF_{25-75%}. A rigidez mostrou fraca correlação inversa significativa com CVF e PFE. Com relação à funcionalidade, os escores da UPDRS-III apresentaram

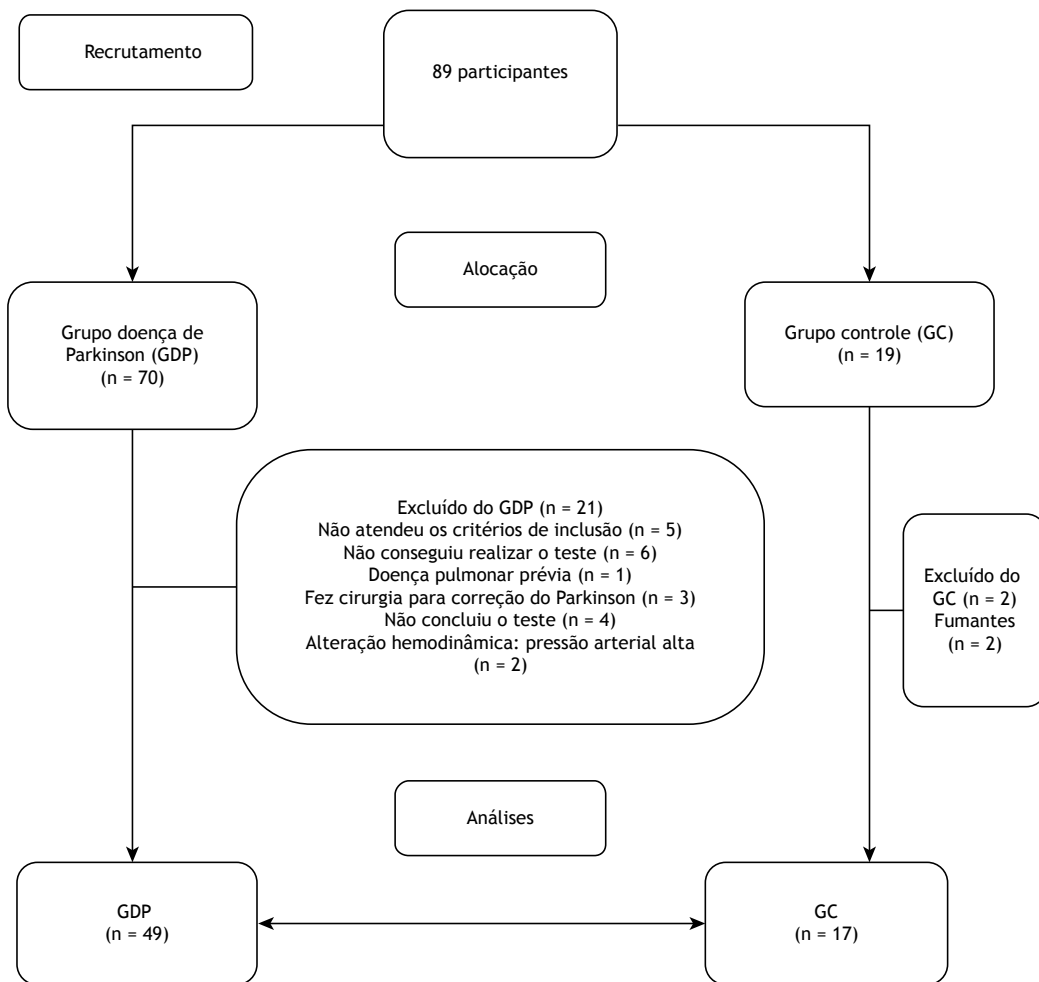


Figura 1. Fluxograma da coleta de dados.

fraca correlação inversa significativa com $FEF_{25-75\%}$, PFE e PEmáx (Tabela 4).

O escore total do PDQ-39 e o do domínio mobilidade apresentaram moderada correlação inversa significativa com CVF, VEF_1 , PFE e PEmáx (Tabela 5).

DISCUSSÃO

No presente estudo, as pressões respiratórias máximas diminuíram com a progressão da DP, com diferenças significativas a cada estágio da doença em comparação com o grupo controle. Esse achado demonstra que o fato de o sujeito apresentar DP já torna as pressões respiratórias máximas reduzidas em relação à população sem a doença. É possível que características próprias da DP estejam envolvidas nesse processo, superando os prejuízos naturalmente ocasionados pelo envelhecimento. O que pode contribuir para a diminuição da força muscular respiratória é a progressiva redução da mobilidade da parede torácica na DP, o que leva consequentemente a uma redução no volume corrente.⁽²¹⁾ Assim, a diminuição dos valores da força muscular respiratória pode estar atrelada às características inerentes da doença, como

alterações posturais (acentuação da cifose) e rigidez da coluna torácica e do gradil costal, com consequente perda da flexibilidade e desequilíbrio no controle dos músculos dessas regiões.^(22,23) A rigidez dos músculos torácicos, bradinesia e tremores são fatores que podem comprometer gravemente a respiração dos pacientes.^(22,24)

Primariamente, deve-se levar em consideração o comprometimento da fisiologia respiratória decorrente da hiperatividade parassimpática, acarretando constrição dos músculos das vias aéreas.⁽²⁵⁾ Pacientes com doenças neuromusculares apresentam alteração da atividade dos centros respiratórios, com evidência no comprometimento da ativação e coordenação dos músculos envolvidos no controle das vias aéreas centrais.^(26,27) Dessa forma, nossos achados convergem com os do estudo de Seccombe et al.,⁽²⁸⁾ no qual a PImáx e a PEmáx estavam abaixo da normalidade em 68% e em 79% dos participantes, respectivamente. Sathyaprabha et al.⁽²⁹⁾ também verificaram uma diminuição significativa da força muscular respiratória em pessoas com DP quando comparadas a indivíduos normais. Eles observaram uma melhora na PImáx e PEmáx em pacientes com DP recebendo levodopa

Tabela 1. Médias (desvios-padrão) de idade, peso, altura e circunferência abdominal no grupo controle e nos subgrupos estratificados pelo estágio da doença.

Variáveis	Controle	Doença de Parkinson			p*
	N = 17 (100%)	H&Y1 n = 17 (35%)	H&Y2 n = 19 (39%)	H&Y3/4 n = 13 (26%)	
Idade	66 (6)**	57 (9)**	63 (8)	67 (9)**	0,006**
Peso	68 (12)	70 (9)	73 (11)	73 (8)	0,53
Altura	158 (6)	162 (8)	164 (10)	163 (6)	0,12
CA	99 (12)	91 (12)	97 (10)	96 (12)	0,24

H&Y: escala de Hoehn e Yahr⁽¹⁰⁾; H&Y1 e H&Y2: estágios leves (1 e 2); H&Y3/4: estágios moderados a graves (3 e 4); CA: circunferência abdominal. *One-way ANOVA. **H&Y1 vs. GC e H&Y1 vs. H&Y3/4.

Tabela 2. Pressões inspiratórias e expiratórias (em cmH₂O), expressos em média (desvio-padrão), no grupo controle e nos subgrupos estratificados pelo estágio da doença.

Variáveis	Controle	Doença de Parkinson			p*
	N = 17 (100%)	H&Y1 n = 17 (35%)	H&Y2 n = 19 (39%)	H&Y3/4 n = 13 (26%)	
PImáx	-78,65 (22)	-59,00 (21)	-60,95 (20)	-48,85 (18)	0,001
PImáx pred	70,04 (11)	80,97 (11)	80,65 (12)	79,76 (11)	0,02
PImáx %pred	112 (27)	72 (19)	77 (25)	61 (18)	< 0,0001
PEmáx	106,53 (34)	85,76 (22)	90,00 (21)	73,69 (33)	0,016
PEmáx pred	103,02 (24)	112,64 (26)	115,30 (21)	111,19 (26)	0,29
PEmáx %pred	105 (28)	79 (22)	81 (25)	66 (26)	0,0005

H&Y: Escala de Hoehn e Yahr⁽¹⁰⁾; H&Y1 e H&Y2: estágios leves (1 e 2); H&Y3/4: estágios moderados a graves (3 e 4); pred: predito; e GC: grupo controle. *One-way ANOVA e teste t *post hoc* (least significant difference). PImáx: H&Y1 vs. GC (p < 0,006); H&Y2 vs. GC (p < 0,011); e H&Y3/4 vs. GC (p < 0,001). PImáx pred: H&Y1 vs. GC (p = 0,007); H&Y2 vs. GC (p = 0,007); e H&Y3/4 vs. GC (p = 0,02). PImáx %pred: H&Y1 vs. GC (p < 0,0001); H&Y2 vs. GC (p < 0,0001); e H&Y3/4 vs. GC (p < 0,0001). PEmáx: H&Y1 vs. GC (p = 0,031); e H&Y3/4 vs. GC (p = 0,002). PEmáx %pred: H&Y1 vs. GC (p = 0,002); H&Y2 vs. GC (p = 0,003); e H&Y3/4 vs. GC (p < 0,001).

Tabela 3. Valores dos parâmetros da função pulmonar, expressos em média (desvio-padrão), no grupo controle e nos subgrupos estratificados pelo estágio da doença.

Variáveis	Controle	Doença de Parkinson			p*
	N = 17 (100%)	H&Y1 n = 17 (35%)	H&Y2 n = 19 (39%)	H&Y3/4 n = 13 (26%)	
CVF, l	2,6 (0,6)	2,9 (0,6)	2,8 (1,0)	2,2 (0,9)	0,06
CVF, %pred	88 (14)	85 (12)	79 (18)	61 (22)	0,0006
VEF ₁ , l	2,1 (0,5)	2,4 (0,5)	2,2 (0,7)	1,7 (0,7)	0,01
VEF ₁ , %pred	90 (18)	84 (14)	79 (18)	59 (20)	0,0002
VEF ₁ /CVF	79,3 (4,5)	79,7 (5,3)	78,9 (6,9)	77,6 (4,3)	0,91
VEF ₁ /CVF, %pred	100 (5)	100 (7)	100 (9)	99 (18)	0,97
PFE, l	5,0 (1,5)	6,0 (1,8)	4,8 (1,5)	3,2 (1,6)	0,0005
PFE, %pred	68 (15)	72 (19)	56 (16)	36 (14)	0,0001
FEF _{25-75%}	2,2 (0,8)	2,5 (0,7)	2,1 (0,7)	1,5 (0,9)	0,01
FEF _{25-75%} , %pred	98 (40)	98 (34)	84 (29)	61 (32)	0,01

H&Y: Escala de Hoehn e Yahr⁽¹⁰⁾; H&Y1 e H&Y2: estágios leves (1 e 2); H&Y3/4: estágios moderados a graves (3 e 4); pred: predito; e GC: grupo controle. *One-way ANOVA e teste t *post hoc* (least significant difference). CVF %pred: H&Y1 vs. H&Y3/4 (p < 0,001); H&Y2 vs. H&Y3/4 (p = 0,004); e H&Y3/4 vs. GC (p < 0,001). VEF₁: H&Y1 vs. H&Y3/4 (p = 0,002); e H&Y2 vs. H&Y3/4 (p = 0,012). VEF₁ %pred: H&Y1 vs. H&Y3/4 (p < 0,001); H&Y2 vs. GC (p = 0,05); e H&Y3/4 vs. GC (p < 0,001). PFE: H&Y1 vs. H&Y2 (p = 0,026); H&Y1 vs. H&Y3/4 (p < 0,001); H&Y2 vs. H&Y3/4 (p = 0,008); e H&Y3/4 vs. GC (p = 0,004). PFE %pred: H&Y1 vs. H&Y2 (p = 0,003); H&Y1 vs. H&Y3/4 (p < 0,001); H&Y2 vs. H&Y3/4 (p = 0,001); H&Y2 vs. GC (p = 0,003); e H&Y3/4 vs. GC (p < 0,001). FEF_{25-75%}: H&Y1 vs. H&Y3/4 (p = 0,001); e H&Y3/4 vs. GC (p = 0,0043). FEF_{25-75%} %pred: H&Y1 vs. H&Y3/4 (p = 0,003); e H&Y3/4 vs. GC (p = 0,003).

em comparação com aqueles que não recebiam o medicamento. Esses achados também foram encontrados por Weiner et al.⁽³⁰⁾

No presente estudo foi observada uma redução importante dos parâmetros de função pulmonar (CVF,

VEF₁, FEF_{25-75%} e PFE) com a progressão da doença no grupo DP. O padrão restritivo é o mais característico em pacientes com DP, e as alterações observadas nesses pacientes com doenças respiratórias giram em torno da redução do volume corrente, do volume minuto e do

Tabela 4. Correlação de parâmetros de função pulmonar e de força muscular respiratória com sinais cardinais e escore da subseção III da *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (exame motor) nos pacientes do grupo doença de Parkinson.

Variáveis	Sinais cardinais, r (r^2 , %)			Funcionalidade, r (r^2 , %)
	Tremor de repouso	Rigidez	Bradicinesia	UPDRS III
CVF	0,05 (0,25)	-0,29 (8,4)*	-0,35 (12,2)*	-0,23 (5,2)
VEF ₁	0,12 (1,4)	-0,27 (7,2)	-0,41 (16,8)*	-0,25 (6,2)
VEF ₁ /CVF	0,17 (2,8)	0,13 (1,6)	-0,10 (1,0)	-0,002 (0,0004)
PFE	-0,03 (0,09)	-0,35 (12,2)*	-0,37 (13,6)*	-0,31 (9,6)*
FEF _{25-75%}	0,08 (0,64)	-0,25 (6,2)	-0,39 (15,2)*	-0,32 (10,2)*
PI _{máx}	-0,04 (0,14)	0,07 (0,4)	0,15 (2,25)	0,15 (2,2)
PE _{máx}	-0,03 (0,09)	-0,18 (3,2)	-0,25 (6,2)	-0,32 (10,2)*

UPDRS-III: subseção III da *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*. *Correlação de Pearson; $p < 0,05$.

Tabela 5. Correlação de parâmetros de função pulmonar e de força muscular respiratória com os escores do questionário de qualidade de vida nos pacientes do grupo doença de Parkinson.

Variáveis	Qualidade de vida	
	PDQ-39, r (r^2 , %)	PDQ-39 domínio mobilidade, r (r^2 , %)
CVF	-0,39 (15,2)*	-0,38 (14,4)*
VEF ₁	-0,36 (12,9)*	-0,36 (12,9)*
VEF ₁ /CVF	0,20 (4,0)	0,17 (2,8)
PFE	-0,31 (9,6)*	-0,30 (9)*
FEF _{25-75%}	-0,19 (3,6)	-0,22 (4,8)
PI _{máx}	0,24 (5,7)	0,27 (7,2)
PE _{máx}	-0,42 (17,64)*	-0,37 (13,6)*

PDQ-39: 39-item *Parkinson's Disease Questionnaire*.

*Correlação de Pearson; $p < 0,05$.

fluxo inspiratório. Essas alterações estão relacionadas à presença de rigidez da musculatura respiratória e hipocinesia, que são sinais característicos da DP.^(6,28,29)

Apesar da ausência de queixas de sintomas respiratórios no início da doença, alguns estudos relatam alterações de parâmetros de função pulmonar e de mecânica respiratória em pacientes com DP.^(18,26,29) A redução de volumes e capacidades pulmonares pode ser explicada por alguns fatores geralmente associados a aspectos musculares, como comprometimento de músculos das vias aéreas superiores que alteram a resistência do fluxo de ar, ocasionando oscilação de fluxo⁽²⁷⁾; tremores ou movimentos bruscos do diafragma⁽³⁰⁾; e redução da PE_{máx}.⁽³¹⁾

Correlações inversas significativas foram encontradas para as variáveis CVF, VEF₁, PFE e FEF_{25-75%} em relação aos resultados de UPDRS-III. Quanto pior a

funcionalidade, ou seja, quanto maiores os escores da UPDRS-III, menores são os valores desses parâmetros. Provavelmente, o sistema respiratório é influenciado pela funcionalidade na DP devido à redução da movimentação torácica, promovendo desalinhamento postural e degeneração osteoarticular, que irão influenciar naturalmente a mecânica respiratória como um todo.⁽³²⁾ Outros autores também encontraram um aumento significativo dos sintomas motores, dentre eles, bradicinesia e rigidez, que são mais graves no período sem uso de levodopa, associado à redução de parâmetros de função pulmonar e de mecânica respiratória.^(33,34) Parâmetros de função pulmonar foram investigados, e uma correlação inversa forte foi evidenciada entre as medidas de PFE e do escore PDQ-39 em uma população com DP,⁽³⁴⁾ corroborando nossos achados.

Com relação à qualidade de vida, tanto na análise geral do PDQ-39 quanto de seu domínio mobilidade, as variáveis apresentaram uma correlação inversa moderada com CVF, VEF₁, PFE e PE_{máx}. À medida que o estágio da DP aumenta, as alterações motoras promovem distúrbios no estado físico, mental, emocional e socioeconômico, ocasionando uma pior percepção da qualidade de vida. O impacto da piora da mobilidade com o progresso da doença conduz o sujeito ao isolamento e à redução das atividades diárias, com progressiva piora das complicações pulmonares.⁽³⁵⁾

Embora seja importante identificar a repercussão das alterações de parâmetros de função pulmonar e de mecânica respiratória na qualidade de vida dos indivíduos, pesquisas com esse enfoque em pacientes com DP são escassas, sendo necessário um maior interesse da comunidade acadêmica sobre o tema.

REFERÊNCIAS

- Monteiro L, Souza-Machado A, Pinho P, Sampaio M, Nóbrega AC, Melo A. Swallowing impairment and pulmonary dysfunction in Parkinson's disease: the silent threats. *J Neurol Sci*. 2014;339(1-2):149-52. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2014.02.004>
- Ferreira FV, Cielo CA, Trevisan ME. Respiratory, posture and vocals features in Parkinson's Disease: theoretical considerations [Article in Portuguese]. *Rev CEFAC*. 2011;13(3):534-540. <https://doi.org/10.1590/S1516-18462010005000135>
- Ramos ML, Neves DR, Lima VP, Orsini M, Machado D, Bastos VH, et al. Analysis of pneumofunctional parameters in patients with Parkinson's disease: pilot study [Article in Portuguese]. *Rev Bras Neurol*. 2014;50(2):38-43.
- Ferreira FV, Cielo CA, Trevisan ME. Respiratory muscle strength, body posture, vocal intensity and maximum phonation times in Parkinson Disease [Article in Portuguese]. *Rev CEFAC*. 2012;14(2):361-368. <https://doi.org/10.1590/S1516-18462010005000103>
- Sabaté M, Rodríguez M, Méndez E, Enríquez E, González I. Obstructive and restrictive pulmonary dysfunction increases disability in Parkinson disease. *Arch Phys Med Rehabil*. 1996;77(1):29-34. [https://doi.org/10.1016/S0003-9993\(96\)90216-6](https://doi.org/10.1016/S0003-9993(96)90216-6)
- Parreira VF, Guedes LU, Quintão DG, Silveira EP, Tomichs GM, Sampaio RF et al. Breathing pattern in Parkinson's disease patients and healthy elderly subjects [Article in Portuguese]. *Acta Fisiatrica*. 2003;10(2):61-66.

7. Fleck CS, Gerzson LR, Steidl EM, Hernandez NM. Characterization of functional capacity, cognitive level and respiratory muscle strength of elderly women with parkinsonian syndrome [Article in Portuguese]. *Estud Interdiscipl Envelhec*. 2014;19(1):109-121.
8. Sanches VS, Santos FM, Fernandes JM, Santos ML, Müller PT, Christofletti G. Neurodegenerative disorders increase decline in respiratory muscle strength in older adults. *Respir Care*. 2014;59(12):1838-45. <https://doi.org/10.4187/respcare.03063>
9. Brasil. Ministério da Saúde [homepage on the Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2010 [cited 2018 May 1]. Portaria no. 228 de 10 de maio de 2010. Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2010/prt0228_10_05_2010.html
10. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology*. 1967;17(5):427-42.
11. Brucki SM, Rocha MS. Category fluency test: effects of age, gender and education on total scores, clustering and switching in Brazilian Portuguese-speaking subjects. *Braz J Med Biol Res*. 2004;37(12):1771-7. <https://doi.org/10.1590/S0100-879X2004001200002>
12. Vitiello AP, Ciriaco JG, Takahashi DY, Nitrini R, Caramelli P. Brief cognitive evaluation of patients attended in a general neurological outpatient clinic [Article in Portuguese]. *Arq Neuropsiquiatr*. 2007;65(2A):299-303. <https://doi.org/10.1590/S0004-282X2007000200021>
13. American Thoracic Society/European Respiratory Society. ATS/ERS Statement on respiratory muscle testing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 Aug 15;166(4):518-624. <https://doi.org/10.1164/rccm.166.4.518>
14. Pessoa IM, Houri Neto M, Montemezzo D, Silva LA, Andrade AD, Parreira VF. Predictive equations for respiratory muscle strength according to international and Brazilian guidelines. *Braz J Phys Ther*. 2014;18(5):410-8. <https://doi.org/10.1590/bjpt-rbf.2014.0044>
15. 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.
16. 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.
17. Palmer JL, Coats MA, Roe CM, Hanko SM, Xiong C, Morris JC. Unified Parkinson's Disease Rating Scale-Motor Exam: inter-rater reliability of advanced practice nurse and neurologist assessments. *J Adv Nurs*. 2010;66(6):1382-7. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2648.2010.05313.x>
18. Fahn S, Elton RL; UPDRS Development Committee. Unified Parkinson's Disease Rating Scale. In: Fahn S, Marsden CD, Calne D, Goldstein M, editors. *Recent developments in Parkinson's disease*. Florham Park (NJ, USA): MacMillan Healthcare Information; 1987. p. 153-63.
19. Lana RC, Álvares LMRS, Nasciutti-Prudente C, Goulart FRP, Teixeira-Salmela LF, Cardoso FE. Perception of quality of life in individuals with Parkinson's disease using the PDQ-39. *Rev Bras Fisioter*. 2007;11(5):397-402. <https://doi.org/10.1590/S1413-35552007000500011>
20. Dancey C, Reidy J. *Estatística sem matemática para psicologia: usando SPSS para Windows*. 5th ed. Porto Alegre: Artmed; 2006.
21. Frazão M, Cabral E, Lima I, Resqueti V, Florêncio R, Aliverti A, et al. Assessment of the acute effects of different PEP levels on respiratory pattern and operational volumes in patients with Parkinson's disease. *Respir Physiol Neurobiol*. 2014;198:42-7. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2014.04.002>
22. Cardoso SR, Pereira JS. Analysis of breathing function in Parkinson's disease [Article in Portuguese]. *Arq Neuropsiquiatr*. 2002;60(1):91-5. <https://doi.org/10.1590/S0004-282X2002000100016>
23. Goulart F, Santos CC, Teixeira-Salmela LF, Cardoso F. Analysis of functional performance in patients with Parkinson's disease [Article in Portuguese]. *Acta Fisiatrica*. 2004;11(1):12-16. <https://doi.org/10.5935/0104-7795.20040001>
24. Guedes LU, Rodrigues JM, Fernandes AA, Cardoso FE, Parreira VF. Respiratory changes in Parkinson's disease may be unrelated to dopaminergic dysfunction. *Arq Neuropsiquiatr*. 2012;70(11):847-51. <https://doi.org/10.1590/S0004-282X2012001100005>
25. Mikaelee H, Yazdchi M, Ansarin K, Arami M. Pulmonary Function Tests Abnormalities In Parkinson Disease. *Internet J Pulm Med*. 2006;8(2):1-5. <https://doi.org/10.5580/e0f>
26. De Pandis MF, Starace A, Stefanelli F, Marruzzo P, Meoli I, De Simone G, et al. Modification of respiratory function parameters in patients with severe Parkinson's disease. *Neurol Sci*. 2002;23 Suppl 2:S69-70. <https://doi.org/10.1007/s100720200074>
27. Vincken W, Elleker G, Cosio MG. Detection of upper airway muscle involvement in neuromuscular disorders using the flow-volume loop. *Chest*. 1986;90(1):52-7. <https://doi.org/10.1378/chest.90.1.52>
28. Seccombe LM, Giddings HL, Rogers PG, Corbett AJ, Hayes MW, Peters MJ, et al. Abnormal ventilatory control in Parkinson's disease—further evidence for non-motor dysfunction. *Respir Physiol Neurobiol*. 2011;179(2-3):300-4. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2011.09.012>
29. Sathyaprabha TN, Kapavarapu PK, Thennarasu K, Raju TR. Pulmonary functions in Parkinson's disease. *Indian J Chest Dis Allied Sci*. 2005;47(4):251-7.
30. Weiner P, Inzelberg R, Davidovich A, Nisipeanu P, Magadle R, Berar-Yanay N, et al. Respiratory muscle performance and the perception of dyspnea in Parkinson's disease. *Can J Neurol Sci*. 2002;29(1):68-72. <https://doi.org/10.1017/S031716710000175X>
31. Wang Y, Shao WB, Gao L, Lu J, Gu H, Sun LH, et al. Abnormal pulmonary function and respiratory muscle strength findings in Chinese patients with Parkinson's disease and multiple system atrophy—comparison with normal elderly. *PLoS One*. 2014;9(12):e116123. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0116123>
32. Owolabi LF, Nagoda M, Babashani M. Pulmonary function tests in patients with Parkinson's disease: A case-control study. *Niger J Clin Pract*. 2016;19(1):66-70. <https://doi.org/10.4103/1119-3077.173714>
33. Estenne M, Hubert M, De Troyer A. Respiratory-muscle involvement in Parkinson's disease. *New Eng J Med*. 1984;311(23):1516-7. <https://doi.org/10.1056/NEJM198412063112314>
34. Yust-Katz S, Shitrit D, Melamed E, Djaldetti R. Respiratory distress: an unrecognized non-motor phenomenon in patients with parkinsonism. *J Neural Transm (Vienna)*. 2012;119(1):73-6. <https://doi.org/10.1007/s00702-011-0671-0>
35. Lim A, Leow L, Huckabee ML, Frampton C, Anderson T. A pilot study of respiration and swallowing integration in Parkinson's disease: "on" and "off" levodopa. *Dysphagia*. 2008;23(1):76-81. <https://doi.org/10.1007/s00455-007-9100-9>



Efeitos de um programa de reabilitação de alta intensidade no comando VE/VCO₂ durante exercício em um grupo de pacientes submetidos à ressecção para câncer de pulmão de células não pequenas

Fabio Perrotta^{1,a}, Antonio Cennamo^{2,b}, Francesco Saverio Cerqua^{2,c},
Francesco Stefanelli^{3,d}, Andrea Bianco^{2,e}, Salvatore Musella^{3,f}, Marco Rispoli^{4,g},
Rosario Salvi^{5,h}, Ilmendo Meoli^{3,i}

1. Dipartimento di Medicina e Scienze della Salute V. Tiberio, Università degli Studi del Molise, Campobasso, Italia.
 2. Dipartimento di Scienze Mediche Traslocionali, Ospedale Monaldi, Università della Campania Luigi Vanvitelli Napoli, Italia.
 3. Divisione di Pneumologia, Ospedale Monaldi, Napoli, Italia.
 4. Dipartimento di Anestesia and Unità di Terapia Intensiva. A.O. dei Colli, Ospedale Monaldi, Napoli, Italia.
 5. Dipartimento di Chirurgia Toracica. A.O. dei Colli, Ospedale Monaldi, Napoli, Italia.
- a. <http://orcid.org/0000-0002-7223-7037>
b. <http://orcid.org/0000-0003-3017-0185>
c. <http://orcid.org/0000-0001-5522-5889>
d. <http://orcid.org/0000-0002-1112-1882>
e. <http://orcid.org/0000-0002-4692-5901>
f. <http://orcid.org/0000-0001-6696-2729>
g. <http://orcid.org/0000-0002-6553-4332>
h. <http://orcid.org/0000-0002-2087-7198>
i. <http://orcid.org/0000-0002-6640-7327>

Recebido: 25 abril 2018.

Aprovado: 30 janeiro 2019.

Trabalho realizado na A.O. dei Colli, Ospedale Monaldi, Napoli, Itália.

INTRODUÇÃO

A estratificação de risco sempre foi considerada crucial em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP) submetidos à ressecção pulmonar. O declínio na função respiratória após a cirurgia continua a ser uma desvantagem notável, apesar dos avanços nas técnicas cirúrgicas e nos cuidados perioperatórios. As diretrizes atuais da *European Respiratory Society* (ERS) e da *European Society of Thoracic Surgery* (ESTS)⁽¹⁾ sugerem veementemente a avaliação do desempenho físico dos pacientes por meio de um algoritmo baseado em funções. O pico de VO₂ mostrou ser o melhor preditor independente da taxa de complicações cirúrgicas⁽²⁻⁷⁾ e, por esse motivo, o Teste de Exercício Cardiopulmonar (TECP) é recomendado no pré-operatório de Volume Expiratório Forçado em um segundo (VEF₁) e/ou a capacidade pulmonar de difusão do CO (DLCO) é <80% do valor

RESUMO

Objetivos: A avaliação funcional pré-operatória é fundamental para otimizar a seleção dos pacientes para cirurgia torácica para tratamento do CPCNP. Uma alta inclinação VE/VCO₂ se mostrou um preditor de complicações cirúrgicas e de aumento da mortalidade. Programas de reabilitação pulmonar (PRP) demonstraram aumentar os parâmetros funcionais e os desfechos de curto prazo em pacientes com DPOC submetidos à ressecção pulmonar. O impacto dos PRP na inclinação VE/VCO₂ não foi totalmente investigado. **Métodos:** Avaliamos retrospectivamente 25 pacientes com DPOC consecutivos submetidos aos efeitos de um programa de reabilitação pulmonar de alta intensidade (PRP) na inclinação VE/VCO₂. **Resultados:** Não foram observadas variações significativas nos principais parâmetros espirométricos após o programa de reabilitação de três semanas (pré-reabilitação VEF1 versus pós-reabilitação VEF1 %prev: 61,5 ± 22,0% para 62,0 ± 21,1%, ns; pré-reabilitação DLCO para pós-reabilitação DLCO %prev: 67,2 ± 18,1% para 67,5 ± 13,2%, ns). Por outro lado, o pico de VO₂ e a inclinação VE/VCO₂ melhoraram significativamente após PRP (pico de VO₂ pré-reabilitação para pico de VO₂ pós-reabilitação: 14,7 ± 2,5 para 18,2 ± 2,7 mL/kg/min, p < 0,0000001; inclinação pré-reabilitação VE/VCO₂ para pós-reabilitação inclinação VE/VCO₂: 32,0 ± 2,8 para 30,1 ± 4,0, p < 0,01). **Conclusão:** Documentamos o benefício no desempenho físico de um treinamento de três semanas em um grupo de pacientes com DPOC com um comprometimento funcional notável em parâmetros de esforço. Dados adicionais e mais abrangentes são necessários para esclarecer os mecanismos fisiológicos.

Palavras-chave: Câncer de Pulmão, DPOC, Avaliação de Risco Pré-operatório, Reabilitação, Inclinação VE/VCO₂.

previsto⁽¹⁾. Portanto, a avaliação pré-operatória da função respiratória é um dos fatores mais importantes para determinar a operabilidade, especialmente em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)^(1-3,8). Embora o pico de VO₂ seja certamente a variável mais amplamente utilizada, o TECP fornece vários outros indicadores diretos ou indiretos que mudam de acordo com as cargas de trabalho incrementais. Dados consistentes estão surgindo sobre a relação entre a ventilação por minuto e a produção de dióxido de carbono (VE/VCO₂), também chamada de inclinação da eficiência ventilatória. Pacientes com doença pulmonar têm maior necessidade de ventilação para um dado nível de exercício⁽⁹⁾. Em dois estudos independentes, envolvendo pacientes submetidos a ressecções pulmonares, uma maior inclinação VE/VCO₂ mostrou-se preditor de complicações cirúrgicas e de aumento da mortalidade^(3,8). Alguns estudos relataram o impacto dos programas de reabilitação pulmonar

Endereço para correspondência:

Fabio Perrotta. Dipartimento di Medicina e Scienze della Salute V. Tiberio, Università degli Studi del Molise, Via Francesco De Sanctis, 1, 86100, Campobasso, Itália.
Tel.: 39 81 70642541. Fax: 39 81 7062365. E-mail: fabio.perrotta@unimol.it
Apoio financeiro: Nenhum.

pré-operatória (PRP) nos parâmetros de esforço em grupos de pacientes com CPCNP submetidos à cirurgia radical⁽¹⁰⁻¹²⁾.

O objetivo deste estudo foi avaliar os efeitos de um PRP pré-operatório de alta intensidade na inclinação VE/VCO₂ em um grupo de pacientes com DPOC submetidos à ressecção pulmonar para CPCNP.

MÉTODOS

Pacientes

Avaliamos retrospectivamente os prontuários eletrônicos de 32 pacientes com DPOC consecutivos que participaram de um programa pré-operatório de reabilitação pulmonar de alta intensidade antes de serem submetidos à cirurgia pulmonar para CPCNP, entre dezembro de 2015 e janeiro de 2017. Os critérios de inclusão foram pacientes com CPCNP estágio-c I-IIIa previamente diagnosticados, aptos para cirurgia de acordo com as diretrizes da ERS⁽¹⁾; idade < 80 anos; IMC 18-34 kg/m²; relação fixa VEF₁/FVC pós-broncodilatador < 0,70. Os critérios de exclusão foram: contraindicação à cirurgia baseada no primeiro teste de exercício cardiopulmonar (TECP); distúrbios cardiovasculares ou musculoesqueléticos limitantes ao treinamento; pacientes sob oxigenoterapia ou ventilação não invasiva (VNI) para insuficiência pulmonar crônica; comprometimento cognitivo ou transtornos psiquiátricos; gravidez. O programa de reabilitação pulmonar foi oferecido a pacientes com DPOC com pico de VO₂ ≤ 15,0 mL/kg/min ou VEF₁ ≤ 50% aguardando a cirurgia. A inclusão no programa de reabilitação não foi uma indicação para adiar a ressecção cirúrgica em nenhum caso. Os pacientes avaliados aptos para cirurgia receberam toracotomia aberta ou lobectomia com VATS três semanas após o início do PRP. O tratamento da DPOC não foi modificado durante o período observacional. Uma avaliação funcional completa, incluindo espirometria, DLCO e TECP, foi obtida de acordo com nossa prática rotineira, antes e após o PRP antes da cirurgia. Sete pacientes foram excluídos por não completarem o treinamento ou não comparecerem à reavaliação pós-reabilitação.

Teste de Exercício Cardiopulmonar (TECP) e avaliação da dispneia

O TECP foi realizado antes e após o PRP usando um teste de rampa de carga com a bicicleta ergométrica (Ergoline Ergoselect, Sensor Medics, Milão, Itália) conectada ao analisador computadorizado Vmax encore 29C (Sensor Medics, Milão, Itália), com o método de cada respiração controlada. Os parâmetros hemodinâmicos e respiratórios foram monitorados durante o teste de esforço, incluindo pressão arterial, saturação de oxigênio, frequência cardíaca, eletrocardiograma e gás O₂ e CO₂ exalado por via respiratória da boca do paciente. O teste começou com uma avaliação de dois minutos do paciente em repouso, seguida de um período de aquecimento durante o qual o paciente pedalou livremente por dois minutos. A intensidade do ciclo

foi gradualmente aumentada com a carga de rampa dos *watts* predefinidos, planejada preventivamente de acordo com a carga prevista do paciente. A rampa de carga foi o TECP, que foi interrompido quando o paciente atingiu a frequência cardíaca máxima prevista ou com a ocorrência de outros tipos de limitações. Ao final do teste, foram coletados os motivos da limitação ao exercício e o grau de dispneia, segundo a escala de BORG.

Programa de Reabilitação Pulmonar

Um PRP consecutivo de três semanas foi completado de segunda a sexta-feira, com sessões de três horas, como descrito anteriormente⁽¹⁰⁾. Resumidamente, o treinamento consistiu em exercícios respiratórios no banco, colchão e barras, seguido de um treinamento de alta intensidade dos membros superiores com o remo ergômetro e os membros inferiores por meio da esteira ou, alternativamente, da bicicleta ergométrica. Para o remo e a caminhada, o exercício foi realizado a uma taxa de esforço percebido (TEP) de 15 a 17⁽¹³⁾. Para o ciclismo, a carga de exercício para cada paciente foi definida de acordo com os resultados do TECP, começando com 70% da pontuação máxima alcançada no TECP aumentada em 10 *watts* quando o paciente tolerava a carga definida por 30 minutos^(10,11). Os exercícios de alta intensidade duraram de 10 a 15 minutos. Na presença de exaustão física ou dispneia grave, o exercício foi prematuramente interrompido. Os treinamentos foram supervisionados por um fisioterapeuta experiente.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados são reportados como frequências, médias e desvios padrão; para parâmetros respiratórios, foram considerados absolutos e percentuais dos valores previstos. A análise intragrupo foi realizada por um teste t para amostras dependentes para todos os diferentes parâmetros avaliados, p<0,05 foi considerado estatisticamente significativo.

RESULTADOS

Vinte e cinco pacientes (17 M - 8 F; idade 62,3 ± 6 anos) com CPCNP ressecável (estágio I/IIIa) foram avaliados; características da linha de base foram resumidas na Tabela 1. A população do estudo foi composta por pacientes com história de tabagismo > 25 maços/ano (média de 37,2 ± 8,0) e média de VEF₁ = 1,67 ± 0,7 L (média do VEF₁%prev de 61,5 ± 22,0). Todos os pacientes apresentaram pico de VO₂ pré-operatório variando de 10 a 20 mL kg⁻¹ min⁻¹ (média de 14,7 ± 2,5 mL kg⁻¹ min⁻¹). Três pacientes (12%) tinham diagnóstico prévio de insuficiência cardíaca crônica e 16 (64%) tinham hipertensão arterial sistêmica. Os principais parâmetros espirométricos e de esforço estão resumidos na Tabela 2. Sete pacientes (21,8%) não completaram o programa ou não compareceram à reavaliação após a reabilitação. Em particular, cinco pacientes (15,6%) foram operados

Tabela 1. Dados demográficos, espirométricos e TECP no início do estudo

Características (n = 25)	Média (± SD %)
Idade	62,3 (± 6,0) anos
Gênero	
Masculino	17 (68%)
Feminino	8 (32%)
Maços por ano	37,2 ± 8,0
IMC	26,1 ± 3,4
VEF ₁ (L)	1,67 ± 0,7
VEF ₁ (%prev)	61,5 ± 22,0%
VEF ₁ /FVC	54,1 ± 13,1%
TLC(%prev)	108,7 ± 28,6%
IC (%prev)	84,4 ± 14,3%
IC/TLC	38,5 ± 12,1%
VR(%prev)	130,0 ± 39,4%
DLCO (% prev)	67,2 ± 18,1%
Pico VO ₂ (mL kg ⁻¹ min ⁻¹)	14,7 ± 2,5
Pico VO ₂ (%prev)	64,1 ± 19,2
Estágios DPOC	
Estágio I	4 (16%)
Estágio II	9 (36%)
Estágio III/IV	12 (48%)
Tratamento de DPOC	
LAMA	3 (12%)
LABA	1 (4%)
LABA/LAMA	16 (64%)
LABA/LAMA/ICS	5 (20%)
Estágio TNM	
Ia	6 (24%)
Ib	8 (32%)
IIa	7 (28%)
IIb	4 (16%)

VEF₁: volume expiratório forçado, DLCO: capacidade pulmonar de difusão do CO, VO₂ pico: consumo máximo de oxigênio no pico do exercício, LABA: beta2 agonista de longa ação, LAMA: antagonista muscarínico de longa ação, ICS: corticosteroide inalatório.

em outros hospitais e dois pacientes (6,2%) deixaram o programa de reabilitação após menos de uma semana. No entanto, qualquer diferença com as características da população do estudo foi documentada (Tabela 3). Como esperado, os principais valores funcionais respiratórios investigados não mostraram variação relevante após o programa de reabilitação de três semanas. Por outro lado, o pico de VO₂ e a inclinação VE/VCO₂ melhoraram significativamente após PRP (pico de VO₂ pré-reabilitação para pico de pós-reabilitação VO₂: 14,7 ± 2,5 para 18,2 ± 2,7 mL/kg/min, $p < 0,0000001$; inclinação pré-reabilitação VE/VCO₂ para inclinação pós-reabilitação VE/VCO₂: 32,0 ± 2,8 para 30,1 ± 4,0, $p < 0,01$).

DISCUSSÃO

No presente estudo, documentamos que um PRP de alta intensidade em pacientes com DPOC submetidos à ressecção pulmonar para CPCNP pode influenciar

os parâmetros de esforço, tanto aumentando o pico de VO₂ quanto reduzindo a inclinação VE/VCO₂. O risco de câncer de pulmão em pacientes com DPOC é aproximadamente cinco vezes maior que o de fumantes sem DPOC, independentemente da idade e do tabagismo⁽¹⁴⁻¹⁸⁾. Em pacientes com estágios iniciais de CPCNP⁽¹⁹⁾, a presença de DPOC coexistente tem sido relacionada a piores desfechos de sobrevida, enquanto não há evidência convincente em pacientes não ressecáveis⁽²⁰⁾. Em nossa população de estudo, a maioria dos sujeitos era fumante com valores funcionais ruins, os quais não apresentaram alterações após o programa de reabilitação de alta intensidade. Esses dados são consistentes com outros estudos similares da literatura^(21,22) e podem refletir o curto período do programa. No entanto, os parâmetros de esforço melhoraram significativamente a expressão dos efeitos de um treinamento funcional sobre a aptidão global, bem como a eficiência da eliminação de CO₂. Em um estudo prospectivo anterior⁽¹⁰⁾, relatamos que o pico de VO₂ poderia ser influenciado por um programa de reabilitação, enquanto, até o momento, nenhum dado foi relatado sobre a inclinação VE/VCO₂. Esta última reflete uma combinação de fatores subjacentes à ineficiência ventilatória e pode estar alterada tanto nas doenças pulmonares quanto nas cardíacas. No entanto, em 2004, Corrà et al.⁽²³⁾ relataram que VE/VCO₂ > 35 é um preditor de mortalidade, independentemente do VO₂máx, em um grupo de pacientes com IC. Esses resultados foram posteriormente corroborados em três grandes estudos realizados em pacientes submetidos à ressecção pulmonar por CPCNP. Uma análise retrospectiva abrangente investigou 145 pacientes com DPOC consecutivos encaminhados para avaliação pré-operatória⁽⁸⁾. Nesse trabalho, os autores concluíram que uma alta inclinação VE/VCO₂ pode ser considerada um preditor de mortalidade pós-operatória independente entre pacientes com DPOC submetidos à ressecção pulmonar; curiosamente, eles não observaram mortes em pacientes com inclinação VE/VCO₂ dentro da faixa normal. Brunelli et al.⁽³⁾ verificaram que a inclinação VE/VCO₂ foi o único fator significativo associado ao risco de complicações; além disso, pacientes com inclinação VE/VCO₂ superior a 35 tiveram incidência de complicação e mortalidade três e 12 vezes maior, respectivamente, quando comparados a pacientes com valores menores. Mais recentemente, a inclinação VE/VCO₂ > 35 (no exercício máximo) foi associada à probabilidade de mortalidade e complicações pós-operatórias com probabilidade de sobrevida de 40% após um ano de acompanhamento⁽⁵⁾. No entanto, esse último estudo teve uma grande fraqueza, porque os autores não afirmaram claramente se a morte era relacionada ao câncer ou não. O significado clínico deste achado continua a ser determinado tanto no contexto das complicações pulmonares pós-operatórias/mortalidade após a ressecção pulmonar para câncer de pulmão como no contexto das implicações clínicas do excesso de ventilação mecânica na dispneia aos esforços na DPOC. De fato, a redução da inclinação VE/VCO₂ após a reabilitação pulmonar poderia ser

Tabela 2. Alterações após programa de reabilitação pulmonar de três semanas

Pacientes	Média pré-reabilitação (± SD)	Média pós-reabilitação (± SD)	Valor de P
VEF ₁	61,5 ± 22,0%	61,9 ± 21,1%	ns
VC (%prev)	81,1 ± 19,0%	82,0 ± 17,8%	ns
VEF ₁	54,1 ± 13,1%	54,5 ± 14,1%	ns
DLCO (%prev)	67,2 ± 18,1%	67,5 ± 13,2%	ns
Pico VO ₂ (mL kg ⁻¹ min ⁻¹)	14,7 ± 2,5	18,2 ± 2,7	<0,001
Pico VO ₂ (%prev)	64,0 ± 19,2	81,1 ± 18,0	<0,001
Inclinação VE/VCO ₂	32,0 ± 2,8	30,1 ± 4,0	< 0,01
Pico da FC (%previsto)	92,1 ± 1,8%	92,3 ± 2,0%	ns
Pico RTR	1,2 ± 0,3	1,3 ± 0,2	ns
Reserva respiratória%	24,3 ± 6,1%	24,7 ± 6,4	ns

VEF₁: volume expiratório forçado, DLCO: capacidade pulmonar de difusão de CO, VO₂ pico: consumo máximo de oxigênio no pico do exercício, VE/VCO₂ inclinação da relação entre a ventilação minuto (VE) e a produção de dióxido de carbono (VCO₂) durante o exercício. Pico da FC: pico da frequência cardíaca em percentagem do previsto. RTR: razão de troca respiratória.

Tabela 3. Comparação entre população estudada e pacientes excluídos

	População do estudo	Pacientes não incluídos	p
Idade	62,3 (± 6,0)	60,4 (± 5,1)	0,45
Gênero			
Masculino	17 (68%)	5 (71,4)	0,94
Feminino	8 (32%)	2 (28,6%)	0,90
Maços por ano	37,2 ± 8,0	32,2 ± 9,1	0,16
IMC	26,1 ± 3,4	27,5 ± 2,9	0,33
VEF ₁	1,67 ± 0,7	1,84 ± 0,6	0,56
VEF ₁	61,5 ± 22,0%	63,4 ± 26,2%	0,84
VEF ₁	54,1 ± 13,1%	59,1 ± 10,1%	0,36
TLC(%prev)	108,7 ± 28,6%	111,1 ± 27,2%	0,83
IC (%prev)	84,4 ± 14,3%	87,1 ± 12,9%	0,64
IC/TLC	38,5 ± 12,1%	35,4 ± 15,9%	0,64
VR(%prev)	130,0 ± 39,4%	124,5 ± 42,1%	0,76
DLCO (% prev)	67,2 ± 18,1%	71,0 ± 16,5%	0,60
Pico VO ₂ (mL/kg ⁻¹ /min ⁻¹)	14,7 ± 2,5	15,1 ± 2,8	0,73
Pico VO ₂ (%prev)	64,1 ± 19,2	67,8 ± 21,1	0,68
Estágios da DPOC			
Estágio I/II	13 (52,0%)	3 (42,8%)	0,80
Estágio III/IV	12 (48,0%)	4 (57,2%)	0,81
Estágio TNM			
I (a-b)	14 (56%)	4 (57,1%)	0,98
II (a-b)	11 (44%)	3 (42,9%)	0,97

Os dados são relatados como média ± desvio padrão.

influenciada não apenas pelo aumento da eliminação de CO₂, mas também pela redução da ventilação mecânica observada no treinamento após o exercício⁽²⁴⁾. A magnitude da melhora na tolerância ao exercício e a hiperinsuflação dinâmica em pacientes com DPOC submetidos a reabilitação pulmonar foram investigadas em um programa de reabilitação pulmonar de alta intensidade com sete semanas de duração. Porszasz et al.⁽²⁵⁾ relataram redução da hiperinsuflação dinâmica e frequência respiratória durante teste de taxa de trabalho constante em uma população de pacientes com DPOC grave. Além disso, na análise multivariada, a melhora na capacidade inspiratória (CI) tem sido associada à mudança na tolerância ao exercício (p = 0,023). No entanto, o papel dos programas

de reabilitação pulmonar no cenário da cirurgia do câncer de pulmão está longe de ser esclarecido. Recentemente, Mainini et al.⁽²⁶⁾, em uma elegante revisão sistemática, enfatizaram que os PRPs deveriam ser melhor explorados devido à escassez de CTSS no cenário perioperatório, juntamente com resultados contrastantes surgidos nos estudos que avaliaram a reabilitação após a cirurgia em pacientes com CPCNP. A relação entre os efeitos da reabilitação pulmonar em pacientes com DPOC submetidos à ressecção pulmonar por CPCNP está atualmente sob investigação em ensaios clínicos (NCT00363428; NCT02887521). Os efeitos de um programa de duração mais longa, incluindo treinamento pré e pós-operatório, também estão sendo investigados no ensaio NCT02405273.

Nossa pesquisa, apesar do pequeno número de pacientes, oferece novos conhecimentos neste campo de pesquisa. No entanto, o presente estudo tem algumas limitações. Em primeiro lugar, devido ao desenho retrospectivo do estudo, não podemos indicar a taxa de sobrevida em um ano dos pacientes examinados; este seria um resultado interessante em longo prazo do programa de reabilitação. Além disso, o número de pacientes que não completaram o

programa e foram excluídos da análise final representa uma limitação potencial da pesquisa; no entanto, não foram observadas diferenças nas características basais entre os dois grupos.

Em conclusão, nossos resultados ressaltam a influência de programas de treinamento de alta intensidade na eficiência do ventilador. Note-se que mais estudos abrangentes e prospectivos são necessários para corroborar estes resultados preliminares.

REFERÊNCIAS

- Brunelli A, Charloux A, Bolliger CT, Rocco G, Sculier JP, Varela G, et al. ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy). *Eur Respir J*. 2009;34(1):17-41. <https://doi.org/10.1183/09031936.00184308>
- Jones LW, Eves ND, Haykowsky M, Joy AA, Douglas PS. Cardiopulmonary exercise testing in clinical oncology research: systematic review and practice recommendations. *Lancet Oncol*. 2008;9(8):757-65. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(08\)70195-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(08)70195-5)
- Brunelli A, Belardinelli R, Pompili C, Xiumé F, Refai M, Salati M, Sabbatini A. Minute ventilation-to-carbon dioxide output (VE/VCO₂) slope is the strongest predictor of respiratory complications and death after pulmonary resection. *Ann Thorac Surg*. 2012;93(6):1802-6. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsurg.2012.03.022>
- Kasikcioglu E, Tokar A, Tanju S, Arzuman P, Kayserilioglu A, Dilege S, et al. Oxygen uptake kinetics during cardiopulmonary exercise testing and postoperative complications in patients with lung cancer. *Lung Cancer*. 2009;66(1):85-8. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2008.12.024>
- Shafiek H, Valera JL, Togores B, Torrecilla JA, Sauleda J, Cosío BG. Risk of postoperative complications in chronic obstructive lung diseases patients considered fit for lung cancer surgery: beyond oxygen consumption. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016;50(4):772-779. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezw104>
- Campione A, Terzi A, Bobbio M, Rosso GL, Scardovi AB, Feola M. Oxygen pulse as a predictor of cardiopulmonary events in lung resection. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2010;18(2):147-52. <https://doi.org/10.1177/0218492310361792>
- Wang JS, Abboud RT, Evans KG, Finley RJ, Graham BL. Role of CO diffusing capacity during exercise in the preoperative evaluation for lung resection. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(4 Pt 1):1435-44. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.162.4.2001117>
- Torchio R, Guglielmo M, Giardino R, Ardisson F, Ciacco C, Gulotta C, et al. Exercise ventilatory inefficiency and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease undergoing surgery for non-small-cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2010;38(1):14-9. <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2010.01.032>
- Brunelli A. Ventilatory efficiency slope: an additional prognosticator after lung cancer surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016;50(4):780-781. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezw127>
- Stefanelli F, Meoli I, Cobuccio R, Curcio C, Amore D, Casazza D, et al. High-intensity training and cardiopulmonary exercise testing in patients with chronic obstructive pulmonary disease and non-small-cell lung cancer undergoing lobectomy. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2013;44(4):e260-5. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezt375>
- Licker M, Karenovics W, Diaper J, Frésard I, Triponez F, Ellenberger C, et al. Short-Term Preoperative High-Intensity Interval Training in Patients Awaiting Lung Cancer Surgery: A Randomized Controlled Trial. *J Thorac Oncol*. 2017;12(2):323-333. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2016.09.125>
- Salvi R, Meoli I, Cennamo A, Perrotta F, Saverio Cerqua F, Montesano R, et al. Preoperative high-intensity training in frail old patients undergoing pulmonary resection for NSCLC. *Open Med (Wars)*. 2016;11(1):443-448. <https://doi.org/10.1515/med-2016-0079>
- Hwang CL, Yu CJ, Shih JY, Yang PC, Wu YT. Effects of exercise training on exercise capacity in patients with non-small cell lung cancer receiving targeted therapy. *Support Care Cancer*. 2012;20(12):3169-77. <https://doi.org/10.1007/s00520-012-1452-5>
- Young RP, Hopkins RJ, Christmas T, Black PN, Metcalf P, Gamble GD. COPD prevalence is increased in lung cancer, independent of age, sex and smoking history. *Eur Respir J*. 2009;34(2):380-6. <https://doi.org/10.1183/09031936.00144208>
- Mayne ST, Buenconsejo J, Janerich DT. Previous lung disease and risk of lung cancer among men and women nonsmokers. *Am J Epidemiol*. 1999;149(1):13-20. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a009722>
- Turner MC, Chen Y, Krewski D, Calle EE, Thun MJ. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with lung cancer mortality in a prospective study of never smokers. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(3):285-90. <https://doi.org/10.1164/rccm.200612-1792OC>
- Adcock IM, Caramori G, Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer: new molecular insights. *Respiration*. 2011;81(4):265-84. <https://doi.org/10.1159/000324601>
- Perrotta F, Mazzeo F, Cerqua FS. Which treatment for obstructive airway disease: The inhaled bronchodilators. *Pulm Pharmacol Ther*. 2017;43:57-59. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2017.01.003>
- Lee SJ, Lee J, Park YS, Lee CH, Lee SM, Yim JJ, et al. Impact of chronic obstructive pulmonary disease on the mortality of patients with non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2014;9(6):812-7. <https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000158>
- Mina N, Soubani AO, Cote ML, Suwan T, Wenzlaff AS, Jhahria S, et al. The relationship between chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer in African American patients. *Clin Lung Cancer*. 2012;13(2):149-56. <https://doi.org/10.1016/j.clcl.2011.09.006>
- Bobbio A, Chetta A, Ampollini L, Primomo GL, Internullo E, Carbognani P, et al. Preoperative pulmonary rehabilitation in patients undergoing lung resection for non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008;33(1):95-8. <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2007.10.003>
- Ramponi S, Tzani P, Aiello M, Marangio E, Cini E, Chetta A. Pulmonary rehabilitation improves cardiovascular response to exercise in COPD. *Respiration*. 2013;86(1):17-24. <https://doi.org/10.1159/000348726>
- Corrà U, Mezzani A, Bosimini E, Giannuzzi P. Cardiopulmonary exercise testing and prognosis in chronic heart failure: a prognosticating algorithm for the individual patient. *Chest*. 2004;126(3):942-50. <https://doi.org/10.1378/chest.126.3.942>
- Neder JA, Berton DC, Arbex FF, Alencar MC, Rocha A, Sperandio PA, et al. Physiological and clinical relevance of exercise ventilatory efficiency in COPD. *Eur Respir J*. 2017;49(3). pii: 1602036. <https://doi.org/10.1183/13993003.02036-2016>
- Porszasz J, Emtner M, Goto S, Somfay A, Whipp BJ, Casaburi R. Exercise training decreases ventilatory requirements and exercise-induced hyperinflation at submaximal intensities in patients with COPD. *Chest*. 2005;128(4):2025-34. <https://doi.org/10.1378/chest.128.4.2025>
- Mainini C, Rebelo PF, Bardelli R, Kopliku B, Tenconi S, Costi S, et al. Perioperative physical exercise interventions for patients undergoing lung cancer surgery: What is the evidence? *SAGE Open Med*. 2016;4:2050312116673855. <https://doi.org/10.1177/2050312116673855>



Mortalidade e custos da pneumonia pneumocócica em adultos: um estudo transversal

Lessandra Michelin^{1,a}, Fernanda M. Weber^{1,b}, Bruna W. Scolari^{2,c},
Bruna K. Menezes^{1,d}, Maria Carolina Gullo^{3,e}

1. Universidade de Caxias do Sul, Caxias do Sul (RS), Brasil.
 2. Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, Universidade de Caxias do Sul, Caxias do Sul (RS), Brasil.
 3. Departamento de Ciências Econômicas, Universidade de Caxias do Sul, Caxias do Sul (RS), Brasil.
- a. <http://orcid.org/0000-0003-2169-792X>
b. <http://orcid.org/0000-0001-8297-1190>
c. <http://orcid.org/0000-0001-9019-7000>
d. <http://orcid.org/0000-0003-0503-750X>
e. <http://orcid.org/0000-0002-3835-8222>

Recebido: 30 novembro 2018.

Aprovado: 14 março 2019.

Trabalho realizado no Hospital Geral, Universidade de Caxias do Sul, Caxias do Sul (RS) Brasil.

RESUMO

Objetivo: A pneumonia pneumocócica é uma causa significativa de morbimortalidade entre adultos. Desta maneira, o objetivo principal deste estudo foi avaliar a mortalidade intra-hospitalar e os custos relacionados à doença adquirida em adultos. **Métodos:** Este estudo transversal utilizou prontuários de pacientes adultos com pneumonia pneumocócica internados em um hospital universitário no Brasil, de outubro de 2009 a abril de 2017. Todos os pacientes com idade ≥ 18 anos e diagnosticados com pneumonia pneumocócica foram incluídos. Dados como os fatores de risco, a internação em unidade de terapia intensiva, o tempo de internação, a mortalidade hospitalar e os custos diretos e indiretos foram analisados. **Resultados:** No total, 186 pacientes foram selecionados. A taxa média de mortalidade intra-hospitalar foi de 18% para adultos com idade < 65 anos e 23% para os idosos (≥ 65 anos). A pneumonia pneumocócica bacterêmica acometeu 20% dos pacientes em ambos os grupos, principalmente por doença respiratória crônica (OR ajustada: 3,07; IC95%: 1,23-7,65; $p < 0,01$). Após levantamento das internações ocorridas no período de sete anos de tratamento, verificou-se que os custos diretos e indiretos totais anuais foram de US\$ 28.188 para adultos < 65 anos (US\$ 1.746 per capita) e US\$ 16.350 para os idosos (US\$ 2.119 per capita). **Conclusão:** A pneumonia pneumocócica continua sendo uma importante causa de morbimortalidade entre adultos, afetando significativamente os custos diretos e indiretos. Esses resultados sugerem a necessidade de estratégias de prevenção para todos os adultos, especialmente para pacientes com doenças respiratórias crônicas.

Descritores: Pneumocócica; Doença pneumocócica; Pneumonia; Custos hospitalares; Mortalidade.

INTRODUÇÃO

A infecção pneumocócica é uma causa significativa de morbimortalidade em todo o mundo. O *Streptococcus pneumoniae*, ou pneumococo, é o principal agente etiológico da pneumonia adquirida na comunidade (PAC) em crianças e adultos.^(1,2) Idosos e pacientes com condições crônicas (doença pulmonar obstrutiva crônica, asma brônquica, doença cardiovascular crônica, doença cerebrovascular, doença renal crônica, hepatopatia crônica ou diabetes mellitus) e pessoas imunodeprimidas correm risco de Pneumonia Pneumocócica (PP) e Pneumonia Pneumocócica Bacterêmica (PPB).⁽³⁻⁷⁾

Ruiz et al. realizaram um estudo publicado em 2017, comparando adultos de 18 a 64 anos e idosos (com idade ≥ 65 anos) diagnosticados com PP, e constataram que pacientes com idade ≥ 65 anos apresentavam uma taxa de mortalidade maior em 30 dias de internação; entretanto, os idosos que foram internados com menor frequência em unidades de terapia intensiva (UTIs) tiveram menor tempo de internação hospitalar.⁽⁸⁾ Dados epidemiológicos da Europa revelaram 21.118 casos confirmados de doença pneumocócica em 2015, com uma taxa de mortalidade de 14% (1.312 pacientes) e com

custos hospitalares para PP e PPB de aproximadamente 13.611 euros (EUR) por paciente hospitalizado.⁽⁹⁾

As hospitalizações de pacientes com mais de 50 anos têm um impacto econômico maior, comparado com hospitalizações de indivíduos com 18 anos ou menos (custo médio por episódio de 5.000 euros contra 2.750 euros, respectivamente).^(10,11) Essas taxas de mortalidade e esses custos são maiores nos países em desenvolvimento, entretanto os dados publicados sobre PP em adultos e seu impacto nos sistemas de saúde ainda são escassos.⁽¹¹⁾ Assim, o presente estudo complementa a literatura que trata da mortalidade intra-hospitalar por PP e dos custos diretos e indiretos relacionados à doença, comparando pacientes idosos e jovens adultos, em um hospital universitário no Brasil.

MÉTODOS

Desenho do estudo e população

Este estudo transversal utilizou os prontuários de pacientes adultos com diagnóstico de PP hospitalizados no Hospital Geral de Caxias do Sul, Brasil. O período do estudo foi de outubro de 2009 a abril de 2017 e foram

Endereço para correspondência:

Lessandra Michelin. Diretoria Hospital Geral, Universidade de Caxias do Sul, Rua Prof Antonio Vignolli, 255, CEP 95070-561, Caxias do Sul, RS, Brasil.
Tel.: +55 54 9 9163-6437. E-mail: lessandra@gmail.com
Apoio financeiro: Nenhum.

incluídos todos os pacientes com idade ≥ 18 anos com diagnóstico de PP ou PPB. A aprovação ética para análise dos registros hospitalares foi obtida do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Caxias do Sul (n.º 2.360.724).

Diagnóstico clínico e microbiológico de PP e PPB

A PAC foi diagnosticada com base em achados radiográficos (outros tipos de infiltrados que são compatíveis com o diagnóstico de pneumonia na radiografia de tórax, tomografia ou ressonância magnética) e em achados clínicos (sintomas clínicos de início agudo que sugeriam infecção do trato respiratório inferior, como tosse, produção de expectoração, febre, dor torácica pleural ou dispneia). Foram utilizados também métodos, como microscopia e testes fenotípicos, para identificar *Streptococcus pneumoniae*.⁽¹²⁾ A PP foi definida com pelo menos um resultado positivo para *S. pneumoniae* no escarro, no aspirado traqueal e/ou no Lavado Broncoalveolar (LBA) associado às características clínicas e radiográficas da PAC. Espécimes de escarro com < 10 células epiteliais escamosas, > 25 polimorfonucleares por campo de baixa potência (aumento, $100\times$) e presença predominante de diplococos Gram-positivos foram considerados suficientes para o diagnóstico. Foram consideradas significativas para PP culturas semiquantitativas de $> 10^5$ colônias/mL para amostras de aspiração traqueal e $> 10^4$ colônias/mL para amostras de LBA. A PPB foi diagnosticada com base no isolamento de *S. pneumoniae* de hemoculturas obtidas antes na administração parenteral de antibióticos em um paciente com PAC.

Variáveis analisadas e covariáveis

O impacto da mortalidade associada à PP em adultos (com idade < 65 anos e idade ≥ 65 anos) foi avaliado pelas características demográficas (gênero, idade, ocupação e renda) e características clínicas. Os pacientes que foram categorizados como "dependentes" foram aqueles que relataram não ter fonte de renda própria (desempregados, estudantes e pessoas morando com parentes); os pacientes de baixa renda foram aqueles que declararam ganhos mensais de US\$ 1.190 ou menos; os pacientes de renda média foram aqueles que ganharam até US\$ 2.975 mensais, e os pacientes de alta renda foram aqueles que relataram mais de US\$ 2.975 de renda mensal.⁽¹³⁾ As seguintes covariáveis clínicas foram analisadas: diagnóstico de pneumonia bacteriana e não bacterêmica, internação e tempo de internação para tratamento na UTI, tempo total de internação e óbitos relacionados, bem como as comorbidades da doença cardiovascular crônica (cardiopatia isquêmica, doença coronariana, insuficiência cardíaca, arritmia), doença respiratória crônica (doença pulmonar obstrutiva crônica, asma brônquica), doença hepática crônica (cirrose, hepatite viral crônica), insuficiência renal (lesão renal aguda, doença renal crônica), doença neurológica crônica (acidente vascular cerebral, demência), imunossupressão (alteração na imunidade causada por medicação ou

doença diferente da síndrome da imunodeficiência adquirida), diabetes mellitus, tabagismo, vírus da imunodeficiência humana (HIV, vivendo com vírus da síndrome da imunodeficiência adquirida e $CD4 \leq 200$ células/mm³) e abuso de álcool (ingestão diária de álcool de 80 g para homens ou 60 g para mulheres, durante pelo menos os 12 meses anteriores à inclusão no estudo).^(1,4,5)

Análise de custos diretos e indiretos

O custo por internação hospitalar foi analisado como custo direto ao Sistema Único de Saúde (SUS) e definido pelos seguintes fatores: tempo de permanência hospitalar, medicamentos, exames laboratoriais e de imagem, procedimentos cirúrgicos e broncoscopia, custo diário da UTI, custos médicos e outros gastos com saúde. Já os custos indiretos consistiram nas despesas do paciente e/ou do cuidador e foram associados à ausência no trabalho e ao impacto relacionado a este fator. O custo total foi definido da seguinte forma: custo total = custos diretos + custos indiretos.⁽¹⁴⁾

Os pacientes dependentes tinham um cuidador principal com um período de acompanhamento mais longo no hospital, cujas horas de ausência relacionadas ao trabalho foram consideradas na análise como custo indireto. A média da taxa salarial nacional foi obtida do Cadastro Geral de Empregados e Desemprego do Ministério do Trabalho e Emprego.⁽¹⁵⁾ Note-se que os valores em reais (BRL) foram convertidos em dólares norte-americanos (USD) à taxa de 1 USD = BRL 3,18.

Análise estatística

As análises estatísticas foram realizadas em relação às variáveis demográficas e clínicas, e os resultados foram apresentados como frequências e porcentagens, médias e desvios padrão (DP), ou medianas e intervalos interquartis. As características dos pacientes foram comparadas entre os dois grupos (adultos mais jovens e pacientes idosos), assim como as variáveis relacionadas a PP, comorbidades, tempo de internação, admissão na UTI e desfechos. Os métodos utilizados foram o de Kaplan-Meier, para determinar associações entre grupos etários e sobrevida, os Testes de qui-quadrado ou exato de Fisher foram utilizados para a comparação de variáveis qualitativas e o teste T de Student, para variáveis quantitativas. As análises multivariadas foram relatadas como razão de possibilidades (OR) e intervalo de confiança de 95% (IC), e tiveram os pacientes mais jovens (idade < 65 anos) como o grupo de referência. O modelo estatístico foi estimado por meio de regressão logística com o teste de Wald. Os modelos finais foram criados para prever morte hospitalar e bacteremia, avaliando o desempenho geral dos modelos, ou seja, a variação do desfecho previsto explicado pelas variáveis independentes, utilizando os valores de Cox e Snell R-quadrado (R^2 ajustado). Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes. É importante ressaltar que todas as análises estatísticas foram realizadas com o software R, versão 3.3.3 para Windows.

RESULTADOS

No total, 186 pacientes com critérios PP ou PPB foram incluídos no estudo e nenhum foi previamente vacinado com qualquer vacina pneumocócica. Destes pacientes, 127 eram adultos com idade entre 18 e 64 anos, e 59 eram idosos com 65 anos ou mais. A idade média para adultos com idade < 65 anos foi de $46 \pm 11,5$ anos e a média de idade para o grupo de idosos foi de $70 \pm 4,8$ anos. A maioria dos pacientes idosos era dependente ou de baixa renda. A Tabela 1 resume todas as características dos pacientes, estratificadas por idade.

O protocolo institucional de tratamento antimicrobiano para PAC foi baseado na diretriz da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT), obtendo-se a adesão plena por meio da verificação do Serviço de Controle de Infecção. Todos os casos clínicos foram discutidos diariamente com essa equipe, tanto nas unidades de terapia intensiva como nos departamentos clínico e de emergência. A terapia hospitalar empírica para PAC, ajustada para epidemiologia local, inclui o uso de penicilinas com inibidores de betalactamases ou cefalosporinas de terceira geração, com ou sem associação com macrolídeos, dependendo da gravidade do paciente. Todas as cepas de pneumococo foram isoladas de ambas as vias respiratórias e as hemoculturas

foram sensíveis a penicilinas, cefalosporinas, quinolonas e vancomicina. No entanto, observou-se nas cepas do trato respiratório 12% de resistência à eritromicina e 33% de resistência ao sulfametoxazol/trimetoprim. Assim, o tratamento antimicrobiano empírico não mostrou impacto na taxa de mortalidade das diferentes faixas etárias da população estudada, devido à baixa taxa de resistência bacteriana ao tratamento padrão para PP e PPB.

A PPB acometeu 20% dos pacientes selecionados, sem diferença entre os dois grupos etários ($p = 0,86$). No entanto, comorbidades, como cardiopatia crônica, doença respiratória crônica e imunossupressão, foram mais frequentes na população idosa ($p < 0,01$), enquanto doença hepática crônica, doença renal crônica e infecção pelo HIV foram observadas com maior frequência na população de adultos mais jovens ($p < 0,01$). Além disso, doenças de natureza neurológica crônica, diabetes mellitus, tabagismo e abuso de álcool não diferiram significativamente entre os dois grupos etários.

Um total de 25,6% dos pacientes com menos de 65 anos e 28,8% dos idosos foram internados na UTI, e o tempo médio de permanência foi de três dias para ambos os grupos. Já o tempo médio total de permanência hospitalar foi de 10 dias para os adultos mais jovens e de 14 dias para os idosos. Durante o

Tabela 1. Características dos pacientes com pneumonia pneumocócica.

Característica	Idade < 65 anos (n = 127)	Idade ≥ 65 anos (n = 59)	Valor de P
Homens, n (%)	78 (62.4)	40 (67.8)	0.40
Idade (anos), média (DP)	46 (36-55)	70 (67-72)	0.001
Renda média, n (%)			
Dependente	38 (30)	17 (29)	0.30
Baixa	80 (63)	42 (71)	
Média	9 (7)	0 (0)	
Alta	0 (0)	0 (0)	
Pneumonia, n (%)			
Pneumonia pneumocócica	102 (80)	48 (81)	0.86
Pneumonia pneumocócica bacterêmica	25 (20)	11 (19)	
Comorbidades, n (%)			
Doença cardíaca crônica	36 (28.3)	31 (52.5)	< 0.01
Doença respiratória crônica	47 (37.0)	35 (59.3)	< 0.01
Doença hepática crônica	11 (8.6)	0 (0)	< 0.01
Doença renal crônica	11 (8.6)	3 (5.0)	< 0.01
HIV	29 (22.8)	0 (0)	< 0.01
Doença neurológica crônica	8 (6.3)	5 (8.5)	0.60
Imunossupressão	19 (14.9)	17 (28.8)	0.02
Diabetes mellitus	6 (4.7)	4 (6.7)	0.50
Tabagismo	46 (36.2)	24 (40.6)	0.60
Abuso de álcool	25 (19.7)	10 (16.9)	0.60
Admissão na UTI, n (%)	33 (25.6)	17 (28.8)	0.10
Tempo médio de permanência (dias)			
Total	10 (7-15)	14 (5-22)	0.46
UTI	3 (0-5)	2 (0-3)	0.40
Óbitos, n (%)	23 (18.1)	14 (23.7)	0.34

DP: desvio padrão, HIV: vírus da imunodeficiência humana, UTI: unidade de terapia intensiva.

período do estudo, 37 pacientes morreram (19,9%), o que representa 18,1% dos adultos jovens e 23,7% dos idosos. A curva de Kaplan-Meier apresentada na Figura 1 mostra a curva de sobrevida dos pacientes de acordo com a idade e o tempo de internação hospitalar. Ambos os grupos tiveram resultados semelhantes até

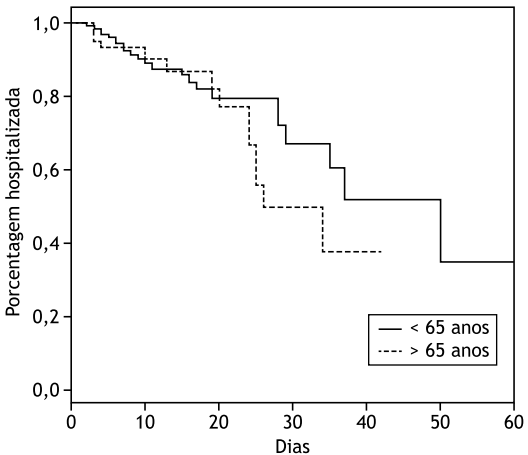


Figura 1. Curva de Kaplan-Meier sobre análise de sobrevida hospitalar de pacientes adultos (< 65 anos) e idosos (≥ 65 anos) com doença pneumocócica pulmonar.

o 20.º dia de internação, porém, após este período, houve diminuição na sobrevida dos pacientes idosos.

Quanto ao risco de morte intra-hospitalar por PP, a admissão na UTI estava associada à maior taxa de mortalidade (OR: 156,3; IC95%: 34,1-715,9, $p < 0,001$), sem diferença significativa entre as taxas dos dois grupos etários (OR: 1,41, IC 95%: 0,66-2,98, $p = 0,40$), como mostra a Tabela 2. Em relação às comorbidades avaliadas para PPB, em ambas as faixas etárias, apenas a doença respiratória crônica teve impacto (OR ajustada: 3,07; IC95%: 1,23-7,65; $p < 0,01$) (Tabela 3).

Os custos relacionados com PP e PPB foram descritos na Tabela 4. O valor médio gasto com custos diretos e indiretos anuais foi de USD 28.188 para doentes adultos com idade < 65 anos e USD 16.350 para doentes com idade ≥ 65 anos. Durante o período de sete anos de estudo, o custo direto anual total para PP foi de US\$ 24.458 para adultos com idade < 65 anos e US\$ 14.676 para idosos. Os custos por paciente hospitalizado, considerando os custos diretos e indiretos, foram de US\$ 1.746 para adultos com idade < 65 anos e US\$ 2.119 para idosos. O Ministério da Saúde brasileiro gastou US\$ 1.515 em custos diretos para cada adulto hospitalizado com idade < 65 anos com PP e US\$ 1.902 com custos diretos por paciente com idade ≥ 65 anos.

Tabela 2. Análise de regressão logística multivariada prevendo mortalidade hospitalar associada à pneumonia pneumocócica.

Fator de risco	OR	IC 95%	Valor de P
Idade ≥ 65 anos	1.41	0.66-2.98	0.40
Doença respiratória crônica	0.40	0.18-0.88	0.02
Doença cardíaca crônica	1.10	0.52-2.32	0.80
Doença hepática crônica	1.56	0.39-6.20	0.50
Doença renal crônica	2.43	0.76-7.74	0.15
HIV	0.60	0.20-1.85	0.35
Doença neurológica crônica	1.89	0.55-6.50	0.31
Imunossupressão	0.97	0.39-2.52	0.94
Tabagismo	1.17	0.56-2.43	0.70
Abuso de álcool	1.52	0.60-3.60	0.35
Diabetes mellitus	0.43	0.05-3.52	0.40
Pneumonia pneumocócica bacterêmica	0.57	0.25-1.32	0.20
Mortalidade na UTI	156.3	34.1-715.9	< 0.001

HIV: vírus da imunodeficiência humana, UTI: unidade de terapia intensiva, OR: odds ratio, IC: intervalo de confiança.

Tabela 3. Análise de regressão logística multivariada prevendo fatores de risco associados à pneumonia pneumocócica bacterêmica.

Fator de risco	OR ajustada	IC 95%	Valor de P
Idade ≥ 65 anos	0.77	0.32-1.90	0.58
Doença respiratória crônica	3.07	1.23-7.65	0.01
Doença cardíaca crônica	0.88	0.36-2.16	0.77
Doença hepática crônica	0.76	0.16-3.23	0.68
HIV	1.16	0.37-3.64	0.80
Doença neurológica crônica	1.87	0.35-9.89	0.43
Imunossupressão	2.55	0.80-8.18	0.09
Diabetes mellitus	0.60	0.13-2.81	0.53

HIV: vírus da imunodeficiência humana, OR: odds ratio, IC: intervalos de confiança.

Tabela 4. Custos relacionados à hospitalização por pneumonia pneumocócica.

Custos	Idade < 65 anos	Idade ≥ 65 anos
Custos diretos per capita	USD 1,515	USD 1,902
Custos indiretos per capita	USD 231	USD 216
Custo total per capita	USD 1,746	USD 2,119
Custo anual total	USD 28,188	USD 16,350

USD: dólar norte-americano.

DISCUSSÃO

A doença pneumocócica tem alta incidência entre adultos com idade < 65 anos e entre os idosos, contribuindo com custos diretos e indiretos significativos para o sistema público de saúde. Embora a PP acometa principalmente pacientes com comorbidades, não foi observada diferença na taxa de mortalidade entre os pacientes com idade < 65 anos e aqueles com idade ≥ 65 anos. No entanto, pacientes com doenças respiratórias crônicas têm maior risco de pneumonia bacteriana, mas o risco de mortalidade desses pacientes não foi maior, em comparação com pacientes sem essa comorbidade.

A população estudada foi estratificada em um grupo formado por adulto mais jovem (com idade entre 18 e 64 anos) e outro por idosos (com idade ≥ 65 anos). Não foram encontradas diferenças estatísticas para taxa de mortalidade intra-hospitalar entre os dois grupos, demonstrando a significância desta doença para pacientes adultos de todas as idades. Em um estudo realizado em 2017, os pacientes idosos apresentaram maior mortalidade em 30 dias (OR: 6,83; IC95%: 1,22-38,22; $p = 0,028$) que os adultos mais jovens, e esse desfecho pode estar relacionado à imunossenescência, pois os participantes foram idosos saudáveis e funcionais.⁽⁸⁾

A presença de doenças crônicas influencia tanto a chance de adquirir PP devido a alterações na resposta imune quanto a gravidade da doença e seus desfechos. Por isso, pacientes com comorbidades têm uma alta taxa de mortalidade relacionada a doenças pneumocócicas em períodos curtos (30 dias) e em longo prazo (um ano). As comorbidades associadas à PP são doenças cardíacas, respiratórias e hepáticas crônicas; insuficiência renal aguda ou crônica; imunossupressão; doenças neurológicas crônicas (entre pacientes institucionalizados); HIV; diabetes mellitus; tabagismo, e abuso de álcool.^(16,17)

No presente estudo, a cardiopatia ocorreu em 52,5% dos idosos ($p < 0,01$) e não teve impacto na taxa de mortalidade em nenhuma das faixas etárias (OR: 1,1; IC95%: 0,52-2,32; $p = 0,8$). Musher et al. demonstraram que 19,4% dos pacientes internados no hospital com PP tiveram mais de um evento cardíaco durante a hospitalização.⁽¹⁸⁾ Segundo Corrales-Medina et al., pacientes acometidos por cardiopatia representam um quarto dos pacientes com PAC e têm um risco de 60% de mortalidade em 30 dias, especialmente em casos de insuficiência cardíaca (OR: 4,3), arritmia (OR: 1,8) ou doença coronariana (OR: 1,5).⁽¹⁹⁾

Torres et al., em um trabalho sobre revisão de fatores de risco para doença pneumocócica, mostraram que a doença pulmonar crônica era um fator de risco independente para a PAC pneumocócica, especialmente em idosos.⁽¹⁶⁾ Uma vez que a doença pulmonar obstrutiva crônica e a asma brônquica foram as comorbidades mais prevalentes encontradas em ambos os grupos etários da população estudada, com risco aumentado de pneumonia bacterêmica (OR ajustada: 3,07; IC95%: 1,23-7,65; $p < 0,01$). Assim, os pacientes têm alterações na arquitetura do pulmão que os predispõem a infecções respiratórias e os adultos com asma têm um risco atribuível de 12% a 17% de adquirir infecções pneumocócicas invasivas, especialmente se houver frequente exacerbação da asma.^(20,21)

A doença pneumocócica foi previamente identificada como uma causa significativa de morbidade em pacientes cirróticos. No entanto, neste estudo, apenas 11 pacientes com idade < 65 anos tinham doença hepática e não houve impacto dessa condição na mortalidade (OR: 1,56; IC 95%: 0,39-6,20, $p = 0,5$). Um estudo publicado em 2011 mostrou que pacientes cirróticos tinham um risco maior de PAC (46,3% vs. 33%, $p = 0,007$).⁽²²⁾ Já em um estudo espanhol, pacientes com idade entre 18 e 64 anos portadores de hepatopatia apresentaram maior índice de internação por PP (OR: 56,3; IC95%: 49,1-64,6) do que pacientes com idade ≥ 65 anos (OR: 15,0, IC95%: 13,1-17,2).⁽²³⁾

Em relação à doença renal crônica, ressalta-se que esta é uma importante causa de mortalidade em todo o mundo e que a incidência de pneumonia em pacientes em diálise é de 27,9/100 pessoas/ano, com uma taxa de sobrevida em de 0,51 ao ano.⁽²⁴⁾ No presente estudo, a insuficiência renal crônica foi mais prevalente na população com idade < 65 anos ($p < 0,01$), mas não houve impacto dessa condição na mortalidade ($p = 0,15$). Vários estudos sugeriram uma relação entre doença renal crônica e PP, embora os mecanismos fisiopatológicos envolvidos não sejam ainda compreendidos inteiramente.⁽²⁵⁾

Inúmeros estudos existentes sugeriram que um alto risco de doença pneumocócica está associado à imunodeficiência primária devida a defeitos de células B.⁽²⁶⁾ Tumores sólidos e malignidades hematológicas também predispõem os indivíduos a infecções, especialmente por bactérias gram-positivas.⁽²⁷⁾ Na população estudada, a imunossupressão foi mais prevalente nos idosos ($p = 0,02$).

A infecção por HIV também foi um fator de risco relevante para PP ($p < 0,01$) no grupo de adultos mais jovens, sem impacto na mortalidade ou na PPB. O risco de doença pneumocócica invasiva tem se mostrado elevado em pacientes acometidos por HIV, especialmente aqueles com molécula CD4 < 200 células/mm³, mesmo com o uso adequado de terapia antirretroviral.^(28,29) Estudos avaliaram a relação entre tabagismo e doença pneumocócica em adultos, como, por exemplo, um estudo realizado em 2015 por Chun et al., em que os autores não encontraram associação direta entre o tabagismo passivo e a doença pneumocócica invasiva em 171 crianças e também nenhuma associação com a PP.⁽³⁰⁾ Já Nuorti et al. constataram que o tabagismo ativo era um forte fator de risco para doença invasiva em adultos imunocompetentes (OR: 4,1, IC 95%: 2,4-7,3).⁽³¹⁾ Em outro estudo publicado em 2017, o tabagismo foi associado à diminuição do risco de mortalidade (OR 0,52, IC 0,31-0,87).⁽³²⁾ No entanto, no presente estudo, o uso de tabaco não teve impacto sobre PP ou PPB entre as faixas etárias avaliadas.

O abuso do álcool tem sido associado ao risco independente de adquirir a PAC;⁽³³⁾ segundo um estudo com 19.000 indivíduos acompanhados por 10 anos, a mortalidade geral atribuída à PP entre os usuários de álcool foi de 30%, em comparação com 17% entre os não usuários de álcool.⁽³⁴⁾ No presente estudo, 25 adultos (19,7%) com idade < 65 anos e 10 idosos (16,9%) foram classificados na categoria "abuso de álcool". Não foi encontrado nenhum impacto em relação ao abuso de álcool na taxa de mortalidade durante a internação hospitalar ($p = 0,35$). Doenças neurológicas crônicas e diabetes mellitus também não tiveram impacto na taxa de mortalidade. Enquanto as doenças neurológicas crônicas têm uma incidência maior nos idosos, a diabetes mellitus mostra-se mais associada à PP em pacientes com idade < 40 anos, com um risco maior de pneumonia bacterêmica (ORs: 1,4 a 4,6).⁽¹⁶⁾

Dessa maneira, observou-se que a PPB afetou 20% dos pacientes selecionados, sem diferença entre os grupos etários ($p = 0,86$), e que não houve impacto no tempo de internação ou na taxa de mortalidade intra-hospitalar. Essa incidência de PPB corresponde a dados publicados anteriormente mostrando que 25% a 30% dos pacientes com PP tinham bacteremia concomitante e que aproximadamente 75% de todas as doenças pneumocócicas eram PP não bacterêmicas.⁽³⁵⁾ O tempo de internação por PP ou PPB foi maior em pacientes idosos (média: 14 dias), assim como a taxa de admissão na UTI (28,8% entre idosos vs. 25,6% entre os adultos mais jovens). Um estudo realizado

na Holanda em 2016 teve resultados semelhantes, com tempo médio de internação de 12 dias.⁽¹⁰⁾ Já Ruiz et al. identificaram risco de mortalidade na UTI de 4,2 ($p = 0,10$);⁽⁸⁾ no entanto, no presente estudo, a taxa de mortalidade intra-hospitalar foi maior (OR: 156,3), porque todos os 37 pacientes que morreram estavam na UTI.

Em termos de custos relacionados com PP e PPB, o valor médio gasto anualmente em custos diretos e indiretos foi superior na população com idade < 65 anos (USD 28.188 para adultos mais jovens vs. USD 16.350 para idosos), devido ao número de adultos de faixa etária mais jovem matriculados e aos custos indiretos relacionados à hospitalização da população economicamente ativa. Já na análise per capita, no entanto, o custo foi maior para a população idosa (US\$ 2.119 contra US\$ 1.746 para adultos com idade < 65 anos), devido aos custos diretos da hospitalização prolongada e à incidência de comorbidades. Um estudo europeu mostrou que os custos diretos médios do tratamento da PAC eram de EUR\$ 196 no cenário ambulatorial e de EUR\$ 1.553 no ambiente hospitalar, e um estudo japonês demonstrou um custo médio de tratamento hospitalar de US\$ 4.851.^(36,37)

É preciso citar as limitações do presente trabalho, que incluíram falta de dados sobre a mortalidade ambulatorial dos pacientes que não foram internados no período de 30 dias, além da relação de associação entre a mortalidade e os sorotipos pneumocócicos e o status da vacina contra influenza nos pacientes. Dados sobre acompanhamento ambulatorial seriam relevantes para avaliar a qualidade de vida após a alta hospitalar, assim como a associação do sorotipo e o impacto da vacinação pneumocócica nessa população. Apesar da falta de dados sobre a vacinação contra influenza, nenhuma coinfeção com o vírus foi diagnosticada na população do estudo.

Em conclusão, apesar de ser um estudo monocêntrico, os resultados demonstram um importante impacto no custo e na mortalidade entre a população adulta analisada. A incidência de doença e a mortalidade foram semelhantes nas duas faixas etárias estudadas, independentemente das comorbidades, com discreto aumento de PP na população com doenças respiratórias crônicas. O impacto econômico pode afetar tanto o sistema público de saúde em custos diretos quanto a sociedade por meio de custos indiretos. Portanto, medidas preventivas devem ser urgentemente encorajadas em todas as faixas etárias e estudos de custo-efetividade devem ser realizados para avaliar o possível impacto de estratégias preventivas, como a vacina pneumocócica, para toda a população adulta.

REFERÊNCIAS

1. Vila-Corcoles A, Aguirre-Chavarria C, Ochoa-Gondar O, Diego C, Rodriguez-Blanco T, Gomez F, et al. Influence of chronic illnesses and underlying risk conditions on the incidence of pneumococcal pneumonia in older adults. *Infection*. 2015;43(6):699-706. <http://dx.doi.org/10.1007/s15010-015-0801-y>. PMID:26037386.
2. Corrêa RA, José BPS, Malta DC, Passos V, França EB, Teixeira RA, et al. Carga de doença por infecções do trato respiratório inferior no Brasil, 1990 a 2015: estimativas do estudo Global Burden of Disease 2015. *Rev Bras Epidemiol*. 2017;20(Supl. 1):171-81. <http://dx.doi.org/10.1590/1980-5497201700050014>. PMID:28658381.

3. Bordon JM, Fernandez-Botran R, Wiemken TL, Peyrani P, Uriarte SM, Arnold FW, et al. Bacteremic pneumococcal pneumonia: clinical outcomes and preliminary results of inflammatory response. *Infection*. 2015;43(6):729-38. <http://dx.doi.org/10.1007/s15010-015-0837-z>. PMID:26424683.
4. Cillóniz C, Torres A, Manzardo C, Gabarrus A, Ambrosioni J, Salazar A, et al. Community-acquired pneumococcal pneumonia in virologically suppressed HIV-infected adult patients. *Chest*. 2017;152(2):295-303. <http://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2017.03.007>. PMID:28302496.
5. Simou E, Britton J, Leonardi-Bee J. Alcohol and the risk of pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2018;8(8):e022344. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2018-022344>. PMID:30135186.
6. Garrouste-Orgeas M, Azoulay E, Ruckly S, Schwebel C. Diabetes was the only comorbidity condition of invasive pneumococcal infection in ICU patients: a multicenter observational study from the Outcomerea research group. *Infection*. 2018;46(5):669-77. <http://dx.doi.org/10.1007/s15010-018-1169-6>. PMID:29974388.
7. Song JY, Choi JY, Lee JS, Bae I-G, Kim YK, Sohn JW, et al. Clinical and economic burden of invasive pneumococcal disease in adults: a multicenter hospital-based study. *BMC Infect Dis*. 2013;13(1):202. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2334-13-202>. PMID:23641904.
8. Ruiz LA, España PP, Gómez A, Bilbao A, Jaca C, Aramburu A, et al. Age-related differences in management and outcomes in hospitalized healthy and well-functioning bacteremic pneumococcal pneumonia patients: a cohort study. *BMC Geriatr*. 2017;17(1):130. <http://dx.doi.org/10.1186/s12877-017-0518-0>. PMID:28633626.
9. European Centre for Disease Prevention and Control. Invasive pneumococcal disease. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2015 [Internet]. ECDC; 2015 [cited 2018 Oct 5]. Available from: <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/invasive-pneumococcal-disease-annual-epidemiological-report-2015>
10. Vissink CE, Huijts SM, Wit GA, Bonten MJM, Mangen MJJ. Hospitalization costs for community acquired pneumonia in Dutch elderly: an observational study. *BMC Infect Dis*. 2016;16(1):466. <http://dx.doi.org/10.1186/s12879-016-1783-9>. PMID:27589847.
11. Rozenbaum MH, Mangen MJ, Huijts SM, van der Werf TS, Postma MJ. Incidence, direct costs and duration of hospitalization of patients hospitalized with community acquired pneumonia: a nationwide retrospective claims database analysis. *Vaccine*. 2015;33(28):3193-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.05.001>. PMID:25981488.
12. Spellerberg B, Brandt C. *Streptococcus*. In: American Society of Microbiology. Manual of clinical microbiology. 10th ed. Washington: ASM; 2011. p. 383-384.
13. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Renda domiciliar per capita [Internet]. Rio de Janeiro: IBGE; 2018 [cited 2018 Oct 5]. Available from: https://www2.ibge.gov.br/home/estatistica/indicadores/trabalhoerendimento/pnad_continua/default_renda_per capita.shtm
14. Cupurdija V, Lazić Z, Petrović M, Mojsilović S, Cekerevac I, Rancic N, et al. Community-acquired pneumonia: economics of inpatient medical care vis-à-vis clinical severity. *J Bras Pneumol*. 2015;41(1):48-57. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132015000100007>. PMID:25750674.
15. Brasil. Ministério do Trabalho. General register of employees and unemployment [Internet]. 2018 [cited 2018 Oct 5]. Available from: <http://portal.fat.mte.gov.br/programas-e-acoes-2/caged-3/>
16. Torres A, Blasi F, Dartois N, Akova M. Which individuals are at increased risk of pneumococcal disease and why? Impact of COPD, asthma, smoking, diabetes, and/or chronic heart disease on community-acquired pneumonia and invasive pneumococcal disease. *Thorax*. 2015;70(10):984-9. <http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2015-206780>. PMID:26219979.
17. Adamuz J, Viasus D, Jiménez-Martínez E, Isla P, García-Vidal C, Dorca J, et al. Incidence, timing and risk factors associated with 1-year mortality after hospitalization for community-acquired pneumonia. *J Infect*. 2014;68(6):534-41. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2014.02.006>. PMID:24534605.
18. Musher DM, Rueda AM, Kaka AS, Mapara SM. The association between pneumococcal pneumonia and acute cardiac events. *Clin Infect Dis*. 2007;45(2):158-65. <http://dx.doi.org/10.1086/518849>. PMID:17578773.
19. Corrales-Medina VF, Musher DM, Wells GA, Chirinos JA, Chen L, Fine MJ. Cardiac complications in patients with community-acquired pneumonia: incidence, timing, risk factors, and association with short-term mortality. *Circulation*. 2012;125(6):773-81. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.040766>. PMID:22219349.
20. Froes F, Roche N, Blasi F. Pneumococcal vaccination and chronic respiratory diseases. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;12:3457-68. <http://dx.doi.org/10.2147/COPD.S140378>. PMID:29255353.
21. Dodd KE, Mazurek JM. Pneumococcal vaccination among adults with work-related asthma. *Am J Prev Med*. 2017;53(6):799-809. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amepre.2017.07.022>. PMID:28964578.
22. Viasus D, García-Vidal C, Castellote J, Adamuz J, Verdaguer R, Dorca J, et al. Community-acquired pneumonia in patients with liver cirrhosis: clinical features, outcomes, and usefulness of severity scores. *Medicine (Baltimore)*. 2011;90(2):110-8. <http://dx.doi.org/10.1097/MD.0b013e318210504c>. PMID:21358441.
23. Gil-Prieto R, Pascual-García R, Walter S, Alvaro-Meca A, Gil-De-Miguel A. Risk of hospitalization due to pneumococcal disease in adults in Spain. The CORIENNE study. *Hum Vaccin Immunother*. 2016;12(7):1900-5. <http://dx.doi.org/10.1080/21645515.2016.1143577>. PMID:26901683.
24. Vandecasteele SJ, Ormelet S, Blumental S, Peetermans WE. The ABC of pneumococcal infections and vaccination in patients with chronic kidney disease. *Clin Kidney J*. 2015;8(3):318-24. <http://dx.doi.org/10.1093/ckj/sfv030>. PMID:26034594.
25. Huang ST, Lin CL, Chang YJ, Sher YP, Wu MJ, Shu KH, et al. Pneumococcal pneumonia infection is associated with end-stage renal disease in adult hospitalized patients. *Kidney Int*. 2014;86(5):1023-30. <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2014.79>. PMID:24694991.
26. Picard C, Puel A, Bustamante J, Ku CL, Casanova JL. Primary immunodeficiencies associated with pneumococcal disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2003;3(6):451-9. <http://dx.doi.org/10.1097/00130832-200312000-00006>. PMID:14612669.
27. Cardoso NT, Santos BA, Barbosa AV, Superti SV, Teixeira LM, Neves FPG. Serotypes, antimicrobial resistance and genotypes of *Streptococcus pneumoniae* associated with infections in cancer patients in Brazil. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2017;87(3):281-5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2016.11.017>. PMID:27939287.
28. Marcus JL, Baxter R, Leyden WA, Muthulingam D, Yee A, Horberg MA, et al. Invasive pneumococcal disease among HIV-infected and HIV-uninfected adults in a large integrated healthcare system. *AIDS Patient Care STDs*. 2016;30(10):463-70. <http://dx.doi.org/10.1089/apc.2016.0165>. PMID:27749111.
29. Munier AL, Lastours V, Porcher R, Donay JL, Pons JL, Molina JM. Risk factors for invasive pneumococcal disease in HIV infected adults in France in the highly active antiretroviral therapy era. *Int J STD AIDS*. 2014;25(14):1022-8. <http://dx.doi.org/10.1177/0956462414528316>. PMID:24676129.
30. Chun CS, Weinmann S, Riedlinger K, Mullooly JP. Passive cigarette smoke exposure and other risk factors for invasive pneumococcal disease in children: a case-control study. *Perm J*. 2015;19(1):38-43. <http://dx.doi.org/10.7812/TPP/14-010>. PMID:25431997.
31. Nuorti JP, Butler JC, Farley MM, Harrison LH, McGeer A, Kolczak MS, et al. Cigarette smoking and invasive pneumococcal disease. Active Bacterial Core Surveillance Team. *N Engl J Med*. 2000;342(10):681-9. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM200003093421002>. PMID:10706897.
32. Morton JB, Morrill HJ, La Plante KL, Caffrey AR. Risk stacking of pneumococcal vaccination indications increases mortality in unvaccinated adults with *Streptococcus pneumoniae* infections. *Vaccine*. 2017;35(13):1692-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.02.026>. PMID:28245940.
33. Roux A, Cavalcanti M, Marcos MA, García E, Ewig S, Mensa J, et al. Impact of alcohol abuse in the etiology and severity of community acquired pneumonia. *Chest*. 2006;129(5):1219-25. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.129.5.1219>. PMID:16685012.
34. Bhatti M, Pruett SB, Swiatlo E, Nanduri B. Alcohol abuse and *Streptococcus pneumoniae* infections: consideration of virulence factors and impaired immune responses. *Alcohol*. 2011;45(6):523-39. <http://dx.doi.org/10.1016/j.alcohol.2011.02.305>. PMID:21827928.
35. Isturiz RE, Hall-Murray C, McLaughlin JM, Snow V, Schmoelle-Thoma B, Webber C, et al. Pneumococcal conjugate vaccine use for the prevention of pneumococcal disease in adults <50 years of age. *Expert Rev Vaccines*. 2017;17(1):45-55. <http://dx.doi.org/10.1080/14760584.2018.1411196>. PMID:29183235.
36. Welte T, Torres A, Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. *Thorax*. 2012;67(1):71-9. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2009.129502>. PMID:20729232.
37. Konomura K, Nagai H, Akazawa M. Economic burden of community-acquired pneumonia among elderly patients: a Japanese perspective. *Pneumonia*. 2017;9(1):19. <http://dx.doi.org/10.1186/s41479-017-0042-1>. PMID:29226070.



Impacto do diagnóstico e tratamento de tuberculose latente em pacientes submetidos à terapia imunobiológica: experiência de quatro anos em área endêmica

Diana Maria de Almeida Lopes^{1,a}, Valéria Goes Ferreira Pinheiro^{2,b},
Helena Serra Azul Monteiro^{1,c}

1. Departamento de Fisiologia e Farmacologia, Universidade Federal do Ceará – UFC – Fortaleza (CE) Brasil.
2. Departamento de Medicina Clínica, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará – UFC – Fortaleza (CE) Brasil.
- a. <http://orcid.org/0000-0003-1531-1023>
- b. <http://orcid.org/0000-0002-9745-824X>
- c. <http://orcid.org/0000-0002-8525-9657>

Recebido: 5 agosto 2018.

Aprovado: 8 fevereiro 2019.

Trabalho realizado na Universidade Federal do Ceará – UFC – Fortaleza (CE) Brasil.

RESUMO

Objetivo: Descrever a incidência de tuberculose ativa e a ocorrência de eventos adversos do tratamento com isoniazida em pacientes diagnosticados com tuberculose latente (TBL), portadores de doenças inflamatórias crônicas e tratados com agentes imunobiológicos em uma área endêmica no Brasil. **Métodos:** O diagnóstico de TBL foi feito com base em anamnese, exame clínico, radiografia de tórax e teste tuberculínico (TT). O tratamento profilático foi realizado segundo diretrizes brasileiras com isoniazida por seis meses. **Resultados:** Foram estudados 101 pacientes entre julho de 2011 e julho de 2015. Desses, 55 (54,46%) eram mulheres (média de idade = $53,16 \pm 1,76$ anos) e 46 (45,54%) eram homens (média de idade = $45,39 \pm 2,13$ anos), sendo que 79 (78,22%) foram tratados com agentes imunobiológicos e 22 (21,78%) com outros agentes imunomoduladores ou imunossupressores. Na triagem para TBL, 53 pacientes (52,48%) apresentaram TT ≥ 10 mm. A radiografia de tórax alterada por imagens compatíveis com TBL foi observada em 36 pacientes (35,64%). O tratamento profilático com isoniazida mostrou uma eficácia de 95,05% (96/101). É relevante mencionar que 84 (83,17%) dos pacientes não apresentaram nenhum efeito adverso à isoniazida e, desses, 83 (98,81%) completaram o tratamento profilático ($p = 0,002$). Tuberculose ativa foi diagnosticada em 5 (6,33%) dos 79 pacientes tratados com agentes imunobiológicos e em 1 (4,55%) dos 22 pacientes tratados com outros imunomoduladores/imunossupressores. **Conclusões:** O uso de isoniazida por seis meses mostrou-se seguro e eficaz no tratamento da TBL nesses pacientes, o que é essencial para reduzir o risco de desenvolvimento de tuberculose ativa.

Descritores: Tuberculose latente; Teste tuberculínico; Fatores de necrose tumoral/antagonistas & inibidores; Isoniazida.

INTRODUÇÃO

A tuberculose é uma doença infecciosa transmitida através do ar, causada por *Mycobacterium tuberculosis*, sendo considerada prioritária para vigilância e tratamento pela Organização Mundial de Saúde por causa das altas taxas de incidência e mortalidade.⁽¹⁾

Aproximadamente 2 bilhões de pessoas em todo o mundo são infectadas com *M. tuberculosis*, e cerca de 1 em cada 10 pessoas desenvolverá tuberculose em algum momento de suas vidas. Embora a mortalidade por tuberculose tenha diminuído significativamente, a Organização Mundial da Saúde estimou que houve 10,4 milhões de novos casos de tuberculose em todo o mundo em 2016, equivalente a 140 casos por 100.000 habitantes.⁽²⁾

O Brasil é um dos 22 países do mundo que concentram 80% dos casos globais de tuberculose, ocupando o 16º lugar em número absoluto de casos (66,796 casos em 2016) e 22º lugar em taxa de incidência (32,4/100,000 habitantes em 2016).⁽³⁾

Endereço para correspondência:

Diana Maria de Almeida Lopes. Departamento de Fisiologia e Farmacologia, Universidade Federal do Ceará, Rua Coronel Nunes de Melo, 1127, Rodolfo Teófilo, CEP 60430-270, Fortaleza, CE, Brasil.

Tel.: 55 85 3366-8606. E-mail: dianalopesfarmacologia@gmail.com

Apoio financeiro: Nenhum.

Alguns grupos são mais suscetíveis à tuberculose em relação à população em geral, como portadores de HIV/AIDS, pacientes com doenças inflamatórias crônicas imunomediadas, como artrite reumatoide, espondilite anquilosante, psoríase e doença de Crohn, assim como aqueles com outras condições de imunossupressão, como diabetes, doença renal crônica e transplante de órgão sólido. Todavia, o tratamento atual de pacientes com doenças inflamatórias crônicas concentra-se no uso de imunossupressores ou imunomoduladores; cada vez mais esses pacientes estão sendo tratados com agentes imunobiológicos inibidores de TNF e têm maior risco de desenvolver infecções oportunistas, incluindo a tuberculose.^(1,4)

A descoberta dos inibidores de TNF revolucionou o tratamento clínico de doenças inflamatórias crônicas, melhorando a qualidade de vida dos pacientes. No entanto, o tratamento com agentes imunobiológicos aumenta progressivamente o risco de desenvolver tuberculose. O TNF é essencial para a manutenção da resposta imune,

particularmente na preservação da integridade dos granulomas, mecanismo fundamental contra *M. tuberculosis*. O TNF também ativa diretamente os macrófagos, responsáveis pela fagocitose de agentes patogênicos. Em quase 90% dos indivíduos infectados, as infecções por tuberculose permanecem latentes, com os bacilos presos nos granulomas. Aproximadamente 5-10% dos indivíduos infectados com *M. tuberculosis* podem desenvolver tuberculose sintomática, com maior risco nos primeiros 5 anos de infecção.⁽⁵⁾

As principais preocupações em relação ao tratamento com agentes imunobiológicos são as consequências adversas da inibição do TNF- α , pois esse é um mediador das vias inflamatórias e possui propriedades bactericidas. Portanto, os inibidores do TNF- α podem causar imunossupressão grave, e os pacientes imunodeprimidos são incapazes de controlar a infecção e podem progredir para a doença tuberculosa, sendo a reinfeção por tuberculose durante a terapia imunobiológica um evento observado em várias pesquisas.⁽⁴⁾

Dessa forma, o objetivo principal do presente estudo foi descrever a incidência de tuberculose ativa e a ocorrência de eventos adversos do tratamento com isoniazida em pacientes diagnosticados com tuberculose latente, portadores de doenças inflamatórias crônicas e tratados com agentes imunobiológicos em uma área endêmica no Brasil.

MÉTODOS

Estudo prospectivo de coorte envolvendo 101 pacientes com doenças inflamatórias crônicas imunomediadas, candidatos ao uso de agentes imunobiológicos, com triagem positiva para tuberculose latente e indicação de tratamento profilático com isoniazida. Os pacientes selecionados foram acompanhados por um período de 4 anos. O estudo foi conduzido em um hospital universitário no período entre julho de 2011 e julho de 2015 e aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da instituição (Protocolo no. 058.05.11).

O diagnóstico da tuberculose latente foi feito com base em anamnese, exame clínico, radiografia de tórax e teste tuberculínico (TT), realizado através do método de Mantoux, após a exclusão de diagnóstico de tuberculose ativa. O TT foi realizado por um técnico treinado do laboratório de análises clínicas do hospital e consistiu na aplicação de tuberculina PPD RT23 no terço médio da face anterior do antebraço esquerdo na dose de 0,1 ml por via i.d., equivalente a duas unidades de tuberculina. O resultado do TT foi lido 72 h após a aplicação. Resultados com leitura ≥ 5 mm foram considerados positivos. As radiografias de tórax foram realizadas no serviço de radiologia do hospital, obtidas em incidência posteroanterior e em perfil, e examinadas por dois médicos independentes (um radiologista do serviço de radiologia e um pneumologista). As radiografias de tórax foram classificadas como normais; alteradas, com granuloma ou pequeno nódulo calcificado; e alteradas, com outras sequelas

residuais mínimas (estrias, alterações fibronodulares e/ou espessamento pleural). Foram avaliados também os antecedentes para o risco de tuberculose, tais como sintomas respiratórios, história de tratamento ou tratamento anterior para tuberculose e história de exposição à tuberculose.

O tratamento profilático da tuberculose latente foi estabelecido de acordo com as recomendações de diretrizes brasileiras,⁽⁶⁾ que preconizam o tratamento com isoniazida na dose de 5-10 mg/kg de peso, com dose máxima de 300 mg/dia, por um período de 6 meses. O tratamento com agentes imunobiológicos nesses pacientes foi iniciado no mínimo 1 mês depois do início do tratamento com isoniazida. Foram também considerados a avaliação dos efeitos adversos à isoniazida e o desfecho clínico do tratamento profilático. A Figura 1 apresenta um fluxograma de investigação para o diagnóstico de tuberculose latente em candidatos ao uso de inibidores de TNF- α .

A toxicidade da isoniazida foi mensurada, durante o período de tratamento profilático, através da coleta de dados sobre as dosagens dos níveis séricos de alanina aminotransferase e de aspartato aminotransferase. O diagnóstico de hepatotoxicidade após o início do tratamento com isoniazida foi condicionado à elevação das transaminases hepáticas a níveis superiores ou iguais de três a cinco vezes o limite superior de normalidade.⁽⁷⁾

Todos os dados foram analisados com o Statistical Package for the Social Sciences, versão 16.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA). Os testes de significância de associação foram realizados com base no teste do qui-quadrado de Pearson bicaudal com correção de Yates. Nas tabelas de contingência com valores menores que 5 foi utilizado o teste exato de Fisher bicaudal ($p < 0,05$), enquanto o teste t de Student foi utilizado para a comparação das médias. Foi realizada análise multivariada, com a obtenção de OR, razões de prevalência (risco relativo) e seus respectivos IC95%, para confirmar a força das associações significativas entre as variáveis, sendo considerados resultados estatisticamente significativos aqueles para os quais o valor de p foi menor que 0,05.

RESULTADOS

Foram incluídos na análise 101 pacientes, sendo 55 mulheres (54,46%), com média de idade de $53,16 \pm 1,76$ anos, e 46 homens (45,54%), com média de idade de $45,39 \pm 2,13$ anos. A idade dos participantes variou de 21 a 76 anos (Tabela 1). Dos 101 pacientes, 79 (78,22%) e 22 (21,78%) foram tratados com agentes imunobiológicos e com outros agentes imunomoduladores/imunossuppressores, respectivamente. A grande maioria dos pacientes apresentava doenças reumatológicas ($n = 84$; 83,17%): artrite reumatoide, em 42; e espondilite anquilosante, em 42. Em relação ao sexo, 34 mulheres (61,82%) eram acometidas por artrite reumatoide, enquanto 31 homens (67,39%) foram diagnosticados com espondilite

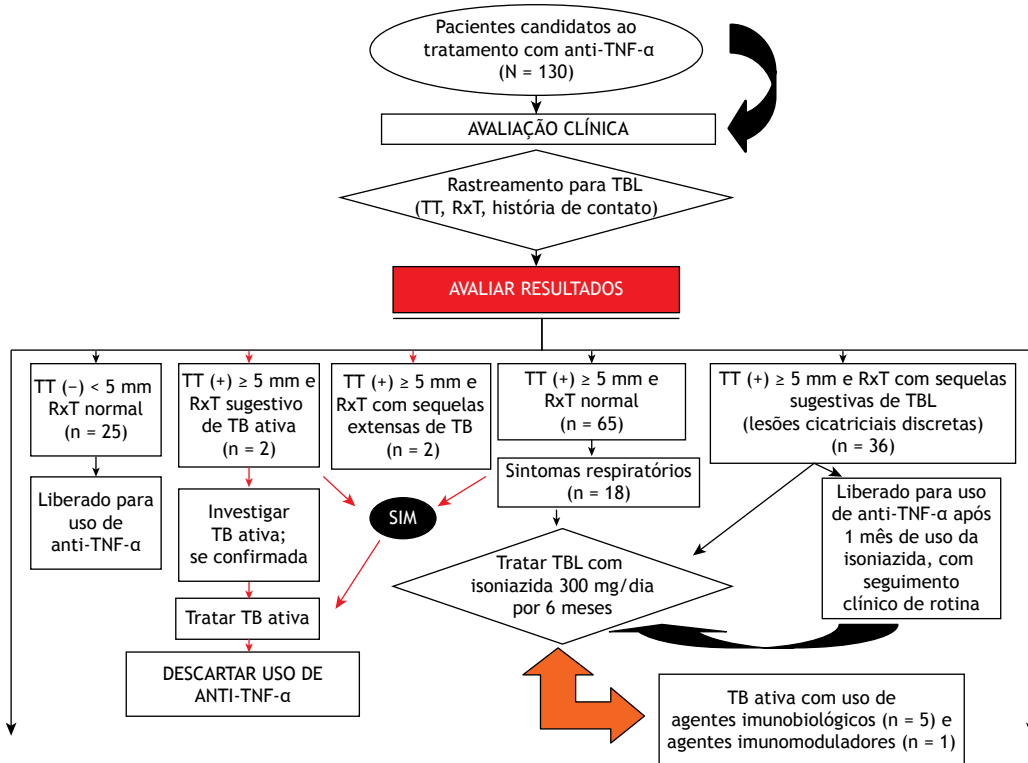


Figura 1. Fluxograma de investigação para o diagnóstico de tuberculose latente (TBL) em candidatos ao uso de inibidores de TNF- α . TT: teste tuberculínico; RxT: radiografia de tórax; e TB tuberculose.

anquilosante. O restante da amostra apresentava psoríase, em 9 (7,92%), e doença de Crohn, em 8 (8,91%; Tabela 1). No rastreamento da tuberculose latente, 53 pacientes (52,48%) apresentaram forte reação ao TT (> 10 mm). O diâmetro da endureção variou de 5 a 40 mm, com média de $12,06 \pm 0,60$ mm. Os pacientes com resultados de TT de 5-10 mm apresentaram média de positividade de $7,31 \pm 0,28$ mm, enquanto aqueles com $TT \geq 10$ mm apresentaram média de $16,36 \pm 0,70$ mm (Tabela 1).

Em relação aos fatores de risco epidemiológicos, o contato com pessoas bacilíferas foi considerado elevado ($n = 39$; 38,61%). Dez pacientes relataram história de tratamento anterior para tuberculose (9,90%), e 18 (17,82%) relataram sintomas respiratórios. Houve vacinação com BCG em 83 pacientes (82,18%). Radiografias de tórax alteradas por imagens compatíveis com infecção latente por tuberculose foram observadas em 36 (35,64%) dos pacientes (Tabela 1).

À data de realização do TT, o número de pacientes sob regime de tratamento isolado ou combinado com fármacos imunomoduladores ou imunossupressores foi o seguinte: 46 pacientes (45,54%) estavam em uso de metotrexato ≥ 10 mg (média de dose semanal = $12,837 \pm 0,614$ mg), e 21 (20,79%) estavam em uso diário de prednisona ≥ 15 mg (média de dose diária = $12,540 \pm 0,949$ mg).

A grande maioria dos pacientes ($n = 91$; 90,09%) realizou o tratamento profilático para tuberculose por um período de 6 meses, e, desses, 86 (94,50%)

completaram o tratamento. Entretanto, o tratamento se estendeu até 9 meses em 10 pacientes (9,90%). Portanto, 96 pacientes (95,05%) terminaram o tratamento profilático. Dos 5 pacientes remanescentes, 4 (3,96%) interromperam o tratamento com isoniazida devido a efeitos adversos, e 1 (0,99%) abandonou o tratamento profilático (Tabela 2). Dos pacientes submetidos ao tratamento profilático, 84 (83,17%) não apresentaram nenhum tipo de efeito adverso à isoniazida, e, desses, 83 (98,81%) completaram o tratamento profilático ($p = 0,002$). Apenas 1 paciente (1,19%) abandonou o tratamento no segundo mês, uma vez que a decisão do uso de agentes imunobiológicos pelo paciente ter sido revisada.

Em relação aos níveis das transaminases hepáticas, esses foram considerados normais em 96 pacientes (95,05%) após 30 dias de tratamento profilático, e, desses, 93 (96,88%) concluíram o tratamento proposto. Cinco pacientes (4,95%) desenvolveram elevação transitória das transaminases hepáticas. Entretanto, apenas 3 (2,97%) apresentaram hepatotoxicidade; desses, somente 2 não concluíram o tratamento ($p = 0,001$; Tabela 2). A análise multivariada dos fatores associados à conclusão do tratamento profilático está descrita na Tabela 3.

O infliximabe foi o agente imunobiológico preconizado em 46 pacientes (58,23%); seguido do etanercepte, em 15 (18,99%); adalimumabe, em 12 (15,19%); golimumabe, em 1 (1,27%); e bevacizumabe, em 1 (1,27%). Quatro pacientes (5,05%) utilizaram

Tabela 1. Características demográficas, epidemiológicas e clínicas dos pacientes.^a

Variáveis	Total (N = 101)	Agentes biológicos (n = 79)	Imunossupressores (n = 22)	p*
Sexo				
Masculino	46 (45,54)	40 (86,96)	6 (13,04)	0,051
Feminino	55 (54,46)	39 (70,91)	16 (29,09)	
Idade, anos				
Masculino	45,40 ± 2,13			0,002
Feminino	53,16 ± 1,76			
Faixa etária, anos				
< 40	25 (24,75)	21 (84,00)	4 (16,00)	0,075
40-59	52 (51,49)	40 (76,92)	12 (23,08)	
≥ 60	24 (23,76)	18 (75,00)	6 (25,00)	
Vacinação BCG				
Sim	83 (82,18)	64 (81,01)	19 (86,36)	0,075
Não	18 (17,82)	15 (18,99)	3 (13,64)	
História de contato de casos com tuberculose				
Sim	39 (38,61)	30 (76,92)	9 (23,08)	0,803
Não	62 (61,39)	49 (79,03)	13 (20,97)	
História de tratamento para tuberculose				
Sim	10 (9,90)	9 (90,00)	1 (10,00)	0,068
Não	91 (90,10)	70 (76,92)	21 (23,08)	
Sintomas respiratórios				
Sim	18 (17,82)	15 (83,33)	3 (16,67)	0,075
Não	83 (82,18)	64 (77,11)	19 (22,89)	
Radiografia de tórax				
Alterações	36 (35,64)	27 (75,0)	9 (25,0)	0,560
Normal	65 (64,36)	52 (80,0)	13 (20,0)	
Enduração teste tuberculínico, mm				
5-10	48 (47,52)	38 (48,10)	10 (45,45)	0,0001
>10	53 (52,48)	41 (51,90)	12 (54,55)	
Enduração teste tuberculínico, mm				
5-10	7,31 ± 0,28			0,0001
> 10	16,36 ± 0,70			
Diagnóstico clínico				
Doenças reumatológicas	84 (83,17)	64 (76,19)	20 (23,81)	0,0001
Doenças dermatológicas	9 (7,92)	9 (100,0)	0 (0,00)	
Doenças gastrointestinais	8 (8,91)	6 (75,00)	2 (25,0)	

^aValores expressos em n (%) ou média ± dp. *Teste do qui-quadrado de Pearson com correção de Yates bicaudal. Nas tabelas de contingência que possuíam caselas inferiores a cinco, usou-se o teste exato de Fisher bicaudal. Para médias e dp, usou-se o teste t de Student.

outro agente imunobiológico com diferentes alvos imunológicos (rituximabe, tocilizumabe, abatacepte e ustekinumabe). A média de tempo de seguimento foi de 3,08 ± 0,13 anos (mínimo de 6 meses e máximo de 4 anos). Ao término do estudo, 68 (86,07%) dos pacientes estavam recebendo o tratamento imunobiológico por mais de 1 ano, e 46 (58,23%) foram tratados ao longo de 4 anos.

Até o final da pesquisa, 5 e 1 pacientes com tuberculose ativa foram diagnosticados no grupo em tratamento com agentes imunobiológicos e no grupo em tratamento com outros imunomoduladores/imunossupressores, respectivamente. Desses, tuberculose pulmonar e extrapulmonar foi diagnosticada em 5 e 1 pacientes,

respectivamente. Todos os 6 pacientes foram curados. A média de tempo de uso de agentes anti-TNF até aparecerem os sintomas de tuberculose ativa foi de 24,0 ± 8,09 meses (mín-máx: 3-16 semanas). Dos 5 pacientes em tratamento com agentes imunobiológicos, 4 tinham doenças reumatológicas, 4 usavam infliximabe, 1 usava etanercepte, e todos apresentavam triagem positiva para tuberculose latente (Figura 2).

O risco relativo de desenvolver tuberculose ativa foi 1,39 vezes maior (IC95%: 0,17-11,3) em pacientes que receberam tratamento com agentes imunobiológicos (78,22%) comparados com aqueles que não os usaram (21,78%). Pacientes em uso de prednisona (61,38%) tiveram um risco relativo 3,15 vezes maior

Tabela 2. Variáveis relacionadas ao tratamento profilático com isoniazida (N = 101).^a

Variáveis	Total	Completeram o tratamento profilático	Não completaram o tratamento profilático	p
Esquema do tratamento profilático com isoniazida				
6 meses	91 (90,09%)	86 (94,50)	5 (5,49)	
9 meses	10 (9,90 %)	10 (100,0)	0 (0,00)	
Uso de isoniazida ≥ 1 mês antes do tratamento com				
Agentes biológicos	79 (78,21)	78 (98,73)	1 (2,27)	0,001
Outros imunossupressores	22 (21,78)	18 (81,82)	4 (18,28)	
Efeitos adversos a isoniazida				
Sim	17 (16,83)	13 (76,47)	4 (23,53)	0,002
Não	84 (83,17)	83 (98,81)	1 (1,19)	
Nível de ALT com 30 dias de uso da isoniazida				
Normal	96 (95,05)	93 (96,88)	3 (3,12)	0,001
Anormal	5 (4,95)	3 (60,0)	2 (40,0)	
Nível de AST com 30 dias de uso da isoniazida				
Normal	96 (95,05)	93 (96,88)	3 (3,12)	0,001
Anormal	5 (4,95)	3 (60,0)	2 (40,0)	

ALT: alanina aminotransferase; e AST: aspartato aminotransferase. ^aValores expressos em n (%). *Teste exato de Fisher.

Tabela 3. Análise multivariada dos fatores associados à conclusão do tratamento profilático para tuberculose.

Variáveis	OR (IC95%)	p
Medicamentos		
Tratamento com agentes biológicos		
Tratamento com outros imunossupressores (prednisona)	17,3 (1,82-164,5)	0,0130
Tratamento com metotrexato		
Sim		
Não	1,63 (0,26-10,1)	0,6013
Efeitos adversos		
Sim		
Não	25,53 (2,64-246,7)	0,0051
Nível de ALT		
Normal		
Anormal	20,60 (2,46-173,3)	0,0053

ALT: alanina aminotransferase.

(IC95%: 0,38-25,9) em comparação àqueles que não a usaram (38,61%). Já aqueles expostos previamente à tuberculose, ou seja, contatos de pacientes bacilíferos (38,61%), tiveram um risco relativo 7,95 vezes maior (IC95%: 0,96-65,50) em comparação àqueles que não foram expostos (61,39%; Tabela 4).

DISCUSSÃO

Estudos anteriores relataram que a terapia com inibidores de TNF aumentava o risco de tuberculose ativa em 1,6-25,1 vezes.⁽⁸⁾ Em nosso estudo, o risco de desenvolver tuberculose ativa foi 1,39 vezes maior em pacientes que receberam tratamento com agentes imunobiológicos comparados com aqueles que não os usaram. Por conta desse risco, o tratamento da tuberculose latente tem sido enfatizado em países

endêmicos, como o Brasil. No entanto, não há evidências suficientes da eficácia dos diferentes regimes de tratamento profilático da tuberculose latente. A maioria dos países em desenvolvimento recomenda 9 meses de tratamento profilático com isoniazida (9H) para prevenir a tuberculose; entretanto, regimes alternativos, tais como 3 meses de tratamento com isoniazida mais rifampicina (3HR) ou 4 meses de regime de rifampicina, são caracterizados por causar menor hepatotoxicidade e melhor adesão do que o regime 9H, mas há poucas evidências de eficácia clínica. Entretanto, o regime 3HR foi comprovadamente equivalente aos regimes 6H e 9H em termos de eficácia e segurança, sendo seu uso recomendado em diretrizes da Organização Mundial da Saúde.⁽⁹⁾

No estudo de Lee et al.,⁽⁸⁾ durante o seguimento, 5 pacientes desenvolveram tuberculose ativa, apesar do

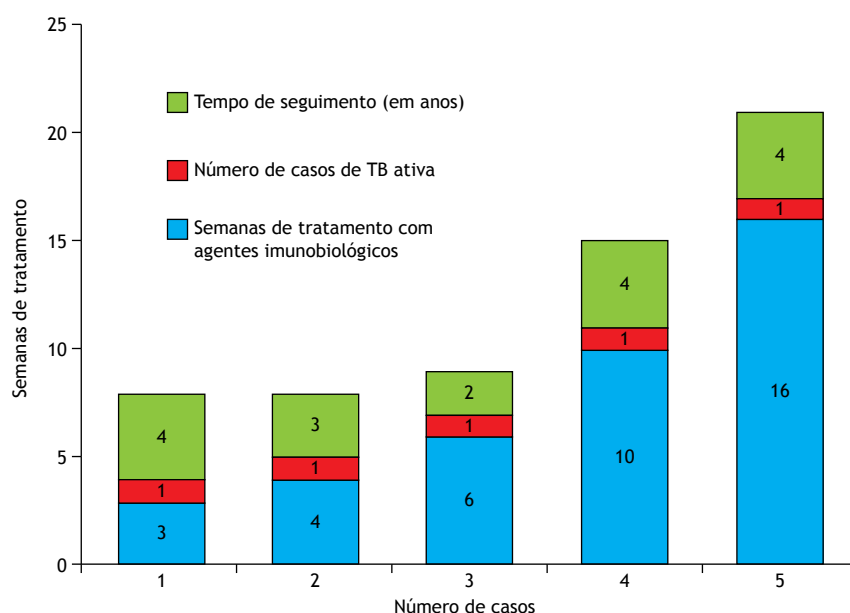


Figura 2. Frequência dos casos de tuberculose (TB) ativa durante o período de tratamento com agentes imunobiológicos.

Tabela 4. Risco relativo associado ao desenvolvimento de tuberculose.

Variáveis	n (%)	Casos de tuberculose ativa, n	RR	IC95%	p
Usou agentes biológicos	79 (78,22)	5	1,39	0,17-11,3	0,7567
Outros imunossupressores	22 (21,78)	1			
Usou metotrexato	52 (51,48)	2	0,47	0,09-2,46	0,3719
Não usou metotrexato	49 (48,51)	4			
Usou prednisona	62 (61,38)	5	3,15	0,38-25,9	0,2870
Não usou prednisona	39 (38,61)	1			
História de contato com tuberculose	39 (38,61)	5	7,95	0,96- 65,5	0,0541
Sem contato com tuberculose	62 (61,39)	1			
Radiografia de tórax com alterações	36 (35,64)	2	0,90	0,17-4,69	0,9032
Radiografia de tórax normal	65 (64,36)	4			
TT = 5-10 mm	48 (47,52)	2	0,55	0,11-2,88	0,4809
TT ≥ 10 mm	53 (52,48)	4			

RR: risco relativo; e TT: teste tuberculínico.

tratamento profilático; porém, todos os 5 pacientes foram tratados com o regime 9H, fato esse relacionado com a resistência à isoniazida. Em nosso estudo, 5 pacientes também desenvolveram tuberculose ativa mesmo após o tratamento profilático no regime 6H. Já no estudo de Coskunol et al.,⁽¹⁰⁾ semelhante ao nosso, observou-se que 5 pacientes que receberam terapia anti-TNF- α desenvolveram tuberculose ativa; 3 deles foram diagnosticados com colite ulcerativa, e 2 tiveram espondilite anquilosante. Todos os 5 pacientes estavam em uso de infliximabe. Foi diagnosticada tuberculose pulmonar em 4 e tuberculose extrapulmonar em 1. O tempo após o início do tratamento com anti-TNF- α e a infecção por tuberculose ocorreu em 6 meses, em 3 pacientes; em 15 meses, em 1; e em 24 meses, em 1. Em nosso estudo, esse tempo foi de 10, 12, 18, 30 e 48 meses, ou seja, em um período maior de tratamento com agentes imunobiológicos. Esses

resultados indicam que a ocorrência de tuberculose não pode ser completamente evitada durante a terapêutica com inibidores do TNF, mesmo em pacientes que receberam tratamento profilático após o diagnóstico de tuberculose latente. Por essa razão, a possibilidade de desenvolvimento de tuberculose sempre deve ser levada em consideração.⁽⁴⁾

Em um estudo clássico realizado há aproximadamente 17 anos, Keane et al.⁽¹¹⁾ já se preocupavam com o tratamento com agentes imunobiológicos na ocorrência de infecções oportunistas e analisaram casos de tuberculose após o uso de infliximabe. No período, houve o desenvolvimento de 70 casos notificados de tuberculose, com uma mediana de tempo de uso de infliximabe de 12 semanas. Outro estudo, com dados referentes a um registro nacional de utilização de agentes imunobiológicos em pacientes com artrite reumatoide no Brasil, envolveu 750 pacientes

tratados com agentes imunobiológicos e 287 controles recebendo outros medicamentos imunossupressores.⁽¹²⁾ Foram confirmados 3 casos de tuberculose no grupo que recebeu agentes imunobiológicos, enfatizando a importância da vigilância contínua no uso desses medicamentos. O infliximabe foi o agente anti-TNF mais usado,⁽¹²⁾ o que corrobora nosso estudo.

O estudo de Lee et al.⁽¹³⁾ relatou que o risco de tuberculose foi significativamente reduzido com o tratamento profilático, com uma taxa de incidência de 0,33. Com base nesse dado, o tratamento da infecção latente por *M. tuberculosis* reduziria significativamente o risco de desenvolvimento de tuberculose ativa e a transmissão da doença na comunidade. Assim, o diagnóstico e tratamento da tuberculose latente fazem parte de uma estratégia de eliminação da tuberculose ativa, prevenindo novos casos no futuro. Estudos de longo prazo foram efetuados com o uso de isoniazida, revelando que a sua administração por 3, 6 ou 12 meses reduzia o risco de evolução para tuberculose ativa em 21%, 65% e 75%, respectivamente.⁽¹⁴⁾ A adesão

ao tratamento foi reconhecida como um parâmetro fundamental, sendo a sua eficácia maior quando são administradas pelo menos 80% das doses.⁽¹⁴⁾

Conforme Tost et al.,⁽¹⁵⁾ um esquema antituberculose é considerado útil quando mais de 95% dos pacientes são curados e menos de 5% desenvolvem intolerância grave. Em nosso estudo os pacientes receberam tratamento profilático com isoniazida por 6 meses, sendo encontradas uma alta taxa de conclusão do tratamento profilático (> 90,0%) e uma baixa taxa de abandono (0,99%). Quanto à segurança da isoniazida, os efeitos adversos foram pouco frequentes; efeitos adversos temporários foram observados em apenas 16,83% da amostra, semelhante aos dados de outro estudo,⁽¹⁶⁾ e hepatotoxicidade, em apenas 2,97%. Esses dados são promissores, já que os pacientes eram portadores de doenças inflamatórias crônicas imunomediadas e estavam constantemente expostos a inúmeros esquemas com outros medicamentos imunossupressores/imunomoduladores, além de possuir comorbidades associadas.

REFERÊNCIAS

1. De Oliveira Uehara SN, Emori CT, Perez RM, Mendes-Correa MC, de Souza Paiva Ferreira A, de Castro Amaral Feldner AC, et al. High incidence of tuberculosis in patients treated for hepatitis C chronic infection. *Braz J Infect Dis*. 2016;20(2):205-9. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2015.12.003>
2. World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization [cited 2018 Mar 10]. Global tuberculosis report 2017. [Adobe Acrobat document, 265p.]. Available from: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Indicadores prioritários para o monitoramento do Plano Nacional pelo Fim da Tuberculose como Problema de Saúde Pública no Brasil. *Bol Epidemiol*. 2017;48(8):1-10.
4. Shim TS. Diagnosis and Treatment of Latent Tuberculosis Infection due to Initiation of Anti-TNF Therapy. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2014;76(6):261-8. <https://doi.org/10.4046/trd.2014.76.6.261>
5. Bonfiglioli KR, Ribeiro CM, Moraes JC, Saad CG, Souza FH, Calich AL, et al. Screening in rheumatoid arthritis patients prior to anti-TNF treatment in an endemic area. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014;18(8):905-11. <https://doi.org/10.5588/ijtld.13.0755>
6. Conde MB, Melo FA, Marques AM, Cardoso NC, Pinheiro VG, Dalcin Pde T, et al. III Brazilian Thoracic Association Guidelines on tuberculosis. *J Bras Pneumol*. 2009;35(10):1018-48. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132009001000011>
7. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil. Série A. Normas e Manuais Técnicos. Brasília: Ministério da Saúde; 2011.
8. Lee EH, Kang YA, Leem AY, Park MS, Kim YS, Kim SK, et al. Active Tuberculosis Incidence and Characteristics in Patients Treated with Tumor Necrosis Factor Antagonists According to Latent Tuberculosis Infection. *Sci Rep*. 2017;7(1):6473. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-06899-1>
9. Kim HW, Kim JS. Treatment of Latent Tuberculosis Infection and Its Clinical Efficacy. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2018;81(1):6-12. <https://doi.org/10.4046/trd.2017.0052>
10. Coskunol I, Baysak A, Dalli A, Uluorman F, Can G. Anti-TNF-alpha therapy in patients with latent tuberculosis incidence. *Eur Respir J*. 2015;46:PA2969. <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2015.PA2969>
11. Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwietzman WD, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med*. 2001;345(15):1098-104. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa011110>
12. Tittton DC, Silveira IG, Louzada-Junior P, Hayata AL, Carvalho HM, Ranza R, et al. Brazilian biologic registry: BiobadaBrasil implementation process and preliminary results. *Rev Bras Reumatol*. 2011;51(2):152-60. <https://doi.org/10.1590/S0482-50042011000200005>
13. Lee J, Kim E, Jang EJ, Lee CH, Lee EY, Im JP, et al. Efficacy of Treatment for Latent Tuberculosis in Patients Undergoing Treatment with a Tumor Necrosis Factor Antagonist. *Ann Am Thorac Soc*. 2017;14(5):690-697. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201608-647OC>
14. Duarte R, Villar M, Carvalho A. Latent tuberculosis infection treatment. Current recommendations [Article in Portuguese]. *Rev Port Pneumol*. 2010;16(5):809-14. [https://doi.org/10.1016/S0873-2159\(15\)30073-8](https://doi.org/10.1016/S0873-2159(15)30073-8)
15. Tost JR, Vidal R, Maldonado J, Caylà J. Effectiveness and tolerance of antituberculosis treatment regimens without isoniazid and rifampicin: analysis of 85 cases [Article in Spanish]. *Arch. Bronconeumol*. 2008;44(9):478-83. [https://doi.org/10.1016/S1579-2129\(08\)60086-5](https://doi.org/10.1016/S1579-2129(08)60086-5)
16. Souza CT, Hökerberg YH, Pacheco SJ, Rolla VC, Passos SR. Effectiveness and safety of isoniazid chemoprophylaxis for HIV-1 infected patients from Rio de Janeiro. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2009;104(3):462-7. <https://doi.org/10.1590/S0074-0272009000300011>



Análise exploratória de solicitações de autorização para dispensação de medicação de alto custo para portadores de DPOC: “protocolo” de São Paulo

Regina Maria Carvalho-Pinto^{1,a}, Ingredy Tavares da Silva^{1,2,b},
Lucas Yoshio Kido Navacchia^{1,c}, Flavia Munhos Granja^{1,2,d},
Gustavo Garcia Marques^{1,2,e}, Telma de Cassia dos Santos Nery^{1,f},
Frederico Leon Arrabal Fernandes^{1,g}, Alberto Cukier^{1,h}, Rafael Stelmach^{1,i}

1. Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração – InCor – Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
2. Disciplina de Saúde Coletiva, Faculdade de Medicina, Centro Universitário São Camilo, São Paulo (SP) Brasil.
- a. <http://orcid.org/0000-0002-6344-2127>
- b. <http://orcid.org/0000-0003-1596-5190>
- c. <http://orcid.org/0000-0003-4964-1792>
- d. <http://orcid.org/0000-0002-2516-5480>
- e. <http://orcid.org/0000-0002-7170-7818>
- f. <http://orcid.org/0000-0003-3085-5977>
- g. <http://orcid.org/0000-0002-3057-5716>
- h. <http://orcid.org/0000-0002-7217-9498>
- i. <http://orcid.org/0000-0002-5132-1934>

Recebido: 12 novembro 2018.
Aprovado: 29 abril 2019.

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

RESUMO

Objetivo: Uma resolução do governo do estado de São Paulo estabeleceu um protocolo para a solicitação de medicamentos gratuitos para DPOC, incluindo o brometo de tiotrópio, com a criação de centros autorizadores regionais para avaliar essas solicitações e liberar sua dispensação, dado seu custo elevado. Nosso objetivo foi analisar essas solicitações recebidas em um centro autorizador que atende cidades da Grande São Paulo entre 2011 e 2016. **Métodos:** Dados referentes a liberações, devoluções ou indeferimentos das solicitações foram compilados e analisados quanto aos motivos para tal. Posteriormente, foram incluídos dados clínicos e funcionais dos pacientes. **Resultados:** Foram analisadas 7.762 solicitações para a dispensação do medicamento. Houve predomínio de pacientes do sexo masculino. A média de idade foi de 66 anos, sendo 12% dos pacientes ainda tabagistas, 88% de exacerbadores frequentes e 84% com dispneia grave/muito grave. A média de VEF₁ foi de 37,2% do previsto. Em 2013, houve diminuição de 24,5% das solicitações totais em relação a 2012, e o menor número foi em 2015. A maioria das solicitações foi autorizada (65%). Os principais motivos para o indeferimento/devolução das solicitações foram relação VEF₁/CVF > 0,7 após broncodilatador, VEF₁ > 50% do previsto após broncodilatador e falta de indicação de uso prévio de broncodilatador adrenérgico de longa duração. O total de solicitações devolvidas/indeferidas sofreu discreta redução no período, assim como houve melhora na qualidade do preenchimento dos formulários. **Conclusões:** Os resultados permitiram identificar o perfil das solicitações, assim como as características dos pacientes com DPOC por região atendida no centro autorizador, contribuindo para a otimização de medidas de saúde pública locais.

Descritores: Doença pulmonar obstrutiva crônica; Protocolos clínicos; Custos de medicamentos, Brometo de tiotrópio.

INTRODUÇÃO

A DPOC é responsável por elevada utilização de recursos no sistema de saúde, tanto nacional quanto mundialmente, devido aos altos índices de morbidade e mortalidade.⁽¹⁾ É a quarta causa de morte no mundo,⁽²⁾ e, no Brasil, estima-se que existam mais de 7 milhões de portadores da DPOC.^(1,3) Segundo dados disponíveis no Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (SUS), desde o ano 2011, os gastos anuais relacionados a internações por DPOC no Brasil permanecem superiores a 100 milhões de reais ao ano. Em 2017, foram 119.000 internações por DPOC, com um gasto total de 108 milhões de reais.⁽⁴⁾

Dados sua evolução e prognóstico, o foco do tratamento da DPOC consiste em aliviar os sintomas e reduzir a velocidade da progressão da doença, melhorando a dispneia, a tolerância aos esforços e a qualidade de vida.

Além disso, deve-se prevenir e tratar as exacerbações, diminuindo as internações.^(2,5,6)

A orientação do tratamento não farmacológico e farmacológico está estabelecida de acordo com diretrizes nacionais e internacionais,^(2,7) sendo os broncodilatadores de longa duração os pilares do tratamento. A evolução no conhecimento da doença e em pesquisas clínicas resultou na introdução de novos fármacos para o tratamento da DPOC. Entretanto, a incorporação irrestrita de novos tratamentos representa um custo elevado ao SUS, especialmente em relação a doenças de alta prevalência.

A Secretaria da Saúde do Estado de São Paulo, através da Resolução no. 278 de 26 de julho de 2007,⁽⁸⁾ introduziu pela primeira vez no Brasil um protocolo de assistência terapêutica pública e gratuita ao portador de DPOC. O protocolo estabeleceu de forma inovadora o

Endereço para correspondência:

Rafael Stelmach. Divisão de Pneumologia, Avenida Enéas de Carvalho Aguiar, 44, 5º andar, Cerqueira Cesar, CEP 05403-000, São Paulo, SP, Brasil.

Tel.: 55 11 2661-5695. E-mail: rafael.stelmach@incor.usp.br

Apoio financeiro: Este estudo recebeu apoio financeiro do Grupo de Obstrução da Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

tratamento gratuito hierarquizado para todos os níveis de gravidade da doença, incluindo a utilização racional de broncodilatadores adrenérgicos e colinérgicos de longa duração, permitindo o acesso ao tratamento de um maior número de pacientes pelo SUS. Além disso, São Paulo foi pioneiro na introdução do brometo de tiotrópio ao arsenal terapêutico para o tratamento da DPOC no Brasil. A Resolução nº 278⁽⁸⁾ também incluiu um conjunto de critérios e documentos necessários para a solicitação de medicamentos para DPOC, estipulando 13 centros autorizadores (universidades ou hospitais da rede estadual), indicados pela Sociedade Paulista de Pneumologia e Tisiologia, que abrangem praticamente todas as divisões regionais de saúde do Estado. Os processos e seus formulários originam-se nas denominadas Farmácias de Medicamentos Especializados das áreas de referência e são encaminhados aos centros autorizadores. Um desses centros está localizado no Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor-HC-FMUSP), localizado na cidade de São Paulo, que abrange 38 municípios, divididos em cinco regiões (Quadro 1), com uma população residente de mais de 8 milhões de pessoas. Pelo nosso conhecimento, ele é o centro que abrange o maior número de pacientes.

Considerando-se o estudo⁽¹⁾ que aponta para uma média de prevalência da DPOC de 16% na população maior de 45 anos, sendo que 70% dessa população não têm seu diagnóstico confirmado e, portanto, sem tratamento, pode-se inferir que, no ano de 2015, o conjunto de 38 municípios apresentava uma população aproximada de mais de meio milhão de adultos não assistidos. Segundo dados do Departamento de Informática do SUS,⁽⁴⁾ nesse conjunto de municípios, a taxa de mortalidade por DPOC por 100 mil habitantes mostrou tendência de elevação entre os anos de 2011 e 2015.

A partir de 2015, com a publicação da nota técnica do Grupo de Assistência Farmacêutica da Coordenadoria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos de Saúde (GAF/CCTIES) no. 02 de 15 de janeiro de 2015,⁽⁹⁾ padronizou-se o fluxo de dispensação de

medicamentos para a DPOC, incluindo um relatório médico denominado "Anexo B: Relatório Médico de Solicitação de Tiotrópio", com a coleta de dados clínicos e funcionais. Essa orientação é aplicada em todo o estado de São Paulo e envolve os 13 centros autorizadores.

O presente estudo teve como objetivo analisar, a partir dos dados dos pareceres de médicos especialistas do centro autorizador do InCor-HC-FMUSP, as características das solicitações de brometo de tiotrópio para o tratamento da DPOC ali recebidas entre 2011 e 2016. Foram avaliados os motivos de devolução ou indeferimento dos processos de acesso à medicação, procurando-se identificar as principais barreiras ao cumprimento do protocolo. O objetivo secundário foi traçar o perfil clínico e funcional dos pacientes com DPOC através dos dados disponíveis nos formulários e nos relatórios médicos específicos de solicitação de brometo de tiotrópio recebidos entre 2015 e 2016.

MÉTODOS

A partir de 2011, o centro autorizador do InCor-HC-FMUSP sistematizou a coleta de dados referentes às requisições de dispensação da medicação informando relativas a liberação, devolução ou indeferimento, compilando esses motivos em uma planilha. Depois de 2015, com a publicação da nota técnica GAF/CCTIES no. 02⁽⁹⁾ e a instituição do Anexo B, que contém dados clínicos e funcionais dos pacientes, foi incluída no banco de dados a coleta dessas variáveis.

As seguintes variáveis foram coletadas: resultados das avaliações; motivos para devolução ou recusa das solicitações (dados insuficientes ou errados); idade; código da Classificação Internacional de Doenças, 10ª edição⁽¹⁰⁾; tempo de doença; histórico tabágico; vacinação anti-influenza e/ou antipneumocócica; tratamento farmacológico prévio; avaliação clínica da dispneia através da escala modificada do *Medical Research Council*; exacerbações; e dados de função pulmonar.

Quadro 1. Relação das Farmácias de Medicamentos Especializados (FME) por região e municípios de abrangência atendidos pelo centro autorizador do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

FME - Região	Municípios de abrangência	População total da região, 2016
FME - FRANCO DA ROCHA	Caieiras, Cajamar, Francisco Morato, Franco da Rocha, Mairiporã	581.464
FME -MOGI DAS CRUZES	Arujá, Biritiba-Mirim, Ferraz de Vasconcelos, Guararema, Itaquaquecetuba, Mogi das Cruzes, Poá, Salesópolis, Santa Isabel, Suzano	1.593.224
FME - GUARULHOS	Guarulhos	1.337.087
FME - SANTO ANDRÉ (ABC-Hospital Estadual Mário Covas)	Diadema, Mauá, Ribeirão Pires, Rio Grande da Serra, Santo André, São Bernardo do Campo, São Caetano do Sul	2.736.683
FME- OSASCO	Barueri, Carapicuíba, Cotia, Embu, Embu-Guaçu, Itapeverica da Serra, Itapevi, Jandira, Juquitiba, Osasco, Pirapora do Bom Jesus, Santana do Parnaíba, São Lourenço da Serra, Taboão da Serra	2.906.759

Foi realizada uma análise descritiva dos dados coletados, avaliando o número de pedidos por região de origem ao longo do tempo. Avaliaram-se os motivos de deferimento e sua evolução temporal. Por fim, a partir dos requerimentos de 2015 em diante, foi elaborado um perfil clínico e funcional dos pacientes atendidos, com base nas informações fornecidas nos relatórios (Anexo B). A análise estatística descritiva foi realizada utilizando-se os programas Excel 2013, Sigma Stat, versão 3 (Systat Software, Inc., San José, CA, EUA) e DMSS, versão 18 (DMSS Software, São Paulo, Brasil). O projeto foi aprovado pela comissão de ética para análise de projetos de pesquisa da instituição (CAAE no. 67319817.5.0000.006).

RESULTADOS

Entre os anos de 2011 a 2016, foram analisadas 7.762 fichas de solicitação, com média anual de 1.293 fichas. O

número total de solicitações por ano/região encontra-se descrito na Figura 1. Os principais locais de origem dos formulários foram as regiões do ABC e de Osasco, com 3.085 e 2.429 solicitações, respectivamente, responsáveis por 71% das solicitações. Levando-se em conta todos os municípios, no ano de 2013, houve uma diminuição de 24,5% das solicitações totais em relação ao ano anterior, e 2015 foi o ano com o menor número de solicitações. A média de solicitações por 100 mil habitantes, a cada ano, das diversas regiões de abrangência, podem ser observadas na Figura 2.

Apesar de a maioria das solicitações entre 2011 e 2016 ter sido autorizada, 35% dessas foram devolvidas ou indeferidas inicialmente devido aos motivos descritos no Quadro 2. O total de solicitações devolvidas ou indeferidas sofreu uma discreta redução no período estudado (de 38% em 2011 para 35% em 2016). O indeferimento ou a devolução da solicitação muitas

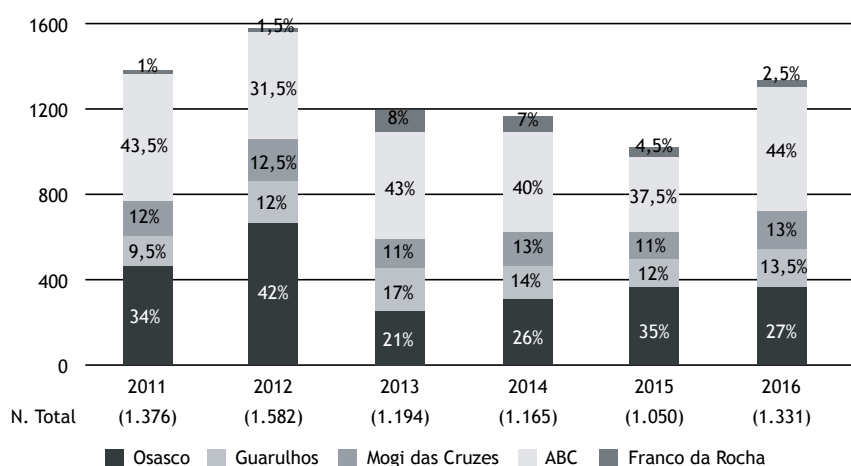


Figura 1. Total de solicitações anuais recebidas pelo centro autorizador do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo por região, 2011-2016 (N = 7.762).

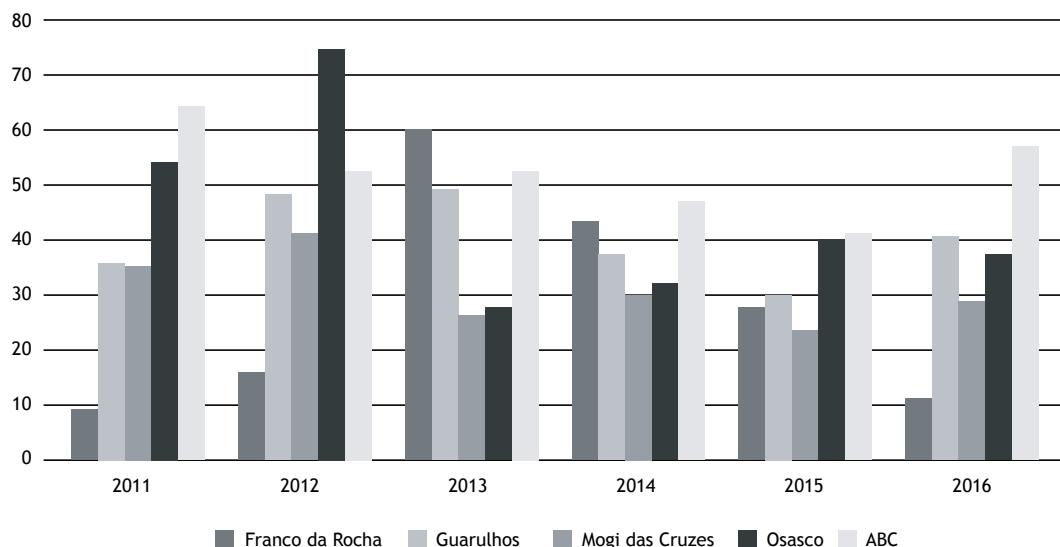


Figura 2. Taxa anual de solicitações recebidas pelo centro autorizador do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo por região, por 100.000 habitantes, 2011-2016 (N = 7.762).

vezes ocorreu por mais de um motivo. Entretanto, os motivos mais frequentes foram os seguintes: relação $VEF_1/CVF > 0,7$ após o uso de broncodilatador; $VEF_1 > 50\%$ do previsto após o uso de broncodilatador; e falta de informação sobre tratamento prévio com *long-acting β_2 agonists* (LABA, β_2 -agonistas de longa duração), como previsto na Resolução.

Ao longo do tempo, verificou-se uma melhora no preenchimento dos formulários, representada principalmente por uma queda nas solicitações sem resultados de espirometria, falta de receita, receita com posologia inadequada ou receita que não descrevia o uso de LABA previamente. Esse último motivo foi responsável por 135 e 56 devoluções em 2011 e 2016, respectivamente. O ano de 2015 foi crítico em relação a ausência ou incompletude de relatório médico específico para a solicitação de brometo de tiotrópio. Note-se que a proporção de devoluções/indeferimentos devido à relação $VEF_1/CVF > 0,7$ manteve certa similaridade no período. A proporção dos motivos de devolução/indeferimento por ano entre 2011 e 2016 pode ser observado na Figura 3.

Quadro 2. Motivos pelos quais as solicitações para a dispensação de brometo de tiotrópio foram indeferidas ou devolvidas pelo centro autorizador do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. (2011-2016)

Motivos
1. Ausência de cópia da espirometria
2. $VEF_1 > 50\%$ após o uso de broncodilatador
3. $VEF_1/CVF > 0,7$ após o uso de broncodilatador
4. Relatório médico ausente ou incompleto
5. Ausência de uso prévio de β_2 -agonistas de longa duração
6. Receitas com posologia inadequada ou ausente

Em relação ao período entre 2015 e 2016, o perfil dos pacientes cujas solicitações foram autorizadas ($n = 2.317$) está apresentado na Tabela 1. Observa-se um predomínio do sexo masculino, com média de idade de 66 anos. O principal código da Classificação Internacional de Doenças, 10ª versão, J44, estava presente em 96% de todas as solicitações. Os dados apontaram que 12% dos pacientes ainda eram tabagistas na época da solicitação. De acordo com os relatórios médicos, apenas 15% utilizaram terapia medicamentosa para a cessação do tabagismo, e a média de tempo de cessação era de $10,0 \pm 9,4$ anos. Além disso, os relatórios revelaram alta prevalência de exacerbadores, sendo que 88% foram diagnosticados como exacerbadores frequentes (duas ou mais exacerbações no último ano). A análise da gravidade de dispneia mostrou pacientes muito sintomáticos, com escores da escala *modified Medical Research Council* ≥ 3 em 84% dos pacientes. A média de VEF_1 foi de 37,2% do previsto, demonstrando um grau avançado de limitação funcional nos pacientes com solicitações atendidas (Tabela 1).

DISCUSSÃO

O presente estudo apresenta a análise de informações disponibilizadas através das solicitações de medicamentos para o tratamento da DPOC na rede pública do estado de São Paulo recebidas pelo centro autorizador do InCor-HC-FMUSP entre 2011 e 2016. Foi possível analisar os motivos de devoluções ou indeferimentos, sendo que os motivos mais frequentes foram relacionados a falta de dados sobre a espirometria ou $VEF_1 > 50\%$ do predito após o uso de broncodilatador.

A Resolução no. 278,⁽⁸⁾ modificada ao longo do tempo, teve como base de referência e elaboração um protocolo

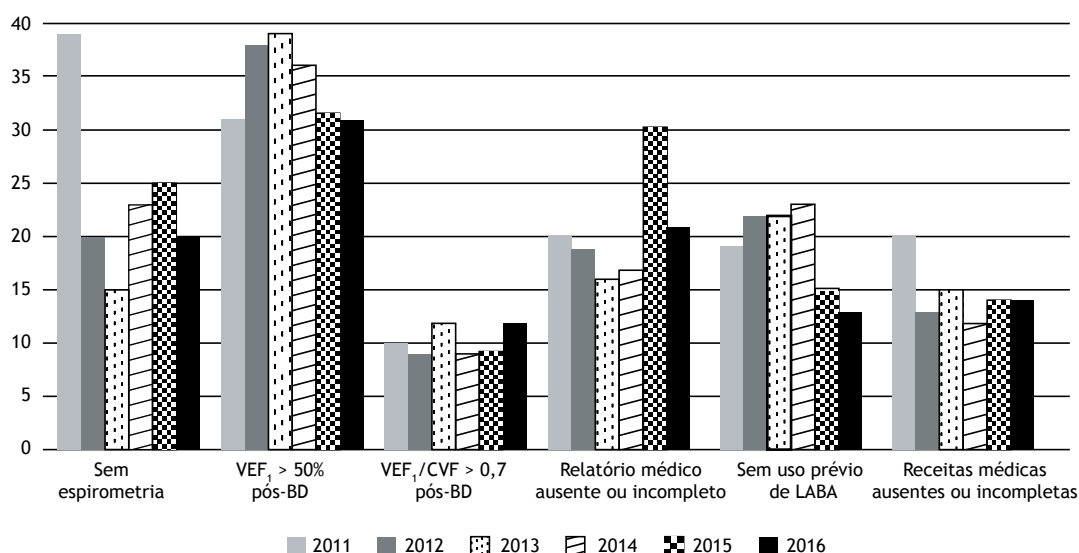


Figura 3. Proporção anual de devoluções/indeferimentos de solicitações recebidas pelo centro autorizador do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo de acordo com os principais motivos, 2011-2016 ($N = 2.718$). pós-BD: após o uso de broncodilatador; e LABA: *long-acting β_2 agonists* (β_2 -agonistas de longa duração).

Tabela 1. Características dos pacientes cujas solicitações para a dispensação de brometo de tiotrópio foram deferidas pelo centro autorizador do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. 2011-2016.^a

Características	Resultados
Gênero masculino, %	52
Idade, anos	66,0 ± 10,6
Tempo de doença, anos	9,5 ± 7,4
Fumante	171 (12)
Ex-fumante	1.259 (87)
Carga tabágica, anos-maço	42 ± 12
Vacinação anti-influenza, %	84
Vacinação antipneumocócica, %	16
Exacerbação no último ano, %	94
≥ 2 exacerbações no último ano, %	88
Escore escala mMRC, %	
1	3
2	13
3	52
4	32
VEF ₁ , litros	1,0 ± 0,9
VEF ₁ , % previsto	37,2 ± 2,0

mMRC: *modified Medical Research Council*. ^aValores expressos em n (%) ou média ± dp, exceto onde indicado.

com critérios de inclusão e um fluxograma de prescrição de cada classe de medicamentos estabelecidos anteriormente em um centro especializado do SUS para o atendimento de pacientes com DPOC.⁽¹¹⁾ O protocolo utilizou as recomendações das melhores evidências existentes na época, indicando a necessidade de se introduzir novos medicamentos, como o brometo de tiotrópio, para preservar a eficácia do tratamento na população atendida, de acordo com a gravidade da DPOC. Em 2007, o estado de São Paulo foi pioneiro na implantação desse protocolo, que já recomendava a administração de broncodilatadores de longa duração em pacientes com DPOC que permaneciam sintomáticos com medicação broncodilatadora de curta duração, assim como enfatizava que o tratamento devia ser adaptado às condições locais, incluindo recursos e características clínicas dos pacientes.

A importância do brometo de tiotrópio no tratamento da DPOC também já foi comprovada em diversos estudos randomizados e em um estudo de vida real.⁽⁶⁾ A associação de brometo de tiotrópio, que é um broncodilatador da classe dos anticolinérgicos de longa duração, aos LABA é benéfica em pacientes com DPOC grave e muito grave. O uso de um antagonista muscarínico de longa duração isolado como tratamento inicial ou a sua associação a um LABA está indicado em pacientes com DPOC e distúrbio ventilatório obstrutivo moderado.⁽⁷⁾

Depois do estado de São Paulo, Espírito Santo (2009),⁽¹²⁾ Minas Gerais (2010),⁽¹³⁾ Ceará (2010),⁽¹⁴⁾ o Distrito Federal (2012)⁽¹⁵⁾ e Pernambuco (2013)⁽¹⁶⁾ implantaram também, através de protocolos específicos,

a dispensação de brometo de tiotrópio. Essas unidades da federação utilizaram o protocolo do estado de São Paulo como referência, incorporando as especificidades de cada região.

Um estudo de 2013 realizado no Canadá analisou o impacto da implantação de políticas públicas medicamentosas para a DPOC entre 2007 e 2009 na província de Colúmbia Britânica.⁽¹⁷⁾ Inicialmente foi observado um aumento dos custos totais; entretanto, ocorreu uma redução nos custos pagos pelo próprio paciente e suas seguradoras privadas: uma queda de 19% (\$ 2,97 milhões de dólares canadenses) no total de gastos com medicamentos.⁽¹⁷⁾

Na elaboração do protocolo paulista que deu origem à Resolução no. 278,⁽⁸⁾ previa-se um custo adicional de R\$ 400 milhões/ano com a incorporação do brometo de tiotrópio. Esses custos foram estimados com base na prevalência de pacientes graves,⁽¹⁾ resultando em discussões relativas ao impacto financeiro de sua dispensação gratuita e fortalecendo o debate para a inclusão de análises técnicas nas solicitações, o que viabilizou a implantação do protocolo. O uso de dispensação racional com critérios bem definidos e centros autorizadores reduziu o custo para aproximadamente um quarto do valor previsto. Considerando as características da população e o acesso aos medicamentos, é relevante que o protocolo e a portaria do estado de São Paulo permitiram garantir o acesso da população portadora de DPOC grave ou muito grave ao medicamento.

As variações observadas nas taxas de solicitações por 100.000 habitantes entre as regiões podem ser decorrentes de fatores diversos. Entretanto, não dispomos de informações sobre as características regionais frente aos serviços de saúde e de acesso aos exames nesses locais, embora seja de grande valor o mapeamento para futuras ações de saúde pública, inclusive para analisar o impacto desses fatores em protocolos de tratamento.

A implantação de protocolos com critérios bem estabelecidos para a dispensação de medicamentos pode contribuir de forma importante com dados para os gestores de saúde pública, além de racionalizar o acesso dos pacientes ao tratamento. Aqui, o fluxo administrativo de avaliação das solicitações e a autorização ou devolução das mesmas pelos centros autorizadores se refere somente à dispensação do medicamento brometo de tiotrópio. Os demais medicamentos previstos no protocolo são autorizados localmente, mas sem necessidade de controle sistemático da sua utilização.

Em 2015, a nota técnica GAF/CCTIES no. 2⁽⁹⁾ atendeu a necessidade de padronização dos documentos para a dispensação das medicações, incluindo o relatório médico padronizado para a solicitação de brometo de tiotrópio. Esse modelo veio atender as necessidades dos autorizadores na verificação, de forma estruturada, quanto aos critérios⁽⁹⁾ estabelecidos pelo protocolo. A elaboração de um banco de dados contendo tais informações permitiu a caracterização da população

envolvida no protocolo em questão. Vale aqui ressaltar que, embora o conhecimento prévio das regras de dispensação das medicações possa criar um viés no preenchimento do anexo, 35% das solicitações foram devolvidas ou indeferidas inicialmente por falta de atendimento de algum critério do protocolo, sinalizando a necessidade de auditoria específica.

Os dados obtidos revelaram uma população com média de idade de 66 anos, predomínio do gênero masculino, ex-tabagistas, alta prevalência de vacinação anti-influenza, exacerbadores, muito sintomáticos e com comprometimento funcional grave.

Os relatórios médicos preenchidos indicam que mais de 80% dos pacientes receberam vacina anti-influenza; entretanto, somente 16% receberam a vacina antipneumocócica. Essas informações foram coletadas a partir de dados preenchidos pelos médicos retrospectivamente e, provavelmente, a partir de autorrelato do paciente. O uso de vacinação anti-influenza e antipneumocócica em idosos com doença pulmonar crônica demonstrou reduções significativas de 52% a 72% e de 70% a 82% no risco de hospitalização por pneumonia e de morte, respectivamente.⁽¹⁸⁾ Isso mostra a necessidade de se divulgar os benefícios da vacinação antipneumocócica aos portadores de DPOC e aos profissionais de saúde que os atendem.

Pacientes com DPOC geralmente apresentam entre uma e duas exacerbações por ano, sendo que metade delas ocorre durante o inverno.⁽¹⁸⁾ No presente estudo, 88% dos pacientes apresentaram duas ou mais exacerbações/ano. Apesar de esse dado ter sido provavelmente coletado a partir do autorrelato do paciente, ele pode sinalizar que se trata de um grupo de pacientes que necessita de assistência médica frequente. Destacamos que um estudo brasileiro publicado em 2017⁽¹⁹⁾ apontou para indicadores importantes em pacientes exacerbadores com DPOC: mortalidade intra-hospitalar durante a exacerbação entre 3,6% e 11,0%; risco de hospitalização no ano seguinte à hospitalização, de 23% a 43%; e fatalidade calculada (excesso de mortalidade em comparação com DPOC estável) de 15,6%. Isso realça a importância de medidas de prevenção e tratamento das exacerbações da DPOC.

Devido ao alto custo do brometo de tiotrópio em relação ao LABA ou à associação LABA + corticosteroide inalatório, o protocolo estipulou que o tiotrópio deve ser utilizado como medicamento de segunda linha. Dessa forma, no presente estudo, todas as solicitações autorizadas indicavam o uso prévio de LABA, critério a ser atendido para a liberação do brometo de tiotrópio. A ausência desse item como motivo de negativa inicial foi de 19% e 13% em 2011 e 2016, respectivamente, o que pode sinalizar um aprendizado dos médicos em relação aos critérios do protocolo.

A espirometria é um exame essencial para o diagnóstico definitivo da DPOC,⁽²⁾ e o VEF₁ é um dos critérios para a liberação do brometo de tiotrópio. No presente estudo, a ausência de resultados desse exame nas requisições como motivo de negativa caiu de 39%

em 2011 para 19% em 2016. Esse fato pode indicar um melhor conhecimento dos critérios do protocolo no tempo ou, eventualmente, que houve maior acesso dos pacientes ao exame. Essa observação é relevante no cenário em que a subutilização da espirometria é relatada como um fator determinante no subdiagnóstico da DPOC.⁽⁵⁾ A subutilização da espirometria também foi identificada em um estudo latino-americano,⁽¹¹⁾ no qual somente 20% dos pacientes com DPOC tinham realizado uma espirometria prévia. Isso se deve provavelmente a falta de recursos para a disponibilização de equipamentos, falta de acesso do paciente ao exame ou ainda desconhecimento do profissional de saúde. Também vale apontar para a devolução/indeferimento de aproximadamente 10% das solicitações, a cada ano, motivadas por resultados de espirometrias que não correspondiam a um distúrbio obstrutivo. No momento, não temos acesso a informações para verificar, de forma isenta, se a origem daquelas solicitações foi oriunda de profissionais sem ou com especialização em pneumologia.

A análise dos formulários não possibilita conhecer o acompanhamento posterior dos pacientes que receberam os medicamentos. As renovações são dispensadas diretamente pelo local de solicitação, não possibilitando ao centro autorizador conhecer o universo de pacientes que se beneficiaram do tratamento e daqueles cuja resposta foi inadequada; para esses últimos deveríamos considerar a possibilidade de suspensão da medicação e procura de alternativas terapêuticas.

Pelo que sabemos, este é o primeiro estudo que apresenta dados referentes à solicitação de medicamentos relacionados à Resolução no. 278,⁽⁸⁾ e alguns fatores limitantes devem ser levados em consideração. A análise apresentada é resultado dos dados preenchidos pelos médicos nos relatórios de solicitação de tiotrópio coletados retrospectivamente. O centro autorizador não tem nenhuma outra forma de controle de como essas informações são coletadas, e o conhecimento prévio dos critérios de dispensação da medicação poderia eventualmente criar um viés no preenchimento dos relatórios. Ainda, não temos informações relacionadas a fatores como disponibilidade de profissionais para o atendimento dos pacientes, conhecimento sobre o protocolo pelos médicos, acesso à espirometria, entre outros.

A implantação e o atendimento dos critérios de protocolos para a solicitação de medicamentos é um importante norteador da prática clínica. A ação essencial para a promoção da saúde, conforme preconizado pela Organização Mundial de Saúde,⁽²⁰⁾ indica que o uso racional de medicamentos é um dos componentes mais importantes das políticas promovidas pela Organização.

Em resumo, a análise dos dados gerados pelas solicitações recebidas pelo centro autorizador do InCor-HC-FMUSP no período entre 2011 e 2016 permitiram identificar o perfil das prescrições de brometo de tiotrópio por região e as características da população atendida nos 38 municípios de abrangência desse centro autorizador, podendo contribuir para a

otimização de medidas de saúde pública específicas e locais. Dados de centros autorizadores são registros vivos da morbidade por DPOC no país, e a publicação desses dados pode servir de reflexão para os centros

autorizadores do estado de São Paulo e de outros estados, bem como constituir um instrumento de estímulo para a publicação de dados coletados em suas regiões.

REFERÊNCIAS

1. Menezes AM, Perez-Padilla R, Jardim JR, Muiño A, Lopez MV, Valdivia G, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet*. 2005;366(9500):1875-81. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67632-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67632-5)
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease - GOLD [homepage on the Internet]. Bethesda: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease [cited 2018 Jan 20]. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of COPD 2017. Available from: <http://www.goldcopd.org/>
3. Giacomelli IL, Steidle LJ, Moreira FF, Meyer IV, Souza RG, Pincelli MP. Hospitalized patients with COPD: analysis of prior treatment. *J Bras Pneumol*. 2014;40(3):229-37. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132014000300005>
4. Brasil. Departamento de Informática do SUS - DATASUS [homepage on the Internet]. Brasília: Ministério da Saúde [cited 2018 Oct 1]. Available from: <http://datasus.saude.gov.br/>
5. Rabahi MF. Epidemiologia da DPOC: enfrentando desafios. *Pulmão RJ*. 2013;22(2):4-8.
6. Fernandes FL, Pavezi VA, Dias SA Jr, Carvalho-Pinto RM, Stelmach R, Cukier A. Short-term effect of tiotropium in COPD patients being treated with a beta2 agonist [Article in Portuguese]. *J Bras Pneumol*. 2010;36(2):181-9. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132010000200005>
7. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. II Consenso Brasileiro sobre Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica - DPOC - 2004. *J Bras Pneumol*. 2004;30(Suppl 5):S1-S42.
8. São Paulo. Secretaria de Estado da Saúde. Resolução nº 278 de 26 de julho de 2007. *Diário Oficial do Estado*. 2007 Jul 27; Seção I. p. 27-9.
9. São Paulo. Secretaria de Estado da Saúde [homepage on the Internet]. São Paulo: a Secretaria; [cited 2018 Jul 18]. Nota técnica GAF/CCTIES nº 02 de 15 de janeiro de 2015. [Adobe Acrobat document, 7p.]. Available from: http://www.saude.sp.gov.br/resources/ses/perfil/gestor/assistencia-farmacutica/notas-tecnicas/nota_tecnica_02_assist_farm_2015.pdf
10. Organização Mundial da Saúde. Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde, 10ª versão-CID-10 [cited 2018 Jan 15]. Busca de CID10 por código J44. Available from: <https://www.cid10.com.br/buscacode?query=j44>
11. Universidade de São Paulo. Hospital das Clínicas. Divisão de Farmácia. Disciplina de Pneumologia. Grupo de Doenças Obstrutivas. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas-Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica. 2007 Mar 25.
12. Espírito Santo. Secretaria de Estado da Saúde [homepage on the Internet]. Vitória: Gerência Estadual de Assistência Farmacêutica/a Secretaria [cited 2018 Jul 19]. Portaria 053-R. 2009 May 12. Available from: <http://ioes.dio.es.gov.br/porta/visualizacoes/jornal/2041/#/p:23/e:2041>
13. Ceará. Secretaria da Saúde do Estado [homepage on the Internet]. Fortaleza: a Secretaria; [cited 2018 Apr 26]. Protocolo de atendimento a pacientes portadores de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) no Estado do Ceará. [Adobe Acrobat document, 36p.]. Available from: https://www.saude.ce.gov.br/wp-content/uploads/sites/9/2018/06/protocolo_doenca_pulmonar_obstrutiva_cronica.pdf
14. Distrito Federal. Secretaria de Estado de Saúde. Brasília: a Secretaria; [cited 2018 Jul 17]. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica; 2012.
15. Minas Gerais. Secretaria de Estado de Saúde [homepage on the Internet]. Belo Horizonte: a Secretaria; [cited 2018 Jul 17]. Resolução nº 3203 de 03 de abril de 2012. [Adobe Acrobat document, 14p.]. Available from: http://www.saude.mg.gov.br/images/documentos/resolucao_3203.pdf
16. Pernambuco. Secretaria de Estado da Saúde [homepage on the Internet]. Recife: a Secretaria; [cited 2018 Jul 22]. Norma Técnica SES/PE nº 02/2013 e Portaria Nº 609, de 6 de junho de 2013. [Adobe Acrobat document, 7p.]. Available from: http://www.farmacia.pe.gov.br/sites/farmacia.saude.pe.gov.br/files/doenca_pulmonar_obstrutiva_cronica_-_dpoec_pcdtent_rev02_1.pdf
17. Dormuth CR, Morrow RL, Carney G. Trends in health care utilization in British Columbia following public coverage for tiotropium. *Value Health*. 2011;14(4):600-6. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2010.11.018>
18. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia; Associação de Medicina Intensiva Brasileira. Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica: Exacerbação [monograph on the Internet]. Associação Médica Brasileira; 2012 [cited 2018 Oct 1]. Available from: https://diretrizes.amb.org.br/_BibliotecaAntiga/doenca_pulmonar_obstrutiva_cronica_exacerbacao.pdf
19. Fernandes FLA, Cukier A, Camelier AA, Fritscher CC, Costa CHD, Pereira EDB, et al. Recommendations for the pharmacological treatment of COPD: questions and answers. *J Bras Pneumol*. 2017;43(4):290-301. <https://doi.org/10.1590/s1806-37562017000000153>
20. OPAS Brasil [homepage on the Internet]. Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde; [cited 2018 Jan 20]. Uso Racional de Medicamentos: fundamentação em condutas terapêuticas e nos macroprocessos da Assistência Farmacêutica. [Adobe Acrobat document, 3p.]. Available from: https://www.paho.org/bra/images/stories/GCC/urm_capa.pdf?ua=1



Diferentes intensidades de exercício físico e capacidade funcional na DPOC: revisão sistemática e meta-análise

Juliano Rodrigues Adolfo^{1,a}, William Dhein^{1,b}, Graciele Sbruzzi^{1,2,3,c}

1. Programa de Pós-Graduação em Ciências do Movimento Humano, Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS – Porto Alegre (RS) Brasil.

2. Curso de Fisioterapia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS – Porto Alegre (RS) Brasil.

3. Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS – Porto Alegre (RS) Brasil.

a. <http://orcid.org/0000-0003-4041-2838>

b. <http://orcid.org/0000-0002-8476-7342>

c. <http://orcid.org/0000-0002-4677-3098>

Recebido: 21 junho 2018.

Aprovado: 8 fevereiro 2019.

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

INTRODUÇÃO

Devido a seu acometimento sistêmico e por ser um importante fator de risco para outras comorbidades, a DPOC apresenta um impacto crescente a nível mundial,⁽¹⁾ e a limitação crônica do fluxo aéreo devido à anormalidade das vias alveolares é a sua característica mais marcante, cujo principal sintoma é a dispneia,⁽²⁾ resultante de deficiência genética (alfa-1 antitripsina), poluição do ar externo ou interno (relacionado à combustão da queima de lenha), significativa exposição a partículas ou gases nocivos (como no tabagismo, por exemplo), dentre outros. Entretanto, a DPOC já não pode ser considerada uma doença com envolvimento exclusivamente pulmonar.⁽³⁾

A intolerância ao exercício é uma consequência da doença, o que leva o paciente a um estilo de vida sedentário para evitar a dispneia resultante da atividade. A associação da inatividade física aos distúrbios metabólicos e alterações estruturais causadas pela DPOC, assim como o fato de o tabagismo também ser uma causa primária, tornam múltiplos os fatores de risco para doenças cardiovasculares nessa população.⁽⁴⁾ Além disso, a DPOC é um poderoso fator de risco independente para morbidade e mortalidade cardiovascular,⁽⁵⁾ uma vez que os principais fatores de risco para doenças cardiovasculares também estão presentes nesses pacientes.⁽⁶⁾

O exercício físico é parte integrante dos programas de reabilitação pulmonar. Os princípios de treinamento são a duração do exercício, sua frequência, progressão, modalidade, individualidade e, principalmente, a

RESUMO

Objetivo: Avaliar e comparar os efeitos do *high-intensity interval training* (HIIT, treinamento intervalado de alta intensidade) aos do exercício contínuo sobre a capacidade funcional e variáveis cardiovasculares em pacientes com DPOC por meio de revisão sistemática e meta-análise de estudos controlados randomizados. **Métodos:** A busca incluiu as bases PubMed, *Physiotherapy Evidence Database*, *Cochrane Central Register of Controlled Trials* e EMBASE, além de busca manual, até janeiro de 2017. Foram incluídos estudos que compararam os efeitos de diferentes intensidades de exercício em pacientes com DPOC sobre a capacidade funcional e variáveis cardiovasculares. **Resultados:** Dos 78 artigos identificados, 6 foram incluídos na revisão sistemática e meta-análise. Em relação ao consumo máximo de oxigênio ($\text{VO}_{2\text{máx}}$), foi observado que não houve diferenças entre o HIIT e outra intervenção no $\text{VO}_{2\text{máx}}$ relativo (0,03 ml/kg/min; IC95%: -3,05 a 3,10) e $\text{VO}_{2\text{máx}}$ absoluto (0,03 l/min; IC95%: -0,02 a 0,08). **Conclusões:** O HIIT e o exercício contínuo atuam de maneira semelhante em relação a respostas funcionais e cardiovasculares. Entretanto, os resultados apresentados devem ser analisados com cautela, pois os estudos incluídos apresentaram alto risco de viés, podendo influenciar diretamente seus resultados.

Descritores: Doença pulmonar obstrutiva crônica; Exercício; Consumo de oxigênio.

intensidade, reconhecida como determinante fundamental em relação aos benefícios fisiológicos adquiridos na reabilitação.⁽⁷⁾ De acordo com o *American College of Sports Medicine*,⁽⁸⁾ o exercício aeróbico contínuo de intensidade moderada, de 20 a 60 min de duração por sessão, apresenta benefícios fisiológicos, seja em esteira, seja em cicloergômetro, esse último resultando em menor dessaturação de oxigênio induzida pelo exercício no treinamento de pacientes com DPOC. Já o *high-intensity interval training* (HIIT, exercício intervalado de alta intensidade) pode ser uma alternativa aos treinamentos com exercícios contínuos para indivíduos com DPOC que possuem dificuldade em conseguir atingir a duração alvo em razão de dispneia, fadiga ou outro sintoma.⁽⁹⁾

Apesar de existirem alguns estudos, ainda há escassez de pesquisas científicas relacionando a DPOC e o efeito do HIIT na reabilitação pulmonar quanto a variáveis cardiovasculares e capacidade funcional. Um estudo que apresentou os efeitos de dois programas de treinamento em pacientes com DPOC apontou melhora na capacidade funcional após o período de 12 semanas de treinamento de alta intensidade.⁽¹⁰⁾ Outro estudo que avaliou a melhora da função sistólica em pacientes com DPOC apresentou que os efeitos de HIIT e de exercícios moderados alteram positivamente os valores cardiovasculares.⁽¹¹⁾ Já outro estudo que analisou a variabilidade da frequência cardíaca após HIIT em pacientes com DPOC referiu melhora na função autonômica cardíaca após o treinamento de três meses de HIIT.⁽¹²⁾ Ainda, uma revisão sistemática de

Endereço para correspondência:

Juliano Rodrigues Adolfo. Rua Dom João Becker, 1852, apto. 253, Bloco N, Fátima, CEP 92200-722, Canoas, RS, Brasil.

Tel.: 55 51 99804-1164. E-mail: juliano.adolfo@ufrgs.br

Apoio financeiro: Nenhum.

estudos sobre mudanças nos parâmetros ventilatórios em pacientes com DPOC moderada a grave, participantes de programas de reabilitação pulmonar, avaliou o modo de exercício, sua frequência, duração e intensidade. Foi demonstrado que os pacientes suportaram a realização do HIIT, resultando em mudanças positivas nos parâmetros ventilatórios e na diminuição da dispneia associada à atividade física.⁽¹³⁾

Dessa forma, o presente estudo assume um importante papel na ampliação do conhecimento científico acerca das contribuições do exercício aeróbio e suas diferentes intensidades na saúde cardiovascular de indivíduos com DPOC, já que a última revisão sistemática publicada sobre o assunto é de 2014 e avaliou apenas desfechos ventilatórios. O objetivo do presente estudo foi revisar sistematicamente os efeitos do HIIT comparados aos do exercício aeróbio contínuo ou de outra intervenção sobre a capacidade funcional e as variáveis cardiovasculares em pacientes com DPOC.

MÉTODOS

O estudo seguiu as recomendações propostas pelo PRISMA Statement⁽¹⁴⁾ e foi registrado no *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO; Protocolo no. 42017056753).

Critérios de elegibilidade e estratégia de busca

Foram incluídos estudos controlados randomizados que abordaram o uso do HIIT em pacientes com DPOC comparado com o uso do exercício aeróbio contínuo de intensidade moderada ou de outra intervenção sobre a capacidade funcional, avaliada através do consumo máximo de oxigênio (VO_{2max}), distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos (DTC6), e escalas de Borg para dispneia e para percepção de esforço em membros inferiores; e sobre variáveis cardiovasculares, tais como função endotelial, índice tornozelo-braquial,

pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica, FC, FR e SpO_2 . Foram incluídos estudos que utilizaram diferentes modalidades de HIIT, como treino em esteira ou bicicleta ergométrica. Como critérios de exclusão os artigos não deveriam avaliar pacientes com doença ou condição médica que limitasse o exercício.

Foram pesquisados os seguintes bancos de dados eletrônicos (desde seu início até janeiro de 2017): PubMed, *Physiotherapy Evidence Database*, *Cochrane Central Register of Controlled Trials* e EMBASE. Além disso, foi realizada uma busca manual nas referências de estudos já publicados sobre o assunto. A busca foi realizada em 27 de janeiro de 2017 e compreendeu os descritores em inglês "high intensity interval training" e "pulmonary disease, chronic obstructive", assim como os descritores correspondentes em português "treinamento intervalado de alta intensidade" e "doença pulmonar obstrutiva crônica". Os descritores foram associados a uma lista sensível de termos para a busca de ensaios controlados randomizados, elaborada por Robinson e Dickersin.⁽¹⁵⁾ Não houve restrição de idioma na busca. A busca foi realizada após o registro do estudo no PROSPERO. Foram levados em conta artigos completos publicados em periódicos e artigos submetidos aceitos. A busca completa utilizada no PubMed pode ser observada no Quadro S1.

Seleção dos estudos e extração dos dados

Os títulos e resumos de todos os artigos identificados pela estratégia de busca foram avaliados independentemente em duplicata por dois investigadores. Todos os resumos que não forneciam informações suficientes sobre os critérios de inclusão e exclusão foram selecionados para a avaliação do texto completo. Nessa segunda fase, os mesmos revisores avaliaram independentemente os textos completos dos artigos e fizeram suas seleções de acordo com os critérios de elegibilidade pré-especificados. Discordâncias entre os revisores foram resolvidas por consenso.

Quadro S1. Estratégia de busca.

#1	"Pulmonary Disease, Chronic Obstructive"[Mesh] OR "Pulmonary Disease, Chronic Obstructive" OR "COPD, Severe Early-Onset" OR "COPD" OR "Chronic Obstructive Pulmonary Disease" OR "COAD" OR "Chronic Obstructive Airway Disease" OR "Chronic Obstructive Lung Disease" OR "Airflow Obstruction, Chronic" OR "Airflow Obstructions, Chronic" OR "Chronic Airflow Obstructions" OR "Chronic Airflow Obstruction"
#2	"High-Intensity Interval training"[Mesh] OR "High-Intensity Interval Training" OR "High Intensity Interval Training" OR "High-Intensity Interval Trainings" OR "Interval Training, High-Intensity" OR "Interval Trainings, High-Intensity" OR "Training, High-Intensity Interval" OR "Trainings, High-Intensity Interval" OR "High-Intensity Intermittent Exercise" OR "Exercise, High-Intensity Intermittent" OR "Exercises, High-Intensity Intermittent" OR "High-Intensity Intermittent Exercises" OR "Sprint Interval Training" OR "Sprint Interval Trainings" OR "Interval Training" OR "Interval Exercise" OR "Intermittent Exercise" OR "High Intensity Interval Exercise" OR "High Intensity Exercise" OR "High Intensity Training" OR "High Intensity Intermittent Exercises" OR "High-Intensity Exercise"
#3	(randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized controlled trials[mh] OR random allocation[mh] OR double-blind method[mh] OR single-blind method[mh] OR clinical trial[pt] OR clinical trials[mh] OR ("clinical trial"[tw]) OR ((singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw]) AND (mask*[tw] OR blind*[tw])) OR ("latin square"[tw]) OR placebos[mh] OR placebo*[tw] OR random*[tw] OR research design[mh:noexp] OR follow-up studies[mh] OR prospective studies[mh] OR cross-over studies[mh] OR control*[tw] OR prospectiv*[tw] OR volunteer*[tw]) NOT (animal[mh] NOT human[mh])
#4	#1 AND #2 AND #3

Utilizando formulários eletrônicos padronizados, os mesmos dois revisores, de forma independente, conduziram a extração de dados com relação às características metodológicas dos estudos, intervenções e resultados; diferenças também foram resolvidas por consenso.

Os seguintes dados dos estudos foram inicialmente verificados: autores, ano de publicação, amostra (número total de sujeitos), metodologia, protocolo de intervenção de HIIT, grupo controle, protocolo comparador (caso existisse), desfechos avaliados, resultados e conclusões. O principal resultado extraído foi o $VO_{2\text{máx}}$ (em ml/kg/min e l/min). Os desfechos secundários avaliados no presente estudo foram a DTC6 e as variáveis cardiovasculares citadas anteriormente.

Avaliação do risco de viés e análise dos dados

A avaliação da qualidade dos estudos foi realizada de forma descritiva e incluiu as seguintes características: geração da randomização adequada, sigilo da alocação, cegamento, cegamento dos avaliadores dos desfechos, análise da intenção de tratar, descrição de perdas e exclusões. Estudos sem uma clara descrição dessas características foram considerados como “não informado”.

A análise da intenção de tratar foi considerada como confirmação na avaliação do estudo de que o número de participantes randomizados e o número analisado eram idênticos. Estudos sem essa característica foram considerados como não atendendo esse critério. A avaliação da qualidade foi realizada de forma independente pelos mesmos dois revisores.

A meta-análise foi realizada utilizando o modelo de efeitos randômicos, e as medidas de efeito foram obtidas pela diferença entre as médias em relação aos valores finais e basais. Considerou-se estatisticamente significativo um valor $\alpha = 0,05$. A heterogeneidade estatística do efeito do tratamento entre os estudos foi avaliada por meio do teste de inconsistência (I^2), em que valores acima de 25% e 50% foram considerados como indicativo de moderada e alta heterogeneidade, respectivamente. Todas as análises foram conduzidas usando o software *Review Manager*, versão 5.3 (RevMan 5; Cochrane Collaboration, Oxford, Reino Unido).

RESULTADOS

A busca inicial identificou 78 artigos, dos quais 49 estudos foram recuperados para análise detalhada. Desses, 17 foram considerados potencialmente relevantes. No entanto, 11 estudos foram excluídos: Nasis et al.,⁽¹⁶⁾ Hsieh et al.,⁽¹⁷⁾ Pitta et al.,⁽¹⁸⁾ Rodríguez et al.⁽¹⁹⁾ e Varga et al.,⁽²⁰⁾ por serem estudos quase-experimentais; Camilo et al.,⁽¹⁰⁾ por não relatar os desfechos de interesse; Probst et al.,⁽¹¹⁾ Puhan et al.⁽¹²⁾ e Pomidori et al.,⁽²¹⁾ por realizarem treinamento não condizente com a definição de HIIT; Mador et al.,⁽²²⁾ por não se encaixar nos limites superiores da definição de HIIT; e Coppoolse et al.,⁽²³⁾ por realizar

HIIT associado a outra intervenção. Dessa forma, restaram 6 estudos que foram incluídos na revisão sistemática e meta-análise, totalizando 295 pacientes. A Figura 1 mostra o fluxograma dos estudos incluídos, e a Tabela 1 resume as características desses estudos.

De acordo com os critérios de inclusão nos estudos, o estadiamento dos indivíduos com DPOC selecionados, segundo a *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*,⁽¹⁾ foi de valores entre $\geq 30\%$ e $< 80\%$ do VEF_1 após o uso de broncodilatador e relação $VEF_1/CVF < 70\%$, sendo classificados como DPOC moderada e grave (graus II e III), respectivamente.⁽²⁴⁻²⁹⁾

Quatro estudos compararam o HIIT com um programa de reabilitação que incluía apoio psicológico, treinamento de resistência, exercícios respiratórios, educação para a DPOC e relaxamento (amostra total de 238 indivíduos, dos quais 140 estavam no grupo HIIT).⁽²⁴⁻²⁷⁾ Um estudo comparou o HIIT com exercício contínuo de baixa intensidade,⁽²⁸⁾ enquanto outro comparou o HIIT com exercício contínuo de moderada intensidade.⁽²⁹⁾

Dos estudos incluídos na revisão sistemática, 4 (67%) apresentaram randomização adequada ou informada, apresentando baixo risco de viés; apenas 1 dos estudos informou a ocultação da alocação, bem como 1 dos estudos relatou o cegamento dos avaliadores dos desfechos, mas somente sobre uma variável, apresentando alto risco de viés; 5 dos estudos descreveram perdas no acompanhamento e exclusões, sendo baixo o risco de viés; e nenhum dos estudos realizou ou informou sobre análise por intenção de tratar, com alto risco de viés (Tabela 2).

Em relação aos efeitos das intervenções, 3 estudos^(24,25,29) avaliaram o $VO_{2\text{máx}}$ relativo ($n = 200$) e 3 estudos⁽²⁶⁻²⁸⁾ avaliaram o $VO_{2\text{máx}}$ absoluto ($n = 95$). Foi observado que, em ambas as análises, não houve diferença significativa entre os grupos HIIT e os grupos controle ($VO_{2\text{máx}}$ relativo = $0,03$ ml/kg/min; IC95%: $-3,05$ a $3,10$; I^2 : 92%; e $VO_{2\text{máx}}$ absoluto = $0,03$ l/min; IC95%: $-0,02$ a $0,08$; I^2 : 34%; Figuras 2A e 2B).

Sobre o $VO_{2\text{máx}}$ relativo é possível identificar semelhanças entre os estudos,^(24,25,29) principalmente em relação ao tempo de cada sessão (40, 39 e 38 minutos, respectivamente). Já o tempo de intervenção variou de 22 a 28 sessões. O tipo de treinamento no grupo intervenção foi semelhante entre os estudos: exercício aeróbio com ciclismo,⁽²⁵⁾ esteira rolante⁽²⁹⁾ e cicloergômetro⁽²⁴⁾; entretanto, nos chamam a atenção os grupos controle: 2 estudos^(25,29) utilizaram a mesma intervenção, mas com moderada intensidade no grupo controle, sem apresentar diferenças entre os grupos intervenção e controle. Porém, outro estudo⁽²⁴⁾ utilizou um misto de intervenções no grupo controle: educação do paciente, terapia medicamentosa, exercícios respiratórios, fisioterapia e nutrição, mostrando que o grupo HIIT foi superior ao grupo controle.

Os estudos⁽²⁶⁻²⁸⁾ que avaliaram o $VO_{2\text{máx}}$ absoluto apresentaram um tempo total de treinamento variando de 30-45 min e um tempo de intervenção de 16-30

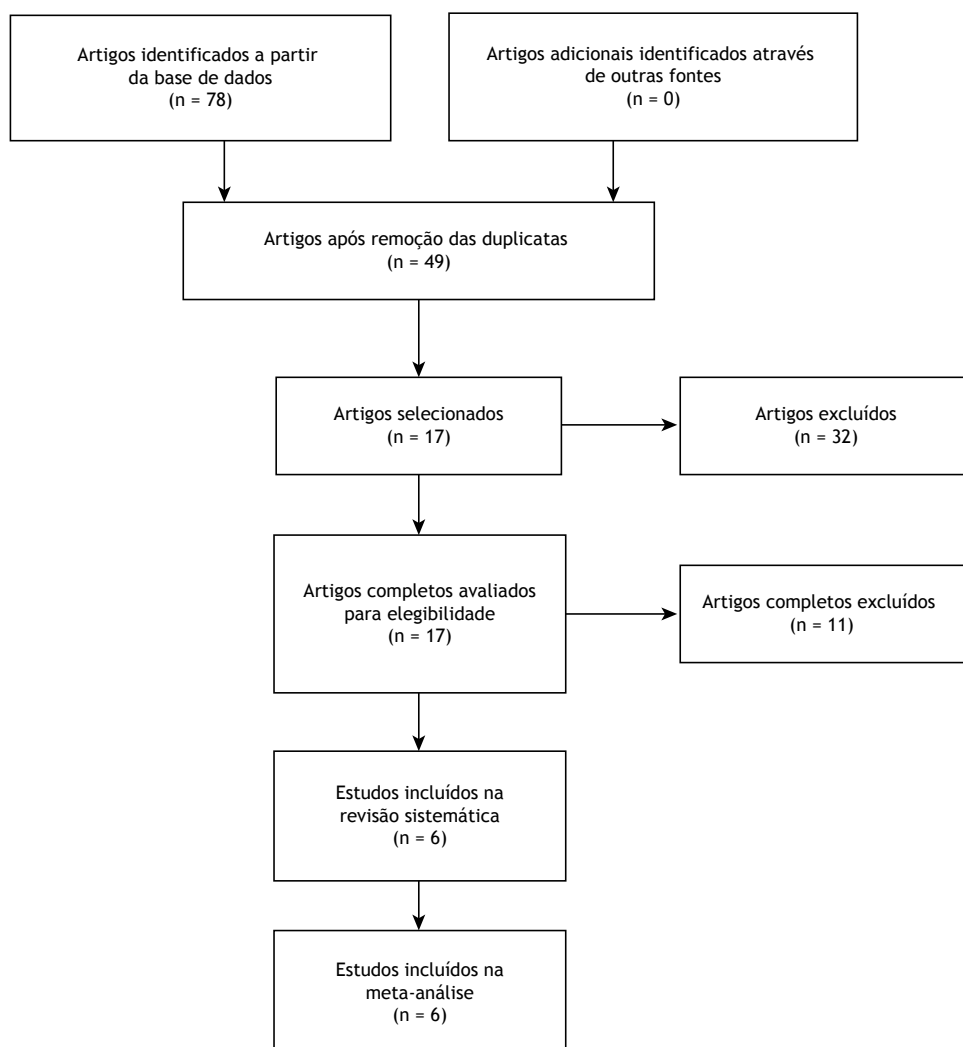


Figura 1. Fluxograma dos estudos incluídos. ECR: ensaio controlado randomizado; e HIIT: *high-intensity interval training* (exercício intervalado de alta intensidade).

sessões. Com exceção de 1 estudo,⁽²⁸⁾ no qual o grupo controle realizou exercício contínuo de baixa intensidade, 2 estudos^(26,27) realizaram treinamento em cicloergômetro com parâmetros muito próximos dos do grupo intervenção. Esses estudos não observaram diferenças em relação aos grupos; porém, 1 dos estudos⁽²⁶⁾ teve uma tendência de o grupo HIIT ser superior ao grupo controle (exercício de baixa intensidade).

Nenhum dos estudos incluídos avaliou a DTC6, índice tornozelo-braquial, escala de Borg de dispneia e SpO₂. Apenas 1 estudo⁽²⁹⁾ avaliou a função endotelial, e os autores observaram que não houve alteração nessa variável intra e intergrupos.

Em relação a pressão arterial sistólica e pressão arterial diastólica, apenas 1 estudo⁽²⁹⁾ avaliou essas variáveis, e foi observado que não houve alteração em cada grupo pré- e pós-intervenção e entre os grupos. Em relação a FC, 2 estudos^(24,29) avaliaram essa variável,

e 1 dos estudos⁽²⁹⁾ encontrou alteração significativa com redução da FC de repouso em ambos os grupos ($p < 0,05$); entretanto, não houve alteração entre os grupos. No outro estudo⁽²⁴⁾ houve aumento da FC no grupo intervenção ($p < 0,01$), mas sem alteração entre os grupos.

Um dos estudos⁽²⁴⁾ avaliou a FR, e foi observado que houve aumento da FR no grupo intervenção ($p < 0,05$); no entanto, não houve diferença entre os grupos. No mesmo estudo⁽²⁴⁾ foi avaliada a escala de Borg para percepção de esforço em membros inferiores, observando-se uma diminuição do escore no grupo intervenção ($p < 0,01$), mas sem alteração entre os grupos.

DISCUSSÃO

No presente estudo verificou-se que o HIIT comparado ao exercício contínuo ou a outra intervenção atua de maneira semelhante em relação a VO_{2máx} relativo,

Tabela 1. Características dos estudos incluídos.

Autores	Parâmetros no grupo intervenção	Tempo de intervenção	Parâmetros no grupo controle	Pacientes I/C, n	Idade I/C, anos; média ± dp
Arnardóttir et al. ⁽²⁵⁾	Tipo de treinamento: ciclismo; intensidade do exercício: ≥ 80% do máximo (3 min) e intervalos de 30-40% do máximo (3 min); tempo total: 39 min	16 semanas (2 × por semana)	Tipo de treinamento: ciclismo (treinamento de resistência com intensidade de exercício ≥ 65% do máximo) + exercícios respiratórios e de relaxamento	28/32	65 ± 7/64 ± 8
Brønstad et al. ⁽²⁹⁾	Tipo de treinamento: esteira rolante; intensidade: 4 × 4 min 90-95% da FC _{máx} (aquecimento de 10 min de 50-60% do VO _{2máx} e 60-70% da FC _{máx}); cada intervalo foi separado por 3 min de pausas ativas com 50-70% da FC _{máx} ; tempo total de exercício: 38 min.	10 semanas (3 × por semana); pelo menos 26 das 32 sessões	Tipo de treinamento: esteira rolante; intensidade: 70% da FC _{máx} (exercício contínuo de moderada intensidade); tempo total de exercício: 47 min	10/7	65 ± 7/65 ± 5
Hentschel et al. ⁽²⁴⁾	Tipo de treinamento: cicloergômetro; intensidade: carga de treinamento = potência no limiar anaeróbio + 40% da diferença à potência máxima (de pico do exercício); tempo total de exercício: 40 min	4 semanas (no mínimo 22 sessões)	Tipo de treinamento: reabilitação, educação, medicamentos, nutrição, fisioterapia e exercícios respiratórios	84/39	48 ± 10/49 ± 12
Normandin et al. ⁽²⁸⁾	Tipo de treinamento: esteira rolante e cicloergômetro; intensidade: 80% da carga máxima (2 min de aquecimento e tempo para resfriamento não contabilizados); tempo total de exercício: 30 min; intensidade aumentada se Borg = 4 e diminuída se Borg = 7 ou FC próxima do máximo	8 semanas (2 × por semana); 16 sessões	Tipo de treinamento: exercícios em sala/ calistenia com 8-10 repetições (45-60 s; exercício contínuo de baixa intensidade); tempo total de exercício: 40 min; tempo total da aula: 45 min	20/20	69 ± 7/67 ± 9
Vogiatzis et al. ⁽²⁶⁾	Tipo de treinamento: ciclismo; intensidade: 100% do máximo (30 s) e 45% do máximo (30 s) nas semanas 1-4; 120% do máximo nas semanas 5-8; 140% do máximo nas semanas 9-12; tempo total de exercício: 40 min	12 semanas (2 × por semana)	Tipo de treinamento: exercício em cicloergômetro a 50%, 60% e 70% do máximo + educação, exercícios respiratórios, apoio psicológico e relaxamento	18/18	67 ± 2/69 ± 2
Vogiatzis et al. ⁽²⁷⁾	Tipo de treinamento: ciclismo; intensidade: 100% do máximo (30 s) e 45% do máximo (30 s); tempo total de exercício: 45 min	10 semanas (3 × por semana)	Tipo de treinamento: exercício em cicloergômetro a 60%, 70% e 80% do máximo + educação, exercícios respiratórios, apoio psicológico e relaxamento	10/9	64 ± 3/67 ± 2

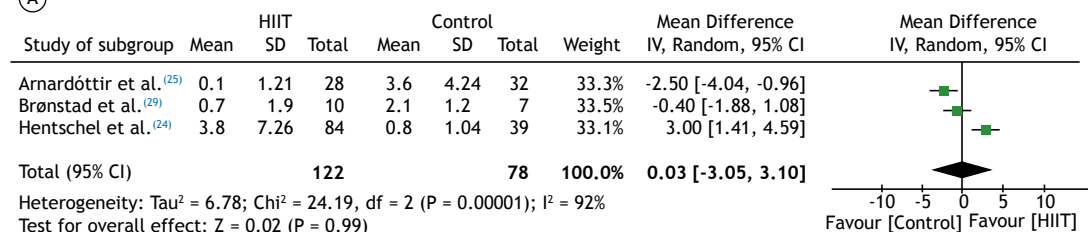
I/C: intervenção/controle ; e VO_{2máx}: consumo máximo de oxigênio.

Tabela 2. Avaliação do risco de vies.

Estudo, ano	Geração de sequência aleatória	Alocação sigilosa	Cegamento dos avaliadores dos desfechos	Descrição de perdas e exclusões	Análise por intenção de tratar
Arnardóttir et al. ⁽²⁵⁾	Sim	Não informado	Não informado	Sim	Não
Brønstad et al. ⁽²⁹⁾	Sim	Sim	Não informado	Sim	Não informado
Hentschel et al. ⁽²⁴⁾	Não informado	Não informado	Não informado	Sim	Não informado
Normandin et al. ⁽²⁸⁾	Não informado	Não informado	Não informado	Sim	Não
Vogiatzis et al. ⁽²⁶⁾	Sim	Não informado	Não informado	Não	Não informado
Vogiatzis et al. ⁽²⁷⁾	Sim	Não informado	Sim ^a	Sim	Não

^aSim para a definição dos limiares.

(A)



(B)

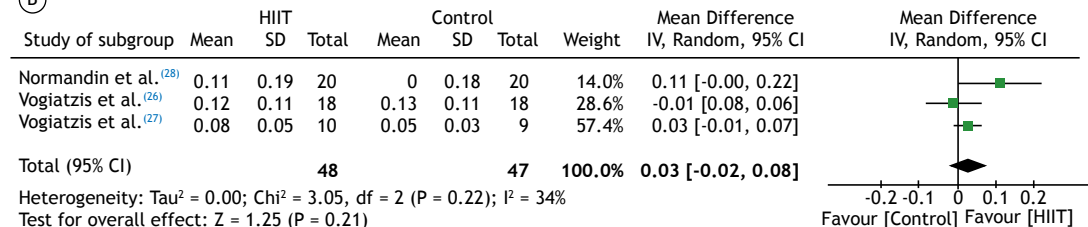


Figura 2. Comparação entre HIIT e exercício contínuo e reabilitação sobre o VO_{2máx} relativo (em A) e absoluto (em B). HIIT: *high-intensity interval training* (exercício intervalado de alta intensidade); VO_{2máx}: consumo máximo de oxigênio.

VO_{2máx} absoluto e variáveis cardiovasculares em pacientes com DPOC.

Em relação ao tipo e à intensidade de exercício físico que deve ser incluído em um programa de reabilitação pulmonar, estudos demonstram efeitos positivos tanto no uso do HIIT quanto no de exercício contínuo de moderada intensidade em pacientes com DPOC.^(30,31) Um estudo⁽²⁰⁾ que comparou o treinamento contínuo com o intervalado também indicou que os efeitos fisiológicos dos dois tipos de treinamento são semelhantes nesses pacientes.

Um ensaio clínico⁽³²⁾ demonstrou redução na percepção de dispneia, aumento da capacidade de exercício avaliada pelo VO_{2máx} e melhor qualidade de vida em pacientes com DPOC submetidos a ambas as intensidades de exercício. Ainda, uma revisão sistemática⁽³³⁾ apresentou que tanto os exercícios intervalados quanto os exercícios contínuos proporcionaram melhora na capacidade de exercício avaliada através da DTC6 e qualidade de vida. Um estudo⁽³⁴⁾ que comparou as diferentes intensidades de exercício mostrou que tanto o exercício contínuo quanto o intervalado parecem ser igualmente eficazes em melhorar a DTC6, os sintomas e a qualidade de vida em pacientes com DPOC.

Contrários aos resultados obtidos aqui, estudos^(17,35,36) que avaliaram os efeitos fisiológicos do treinamento

parecem indicar que tais efeitos são mais benéficos naqueles pacientes que são capazes de treinar em intensidades mais elevadas do que aqueles em menor intensidade. Além disso, uma revisão sistemática⁽³⁷⁾ encontrou um aumento significativo na capacidade máxima de exercício na DTC6 e diminuição de dor nos membros inferiores apenas durante exercícios intervalados em pacientes com DPOC. Ainda, outro estudo⁽³⁰⁾ que avaliou o VO_{2máx} em diferentes intensidades de exercício demonstrou que a resposta após HIIT foi de duas a três vezes maior do que a resposta após treinamento de baixa intensidade (85-95% e 70% da FC máxima, respectivamente) em indivíduos saudáveis.

Hsieh et al.⁽¹⁷⁾ relatou que apenas os pacientes que conseguiram realizar o treinamento físico de alta intensidade melhoraram sua capacidade máxima de exercício no VO_{2máx} e na DTC6, CVF e eficiência do trabalho. Outro estudo⁽¹¹⁾ concluiu que programas de alta intensidade tendem a resultar em melhoras fisiológicas significativas, sendo especialmente eficientes para aumentar a capacidade de exercício e força muscular.

De modo geral, a intensidade ideal do treinamento físico depende dos objetivos individuais de cada indivíduo, e, caso o objetivo seja aumentar a capacidade de executar tarefas que estão acima do atual nível de tolerância, o HIIT parece provocar um maior aumento do desempenho, pois envolve energia anaeróbica

significativa capaz de imitar melhor as exigências fisiológicas das atividades do dia a dia, ser tolerável para os pacientes e, de fato, reduzir o grau de dispnéia e de hiperinsuflação dinâmica através de uma demanda ventilatória reduzida.⁽³⁸⁾

A formulação do problema de pesquisa e o desenvolvimento de critérios de elegibilidade seguiram um rigor metodológico. A seleção dos estudos, a avaliação da qualidade metodológica e a concordância na inclusão e exclusão de estudos foram realizadas por dois avaliadores independentes. O emprego da meta-análise aumenta o poder de evidência sobre a influência do HIIT sobre variáveis funcionais e cardiovasculares.

Podemos observar que grande parte dos estudos incluídos na presente revisão apresentaram alto ou baixo risco de viés e que nenhum dos estudos contemplou todos os itens avaliados. Por exemplo, apenas 1 estudo informou o sigilo da alocação e o cegamento dos avaliadores dos desfechos, características que podem influenciar diretamente os resultados. Dessa forma,

é possível que a realização de novos estudos com maior qualidade metodológica envolvendo as variáveis estudadas poderá alterar os resultados encontrados até o momento. Ainda assim, poucos ensaios randomizados controlados foram encontrados, sendo que grande parte dos estudos realizados envolvendo HIIT e pacientes com DPOC são do tipo quase-experimental.

Apesar de termos encontrado heterogeneidade moderada e alta nas meta-análises de $VO_{2\max}$, provavelmente devido aos protocolos de intervenção e aos grupos controle (diferentes intensidades de exercício contínuo), não foi possível realizar análises de sensibilidade pelo pequeno número de estudos incluídos em cada análise, o que dificulta análises adicionais.

Em conclusão, os resultados apresentados aqui devem ser analisados com cuidado, pois os estudos incluídos apresentam alto risco de viés, principalmente quanto a sigilo da alocação, cegamento dos avaliadores dos desfechos e análise por intenção de tratar. A falta dessas características metodológicas pode influenciar diretamente os resultados dos estudos.

REFERÊNCIAS

- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) [homepage on the Internet]. Bethesda: GOLD [cited 2018 Jun 10]. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of COPD - 2018 Report. [Adobe Acrobat document, 155p.]. Available from: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2017/11/GOLD-2018-v6.0-FINAL-revised-20-Nov_WMS.pdf
- Borel B, Provencher S, Saey D, Maltais F. Responsiveness of Various Exercise-Testing Protocols to Therapeutic Interventions in COPD. *Pulm Med*. 2013;2013:410748. <https://doi.org/10.1155/2013/410748>
- Carreiro A, Santos J, Rodrigues F. Impact of comorbidities in pulmonary rehabilitation outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Rev Port Pneumol*. 2013;19(3):106-13. <https://doi.org/10.1016/j.rppneu.2012.12.004>
- Gale N, Duckers JM, Enright S, Cockcroft JR, Shale DJ, Bolton CE. Does pulmonary rehabilitation address cardiovascular risk factors in patients with COPD? *BMC Pulm Med*. 2011;11:20. <https://doi.org/10.1186/1471-2466-11-20>
- Castagna O, Boussuges A, Nussbaum E, Marqueste L, Brisswalter J. Peripheral arterial disease: an underestimated aetiology of exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2008;15(3):270-7. <https://doi.org/10.1097/HJR.0b013e3282f009a9>
- Müllerova H, Agusti A, Ergou S, Mapel DW. Cardiovascular comorbidity in COPD: systematic literature review. *Chest*. 2013;144(4):1163-1178. <https://doi.org/10.1378/chest.12-2847>
- Tanaka H, Monahan KD, Seals DR. Age-predicted maximal heart rate revisited. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37(1):153-6. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(00\)01054-8](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(00)01054-8)
- Ferguson B. ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription. *J Can Chiropr Assoc* [serial on the Internet]. 2014 Sep [cited 2018 Jun 10];58(3):about 3 p.]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4139760>
- Spruit MA, Singh JS, Garvey C, ZuWallack R, Nici L, Rochester C, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(8):e13-64. <https://doi.org/10.1164/rccm.201309-1634ST>
- Camilo CA, Luburu Vde M, Gonçalves NS, Cavalheri V, Tomasi FP, Hernandez NA, et al. Improvement of heart rate variability after exercise training and its predictors in COPD. *Respir Med*. 2011;105(7):1054-62. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2011.01.014>
- Probst VS, Kovelis D, Hernandez NA, Camilo CA, Cavalheri V, Pitta F. Effects of 2 exercise training programs on physical activity in daily life in patients with COPD. *Respir Care*. 2011;56(11):1799-807. <https://doi.org/10.4187/respcare.01110>
- Puhan MA, Büsching G, Schünemann HJ, VanOort E, Zaugg C, Frey M. Interval versus continuous high-intensity exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med*. 2006;145(11):816-25. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-145-11-200612050-00006>
- Osterling K, MacFadyen K, Gilbert R, Dechman G. The effects of high intensity exercise during pulmonary rehabilitation on ventilatory parameters in people with moderate to severe stable COPD: a systematic review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014;9:1069-78. <https://doi.org/10.2147/COPD.S68011>
- Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med*. 2009;6(7):e1000100. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000100>
- Robinson KA, Dickersin K. Development of a highly sensitive search strategy for the retrieval of reports of controlled trials using PubMed. *Int J Epidemiol*. 2002;31(1):150-3. <https://doi.org/10.1093/ije/31.1.150>
- Nasis I, Kortianou E, Vasilepoulou M, Spetsioti S, Louvaris Z, Kaltsakas G, et al. Hemodynamic effects of high intensity interval training in COPD patients exhibiting exercise-induced dynamic hyperinflation. *Respir Physiol Neurobiol*. 2015;217:8-16. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2015.06.006>
- Hsieh MJ, Lan CC, Chen NH, Huang CC, Wu YK, Cho HY, et al. Effects of high-intensity exercise training in a pulmonary rehabilitation programme for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology*. 2007;12(3):381-8. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2007.01077.x>
- Pitta F, Brunetto AF, Padovani CR, Godoy I. Effects of isolated cycle ergometer training on patients with moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration*. 2004;71(5):477-83. <https://doi.org/10.1159/000080632>
- Rodríguez DA, Arbillaga A, Barberan-García A, Ramirez-Sarmiento A, Torralba Y, Vilaró J, et al. Effects of interval and continuous exercise training on autonomic cardiac function in COPD patients. *Clin Respir J*. 2016;10(1):83-9. <https://doi.org/10.1111/crj.12189>
- Varga J, Porszasz J, Boda K, Casaburi R, Somfay A. Supervised high intensity continuous and interval training vs. self-paced training in COPD. *Respir Med*. 2007;101(11):2297-304. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2007.06.017>
- Pomodori L, Contoli M, Mandolesi G, Cogo A. A simple method for home exercise training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2012;32(1):53-7.

- <https://doi.org/10.1097/HCR.0b013e31823be0ce>
22. Mador MJ, Krawza M, Alhajhusian A, Khan AI, Shaffer M, Kufel TJ. Interval training versus continuous training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2009;29(2):126-32. <https://doi.org/10.1097/HCR.0b013e31819a024f>
 23. Coppoolse R, Schols AM, Baarends EM, Mostert R, Akkermans MA, Janssen PP, et al. Interval versus continuous training in patients with severe COPD: a randomized clinical trial. *Eur Respir J.* 1999;14(2):258-63. <https://doi.org/10.1034/j.1399-3003.1999.14b04.x>
 24. Hentschel M, Becker J, Lepthn HJ. Effects of a high intensity training program on patients with chronic obstructive airways disease (COAD) [Article in German]. *Pneumologie.* 2002;56(4):240-6. <https://doi.org/10.1055/s-2002-25073>
 25. Arnardóttir RH, Boman G, Larsson K, Hedenström H, Emtner M. Interval training compared with continuous training in patients with COPD. *Respir Med.* 2007;101(6):1196-204. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2006.11.004>
 26. Vogiatzis I, Nanas S, Roussos C. Interval training as an alternative modality to continuous exercise in patients with COPD. *Eur Respir J.* 2002;20(1):12-9. <https://doi.org/10.1183/09031936.02.01152001>
 27. Vogiatzis I, Terzis Z, Nanas S, Stratakis G, Simoes DC, Georgiadou O, et al. Skeletal muscle adaptations to interval training in patients with advanced COPD. *Chest.* 2005;128(6):3838-45. <https://doi.org/10.1378/chest.128.6.3838>
 28. Normandin EA, McCusker C, Connors M, Vale F, Gerardi D, ZuWallack RL. An evaluation of two approaches to exercise conditioning in pulmonary rehabilitation. *Chest.* 2002;121(4):1085-91. <https://doi.org/10.1378/chest.121.4.1085>
 29. Brønstad E, Tjønnå AE, Rognmo Ø, Dalen H, Heggli AM, Wisloff U, et al. Aerobic exercise training improves right- and left ventricular systolic function in patients with COPD. *COPD.* 2013;10(3):300-6. <https://doi.org/10.3109/15412555.2012.745843>
 30. Helgerud J, Høydal K, Wang E, Karlsen T, Berg P, Bjørkaas M, et al. Aerobic high-intensity intervals improve VO₂max more than moderate training. *Med Sci Sports Exerc.* 2007;39(4):665-71. <https://doi.org/10.1249/mss.0b013e3180304570>
 31. Xu QF, Yuan W, Zhao XJ, Li B, Wang HY. Exercise-related risk at anaerobic threshold in patients with chronic obstructive pulmonary disease [Article in Chinese]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi.* 2016;39(2):110-2. <https://doi.org/10.3760/cma.j.isn.1001-0939.2016.02.008>
 32. Stefanelli F, Meoli I, Cobuccio R, Curcio C, Amore D, Casazza D, et al. High-intensity training and cardiopulmonary exercise testing in patients with chronic obstructive pulmonary disease and non-small-cell lung cancer undergoing lobectomy. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2013;44(4):e260-5. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezt375>
 33. Beauchamp MK, Nonoyama M, Goldstein RS, Hill K, Dolmage TE, Mathur S, et al. Interval versus continuous training in individuals with chronic obstructive pulmonary disease—a systematic review. *Thorax.* 2010;65(2):157-64. <https://doi.org/10.1136/thx.2009.123000>
 34. Zainuldin R, Mackey MG, Alison JA. Optimal intensity and type of leg exercise training for people with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(11):CD008008. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008008.pub2>
 35. Casaburi R, Patessio A, Ioli F, Zanaboni S, Donner CF, Wasserman K. Reductions in exercise lactic acidosis and ventilation as a result of exercise training in patients with obstructive lung disease. *Am Rev Respir Dis.* 1991;143(1):9-18. <https://doi.org/10.1164/ajrccm/143.1.9>
 36. Maltais F, LeBlanc P, Jobin J, Berube C, Bruneau J, Carrier R, et al. Intensity of training and physiologic adaptation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;155(2):555-61. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.155.2.9032194>
 37. Puhan MA, Schünemann HJ, Frey M, Scharplatz M, Bachmann LM. How should COPD patients exercise during respiratory rehabilitation? Comparison of exercise modalities and intensities to treat skeletal muscle dysfunction. *Thorax.* 2005;60(5):367-75. <https://doi.org/10.1136/thx.2004.033274>
 38. Butcher SJ, Jones RL. The impact of exercise training intensity on change in physiological function in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Sports Med.* 2006;36(4):307-25. <https://doi.org/10.2165/00007256-200636040-00003>



Discordância de critérios novos e antigos de classificação de pacientes com DPOC

António Manuel Silva Duarte de Araújo^{1,2,3,a}, Pedro Teixeira^{1,2,b},
Venceslau Hespanhol^{4,5,c}, Jaime Correia-de-Sousa^{1,2,6,d}

AO EDITOR,

As decisões médicas devem se basear em avaliações precisas dos pacientes e em informações científicas robustas. O objetivo das diretrizes clínicas é fornecer recomendações úteis por meio da identificação das informações científicas mais relevantes, que devem ser adaptadas e aplicadas (com cautela) em cada paciente. Isso é particularmente verdadeiro no caso da DPOC, uma doença heterogênea e altamente complexa. O objetivo deste estudo foi avaliar como os questionários usados na avaliação dos sintomas e a ferramenta de avaliação ABCD da *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD) podem afetar a classificação da DPOC.

Trata-se de um estudo transversal realizado no Ambulatório de Pneumologia do Hospital da Senhora da Oliveira, na cidade de Guimarães, em Portugal. Foram incluídos pacientes consecutivos com mais de 40 anos de idade, diagnóstico de DPOC de acordo com os critérios da GOLD⁽¹⁾ e doença estável. O estudo foi aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa do Hospital da Senhora da Oliveira e da Universidade do Minho, na cidade de Braga, em Portugal, bem como pela Comissão Nacional de Proteção de Dados. Todos os pacientes participantes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido. Seguimos as diretrizes *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*,⁽²⁾ cujo objetivo é aprimorar a apresentação de resultados de estudos observacionais.

Aplicamos um questionário criado para coletar dados demográficos e clínicos. Os sintomas foram avaliados por meio do *COPD Assessment Test* (CAT, Teste de Avaliação da DPOC) e da escala modificada do *Medical Research Council* (mMRC) para dispneia. Foram também avaliados os episódios de exacerbação aguda da DPOC (EADPOC) no ano anterior. Definimos EADPOC de acordo com os critérios da GOLD, isto é, piora aguda de sintomas respiratórios e, conseqüentemente, necessidade de tratamento adicional e consulta médica não planejada. Todos os participantes foram submetidos a testes de função pulmonar realizados de acordo com as recomendações da *American Thoracic Society* e da *European Respiratory Society*,^(3,4) e os resultados foram comparados com os valores de referência obtidos por meio das equações preditivas da *Global Lung Function Initiative*.⁽⁵⁾ Foi então realizada a análise estatística.

Estudamos 303 pacientes ambulatoriais com DPOC. A Tabela 1 descreve as principais características demográficas, clínicas e funcionais dos pacientes. Apenas 207 pacientes (68,3%) completaram os questionários do CAT e da mMRC. Ao aplicarmos os pontos de corte propostos pela GOLD para a gravidade da dispneia (a pontuação na mMRC) ou dos sintomas com necessidade de tratamento regular (a pontuação no CAT), observamos discordância entre as duas medidas em 47 (22,7%) dos 207 pacientes: 32 (15,5%) foram classificados em grau A e B; e 15 (7,2%) foram classificados em grau C e D. Em 38 desses pacientes, a pontuação no CAT foi ≥ 10 e a pontuação na mMRC foi < 2 , ao passo que os outros 9 pacientes apresentaram pontuação ≥ 2 na mMRC e < 10 no CAT. A Tabela 1 mostra a distribuição dos pacientes e a média do VEF₁ (em % do previsto) em cada grupo conforme as duas versões diferentes (de 2016 e 2017) das diretrizes da GOLD. Quando aplicamos os critérios de 2017 da GOLD, 74 pacientes (24,4%) foram transferidos de um grupo de maior gravidade para um grupo de menor gravidade.

No presente estudo, houve discordância significativa entre a pontuação do CAT e a da mMRC, o que mostra que o impacto da DPOC vai além da dispneia. Portanto, nos 96 pacientes que não completaram o CAT, é possível que o impacto sintomático tenha sido subestimado e o tratamento proposto tenha sido significativamente diferente do que eles realmente precisavam. Essas observações são consistentes com as de outros estudos.⁽²⁾ Em um estudo realizado na Espanha, a versão de 2011 das diretrizes da GOLD, que permite que o médico escolha o método de determinação do impacto sintomático (mMRC ou CAT), foi avaliada por meio da comparação das duas medidas.⁽⁶⁾ Os autores observaram que a classificação dos pacientes com DPOC variou de acordo com a medida empregada; mais de 25% dos pacientes foram classificados em diferentes categorias "horizontais", com diferentes propostas de tratamento.

A ferramenta de avaliação ABCD da GOLD é atualmente usada para orientar o tratamento farmacológico. Observamos uma discordância entre as versões de 2016 e 2017 das diretrizes da GOLD em 24,4% dos pacientes que compuseram nossa amostra. Muitos deles, previamente classificados como pertencentes ao grupo C ou D, foram reclassificados como pertencentes ao grupo

1. Instituto de Investigação em Ciências da Vida e Saúde – ICVS – Faculdade de Medicina, Universidade do Minho, Braga, Portugal.

2. Laboratório Associado ICVS/3B's, Braga/Guimarães, Portugal.

3. Departamento Respiratório, Hospital da Senhora da Oliveira, Guimarães, Portugal.

4. Departamento de Pneumologia, Centro Hospitalar de São João, Porto, Portugal.

5. Faculdade de Medicina, Universidade do Porto, Porto, Portugal.

6. Unidade de Saúde Familiar Horizonte, Centro de Saúde de Matosinhos, Matosinhos, Portugal.

a. <http://orcid.org/0000-0001-5811-3786>; b. <http://orcid.org/0000-0001-6322-4923>; c. <http://orcid.org/0000-0001-6577-0063>;

d. <http://orcid.org/0000-0001-6459-7908>

Tabela 1. Características demográficas, clínicas e funcionais de pacientes com DPOC, além de uma comparação entre os critérios de 2016 e 2017 da *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* quanto à distribuição dos pacientes e à média do VEF₁.^a

Característica	(N = 303)
Sexo masculino	241 (79,5)
Idade, anos	67,5 ± 10,2
Idade ≥ 65 anos	186 (61,4)
Escolaridade ≤ 3 anos	89 (29,4)
Renda mensal < 530 €	197 (65,7)
Carga tabágica, anos-maço	49,3 ± 32,4
Pontuação ≥ 2 na mMRC	185 (61,1)
Pontuação ≥ 10 no CAT	152 (72,4)
≥ 2 episódios de EADPOC no ano anterior	115 (38,0)
VEF ₁ pós-broncodilatador, % do previsto	53,2 ± 19,7
GOLD 2016	
Grupo	
A	51 (16,8)
B	66 (21,8)
C	23 (6,6)
D	163 (53,8)
VEF ₁ , % do previsto, por grupo	
A	76,17 ± 14,20
B	65,76 ± 12,81
C	47,01 ± 14,98
D	41,78 ± 19,68
GOLD 2017	
Grupo	
A	70 (23,1)
B	120 (39,6)
C	7 (2,3)
D	106 (35,0)
VEF ₁ , % do previsto, por grupo	
A	66,67 ± 20,07
B	53,61 ± 17,45
C	59,20 ± 21,75
D	43,40 ± 16,02

^aValores expressos em forma de média ± dp ou n (%). mMRC: escala modificada do *Medical Research Council*; CAT: *COPD Assessment Test* (Teste de Avaliação da DPOC); EADPOC: exacerbação aguda da DPOC; e GOLD: *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*.

A ou B, para os quais o tratamento farmacológico proposto é significativamente diferente. Nossos dados são corroborados pelos de estudos anteriores. Um estudo recente comparou as versões de 2011 e 2017 da ferramenta de avaliação ABCD da GOLD em uma amostra composta por 1.532 pacientes com DPOC.⁽⁷⁾ Os autores observaram que aproximadamente 47% dos 1.070 pacientes que foram classificados nos grupos de maior gravidade quando foi usada a versão de 2011 foram reclassificados em grupos de menor gravidade quando foi usada a versão de 2017, o que resultou em diminuição da intensidade do tratamento. Tudoric et al.⁽⁸⁾ compararam os critérios de 2016 e 2017 da GOLD e demonstraram duas mudanças “verticais” na distribuição de pacientes com DPOC; mais de um terço dos pacientes foram reclassificados, do grupo D para o grupo B, quando foram aplicados os critérios de 2017.

As decisões médicas e o tratamento farmacológico podem mudar significativamente quando se usam instrumentos validados distintos, tais como questionários padronizados e diretrizes clínicas. A subestimação dos sintomas pode resultar em maior necessidade de medicação de resgate, menor qualidade de vida ou menor capacidade de exercício. Contudo, a transição da versão de 2016 para a versão de 2017 da ferramenta de avaliação ABCD da GOLD deverá ter um efeito significativo nas estratégias terapêuticas. A piora do prognóstico nos grupos A e B em virtude da maior média de limitação do fluxo aéreo provavelmente tornará mais grave qualquer exacerbação aguda. Por exemplo, a suspensão de corticosteroides inalatórios pode ser prejudicial em alguns desses pacientes.

Questionários padronizados, tais como o CAT e a mMRC, devem ser usados em conjunto, e os resultados devem complementar uma história clínica minuciosa.

As mudanças na classificação da gravidade da DPOC na versão de 2017 da ferramenta de avaliação ABCD

da GOLD devem ser aplicadas com cautela a fim de evitar o subtratamento.

REFERÊNCIAS

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) [homepage on the Internet]. Bethesda: GOLD [cited 2019 Jul 1]. GOLD 2017 Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. Available from <http://goldcopd.org/gold-2017-global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd/>
2. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP; et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: guidelines for reporting observational studies. *Int J Surg*. 2014;12(12):1495-9. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2014.07.013>
3. 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>
4. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardization of spirometry. *Eur Respir J*. 2005;26(2):319-38. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00034805>
5. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, Hall GL, Culver BH, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J*. 2012;40(6):1324-43. <https://doi.org/10.1183/09031936.00080312>
6. Rieger-Reyes C, García-Tirado FJ, Rubio-Galán FJ, Marín-Trigo JM. Classification of chronic obstructive pulmonary disease severity according to the new Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2011 guidelines: COPD assessment test versus modified Medical Research Council scale. *Arch Bronchoneumol*. 2014;50(4):129-34. <https://doi.org/10.1016/j.arbr.2014.03.003>
7. Sun L, Chen Y, Wu R, Lu M, Yao W. Changes in definition lead to changes in the clinical characteristics across COPD categories according to GOLD 2017: a national cross-sectional survey in China. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;12:3095-3102. <https://doi.org/10.2147/COPD.S142801>
8. Tudoric N, Koblizek V, Miravittles M, Valipour A, Milenkovic B, Barczyk A, et al. GOLD 2017 on the way to a phenotypic approach? Analysis from the Phenotypes of COPD in Central and Eastern Europe (POPE) Cohort. *Eur Respir J*. 2017;49(4). pii: 1602518. <https://doi.org/10.1183/13993003.02518-2016>



Pseudo-obstrução gástrica como manifestação inicial de timoma

Erlon de Ávila Carvalho^{1,a}, André Rossetti Portela^{1,b},
Marina Varela Braga de Oliveira^{1,c}, Jéssica Rodrigues Girundi Guimarães^{1,d},
Shaline Braga Ramos^{1,e}, Thamyls Benfica Pena^{1,f}

AO EDITOR,

Timomas e carcinomas tímicos são raros, representando 20% dos tumores do mediastino. Normalmente seu diagnóstico é acidental, com imagens de tórax realizadas por outro motivo ou por sintomatologia relacionada ao efeito de massa, ou síndrome paraneoplásica, como a miastenia gravis. Têm incidência similar em homens e mulheres e ocorrem mais comumente na faixa etária de 40-60 anos. Não existem fatores de risco.^(1,2)

Gostaríamos de apresentar o caso de uma paciente do sexo feminino, 79 anos, que procurou o serviço relatando história de emagrecimento e constipação intestinal há dois meses. Foi admitida no hospital com sinais de obstrução intestinal, apresentando distensão abdominal e vômitos. Por sonda nasogástrica foi realizada a drenagem de 3.000 ml de secreção de aspecto fecaloide. A radiografia e a ultrassonografia de abdome evidenciaram estômago dilatado, com nível hidroaéreo (Figuras 1A e 1B). A endoscopia digestiva alta não evidenciou nenhum ponto de obstrução mecânica; havia esofagite erosiva por refluxo, dilatação gástrica exuberante associada à estase gástrica e hipertonía pilórica. A sorologia para doença de Chagas foi negativa.

A propedêutica seguiu com TC de abdome, sem evidências de qualquer fator obstrutivo ou tumoração, e TC de tórax, que identificou massa em mediastino anterior de aproximadamente 5 cm em sua maior extensão, bem delimitada, sem invasão de estruturas adjacentes (Figura 1C). Com a possibilidade de síndrome paraneoplásica foi realizada ressecção por videotoracoscopia, e o exame anatomopatológico mostrou neoplasia de pequenas células de histogênese de malignidade incerta e imuno-histoquímica, confirmando o diagnóstico de timoma do tipo B1.

Após a ressecção do tumor, a paciente apresentou diminuição da frequência dos vômitos e tolerância à dieta. Foi realizada gastrografia, que mostrou progressão do contraste e estômago com peristalse e de tamanho habitual (Figura 1D). Uma nova endoscopia evidenciou estômago normal com ondas peristálticas vigorosas e ausência de hipertonía pilórica prévia. A paciente recebeu alta com dieta via oral. Foram solicitados exames de anticorpos séricos para miastenia gravis e síndrome paraneoplásica.

A gastroparesia consiste no retardo do esvaziamento gástrico de sólidos, sem que haja obstrução mecânica. Sua incidência é maior em pacientes do sexo feminino e a sobrevida nessa população é significativamente menor

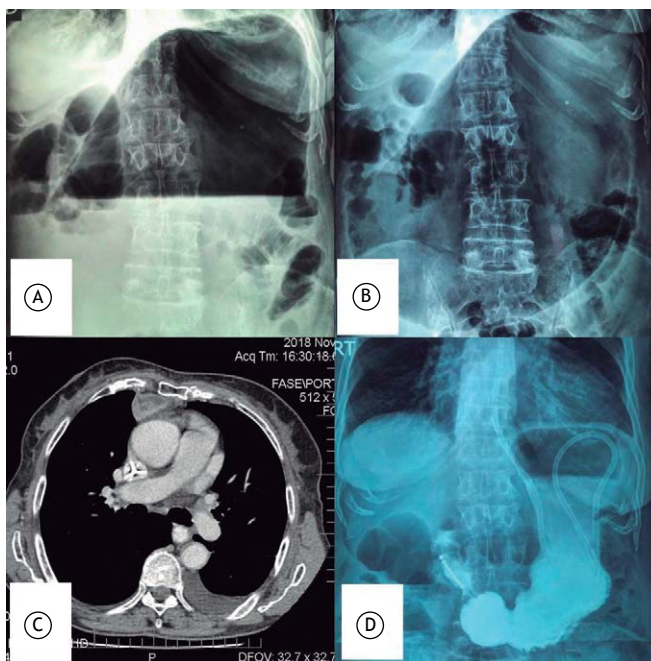


Figura 1. Em A e B, radiografia de abdome mostrando distensão gástrica. Em C, imagem de TC mostrando tumor bem delimitado em mediastino anterior. Em D, gastrografia indicando esvaziamento gástrico normal.

1. Hospital Alberto Cavalcanti, Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais – FHEMIG – Belo Horizonte (MG) Brasil.
a. <http://orcid.org/0000-0002-5587-937X>; b. <http://orcid.org/0000-0002-7040-8138>; c. <http://orcid.org/0000-0001-6749-7910>;
d. <http://orcid.org/0000-0002-7415-1472>; e. <http://orcid.org/0000-0002-3167-1873>; f. <http://orcid.org/0000-0002-7202-3733>

do que na população geral. As afecções mais comuns associadas ao quadro são dispepsia funcional, em 25%; estados pós-operatórios (antrectomia, vagotomia, derivação gástrica em Y de Roux), em 25%; outras afecções (esclerodermia, anorexia nervosa, uremia, síndrome paraneoplásica), em 15%; e diabetes, em 25%.⁽³⁾

Em pacientes não diabéticos, não chagásicos, sem obstrução mecânica e com sintomas de gastroparesia, deve ser aventada a hipótese de síndrome paraneoplásica. Dentre os tumores a serem pesquisados se destacam carcinoma de pulmão, de ovário e de mama, assim como tumores do mediastino, como carcinomas neuroendócrinos e timoma.⁽⁴⁾ A miastenia gravis é a forma mais comum de síndrome neurológica paraneoplásica relacionada ao timoma.

No contexto de síndromes paraneoplásicas causadoras de dismotilidade gastrointestinal, a patogenia pode ser explicada pelo mecanismo autoimune que afeta o sistema nervoso entérico intrínseco (células intersticiais de Cajal e plexo mioentérico) e extrínseco (sistema

nervoso autônomo).⁽⁵⁾ Alguns anticorpos antineuronais podem ser expressos pelo tumor, dentre eles anticorpos ligadores do canal de cálcio tipo N, anticorpo do receptor de acetilcolina, anticorpo antineuronal tipo 1 e anti-CV2.

Em pacientes que apresentam melhora dos sintomas após a ressecção do tumor o diagnóstico pode ser firmado independentemente das dosagens séricas desses anticorpos. Naqueles pacientes em que não se encontra o tumor, as dosagens séricas se fazem mais importantes. O tratamento preconizado atualmente consiste na ressecção do tumor primário, quando presente, e no uso de inibidor seletivo da acetilcolinesterase para o alívio dos sintomas.⁽⁵⁾ A biópsia pré-operatória é indicada em casos de lesões aparentemente malignas ou que infiltram estruturas adjacentes.

Diversas síndromes paraneoplásicas podem ocorrer em pacientes com tumores tímicos; no entanto, elas têm difícil diagnóstico, sendo primordiais o reconhecimento clínico da síndrome e a dosagem de anticorpos. São necessários estudos para que se possa compreender a fisiopatologia desses distúrbios.

REFERÊNCIAS

1. Shahrzad M, Le TS, Silva M, Bankier AA, Eisenberg RL. Anterior mediastinal masses. *Am J Roentgenol*. 2014;203(2):W128-38. <https://doi.org/10.2214/AJR.13.11998>
2. Safieddine N, Liu G, Cunningham K, Ming T, Hwang D, Brade A, et al. Prognostic factors for cure, recurrence and long-term survival after surgical resection of thymoma. *J Thorac Oncol*. 2014;9(7):1018-22. <https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000215>
3. Troncon LE. Gastroparesis: review of the aspects related to its concept, etiopathogeny and clinical handling [Article in Portuguese]. *Rev Assoc Med Bras* (1992). 1997;43(3):228-36. <https://doi.org/10.1590/S0104-42301997000300011>
4. Bohnenberger H, Dinter H, König A, Ströbel P. Neuroendocrine tumors of the thymus and mediastinum. *J Thorac Dis*. 2017;9(Suppl 15):S1448-S1457. <https://doi.org/10.21037/jtd.2017.02.02>
5. Pasha SF, Lunsford TN, Lennon VA. Autoimmune gastrointestinal dysmotility treated successfully with pyridostigmine. *Gastroenterology*. 2006;131(5):1592-6. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2006.06.018>



É necessário realizar busca ativa de sintomáticos respiratórios independentemente dos cenários epidemiológicos locais?

Betina Mendez Alcântara Gabardo^{1,2,a}, Eliane Mara Cesário Pereira Maluf^{1,2,b}, Marianna Borba Ferreira de Freitas^{3,c}, Bruno Alcântara Gabardo^{4,d}

AO EDITOR,

A investigação do sintomático respiratório (SR), pessoa com tosse e expectoração por três semanas ou mais, por meio de duas baciloscopias de escarro é orientada pela Organização Mundial da Saúde — desde a estratégia *directly observed treatment short course* (tratamento diretamente observado de curta duração) — como atividade primordial para o diagnóstico precoce da tuberculose.

O Programa Nacional de Controle da Tuberculose (PNCT) estima prevalências de 1% e 5%, respectivamente, de SR na população geral e nos consultantes com idade ≥ 15 anos que buscam atendimento em Unidades de Saúde (US); 4% desses são casos de tuberculose pulmonar ativa. A Organização Mundial da Saúde, ao avaliar pesquisas realizadas em regiões em desenvolvimento, estima uma prevalência de 5% de SR na demanda dos serviços de saúde.⁽¹⁾ Essas taxas referem-se a diferentes panoramas epidemiológicos, e, portanto, há a possibilidade de variações conforme as características do serviço de saúde e da população local.

Muitas pesquisas dedicaram-se à estimativa de SR em apenas um dos cenários: comunidade ou US. Em Vitória⁽²⁾ e no Rio de Janeiro,⁽³⁾ taxas de SR em US foram de 4,0% e 10,7%, respectivamente. Já no Distrito Federal,⁽⁴⁾ a prevalência de SR na comunidade variou de 4,8% a 5,7%. Estudos simultâneos, na comunidade e entre os consultantes de US são escassos na literatura.

O objetivo do presente estudo foi conhecer a prevalência de SR e tuberculose em Paranaguá, município com elevada incidência (99/100.000 habitantes) desse agravo. Efetuou-se um estudo descritivo com a realização de dois inquéritos: um populacional e um sobre a demanda em US entre setembro e novembro de 2010, ano em que as incidências de tuberculose no Paraná e no Brasil, foram de, respectivamente, 23/100.000 habitantes e 37/100.000 habitantes.

Para a amostra ser representativa da comunidade e da população atendida em US, realizou-se uma amostragem por conglomerados (indicada para estudos populacionais),⁽⁵⁾ ponderada pelo tamanho da população e número de consultas no ano anterior; assim, bairros

mais populosos e US com maior número de consultas tiveram maior número de conglomerados. No inquérito populacional (domicílios), excluíram-se moradores dos setores censitários especiais/aglomerados subnormais,⁽⁶⁾ cujas prevalências são sabidamente elevadas. Nas US, o inquérito foi constituído pelos consultantes que buscaram atendimento nas US básicas e na Estratégia Saúde da Família, independentemente do motivo da procura. Em ambos, a idade mínima foi de 10 anos e aplicou-se um questionário sobre dados sociodemográficos, tempo de tosse, assim como sinais e sintomas relacionados à tuberculose.

A fórmula para cálculo do tamanho amostral foi a de amostra aleatória simples — $n = Nz^2p(1 - p)/[d^2(N - 1) + z^2p(1 - p)]$ — multiplicada pelo efeito do desenho (ED = 2) para corrigir a diferença no tamanho amostral (correlação introduzida por conglomerados).^(2,5)

A amostra comunitária foi constituída por 1.020 moradores sorteados em 30 conglomerados, envolvendo os 17 bairros mais populosos, com aproximadamente 30 pessoas em cada conglomerado (p = prevalência de SR = 1%). A amostra estimada para os consultantes nas US foi de 757 consultantes sorteados em 25 conglomerados das nove US em funcionamento (p = 5% do total de consultas). Para ambas as amostras, $z^2 = 1,96$ e $d = 2\%$.

Indivíduos com tosse produtiva, independentemente do tempo desse sintoma, foram classificados como indivíduos com tosse; se a tosse perdurasse 21 dias ou mais, foram identificados como SR. Definuiu-se como tuberculose pulmonar confirmada bacteriologicamente os casos com qualquer tipo de exame bacteriológico positivo e tuberculose pulmonar não confirmada bacteriologicamente aqueles casos cujo diagnóstico foi estabelecido por critérios clinicoradiológicos.

Para todos os indivíduos com tosse foi recomendada a coleta de escarro para a realização de duas baciloscopias e cultura para BAAR. O frasco para a coleta de escarro era entregue imediatamente, tanto na US como no domicílio. Efetuou-se a dupla digitação dos dados dos questionários, e foi utilizado o programa Epi data para validar as variáveis. Dois anos depois do período do estudo,

1. Complexo Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná – UFPR – Curitiba (PR) Brasil.

2. Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna, Universidade Federal do Paraná – UFPR – Curitiba (PR) Brasil.

3. Programa de Controle de Tuberculose de Paranaguá, Paranaguá (PR) Brasil.

4. Centro de Pesquisa em Terapia Intensiva – CEPETI – Curitiba (PR) Brasil.

Apoio financeiro: Este estudo recebeu apoio financeiro do Ministério da Saúde por meio do Projeto de Fortalecimento das Ações do Programa Nacional de Controle da Tuberculose (ENSP-011-LIV-10), em parceria com o Centro de Referência Professor Hélio Fraga da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca da Fundação Oswaldo Cruz (CRPHF/ENSP/FIOCRUZ) e a Fundação Araucária (Programa de Pesquisa para o Sistema Único de Saúde 187/2010).

a. <https://orcid.org/0000-0003-2669-2079>; b. <https://orcid.org/0000-0002-3060-7351>; c. <https://orcid.org/0000-0001-8766-9476>;

d. <https://orcid.org/0000-0002-4971-283X>

Tabela 1. Distribuição da amostra na comunidade e nas unidades de saúde segundo exames realizados, desfecho e tempo de tosse produtiva em dias, Paranaguá (PR).

Variáveis	Tempo de tosse produtiva em dias										IC95% p*												
	1-7			8-14			15-20			≥ 21		Total											
	n	%		n	%		n	%		n			%										
Comunidade																							
Baciloscopia BAAR 1ª amostra																							
• Realizada												22	48,9	5	62,5	5	62,5	9	32,1	41	43,6	33,4-54,2	0,65
• Não realizada												23	51,1	8	37,5	3	37,5	19	67,9	53	56,4	45,8-66,6	
Baciloscopia BAAR 2ª amostra																							
• Realizada												21	46,7	5	62,5	5	62,5	9	32,1	40	42,5	32,4-53,2	0,66
• Não realizada												24	53,3	8	37,5	8	37,5	19	67,9	54	57,5	46,8-67,6	
Cultura para BAARª																							
• Realizada												16	35,5	4	30,7	3	37,5	5	17,9	28	29,8	20,8-40,1	0,14
• Não realizada												29	65,5	9	69,3	5	62,5	23	82,1	66	70,2	59,9-79,2	
Radiografia de tórax																							
• Realizada												14	31,1	3	23,0	3	37,5	7	25,0	27	28,8	19,8-39,0	0,39
• Não realizada												31	68,9	10	77,0	5	62,5	21	75,0	67	71,2	61,0-80,1	
Desfecho																							
• Não TB (baciloscopia e cultura negativas; clínica)												28	62,2	8	61,5	5	37,5	13	46,4	54	57,4	47,8-67,6	0,48
• Não TBª (visita domiciliar, telefonema, sistemas de notificação)												17	37,8	5	38,5	3	62,5	15	53,6	40	42,6	32,4-53,2	
Unidade de saúde																							
Baciloscopia BAAR 1ª amostra																							
• Realizada												16	32,0	1	33,3	3	25,0	7	70,0	27	40,2	28,5-53,0	0,10
• Não realizada												34	68,0	2	66,7	1	75,0	3	30,0	40	59,8	47,0-71,5	
Baciloscopia BAAR 2ª amostra																							
• Realizada												16	32,0	1	33,3	3	25,0	7	70,0	27	40,2	28,5-53,0	0,10
• Não realizada												34	68,0	2	66,7	1	75,0	3	30,0	40	59,8	47,0-71,5	
Cultura para BAARc																							
• Realizada												10	20,0	1	33,3	2	50,0	6	60,0	19	28,3	18,0-40,7	0,47
• Não realizada												40	80,0	2	66,7	2	50,0	4	40,0	48	71,7	59,3-82,0	
Radiografia de tóraxd																							
• Realizada												11	20,8	0	0	2	50,0	4	44,5	17	26,1	16,0-38,5	0,25
• Não realizada												38	79,2	3	100,0	2	50,0	5	55,5	48	73,9	61,5-84,0	
Desfecho																							
• TB pulmonarª												1	2,0	0	0	0	0	1	10,0	2	3,0	0,4-10,4	0,68
• Não TB (baciloscopia e cultura negativas; clínica)												11	22,0	3	100,0	4	100,0	9	90,0	27	40,3	28,5-52,9	
• Não TBf (visita domiciliar, telefonema, sistemas de notificação)												38	76,0	0	0	0	0	0	0	38	56,7	44,0-68,8	

TB: tuberculose. ^aDe 37 amostras coletadas, 9 foram descartadas: amostras insuficientes, em 5; vazamento, em 3; e contaminação, em 1. ^bDois anos depois do período do estudo, os pacientes que não realizaram os exames foram contactados: 15 localizados encontravam-se assintomáticos; 2 sintomáticos respiratórios realizaram novos exames (baciloscopia, cultura e radiografia de tórax); e 23 não localizados foram pesquisados no Sistema de Informação de Mortalidade e no Sistema de Informação de Agravos de Notificação, sem notificação de tuberculose. ^cDe 27 amostras coletadas, 8 foram descartadas por serem insuficientes. ^dSem informação em 2; excluídos da análise. ^eConfirmação por critérios clínicos/radiológicos (baciloscopia negativa), em 1; e confirmação bacteriológica (cultura positiva para BAAR), em 1. ^fDois anos depois do período do estudo, os pacientes que não realizaram os exames foram contactados: 11 localizados encontravam-se assintomáticos; e 27 não localizados foram pesquisados no Sistema de Informação de Mortalidade e no Sistema de Informação de Agravos de Notificação, sem notificação de tuberculose. *Teste exato de Fisher.

realizou-se a busca dos indivíduos com tosse e dos SR que não realizaram os exames durante o estudo, para excluir a possibilidade de que houvesse casos de tuberculose entre os não investigados (Tabela 1). O teste do qui-quadrado foi utilizado para comparar a diferença entre proporções e verificar se essas diferiam significativamente; em frequências menores que 5, utilizou-se o teste exato de Fisher. O nível de significância adotado foi de 5%, e os testes estatísticos foram efetuados pelo pacote estatístico Stata versão 13.0 (StataCorp LP, College Station, TX, EUA).

A taxa de realização de exames foi baixa tanto na comunidade quanto nas US (Tabela 1). Apesar da entrega imediata do frasco para a coleta do escarro, a maioria dos indivíduos preferiu realizar a coleta posteriormente e não retornou o material na US.

Na comunidade, entre 94 indivíduos com tosse, 28 eram SR (prevalência de 2,7%; IC95%: 1,8-3,9%), enquanto nas US, entre 67 indivíduos, 10 eram SR (prevalência de 1,3%; IC95%: 0,6-2,4%). A tuberculose foi identificada em 1 indivíduo com tosse de 5 dias e em 1 SR, o que corresponde a prevalência de 3% de tuberculose entre todos os indivíduos com tosse nas US.

A presente pesquisa de base populacional buscou preencher uma lacuna na literatura, ao ser conduzida na comunidade e nas US. A exclusão de assentamentos irregulares⁽⁶⁾ buscou minimizar o viés de seleção mas pode ter colaborado na subestimativa de tuberculose, assim como a baixa realização de exames de escarro, sendo ambas limitações do estudo.

Ao se avaliar a prevalência de SR na comunidade, ela foi maior que a estimada pelo PNCT. Foram encontrados resultados semelhantes na Índia (2,7%),⁽⁷⁾ Peru (3,3-3,8%)⁽⁸⁾ e em algumas áreas do Distrito Federal (4,8-5,7%).⁽⁴⁾ Essas regiões tinham em comum a alta endemicidade da tuberculose.

Não se encontraram casos de tuberculose no inquérito populacional, o que vai ao encontro de estudos que propõem que a investigação ativa de SR ocorra em grupos com maior risco de adoecimento e não na comunidade em geral. Vários autores apontam que a busca de SR no domicílio pode detectar casos de tuberculose, mas que essa não seria custo-efetiva, sendo indicada em moradores em situação de rua, drogaditos, população privada de liberdade, imigrantes, contatos de tuberculose, portadores de HIV/AIDS, moradores em áreas carentes, entre outros.^(9,10)

A taxa de prevalência de SR nas US foi menor que a estimada pelo PNCT e em outros estudos.⁽¹⁾ Isso seria explicado pelo predomínio da clientela feminina, cujas características são o maior cuidado com a saúde e a procura por atendimento mais rapidamente quando apresentam tosse. A identificação de casos de tuberculose em indivíduos com menor tempo de tosse nas US reforça a importância da investigação da tosse independentemente do tempo referido desse sintoma.⁽³⁾ Cabe a reflexão de que as taxas de SR e tuberculose são influenciadas pelas características da população, dos serviços de saúde, entre outros. Isso deve ser considerado ao se utilizar esses indicadores no planejamento e monitoramento das ações de controle de tuberculose em diferentes cenários.

REFERÊNCIAS

- Ottmani SE, Scherpier R, Chaulet P, Pio A, Van Beneden C, Raviglione M. Respiratory care in primary care services-a survey in 9 countries. Geneva: WHO; 2004.
- Moreira CM, Zandonade E, Lacerda T, Maciel EL. Respiratory symptoms among patients at primary health clinics in Vitória, Espírito Santo State, Brazil [Article in Portuguese]. *Cad Saude Publica*. 2010;26(8):1619-26. <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2010000800015>
- Bastos LG, Fonseca LS, Mello FC, Ruffino-Netto A, Golub JE, Conde MB. Prevalence of pulmonary tuberculosis among respiratory symptomatic subjects in an out-patient primary health unit. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2007;11(2):156-60.
- Freitas FT, Yokota RT, de Castro AP, Andrade SS, Nascimento GL, de Moura NF, et al. Prevalence of respiratory symptoms in areas of the Federal District, Brazil [Article in Portuguese]. *Rev Panam Salud Publica*. 2011;29(6):451-6.
- World Health Organization (WHO). Guidelines for surveillance of drug resistance in tuberculosis. 4th ed. Geneva: WHO; 2009.
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Censo Demográfico 2010: Aglomerados Subnormais-Informações Territoriais. Rio de Janeiro: IBGE; 2010.
- Charles N, Thomas B, Watson B, Sakthivel MR, Chandrasekaran V, Wares F. Care seeking behavior of chest symptomatics: a community based study done in South India after the implementation of the RNTCP. *PLoS One*. 2010;5(9). pii: e12379. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0012379>
- Gutiérrez C, Roque J, Romani F, Zagaceta J. Prevalence of symptomatic respiratory cases in the Peruvian population aged 15 years and above: secondary analysis of the demographic and family health survey, 2013-2015 [Article in Spanish]. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2017;34(1):98-104. <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2017.341.2771>
- Zenner D, Sourthern J, Van Hest R, Devries G, Stagg HR, Antoine D, et al. Active case finding for tuberculosis among high-risk groups in low-incidence countries. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2013;17(5):573-82. <https://doi.org/10.5588/ijtld.12.0920>
- Golub JE, Dowdy DW. Screening for active tuberculosis: methodological challenges in implementation and evaluation. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2013;17(7):856-65. <https://doi.org/10.5588/ijtld.13.0059>



Colonização por *Pseudomonas aeruginosa* nas vias aéreas superiores e inferiores de uma criança com fibrose cística: abordagem meticulosa do pai para a erradicação bem-sucedida

Jochen Georg Mainz^{1,2,a}, Michael Baier^{3,b}, Anke Jaudszus^{1,2,c}, Harold Tabori^{2,d}, José Dirceu Ribeiro^{4,e}, Michael Lorenz^{1,f}

AO EDITOR,

Na fibrose cística (FC), uma doença herdada, a destruição progressiva dos pulmões, desencadeada por infecção pulmonar crônica por patógenos oportunistas, tais como *Pseudomonas aeruginosa*, é a principal causa de morte prematura. Consequentemente, há um forte estímulo para a detecção precoce e erradicação da infecção por *P. aeruginosa*. O monitoramento da colonização das vias aéreas inferiores (VAI) e uso de terapia-alvo é o padrão internacional atual, considerado capaz de proporcionar melhores chances de erradicação do patógeno antes que ele mude para um fenótipo mucóide e forme biofilmes, o que torna a erradicação quase impossível. No entanto, a erradicação de uma nova colonização por *P. aeruginosa* é um desafio, e as taxas de sucesso variam bastante (60-90%)⁽¹⁻³⁾ em protocolos divergentes, que consistem no uso isolado de antibióticos inalatórios, tais como tobramicina ou colimicina, por períodos de aproximadamente um a seis meses, ou no uso combinado de ciprofloxacina oral com antibióticos intravenosos.

Nos últimos anos, tem sido reconhecida a importância das vias aéreas superiores (VAS) e dos seios paranasais para o sucesso da erradicação, pois são locais para aquisição de patógenos, persistência de patógenos, contaminação das VAI e infecção cruzada.⁽⁴⁻⁷⁾ Nesse contexto, implementamos o monitoramento rotineiro das VAS por meio de lavagem nasal a cada três meses como procedimento padrão no Centro de FC da Universidade de Jena, localizada em Jena, Alemanha. Assim, identificamos previamente pacientes com FC com colonização nasossinusal primária isolada por *P. aeruginosa* e constatamos que cepas idênticas de *P. aeruginosa* persistiram nas VAS de pacientes com FC após transplante pulmonar, pois os pulmões transplantados inicialmente livres de pseudomonas foram colonizados por essas mesmas cepas.⁽⁸⁾ Além disso, provamos que 96% das cepas de *P. aeruginosa* detectadas eram geneticamente idênticas tanto nas VAS quanto nas VAI de pacientes com FC cronicamente colonizados por esse patógeno, o que reforça o conceito de "vias aéreas unidas".⁽⁸⁾

Aqui, demonstramos que o monitoramento periódico e rigoroso da colonização das VAI e VAS e o uso de um

regime de tratamento agressivo resultaram na erradicação bem-sucedida e duradoura da *P. aeruginosa* em um paciente de 13 anos com FC (genótipo homozigoto F508del). Em novembro de 2011, quando o paciente tinha 6 anos de idade, sua primeira colonização por *P. aeruginosa* foi identificada por meio de um swab de rotina do fundo da garganta. Posteriormente, de acordo com nosso protocolo padrão para colonização intermitente, o paciente foi monitorado mensalmente para colonização das VAS (lavagem nasal com 10 ml de solução salina isotônica por narina) e colonização das VAI (swab do fundo da garganta ou coleta de escarro).⁽⁸⁾ Após a detecção da primeira colonização por *P. aeruginosa*, o pai do paciente documentou meticulosamente todos os resultados de cultura e os tratamentos e exigiu abordagens terapêuticas mais eficientes a cada novo isolamento do patógeno. Conhecendo os padrões comuns de terapia, decidimos adaptar gradualmente nossa abordagem no sentido de um regime de erradicação agressivo com antibióticos orais ou intravenosos juntamente com antibioticoterapia inalatória. O procedimento padrão com ciprofloxacina oral e colistina inalatória não conseguiu erradicar a *P. aeruginosa* das VAI (Figura 1), e, cinco meses depois, o patógeno foi detectado nas VAS e VAI. Portanto, estendemos a terapia incluindo ciclos de ceftazidima e tobramicina i.v. a cada três meses e tratamento permanente com azitromicina oral. O paciente também recebeu nebulização nasal de colistina via um nebulizador com aerossol de pulso (PARI SINUS™; PARI GmbH, Starnberg, Alemanha).⁽⁹⁾ Foi comprovado que essa abordagem fornece aerossóis aos seios paranasais por meio de uma vibração sobreposta de 43 Hz, aplicada durante períodos de apneia voluntária. Por outro lado, foi demonstrado que a nebulização convencional pelo nariz não fornece quantidades relevantes de drogas nebulizadas aos seios.⁽¹⁰⁾ Com a continuidade da detecção intermitente de *P. aeruginosa* nos dois compartimentos das vias aéreas, foi implementado um regime *off-label* de erradicação, consistindo em aztreonam inalatório simultaneamente para as VAS e VAI, alternado com tobramicina inalatória mensalmente. Posteriormente, após nove culturas positivas para *P. aeruginosa* em amostras de VAI e três de VAS, *P. aeruginosa* foi erradicada em

1. Cystic Fibrosis Centre/Pediatric Pulmonology, University of Jena, Jena, Germany.

2. Cystic Fibrosis Centre/Pediatric Pulmonology, Brandenburg Medical School (MHB), Brandenburg an der Havel, Germany.

3. Institute of Medical Microbiology, University of Jena, Jena, Germany.

4. Departamento de Pediatria, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas – Unicamp – Campinas (SP) Brasil.

a. <http://orcid.org/0000-0003-3780-7759>; b. <http://orcid.org/0000-0002-3625-1544>; c. <http://orcid.org/0000-0003-1809-6410>;

d. <http://orcid.org/0000-0001-8979-6807>; e. <http://orcid.org/0000-0002-3387-5642>; f. <http://orcid.org/0000-0001-6153-2068>

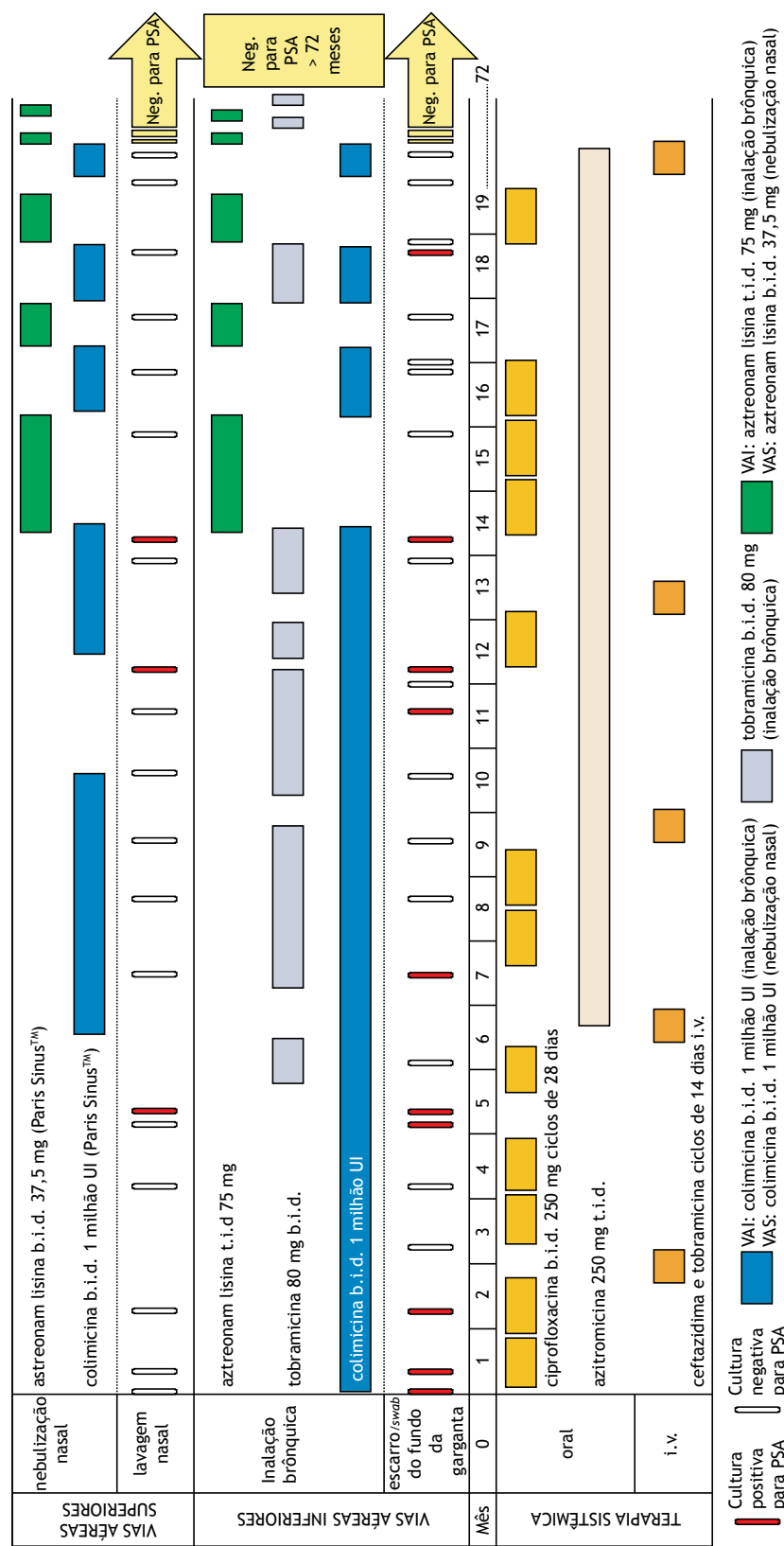


Figura 1. Monitoramento da colonização das vias aéreas superiores e inferiores e regimes terapêuticos para erradicação de *Pseudomonas aeruginosa* (PSA). b.i.d.: duas vezes por dia; t.i.d.: três vezes por dia; neg.: negativo; VAI: vias aéreas inferiores; e VAS: vias aéreas superiores.

janeiro de 2013, conforme confirmado por culturas negativas de amostras de VAS e VAI coletadas todos os meses a partir de então. Além disso, os títulos de anticorpos IgG anti-*P. aeruginosa* (protease alcalina, elastase e exotoxina A) permaneceram negativos, da mesma forma que antes e durante a detecção de *P. aeruginosa* nas VAS e VAI, em amostras de controle coletadas rotineiramente todos os anos. Até o momento, o paciente permanece livre da colonização há mais de 72 meses, o que permitiu a redução da carga terapêutica ao mínimo.

Nossa experiência mostrou que a amostragem adicional de rotina das VAS pode revelar colonização nasossinusal precoce, a qual, se não reconhecida, muito provavelmente teria impedido a erradicação bem-sucedida do patógeno. A amostragem mensal detectou colonização intermitente e posteriormente confirmou a eliminação completa da *P. aeruginosa*. Nenhum dos dois teria sido possível se tivéssemos seguido os padrões internacionais para o tratamento da FC, que recomendam apenas amostragem das VAI 2-4 vezes/ano. O uso isolado de antibióticos inalatórios tem grande chance de insucesso no tratamento das VAS. Isso corrobora os achados de um grupo de autores⁽⁵⁾ que mostraram que se a *P. aeruginosa* não for erradicada de todo o sistema das vias aéreas, ela pode passar por processos de evolução e diversificação para se adaptar ao sistema imunológico do hospedeiro nos seios paranasais. Se os seios paranasais não forem considerados um possível reservatório para *P.*

aeruginosa, após a interrupção de uma terapia inalatória isolada, o patógeno pode descer para os pulmões e causar uma nova colonização pulmonar que pode ser ainda mais virulenta.

Não foram relatados efeitos colaterais durante o regime *off-label* de erradicação. No entanto, a carga diária de tratamento excedeu em muito o número de inalações em pacientes com FC. Não obstante, nosso paciente está livre de colonização há 6 anos, durante os quais a carga terapêutica pôde ser reduzida ao mínimo. Mostramos aqui que a erradicação de *P. aeruginosa* persistente é possível com um regime terapêutico consistente que, neste caso, foi fortemente promovido pela insistência da família. Isso pode ter contribuído para a melhora relevante do prognóstico da função pulmonar e, assim, da expectativa de vida do paciente. Com base em nossa experiência, recomendamos avaliação microbiológica repetida tanto das VAS quanto das VAI, especialmente em pacientes com colonização intermitente por *P. aeruginosa*.⁽⁶⁾ Portanto, essa abordagem também deve ser incluída em estudos futuros sobre a erradicação de *P. aeruginosa* em pacientes com FC.

AGRADECIMENTOS

Todo o processo foi administrado e monitorado de perto pelo pai do paciente. Queremos agradecer-lhe e a toda a sua família o comprometimento. Sr. Mainz recebeu honorários por palestras da PARI GmbH e Vertex GmbH.

REFERÊNCIAS

1. Blanchard AC, Horton E, Stanojevic S, Taylor L, Waters V, Ratjen F. Effectiveness of a stepwise *Pseudomonas aeruginosa* eradication protocol in children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2017;16(3):395-400. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2017.01.007>
2. Ratjen F, Munck A, Kho P, Angyalosi G. Treatment of early *Pseudomonas aeruginosa* infection in patients with cystic fibrosis: the ELITE trial. *Thorax*. 2010;65(4):286-91. <https://doi.org/10.1136/thx.2009.121657>
3. Proesmans M, Vermeulen F, Boulanger L, Verhaegen J, De Boeck K. Comparison of two treatment regimens for eradication of *Pseudomonas aeruginosa* infection in children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2013;12(1):29-34. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2012.06.001>
4. Mainz JG, Hentschel J, Schien C, Cramer N, Pfister W, Beck JF, et al. Sinonasal persistence of *Pseudomonas aeruginosa* after lung transplantation. *J Cyst Fibros*. 2012;11(2):158-61. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2011.10.009>
5. Hansen SK, Rau MH, Johansen HK, Ciofu O, Jelsbak L, Yang L, et al. Evolution and diversification of *Pseudomonas aeruginosa* in the paranasal sinuses of cystic fibrosis children have implications for chronic lung infection. *ISME J*. 2012;6(1):31-45. <https://doi.org/10.1038/ismej.2011.83>
6. Aanæs K. Bacterial sinusitis can be a focus for initial lung colonisation and chronic lung infection in patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2013;12 Suppl 2:S1-20. [https://doi.org/10.1016/S1569-1993\(13\)00150-1](https://doi.org/10.1016/S1569-1993(13)00150-1)
7. Folkesson A, Jelsbak L, Yang L, Johansen HK, Ciofu O, Høiby N, et al. Adaptation of *Pseudomonas aeruginosa* to the cystic fibrosis airway: an evolutionary perspective. *Nat Rev Microbiol*. 2012;10(12):841-51. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2907>
8. Mainz JG, Naehrlich L, Schien M, Kading M, Schiller I, Mayr S, et al. Concordant genotype of upper and lower airways *P. aeruginosa* and *S. aureus* isolates in cystic fibrosis. *Thorax*. 2009;64(6):535-40. <https://doi.org/10.1136/thx.2008.104711>
9. Mainz JG, Schädlich K, Schien C, Michl R, Schellhorn-Neise P, Koitschev A, et al. Sinonasal inhalation of tobramycin vibrating aerosol in cystic fibrosis patients with upper airway *Pseudomonas aeruginosa* colonization: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Drug Des Devel Ther*. 2014;8:209-17. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S54064>
10. Moller W, Saba GK, Haussinger K, Becker S, Keller M, Schuschnig U. Nasally inhaled pulsating aerosols: lung, sinus and nose deposition. *Rhinology*. 2011;49(3):286-91. https://doi.org/10.1164/ajrcm-conference.2011.183.1_MeetingAbstracts.A4432



Avaliação da resposta à antibioticoterapia durante exacerbação na fibrose cística por ultrassom pulmonar: estudo de dois casos

Andressa Oliveira Peixoto^{1,2,3,a}, Fernando Augusto Lima Marson^{1,2,4,5,b},
Tiago Henrique Souza^{1,6,c}, Andrea de Melo Alexandre Fraga^{1,3,d},
José Dirceu Ribeiro^{1,3,e}

AO EDITOR,

Exacerbações pulmonares (EP) na fibrose cística (FC) causam aproximadamente 50% do declínio da função pulmonar.⁽¹⁾ Apesar de não haver consenso, os critérios para definir EP atualmente consistem em alteração no escarro e/ou radiografia de tórax; anorexia; aumento da tosse; dispnéia; fadiga/letargia; febre; hemoptise; queda do estado geral; queda do VEF₁ > 10%; e perda de peso.⁽²⁾ No entanto, faltam respostas para dois questionamentos⁽¹⁾: como melhorar o tratamento da EP e quais técnicas de imagem podem indicar EP e/ou avaliar o acometimento pulmonar? Dentro desse contexto, podemos destacar o uso do ultrassom pulmonar (UP), que é um método rápido, livre de radiação e de fácil reprodutibilidade, elevada disponibilidade e baixo custo. O UP pode ser útil para avaliar a EP e a resposta a antibioticoterapia. Neste estudo piloto, nós utilizamos o UP antes e depois da antibioticoterapia em duas pacientes com FC que tiveram EP. As pacientes com FC tiveram dois testes do suor com cloreto ≥ 60 mEq/l e duas variantes patogênicas no gene *CFTR*. As seguintes avaliações foram realizadas: questionário clínico/demográfico; espirometria; TCAR de tórax no dia da primeira realização do UP; escore de Bhalla; SpO₂; UP; e cultura de escarro de rotina (Tabela 1). O estudo foi aprovado pelo comitê de ética da instituição (CAAE no. 64515817.4.0000.54.04).

Na recomendação internacional de UP *point of care* o exame pode apresentar padrão A (deslizeamento pleural normal e ecogenicidade regular de linha pleural com predomínio de artefatos de linhas A) ou padrão B (presença de um mínimo de três artefatos de linhas B) por região pulmonar.^(3,4) No nosso estudo o pulmão foi dividido em 12 regiões. A natureza física e anatômica das linhas B (artefatos em "cauda de cometa"; linhas verticais, hiperecoicas e que mascaram as linhas A que têm origem na pleura visceral e se movimentam com o deslizeamento pleural) não é completamente compreendida; porém, sua ocorrência está associada à presença de fluido de origem hidrostática e/ou inflamatória no interstício pulmonar.⁽⁴⁾ Adicionalmente, podem ser identificados

no UP consolidação (área hipoeoica subpleural com margem irregular e textura heterogênea, podendo ocorrer imagem hiperecogênica em seu interior e/ou linhas B adjacentes a sua margem posterior ou aspecto similar ao parênquima hepático) e derrame pleural (imagem anecoica entre a pleura visceral e parietal).⁽³⁾

A paciente 1 (genótipo *CFTR*, F508del/G542X) apresentou como critério para EP aumento de tosse, aumento da produção e alteração da aparência/consistência do escarro, piora da ausculta pulmonar e cultura de rotina positiva para *Staphylococcus aureus* e *Achromobacter xylosoxidans*. No acompanhamento foi indicada antibioticoterapia oral por 15 dias. Os domínios do escore de Shwachman-Kulczycki (ESK)⁽⁵⁾ indicaram falta de resistência, cansaço ao final do dia, mas boa frequência escolar (domínio atividade geral); presença de fenômeno pulmonar obstrutivo, infecção, atelectasias lobulares e bronquiectasia (achados radiológicos); presença de peso e altura próximos ao percentil 25, bom tônus e massa muscular, assim como fezes bem formadas e quase normais (nutrição); e sem tosse, frequências cardíaca e respiratória normais, pulmões limpos e boa postura (exame físico). Na avaliação da EP, o aumento da tosse e da produção e alteração da aparência/consistência do escarro foi considerado como relato do paciente/cuidador. No entanto, na pontuação do ESK⁽⁵⁾ a presença de tosse foi avaliada durante a consulta, sendo esse dado diferente do relatado anteriormente. Em suma, a pontuação total no ESK foi de 75, classificado como "bom". Na avaliação do UP a paciente apresentou quatro regiões pulmonares com padrão B que mudaram para padrão A após a antibioticoterapia, sendo em ambos os momentos classificado como padrão misto no UP (Tabela 1).

A paciente 2 (genótipo *CFTR*, F508del/F508del) apresentou como critério para EP aumento de tosse, aumento da produção e alteração da consistência do escarro, cansaço, intolerância aos esforços físicos, perda de peso, queda da SpO₂, e cultura de rotina positiva para *Pseudomonas aeruginosa* mucoide e não mucoide. No acompanhamento foi indicada antibioticoterapia oral

1. Departamento de Pediatria, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas (SP) Brasil.

2. Centro de Investigação em Pediatria, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas (SP) Brasil.

3. Unidade de Urgência e Emergência, Hospital de Clínicas, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas (SP) Brasil.

4. Departamento de Genética Médica e Medicina Genômica, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas (SP) Brasil.

5. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade São Francisco, Bragança Paulista (SP) Brasil.

6. Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica, Hospital de Clínicas, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas (SP) Brasil.

Apoio financeiro: Os seguintes autores receberam apoio financeiro: Peixoto AO: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq; Processo 407364/2016-1); Marson FAL: Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP; Processos 2011/12939-4, 2011/18845-1, 2015/12183-8 e 2015/12858-5) e Fundo de Apoio à Pesquisa ao Ensino e à Extensão (FAEPEX) da Universidade Estadual de Campinas (Processo 0648/2015); e Ribeiro JD: FAPESP (Processo 2011/18845-1 e 2015/12183-8) e CNPq (Processo 407364/2016-1).

a. <http://orcid.org/0000-0002-8407-4087>; b. <http://orcid.org/0000-0003-4955-4234>; c. <http://orcid.org/0000-0001-6944-0221>;

d. <http://orcid.org/0000-0003-0999-5350>; e. <http://orcid.org/0000-0002-3387-5642>

por 15 dias. Os domínios do ESK⁽⁵⁾ indicaram falta de resistência, presença cansaço ao final do dia, mas boa frequência escolar (atividade geral); presença de fenômeno pulmonar obstrutivo, infecção, atelectasias lobulares e bronquiectasia (achados radiológicos); presença de peso e altura abaixo do percentil 3, músculo fraco, massa muscular reduzida, distensão abdominal suave/moderada e fezes pouco formadas, volumosas e ofensivamente gordurosas (nutrição); tosse frequente e usualmente produtiva, retração torácica, enfisema moderado, deformidade torácica, roncos usualmente presentes e hipocratismo digital (exame físico). A pontuação total no ESK foi de 45, classificado como “moderado”. Na avaliação do UP a paciente apresentou uma região pulmonar com padrão B que mudou para padrão A após a antibioticoterapia, sendo em ambos os momentos classificado como padrão misto no UP (Tabela 1).

Ambas as pacientes eram colonizadas/infectadas cronicamente pelas bactérias descritas e apresentaram alteração da cultura de rotina na comparação antes e depois do uso da antibioticoterapia.

O UP foi avaliado por um médico pneumologista com treinamento específico para sua interpretação.

Um segundo membro da equipe com especialização em radiologia analisou de maneira cega os achados. Ambos os profissionais pontuaram o UP e interpretaram os achados das imagens, com resultados idênticos. O escore ultrassonográfico e a completa descrição dos métodos foi publicada anteriormente.⁽⁶⁾

Na literatura é evidente a necessidade de um exame para avaliar o sucesso terapêutico da antibioticoterapia durante EP. Adicionalmente, não existe consenso sobre o critério para definir o início/fim de EP e o tempo necessário para o tratamento. Além disso, nem sempre é possível identificar quem necessitará de antibioticoterapia de curso curto (10-14 dias, respondedores precoces) ou longo (aproximadamente 21 dias, respondedores tardios).^(1,7) Como ferramentas para avaliar a resposta ao tratamento, marcadores clínicos e resultados de função pulmonar têm sido utilizados, mas esses possuem limitações e perdem especificidade com a progressão da doença.⁽¹⁾ Nesse contexto, nosso relato estimula a aplicabilidade do UP para avaliar EP.

Na FC, a EP é um marcador de progressão da doença e deve ser monitorada na rotina de atendimento. Sabemos que pacientes com FC têm tido um aumento na sobrevida apesar da colonização crônica das vias

Tabela 1. Dados dos pacientes com fibrose cística e da avaliação do ultrassom pulmonar antes e depois da antibioticoterapia.

Dados	Paciente 1		Paciente 2	
	Antes	Depois	Antes	Depois
Idade, anos	22		18	
IMC, kg/m²	23,34		17,41	
SpO ₂	95		92	
Comorbidades	InsP		InsP, DM	
CFTR	F508del/G542X		F508del/F508del	
CVF, % predito	73	74	38	39
VEF ₁ , % predito	55	57	42	41
VEF ₁ /CVF	75	77	99	94
FEF ₂₅₋₇₅ , %	24	26	53	46
Bhalla ^a	21		24	
Regiões avaliadas no UP				
1	A	A	B	A + IP
2	C + IP	C + IP	B + C	B + C
3	B	A	B	B
4	B + IP	B + IP	B	B
5	A + IP	A	B	B
6	B	A	B + C	B + C
7	A	A	B	B
8	B	B	B	B
9	A + IP	A	B + C	B + C
10	B	A	B + IP	B + IP
11	A	A	B	B
12	B	A	B	B
Escore ^b	8/36	4/36	18/36	17/36

IMC: índice de massa corpórea; InsP: insuficiência pancreática; DM: diabetes mellitus; CFTR: *cystic fibrosis transmembrane regulator*; UP: ultrassom pulmonar; A: padrão A; B: padrão B; IP: irregularidade da pleura; e C: consolidação. ^aFoi utilizado o escore Bhalla modificado segundo Folescu et al.⁽¹⁰⁾: o escore total de cada paciente é obtido pela soma dos escores para cada alteração morfológica, atribuídos com base na gravidade/extensão da anormalidade. O escore total pode variar de zero (ausência de anormalidades) a 37 (todas as anormalidades presentes e graves). ^bQuanto maior for o valor da proporção, maior será o acometimento pulmonar em área, sendo que a presença de consolidação equivale a 2 pontos no escore e a de padrão B equivale a 1 ponto. Dessa forma, a pontuação máxima do escore é de 36 pontos.

aléreas por germes com maior resistência bacteriana, o que culmina no uso de numerosas drogas (antibióticos e anti-inflamatórios) que necessitam de monitorização frequente, uma vez que caminhamos para a medicina personalizada e de precisão.^(8,9) Nesse processo, o UP poderá ser uma ferramenta que caminha junto ao paciente na determinação de sua resposta individual à terapêutica, sem causar intercorrências e expor o paciente à radiação.

Em suma, para avaliar as alterações causadas pela EP e a resposta à antibioticoterapia na FC, o UP poderá ser uma ferramenta útil. No entanto, outros estudos com uma maior casuística necessitam ser realizados para confirmar nossos achados, uma vez que apenas uma

das duas pacientes com FC avaliadas apresentaram maior distinção nos resultados de UP entre o antes e o depois da antibioticoterapia.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

AOP idealizou o projeto, realizou a coleta de dados dos participantes, atuou na escrita e revisão crítica do estudo; FALM e JDR idealizaram o estudo e atuaram em sua escrita e revisão crítica; THS atuou na validação dos resultados; e AMAF atuou na avaliação clínica dos participantes do estudo e na validação dos achados fenotípicos por critério de reprodutibilidade. Todos os autores leram e aprovaram a última versão do artigo para a submissão.

REFERÊNCIAS

1. Schechter MS. Reevaluating approaches to cystic fibrosis pulmonary exacerbations. *Pediatr Pulmonol*. 2018;53(S3):S51-S63. <https://doi.org/10.1002/ppul.24125>
2. Fuchs HJ, Borowitz DS, Christiansen DH, Morris EM, Nash ML, Ramsey BW, et al. Effect of aerosolized recombinant human DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. The Pulmozyme Study Group. *N Engl J Med*. 1994;331(10):637-42. <https://doi.org/10.1056/NEJM199409083311003>
3. Volpicelli G, Caramello V, Cardinale L, Mussa A, Bar F, Frascisco MF. Detection of sonographic B-lines in patients with normal lung or radiographic alveolar consolidation. *Med Sci Monit*. 2008;14(3):CR122-8.
4. Shwachman H, Kulczycki LL. Long term study of one hundred five patients with cystic fibrosis. *Am J Dis Child*. 1958;96:6-15.
5. Volpicelli G, Elbarbary M, Blaivas M, Lichtenstein DA, Mathis G, Kirkpatrick AW, et al. International evidence-based recommendations for point-of-care lung ultrasound. *Intensive Care Med*. 2012;38(4):577-91. <https://doi.org/10.1007/s00134-012-2513-4>
6. Peixoto AO. The use of ultrasound as a tool to evaluate pulmonary disease in cystic fibrosis [dissertation]. Campinas: Universidade Estadual de Campinas; 2019. Available from: http://repositorio.unicamp.br/jspui/bitstream/REPOSIP/334182/1/Peixoto_AndressaOliveira_M.pdf
7. Flume PA, Mogayzel PJ Jr, Robinson KA, Goss CH, Rosenblatt RL, Kuhn RJ, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: treatment of pulmonary exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180(9):802-8. <https://doi.org/10.1164/rccm.200812-1845PP>
8. Marson FAL, Bertuzzo CS, Ribeiro JD. Personalized or Precision Medicine? The Example of Cystic Fibrosis. *Front Pharmacol*. 2017;8:390. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00390>
9. de Lima Marson FA, Bertuzzo CS, Ribeiro JD. Personalized Drug Therapy in Cystic Fibrosis: From Fiction to Reality. *Curr Drug Targets*. 2015;16(9):1007-17. <https://doi.org/10.2174/1389450115666141128121118>
10. Folescu TW, Marques Ede A, Boechat MC, Daltro P, Higa LY, Cohen RW. High-resolution computed tomography scores in cystic fibrosis patients colonized with *Pseudomonas aeruginosa* or *Staphylococcus aureus*. *J Bras Pneumol*. 2012;38(1):41-9. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132012000100007>



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Exemplos:

Artigos regulares

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

Resumos

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

Capítulos de livros

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

Teses

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

Artigos publicados na internet

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

Homepages/endereços eletrônicos

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

Outras situações

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

Toda correspondência deve ser enviada para:

Prof. Dr. Rogério Souza

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

E-mail do Jornal Brasileiro de Pneumologia:

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



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