



Jornal Brasileiro de **Pneumologia**

PUBLICAÇÃO OFICIAL DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

**Volume 46, Número 6**  
novembro | dezembro  
2020

## DESTAQUE

**Série DPOC 2020**

**Transplante pulmonar  
na fibrose familiar**

**Ultrassonografia  
do diafragma**



# omnaris® ciclesonida

## O único CTN\* hipotônico.<sup>1-5</sup> Alívio rápido e sustentado.<sup>1-5</sup>

1 hora de início de ação<sup>2</sup> | 1 dia inteiro de controle de sintomas<sup>3,4</sup> | 1 ano de alívio sustentado<sup>5</sup>



Indicado para  
crianças acima de  
6 anos e adultos

Recomenda-se  
duas doses (jatos)  
em cada narina  
uma vez ao dia<sup>6</sup>

Referências: \*Corticosteroide tópico nasal - 1. Meltzer EO. Ann Allergy Asthma Immunol 2007; 98: 12-21. - 2. Patel P et al. ENT J. 2008; 87: 340-353. - 3. Meltzer EO et al. Ann Allergy Asthma Immunol 2007; 98: 175-181. - 4. Ratner PH et al. J Allergy Clin Immunol 2006; 118: 1142-1148. - 5. Chervinsky P et al. Ann Allergy Asthma Immunol 2007; 99: 69-76. - 6. Bula do Produto Omnaaris, Data de acesso das informações: 2019.

OMNARIS® (ciclesonida) 1.1618.0265 INDICAÇÕES: Omnaaris® é indicado para o tratamento de sintomas de rinite alérgica intermitente ou persistente, incluindo congestão nasal, coriza, prurido e espirros. CONTRAINDICAÇÕES: Omnaaris® é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade a qualquer dos seus componentes. Omnaaris® não deve ser usado no caso de haver uma infecção nasal não-tratada. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES: Raramente podem ocorrer reações imediatas de hipersensibilidade ou dermatite de contato após a administração de corticosteroides intranasais. Os pacientes com reação de hipersensibilidade conhecida a outros preparados de corticosteroides devem tomar cuidado quando usarem spray nasal de ciclesonida, pois pode ocorrer reação cruzada com outros corticosteroides. Pacientes em tratamento com medicamentos supressores do sistema imune são mais suscetíveis a infecções do que os indivíduos saudáveis. Varicela e sarampo, por exemplo, podem ter um curso mais grave ou até mesmo fatal em crianças ou adultos usuários de corticosteroides. Em crianças ou adultos que não tenham tido estas doenças ou não tenham sido adequadamente imunizadas, deve-se tomar cuidado particular para evitar sua exposição. Em caso de exposição a varicela ou a sarampo, o paciente deve procurar orientação médica adequada para tratamento profilático. Os corticosteroides intranasais devem ser administrados com cuidado principalmente a pacientes com infecções por tuberculose ativa ou inativa do trato respiratório, com infecções fúngicas ou bacterianas, locais ou sistêmicas, com infecções virais ou parasitárias sistêmicas ou com *Herpes simplex* ocular devido ao potencial de piora dessas infecções. Efeitos locais: Ocorreram casos raros de perfuração do septo nasal em pacientes que administraram ciclesonida pela via intranasal. Por causa do efeito inibitório dos corticosteroides sobre a cicatrização de ferimentos, pacientes que tenham tido recentes úlceras no septo nasal ou sofrido cirurgia nasal ou trauma nasal não devem usar um corticosteroide nasal até que tenha ocorrido a cicatrização. Em estudos clínicos com Omnaaris®, foi raro o desenvolvimento de infecções localizadas por *Candida albicans* no nariz e na laringe. Quando tal infecção surge, ela pode exigir tratamento com terapia local apropriada e descontinuação de Omnaaris®. Portanto, pacientes em tratamento com Omnaaris® por vários meses ou por um período mais longo devem ser examinados periodicamente quanto à evidência de infecção por *Candida* ou outros sinais de efeitos adversos sobre a mucosa nasal. Efeitos sistêmicos: Doses de Omnaaris® maiores que as recomendadas devem ser evitadas. Quando usados em doses excessivas, efeitos corticoides sistêmicos podem ocorrer, como hipercorticismo e supressão adrenal, retardar o crescimento em crianças e adolescentes, diminuição na densidade mineral dos ossos, catarata e glaucoma. Se tais alterações ocorrerem, a dose de Omnaaris® deve ser descontinuada devagar, consistente com os procedimentos aceitos para a descontinuação de terapia corticoide oral. Gravidez é lactação: A experiência com corticosteroides orais desde a sua introdução demonstra que, pelo fato de haver um aumento natural na produção de corticosteroides durante a gestação, a maioria das mulheres precisará de uma dose exógena de corticosteroide menor. Muitas não precisarão de tratamento com corticosteroides durante a gestação. Categoria C de Risco na Gravidez – não existem estudos clínicos bem controlados em gestantes. Tal como acontece com outros corticosteroides, a ciclesonida deve ser administrada durante a gravidez somente se o benefício potencial para a mãe justificar o risco potencial para a mãe, o feto ou o bebê. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. Não se sabe se a ciclesonida é excretada no leite humano. Entretanto, outros corticosteroides são excretados no leite humano. Deve-se tomar cuidado se Omnaaris® for administrado a lactantes. Omnaaris® só deve ser administrado quando o benefício para a mãe que estiver amamentando for considerado maior que o risco potencial para a mãe e/ou criança. Efeitos não-teratogênicos: Pode ocorrer hipotirendalismo em bebês nascidos de mães que tenham recebido corticosteroides durante a gestação. Pacientes pediátricos: Estudos clínicos controlados demonstraram que os corticosteroides intranasais podem causar redução na velocidade de crescimento de pacientes pediátricos. Os potenciais efeitos sobre o crescimento do tratamento prolongado devem ser ponderados com os benefícios clínicos obtidos e a disponibilidade de tratamentos seguros e efetivos alternativos aos corticosteroides. Pacientes idosos: Os estudos clínicos de Omnaaris® não incluíam um número suficiente de indivíduos com 65 anos de idade ou mais para determinar se eles respondem de maneira diferente dos indivíduos mais jovens. Em geral, a seleção da dose para um paciente idoso deve ser cuidadosa, normalmente começando na extremidade inferior da faixa de dosagem, considerando a maior frequência de diminuição da função hepática, renal ou cardíaca e de doenças concomitantes ou aplicação de outras terapias. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: Em um estudo de interação medicamentosa, a coadministração de ciclesonida inalada por via oral e de cetozonazol oral, um potente inibidor do citocromo P450 3A4, aumentou a exposição (AUC) da des-ciclesonida em aproximadamente 3,6 vezes no equilíbrio dinâmico (steady state), enquanto os níveis de ciclesonida permaneceram inalterados. Portanto, cetozonazol deve ser administrado com cuidado com ciclesonida intranasal. Não se verificaram interações de Omnaaris® com a alimentação. POSOLOGIA: Para crianças acima de seis anos de idade e adultos recomendam-se duas doses (jatos) em cada narina uma vez ao dia (50 mcg por jato; total 200 mcg por dia). Não se devem aplicar mais de duas doses (jatos) em cada narina diariamente. Omnaaris® deve ser administrado exclusivamente pela via intranasal. A dose máxima diária recomendada é de 200 mcg por dia. A duração do tratamento dependerá da resposta ao uso da medicação e deve ser estabelecida pelo médico. REAÇÕES ADVERSAS: As reações adversas mais comuns que podem ocorrer durante o uso prolongado de Omnaaris® são dor de cabeça, sangramento no nariz e infecções das vias aéreas superiores. Reações comuns (> 1/100 e < 1/10): Respiratórias – sangramento do nariz (8,4%), irritação da mucosa do nariz (4,3%); Sistema nervoso – dor de cabeça (1,6%). Reações incomuns (> 1/1.000 e < 1/100): Gastrointestinais – boca seca (0,2%), dispepsia (0,2%); Infecções – candidíase (0,2%), rinite (0,2%); Respiratórias – ressecamento nasal (0,4%), dor na garganta (0,4%), secreção nasal (0,3%), irritação na garganta (0,2%); Outras – transtorno do paladar (0,2%), aumento do número de leucócitos (0,3%). Reações com frequência não conhecida (frequência não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis): Perfuração do septo nasal. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

**Contra-indicações:** Omnaaris® é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade a qualquer dos seus componentes. Omnaaris® não deve ser usado no caso de haver uma infecção nasal não-tratada. **Interações medicamentosas:** Em um estudo de interação medicamentosa, a coadministração de ciclesonida inalada por via oral e de cetozonazol oral, um potente inibidor do citocromo P450 3A4, aumentou a exposição (AUC) da des-ciclesonida em aproximadamente 3,6 vezes no equilíbrio dinâmico (steady state), enquanto os níveis de ciclesonida permaneceram inalterados. Portanto, cetozonazol deve ser administrado com cuidado com ciclesonida intranasal.



Jornal Brasileiro de **Pneumologia**

**Publicação Contínua e Bimestral, J Bras Pneumol. v. 46, n. 6, novembro/dezembro 2020**

#### EDITOR CHEFE

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

#### VICE-EDITOR

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

#### EDITORES ASSOCIADOS

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

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

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

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

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

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

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

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

**Suzana Erico Tanni** - Universidade Estadual Paulista "Julio de Mesquita Filho", Botucatu - SP | **Área:** DPOC/Fisiologia respiratória

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### CONSELHO EDITORIAL

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

**Álvaro A. Cruz** - Universidade Federal da Bahia, Salvador - BA

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

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

**Antonio Sequeira Luis** - Universidade de Coimbra, Coimbra - Portugal

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

**Brent Winston** - University of Calgary, Calgary - Canada

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Fábio Bisceglji Jatene** - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP

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

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

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

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

**Ilma Aparecida Paschoal** - Universidade de Campinas, Campinas - SP

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

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

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

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

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

**José Dirceu Ribeiro** - Universidade de Campinas, Campinas - SP

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Paul Noble** - Duke University, Durham, NC - USA

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

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

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

**Renato Sotto Mayor** - Hospital Santa Maria, Lisboa - Portugal

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

**Rik Gosseink** - University Hospitals Leuven - Bélgica

**Robert Skomro** - University of Saskatoon, Saskatoon - Canadá

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

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

**Sonia Buist** - Oregon Health & Science University, Portland, OR - USA

**Talmadge King Jr.** - University of California, San Francisco, CA - USA

**Thais Helena Abrahão Thomaz Queluz** - Universidade Estadual Paulista, Botucatu - SP

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

Associação Brasileira  
de Editores Científicos



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

Disponível eletronicamente nas  
versões português e inglês:  
[www.jornaldepneumologia.com.br](http://www.jornaldepneumologia.com.br)  
e [www.scielo.br/jbneu](http://www.scielo.br/jbneu)



ISI Web of Knowledge<sup>SM</sup>

SCOPUS

SciELO  
Brazil

INDEX COPERNICUS  
INTERNATIONAL

latindex



## SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

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

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

E- mail: [sbpt@sbpt.org.br](mailto: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 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](mailto:jbp@jbp.org.br) | [jbp@sbpt.org.br](mailto:jbp@sbpt.org.br)

**Tiragem:** 800 exemplares | **Tamanho:** 18 × 26,5 cm

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. 46, n. 6, novembro/dezembro 2020**

## EDITORIAL

### **Ultrassonografia do diafragma – ferramenta essencial para pneumologistas e intensivistas**

Luigi Vetrugno, Daniele Orso, Tiziana Bove

### **Transplante de pulmão na fibrose pulmonar familiar: o caminho à frente**

Anthony Joseph Esposito, Souheil Youssef El-Chemaly

### **Evitar a hipoxemia na DPOC é essencial**

Sebastián Rodríguez-Llamazares, Ileri Thiri6n-Romero, Rogelio Pérez-Padilla

### **DPOC e reabilitação pulmonar: novos achados provenientes do Brasil**

Yvonne M J Goertz, Anouk W Vaes, Martijn A Spruit

### **18 de novembro de 2020: Dia Mundial da DPOC. Uma data para comemorar?**

Diane Rezende Batista, Liana Sousa Coelho, Suzana Erico Tanni

## EDUCAÇÃO CONTINUADA: IMAGEM

### **Nódulo com gordura**

Edson Marchiori, Bruno Hochhegger, Gláucia Zanetti

## EDUCAÇÃO CONTINUADA: METODOLOGIA CIENTÍFICA

### **Meta-análises: uma cartilha para clínicos**

Bruno L Ferreyro, Cecília M Patino, Juliana Carvalho Ferreira

## EDUCAÇÃO CONTINUADA: FISIOLOGIA RESPIRATÓRIA

### **Ausência de obstrução ao fluxo aéreo na espirometria: pode ainda ser DPOC?**

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

## ARTIGO ORIGINAL

### **DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA**

#### **Avaliação do ventrículo esquerdo em pacientes com DPOC e hipoxemia noturna**

Victória Oliveira Prados, Talita Lima, Larissa Tavares da Silva, Isadora Coelho Matos, Ana Carolina Lobato Maya, José Laerte Rodrigues Silva Júnior, Marcelo Fouad Rabahi

#### **Qual o melhor protocolo e ponto de corte no teste *4-metre gait speed* para discriminar capacidade de exercício na DPOC?**

Vanessa Yumi Kozu Tino, Andrea Akemi Morita, Gianna Waldrich Bisca, Giovana Guzzi, Felipe Vilaça Cavallari Machado, Nidia Aparecida Hernandez, Fabio Pitta, Josiane Marques Felcar

#### **Avaliação da associação da aderência à oxigenoterapia domiciliar prolongada e marcadores clínicos e mortalidade em cinco anos em pacientes com a doença pulmonar obstrutiva crônica**

Vitória Klein Marcondes, Thaís Sayuri Kuwazuru, Luiz Paulo Corrêa e Silva, Talita Jacon Cezare, Estefânia Aparecida Thome Franco, Robson Prudente, Suzana Erico Tanni

#### **Influência da reabilitação pulmonar no paciente com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica fenótipo exacerbador**

Ivo Bohn Júnior, Cassia Cinara da Costa, Rafael Machado de Souza, Álvaro Huber dos Santos, Paulo José Zimmermann Teixeira

#### **Tradução para a língua portuguesa e análise das propriedades psicométricas do instrumento Patient Generated Index para pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica: avaliação individualizada de qualidade de vida**

Renato Fleury Cardoso, Danny Ruta, Thessália Miranda de Oliveira, Maria Carolina Barbosa Costa, Alenice Aliane Fonseca, Pedro Henrique Scheidt Figueiredo, Alessandra de Carvalho Bastone, Marcus Alessandro de Alcântara, Ana Cristina Rodrigues Lacerda, Vanessa Pereira Lima

### **DOENÇAS PULMONARES INTERSTICIAIS**

#### **Transplante pulmonar em pacientes com fibrose pulmonar familiar**

David Bennett, Antonella Fossi, Nicola Lanzarone, Elda De Vita, Luca Luzzi, Piero Paladini, Elena Bargagli, Paola Rottoli, Piersante Sestini

# Sumário



Jornal Brasileiro de Pneumologia

**Publicação Contínua e Bimestral, J Bras Pneumol. v. 46, n. 6, novembro/dezembro 2020**

#### **PNEUMOLOGIA PEDIÁTRICA**

##### **Ventilação não invasiva em pacientes em uma UTI Pediátrica: fatores associados à falha**

Rosângela Aparecida Alves Grande, Gabriela Albuquerque Fernandes, Daniela Pascoal Andrade, Natasha Yumi Matsunaga, Therezinha de Oliveira, Celize Cruz Bresciani Almeida, Milena Antonelli Cohen

#### **TUBERCULOSE E OUTRAS MICOBACTERIOSES**

##### **Características clínicas e epidemiológicas de casos de infecção pulmonar por *Mycobacterium kansasii* no Rio de Janeiro, no período de 2006 a 2016**

Telma Goldenberg, Regina Gayoso, Roberto Mogami, Maria Cristina Lourenço, Jesus Paes Ramos, Luciana Distasio de Carvalho, Margareth Pretti Dalcolmo, Fernanda Carvalho de Queiroz Mello

#### **REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE**

##### **EBUS-TBNA versus mediastinoscopia cirúrgica no estadiamento linfonodal mediastinal do câncer de pulmão de células não pequenas potencialmente operável: revisão sistemática e meta-análise**

Viviane Rossi Figueiredo, Paulo Francisco Guerreiro Cardoso, Marcia Jacomelli, Lilia Maia Santos, Maurício Minata, Ricardo Mingarini Terra

#### **ARTIGO DE REVISÃO**

##### **Ultrassonografia diafragmática: uma revisão de seus aspectos metodológicos e usos clínicos**

Pauliane Vieira Santana, Leticia Zumpano Cardenas, André Luis Pereira de Albuquerque, Carlos Roberto Ribeiro de Carvalho, Pedro Caruso

##### **Treinamento de membros superiores e atividades da vida diária em pacientes com DPOC: revisão sistemática de ensaios controlados randomizados**

Christos Karagiannis, Christos Savva, Ioannis Mamais, Tonia Adamide, Andreas Georgiou, Theodoros Xanthos

#### **CARTAS AO EDITOR**

##### **Novo achado tomográfico (sinal do alvo) em três pacientes com pneumonia por COVID-19**

Rosane Rodrigues Martins, Vanessa Garcia Santana, Daniel Lima Souza, Juliana Cavalcanti de Freitas Reinaux

##### **Será o sinal do alvo um achado tomográfico específico de pneumonia por COVID-19?**

Edson Marchiori, Jéssica Albuquerque Marques Silva, Viviane Brandão Amorim, Gláucia Zanetti

##### **Câncer de pulmão na era da COVID-19: o que devemos esperar?**

Jose de Arimateia Batista Araujo-Filho, Paulo Garcia Normando, Marcelo Dantas Tavares de Melo, André Nathan Costa, Ricardo Mingarini Terra

##### **Câncer de pulmão e espaços aéreos císticos: uma nova apresentação radiológica do câncer de pulmão**

Diana Penha, Erique Pinto, Luís Taborda-Barata, Klaus Irion, Edson Marchiori

##### **Carinectomia por cirurgia robótica: uma abordagem segura para casos selecionados**

Erlon de Avila Carvalho, Daniel Oliveira Bonomi, Astunaldo Júnior Macedo Pinho, Márcio Oliveira Lucas, Marina Varela Braga de Oliveira, Carolina Otoni Salemi

##### **A reabilitação pulmonar diminui os níveis de miostatina plasmática em pacientes com DPOC?**

Cintia Laura Pereira de Araujo, Ivy Reichert Vital da Silva, Pedro Dal Lago

#### **IMAGENS EM PNEUMOLOGIA**

##### **Atresia brônquica com broncocele com calcificação**

Edson Marchiori, Bruno Hochhegger, Gláucia Zanetti

#### **CORRESPONDÊNCIA**

##### **Tradução e adaptação cultural do questionário *Sleep Apnea Clinical Score* para utilização no Brasil**

Oswaldo Jesus Rodrigues da Motta

#### **RELAÇÃO DE REVISORES**

Relação de revisores do volume 46 (1-6) 2020

sumário



# Ultrassonografia do diafragma — ferramenta essencial para pneumologistas e intensivistas

Luigi Vetrugno<sup>1,2</sup>, Daniele Orso<sup>1,2</sup>, Tiziana Bove<sup>1,2</sup>

“É sempre tolice dar conselhos: mas dar bons conselhos é fatal.”

Oscar Wilde

O diafragma é o principal músculo inspiratório, e sua contínua subida e descida pode ser comparada ao monótono movimento para cima e para baixo de um pistão de motor. O diafragma nunca para, contraindo-se e relaxando ao longo da vida, exceto, é claro, durante a anestesia ou se bloqueado pelo uso de agentes paralisantes na UTI. O movimento perpétuo do diafragma gera a chamada pressão transdiafragmática, cujo valor se relaciona diretamente com a força necessária para a obtenção de ventilação adequada. No passado, apenas centros especializados, equipados para fins de pesquisa, possuíam as ferramentas apropriadas necessárias para avaliar a força desse músculo, que podia ser avaliada de duas maneiras. A primeira modalidade envolve a medição da pressão transdiafragmática (em  $\text{cmH}_2\text{O}$ ) e emprega uma sonda com balão duplo — um balão é inserido no esôfago e o outro, no estômago. Na segunda modalidade, a força diafragmática é medida indiretamente, por meio da medição da pressão de contração (em  $\text{cmH}_2\text{O}$ ) — pressão gerada na ponta externa do tubo endotraqueal. No entanto, em ambos os casos, para gerar um esforço inspiratório máximo voluntário em pacientes não colaborativos, é necessária a estimulação magnética cervical do nervo frênico. Não é preciso dizer que ambas as técnicas são altamente invasivas e acompanhadas por limitações. A limitação mais importante é que nunca é possível excluir paralisia diafragmática unilateral, pois um hemidiafragma é capaz de compensar o hemidiafragma contralateral.<sup>(1)</sup>

Tendo em mente as limitações das técnicas acima mencionadas, o uso contemporâneo da ultrassonografia para avaliação da função diafragmática na prática clínica oferece algumas vantagens importantes. Embora a técnica de ultrassonografia para avaliação do diafragma tenha sido originalmente publicada há uns 20 anos por Wait et al.,<sup>(2)</sup> Santana et al.,<sup>(3)</sup> em seu artigo publicado na presente edição do JBP, descrevem de forma clara e precisa que foi apenas nos últimos 10 anos que a importância dessa abordagem passou a ser explorada em mais detalhes, especialmente dentro da UTI.

Mais de 60% dos pacientes internados na UTI apresentam alguma forma de disfunção diafragmática em termos de diminuição da atividade unilateral ou bilateral do diafragma (fraqueza), função abolida (paralisia) ou movimento paradoxal. Além disso, 80% dos pacientes desenvolvem disfunção diafragmática durante a ventilação mecânica (VM).<sup>(1-4)</sup> Um estudo recente<sup>(5)</sup> mostrou que o tipo mais frequente de choque na UTI (ou seja, choque séptico) está associado a atrofia preferencial diafragmática. Essa perda preferencial de volume muscular do diafragma,

quando comparada à do músculo psoas, cria uma condição denominada disfunção diafragmática induzida por sepse. Esse estudo fornece evidências que sustentam a ideia de que a perda de volume muscular do diafragma está associada à perda de força.<sup>(5)</sup>

A VM é a técnica de suporte de vida de curto prazo mais utilizada no mundo. No entanto, embora a VM forneça uma forma indiscutivelmente vital de suporte à vida, salvando pacientes de uma doença subjacente, aliviar o trabalho do diafragma pode rapidamente levar a atrofia diafragmática e afetar fortemente o desfecho clínico do paciente.<sup>(6)</sup> O primeiro grupo a introduzir o conceito de disfunção diafragmática induzida pelo ventilador foi Vassilakopoulos et al.,<sup>(7)</sup> que postularam que o rápido desuso das fibras diafragmáticas durante a VM é a causa subjacente dessa condição. Cinco anos depois, Levine et al.<sup>(8)</sup> forneceram evidências cruciais, demonstrando que a inatividade diafragmática durante a VM resulta em acentuada atrofia das fibras musculares do diafragma humano. Grosu et al.<sup>(9)</sup> comprovaram essas evidências, relatando uma redução de 6% na espessura do diafragma nas primeiras 48 h após o início da VM em pacientes de UTI. Portanto, sepse e VM na UTI são agora reconhecidas como os dois principais fatores responsáveis pela disfunção diafragmática em pacientes críticos, e cunhou-se o termo “fraqueza diafragmática associada à doença crítica” para se referir a todos esses mecanismos.<sup>(1)</sup> No entanto, muitos outros processos de doença podem afetar a função do diafragma em termos de propriedades contráteis, inervação ou mesmo ambas; por exemplo, lesões traumáticas, efeito de massa, doença inflamatória, doença neurológica, anestesia regional e condições idiopáticas.

Na presente edição do JBP, Santana et al.<sup>(3)</sup> fornecem uma revisão detalhada da literatura sobre os aspectos técnicos de como a ultrassonografia diafragmática pode ser utilizada para avaliar a função diafragmática durante a respiração normal, a respiração profunda e o fungar. São apresentados de forma clara os principais achados e aplicações clínicas em pacientes críticos. Os autores também avaliam outras condições que podem potencialmente induzir disfunção diafragmática, incluindo asma, fibrose cística, DPOC e distúrbios neuromusculares.<sup>(3)</sup> No que diz respeito a pacientes com DPOC no PS, a ultrassonografia diafragmática só recentemente foi identificada como uma ferramenta adequada para monitorar pacientes com insuficiência respiratória hipercápnica aguda e dispneia grave submetidos a ventilação não invasiva.<sup>(10)</sup>

1. Dipartimento di Medicina, Anestesia e Terapia Intensiva Clinica, Università degli Studi di Udine, Udine, Italia.

2. Dipartimento di Anestesia e Terapia Intensiva, Azienda Sanitaria universitaria Friuli Centrale-ASUFC-Ospedale Santa Maria della Misericordia of Udine, Udine, Italia.



**Figura 1.** Olhe para o diafragma com outros “olhos”.

Santana et al.<sup>(3)</sup> também relatam como avaliar a excursão diafragmática utilizando a incidência subcostal no modo B e a varredura transversal. Isso é de particular interesse, pois há relato de que a abordagem longitudinal é preferível.<sup>(11)</sup> Valores normais de excursão diafragmática em voluntários saudáveis foram descritos anteriormente.<sup>(11)</sup> No entanto, a medição da excursão diafragmática (deslocamento) só pode ser realizada em pacientes com respiração espontânea, tais como pacientes recém-internados na UTI ou pacientes intubados submetidos a teste de respiração espontânea para fins de desmame. Por outro lado, a avaliação ultrassonográfica da excursão diafragmática durante a VM fornece resultados errôneos, pois mede não apenas o esforço

exercido pelo paciente, mas também a potência do ventilador. Santana et al.<sup>(3)</sup> afirmam que o uso da fração de espessamento (FE), calculada por meio da espessura diafragmática no final da inspiração (T<sub>di-insp</sub>) e no final da expiração (T<sub>di-exp</sub>) na zona de aposição —  $FE = [(T_{di-insp} - T_{di-exp})/T_{di-exp}] \times 100$  —, poderia ser um melhor indicador da atividade do diafragma durante a VM. A FE é uma expressão da contração muscular e, portanto, pode ser utilizada para medir a atividade do diafragma e avaliar se o suporte ventilatório pode ser manejado pelo paciente em questão. De fato, alguns pacientes sob VM são expostos a superassistência (o alívio excessivo da carga do diafragma pelo ventilador reduz ou abole o esforço inspiratório) ou subassistência (sobrecarga do diafragma por assistência ventilatória insuficiente) — ambas causadoras de miotrauma diafragmático. Também sabemos que a dissincronia paciente-ventilador leva a miotrauma diafragmático em razão da carga muscular excêntrica.<sup>(12)</sup> O consenso geral até o momento é que a FE deve ser mantida dentro da faixa normal, entre 15% e 30%, tal como em indivíduos saudáveis respirando em repouso, o que parece estar associado a menor duração da VM.<sup>(6)</sup>

Nesse ponto, também é preciso reconhecer as limitações da ultrassonografia diafragmática. Pode ser impossível avaliar um paciente que apresenta janela acústica ruim; é difícil explorar o hemidiafragma esquerdo; e o nível de experiência do operador na realização de ultrassonografia diafragmática é importante. Dito isso, com uma quantidade adequada de proficiência de treinamento, a ultrassonografia diafragmática é uma técnica de fácil execução. Em conclusão, a mensagem central e bem fundamentada da revisão de Santana et al.<sup>(3)</sup> é clara: a ultrassonografia é uma técnica altamente apropriada para examinar o diafragma. Utilizem-na.

## CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

LV idealizou o editorial. Todos os autores participaram da redação e revisão do editorial. Todos os autores leram e aprovaram a versão final do editorial.

## REFERÊNCIAS

- Dres M, Goligher EC, Heunks LMA, Brochard LJ. Critical illness-associated diaphragm weakness. *Intensive Care Med.* 2017;43(10):1441-1452. <https://doi.org/10.1007/s00134-017-4928-4>
- Wait JL, Nahormek PA, Yost WT, Rochester DP. Diaphragmatic thickness-lung volume relationship in vivo. *J Appl Physiol* (1985). 1989;67(4):1560-1568. <https://doi.org/10.1152/jappl.1989.67.4.1560>
- Santana PV, Cardenas LZ, Albuquerque ALP, Carvalho CRR, Caruso P. Diaphragmatic ultrasound: a review of its methodological aspects and clinical uses. *J Bras Pneumol.* 2020;46(6):e20200064.
- Umbrello M, Formenti P, Longhi D, Galimberti A, Piva I, Pezzi A, et al. Diaphragm ultrasound as indicator of respiratory effort in critically ill patients undergoing assisted mechanical ventilation: a pilot clinical study. *Crit Care.* 2015;19(1):161. <https://doi.org/10.1186/s13054-015-0894-9>
- Jung B, Nougaret S, Conseil M, Coisel Y, Futier E, Chanques G, et al. Sepsis is associated with a preferential diaphragmatic atrophy: a critically ill patient study using tridimensional computed tomography. *Anesthesiology.* 2014;120(5):1182-1191. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000000201>
- Goligher EC, Dres M, Fan E, Rubenfeld GD, Scales DC, Herridge MS, et al. Mechanical Ventilation-induced Diaphragm Atrophy Strongly Impacts Clinical Outcomes. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;197(2):204-213. <https://doi.org/10.1164/rccm.201703-0536OC>
- Vassilakopoulos T, Petrof BJ. Ventilator-induced diaphragmatic dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;169(3):336-341. <https://doi.org/10.1164/rccm.200304-489CP>
- Levine S, Nguyen T, Taylor N, Frasca ME, Budak MT, Rothenberg P, et al. Rapid disuse atrophy of diaphragm fibers in mechanically ventilated humans. *N Engl J Med.* 2008;358(13):1327-1335. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa070447>
- Grosu HB, Lee YI, Lee J, Eden E, Eikermann M, Rose KM. Diaphragm muscle thinning in patients who are mechanically ventilated. *Chest.* 2012;142(6):1455-1460. <https://doi.org/10.1378/chest.11-1638>
- Cammarota G, Sguazzotti I, Zanoni M, Messina A, Colombo D, Vignazia GL, et al. Diaphragmatic Ultrasound Assessment in Subjects With Acute Hypercapnic Respiratory Failure Admitted to the Emergency Department. *Respir Care.* 2019;64(12):1469-1477. <https://doi.org/10.4187/respcare.06803>
- Vetruigno L, Guadagnin GM, Barbariol F, Langiano N, Zangrillo A, Bove T. Ultrasound Imaging for Diaphragm Dysfunction: A Narrative Literature Review. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2019;33(9):2525-2536. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2019.01.003>
- Bruni A, Garofalo E, Pelaià C, Messina A, Cammarota G, Murabito P, et al. Patient-ventilator asynchrony in adult critically ill patients. *Minerva Anestesiol.* 2019;85(6):676-688. <https://doi.org/10.23736/S0375-9393.19.13436-0>



## Transplante de pulmão na fibrose pulmonar familiar: o caminho à frente

Anthony Joseph Esposito<sup>1</sup>, Souheil Youssef El-Chemaly<sup>1</sup>

A fibrose pulmonar (FP) é a indicação mais comum para transplante de pulmão. A proporção de transplantes de pulmão realizados em adultos por doença pulmonar intersticial (DPI) aumentou de 38% para 47% na última década.<sup>(1)</sup> Embora o transplante melhore a sobrevida de pacientes com FP cuidadosamente selecionados, os receptores tendem a ter resultados piores e menor expectativa de vida do que aqueles com outras indicações.<sup>(2)</sup> A *chronic lung allograft dysfunction* (CLAD, disfunção crônica do aloenxerto pulmonar) é responsável pela maior parte da morbidade e mortalidade após o primeiro ano do transplante. Aproximadamente 20% dos casos de FP se agrupam em famílias — denominada FP familiar (FPF) — e, desses, até um terço tem uma mutação em um gene relacionado ao telômero e/ou encurtamento dos telômeros, além de variantes em outros genes, como aqueles relacionados a proteínas surfactantes e mucina 5B.<sup>(3,4)</sup>

Neste número do Jornal Brasileiro de Pneumologia, Bennett et al.<sup>(5)</sup> relatam os resultados de um estudo de coorte retrospectivo unicêntrico que avaliou os desfechos de curto e longo prazo de pacientes com FPF em comparação com aqueles com FP esporádica. Os autores identificaram 9 pacientes com FPF e 74 com PF em uma amostra de 160 pacientes consecutivos submetidos a transplante de pulmão em sua instituição em Siena, Itália. Sua principal conclusão foi que não houve diferença estatística nos grupos sem CLAD e sobrevida global. Embora os pacientes com FPF fossem mais propensos a receber transplante pulmonar bilateral e diferissem dos receptores com FP pela escolha da indução/manutenção da imunossupressão recebida, essa conclusão permaneceu válida mesmo após o ajuste para essas covariáveis potenciais. Tampouco houve diferenças estatísticas em vários resultados pós-operatórios secundários, incluindo disfunção primária do enxerto ou rejeição celular aguda. Curiosamente, os pacientes com FPF eram mais propensos a ter níveis mais baixos de hemoglobina e de hematócrito pré-transplante, que aumentaram 180 dias após o transplante. Essas análises, por mais limitadas que sejam pelo pequeno tamanho da amostra, são importantes para iniciar discussões a respeito do transplante de pulmão em FPF e, de forma mais ampla, em FP associada a variantes genéticas.

No estudo de Bennett et al.,<sup>(5)</sup> análises genéticas estavam disponíveis em apenas um terço dos pacientes com FPF e em nenhum daqueles com FP esporádica. Quanto a esses resultados disponíveis dos pacientes com FPF, nenhum apresentou variações nos genes para as proteínas surfactantes C/A2 e ABCA2 ou para os genes *TERT* e *TERC*, relacionados à enzima telomerase; no entanto, a avaliação de outras mutações relacionadas

a telômeros importantes não estava disponível (por exemplo, *PARN*, *RTEL1* e *NAF1*). Também é importante notar que o comprimento dos telômeros não foi avaliado em nenhum dos pacientes. Apesar da falta de dados genéticos, existem vários indícios de que os pacientes no grupo FPF podem ter tido uma telomeropatia subjacente. Notavelmente, os pacientes com FPF eram mais propensos a serem anêmicos antes da cirurgia e 180 dias após a cirurgia, e a maioria dos que estavam anêmicos eram mais propensos a ter macrocitose.

Mutações em genes que codificam proteínas envolvidas na manutenção dos telômeros e telômeros curtos em geral têm sido implicados em uma série de DPI. Em pacientes com fibrose pulmonar idiopática (FPI), múltiplas mutações em genes relacionados a telômeros foram associadas à FPI familiar e a um subconjunto menor de pacientes com doença esporádica.<sup>(3,4)</sup> Além disso, 25% dos pacientes com FPI esporádica e 37% daqueles com FPI familiar têm comprimento dos telômeros menores do que aqueles no décimo percentil corrigido por idade, o que ocorre mesmo em pacientes sem uma mutação de encurtamento de telômero identificada.<sup>(3)</sup> Embora a FPI tenha a associação mais bem caracterizada, as telomeropatias não se limitam a esse subtipo de DPI e têm sido associadas a pacientes com pneumonite de hipersensibilidade crônica, pneumonia intersticial não específica, FP não classificável e fibroelastose pleuroparenquimatosa, entre outras.<sup>(6,7)</sup> A presença de telômeros curtos, independentemente do subtipo histológico, está associada a um rápido declínio na função pulmonar<sup>(7)</sup>; portanto, a discussão da disfunção dos telômeros apenas no contexto do FPF isoladamente pode subestimar seu impacto nas DPI com fibrose progressiva, que são os subtipos de DPI com maior probabilidade de demandar transplante de pulmão. Além disso, a verdadeira prevalência da FPF pode ser subestimada, porque evidências recentes sugerem que até um em cada seis membros da família de pacientes com FP esporádica têm DPI não reconhecida.<sup>(8)</sup> Esses achados provocam as seguintes considerações: devemos realizar testes genéticos em pacientes com FPF antes do transplante? Devemos avaliar o comprimento dos telômeros, independentemente da mutação genética subjacente, a fim de melhor estratificar os pacientes após o transplante?

Mutações de encurtamento de telômeros e/ou relacionadas a telômeros foram associadas a taxas mais altas de complicações após transplante de pulmão que vão além da disfunção do aloenxerto, incluindo supressão da medula óssea, intolerância à imunossupressão e insuficiência renal.<sup>(9-11)</sup> Com relação ao enxerto, telômeros curtos e mutações no complexo da telomerase têm sido

1. Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, USA.

atribuídos a taxas mais altas de disfunção primária do enxerto e doença mais grave, menor tempo de início de CLAD e pior sobrevida pós-transplante.<sup>(12,13)</sup> Dadas as evidências significativas de que as telomeropatias afetam os resultados pré- e pós-transplante, deveríamos rastrear todos os pacientes com FP quanto ao encurtamento de telômeros como parte de sua avaliação pré-transplante? Alguns centros de transplante propuseram protocolos para melhorar os desfechos nesses pacientes, incluindo a triagem de candidatos cuja avaliação sugere manifestações de encurtamento de telômeros (embranquecimento capilar precoce, citopenias ou macrocitose, disfunção hepática e história familiar de DPI).<sup>(6)</sup> A identificação do encurtamento dos telômeros levaria a uma avaliação minuciosa pré-transplante da medula óssea e do fígado para excluir outras manifestações de encurtamento dos telômeros e, principalmente, para mitigar potenciais complicações pós-transplante. No período pós-transplante, a identificação preemptiva de encurtamento dos telômeros pode levar à modificação da imunossupressão, profilaxia antiviral e outras drogas que potencialmente podem causar toxicidade na medula óssea.

Em resumo, talvez as implicações mais importantes do estudo de Bennett et al.<sup>(5)</sup> não residam em suas

conclusões mas nas incertezas que suas limitações expõem sobre a avaliação pré- e pós-transplante e o manejo de pacientes com FP com em relação à disfunção da telomerase e ao comprimento dos telômeros, independentemente da história familiar. Dadas as evidências disponíveis, é possível que o benefício de sobrevida geral observada em pacientes com FP que recebem um transplante seja invalidado naqueles pacientes com encurtamento dos telômeros. Mais estudos são necessários para avaliar o impacto da avaliação rotineira do comprimento dos telômeros em candidatos a transplante em relação aos cuidados pós-operatórios e resultados do transplante a fim de desenvolver diretrizes baseadas em evidências. A sobrevida após transplante de pulmão é menor que aquela após outros transplantes de órgãos sólidos; o início da era da medicina personalizada pode levar a melhores resultados.

### APOIO FINANCEIRO

SE-C recebeu financiamento do *National Institutes of Health* (NIH R01-HL 130272) e do *John M. Kent Memorial Fund*. AJE recebeu financiamento do *National Institutes of Health* (NIH F32 HL151132).

### REFERÊNCIAS

- Chambers DC, Cherikh WS, Harhay MO, Hayes D, Jr, Hsich E, Khush KK, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-sixth adult heart transplantation report – 2019; focus theme: Donor and recipient size match [published correction appears in *J Heart Lung Transplant*. 2020;39(1):91]. *J Heart Lung Transplant*. 2019;38(10):1056-1066. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2019.08.004>
- Laporta Hernandez R, Aguilar Perez M, Lázaro Carrasco MT, Ussetti Gil P. Lung Transplantation in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Med Sci (Basel)*. 2018;6(3):68. <https://doi.org/10.3390/medsci6030068>
- Cronkhite JT, Xing C, Raghu G, Chin KM, Torres F, Rosenblatt RL, et al. Telomere shortening in familial and sporadic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178(7):729-737. <https://doi.org/10.1164/rccm.200804-550OC>
- Tsakiri KD, Cronkhite JT, Kuan PJ, Xing C, Raghu G, Weissler JC, et al. Adult-onset pulmonary fibrosis caused by mutations in telomerase. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(18):7552-7557. <https://doi.org/10.1073/pnas.0701009104>
- Bennett D, Fossi A, Lanzarone N, Vita E, Luzzi L, Paladini P, et al. Lung transplant in patients with familial pulmonary fibrosis. Transplante pulmonar em pacientes com fibrose pulmonar familiar. *J Bras Pneumol*. 2020;46(6):e20200032. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20200032>
- George G, Rosas IO, Cui Y, McKane C, Hunninghake GM, Camp PC, et al. Short telomeres, telomeropathy, and subclinical extrapulmonary organ damage in patients with interstitial lung disease. *Chest*. 2015;147(6):1549-1557. <https://doi.org/10.1378/chest.14-0631>
- Newton CA, Batra K, Torrealba J, Kozlitina J, Glazer CS, Aravena C, et al. Telomere-related lung fibrosis is diagnostically heterogeneous but uniformly progressive. *Eur Respir J*. 2016;48(6):1710-1720. <https://doi.org/10.1183/13993003.00308-2016>
- Hunninghake GM, Quesada-Arias LD, Carmichael NE, Martinez Manzano JM, Poli De Frias S, Baumgartner MA, et al. Interstitial Lung Disease in Relatives of Patients with Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(10):1240-1248. <https://doi.org/10.1164/rccm.201908-1571OC>
- Borie R, Kannengiesser C, Hirschi S, Le Pavec J, Mal H, Bergot E, et al. Severe hematologic complications after lung transplantation in patients with telomerase complex mutations. *J Heart Lung Transplant*. 2015;34(4):538-546. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2014.11.010>
- Courtwright AM, Lamattina AM, Takahashi M, Trindade AJ, Hunninghake GM, Rosas IO, et al. Shorter telomere length following lung transplantation is associated with clinically significant leukopenia and decreased chronic lung allograft dysfunction-free survival. *ERJ Open Res*. 2020;6(2):00003-2020. <https://doi.org/10.1183/23120541.00003-2020>
- Silhan LL, Shah PD, Chambers DC, Snyder LD, Riise GC, Wagner CL, et al. Lung transplantation in telomerase mutation carriers with pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2014;44(1):178-187. <https://doi.org/10.1183/09031936.00060014>
- Newton CA, Kozlitina J, Lines JR, Kaza V, Torres F, Garcia CK. Telomere length in patients with pulmonary fibrosis associated with chronic lung allograft dysfunction and post-lung transplantation survival. *J Heart Lung Transplant*. 2017;36(8):845-853. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2017.02.005>
- Swaminathan AC, Neely ML, Frankel CW, Kelly FL, Petrovski S, Durham MT, et al. Lung Transplant Outcomes in Patients With Pulmonary Fibrosis With Telomere-Related Gene Variants. *Chest*. 2019;156(3):477-485. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.03.030>



## Evitar a hipoxemia na DPOC é essencial

Sebastián Rodríguez-Llamazares<sup>1</sup>, Ileri Thiri6n-Romero<sup>1</sup>,  
Rogelio P6rez-Padilla<sup>1</sup>

Desde a publica66o de um ensaio cl6nico relevante do *Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group*<sup>(1)</sup> e de um ensaio semelhante com apoio do *Medical Research Council*,<sup>(2)</sup> aceita-se que a oxigenoterapia de longa dura66o (OTLD) em pacientes com DPOC e hipoxemia diurna reduz significativamente a mortalidade. A OTLD 6 agora tratamento-padr6o n6o apenas para a DPOC, mas tamb6m para outras doen6as respirat6rias. Nos dois estudos supracitados<sup>(1,2)</sup> e em uma meta-an6lise recente,<sup>(3)</sup> esclareceu-se que o n6mero de horas de uso di6rio de oxig6nio tamb6m determina a sobrevida. Por exemplo, 12 horas de oxigenoterapia di6ria<sup>(1)</sup> tiveram pouco efeito positivo na sobrevida em compara66o com nenhuma oxigenoterapia,<sup>(2)</sup> ao passo que mais de 15 horas de oxigenoterapia di6ria tiveram um claro efeito positivo na sobrevida.

6 importante notar que n6o se demonstrou nenhuma melhora adicional na sobrevida com o uso de OTLD se a oxigena66o for ligeiramente mais alta do que a definida nos estudos supracitados.<sup>(1,2)</sup> Embora a maioria das organiza66es aceite a prescri66o de oxig6nio quando h6 hipoxemia durante o exerc6cio e o sono, ensaios cl6nicos controlados aleat6rios recentes<sup>(4,5)</sup> n6o conseguiram provar que o oxig6nio suplementar para pacientes apenas com hipoxemia noturna ou hipoxemia moderada tem impacto nos desfechos cl6nicos.

Estudos do sono em pacientes com DPOC mostraram que o pico de hipoxemia ocorre durante o sono de movimento r6pido dos olhos e tem rela66o direta com a PaO<sub>2</sub> diurna. Na presen6a de apneia do sono, ocorre tamb6m a dessatura66o epis6dica, que complica a hipoxemia j6 estabelecida.<sup>(6)</sup> No presente n6mero do *Jornal Brasileiro de Pneumologia* (JBP), Prados et al.<sup>(7)</sup> relataram que pacientes com DPOC e hipoxemia noturna grave, especialmente durante o sono de movimento r6pido dos olhos, apresentaram massa ventricular esquerda maior e mais fatores de risco, tais como press6o arterial diast6lica e press6o arterial m6dia ligeiramente mais altas, bem como IMC maior e oxigena66o diurna menor. Esses achados justificam ensaios e estudos cl6nicos adicionais cujo foco seja a preven66o, identifica66o e tratamento da hipoxemia noturna em pacientes com DPOC com e sem apneia do sono.

A hipoxemia em pacientes com DPOC contribui para danos graves aos 6rg6os, incluindo hipertens6o pulmonar (principalmente de leve a moderada),<sup>(8)</sup> policitemia, inflama66o sist6mica, disfun66o neurocognitiva e insufici6ncia muscular esquel6tica.<sup>(9)</sup> Portanto, a pr6pria hipoxemia se torna um mecanismo fisiopatol6gico prim6rio. Tamb6m neste n6mero do JBP, o estudo de Marcondes et al.<sup>(10)</sup> mostrou maior mortalidade em pacientes com DPOC mais grave e mais hipoxemia, apesar de mais horas de oxigenoterapia di6ria e ades6o autorreferida de 73%. Portanto, 6 essencial evitar a hipoxemia em pacientes com DPOC ou outra doen6a pulmonar por meio do aumento da ades6o ao tratamento, incluindo oxigenoterapia de longa dura66o com ou sem CPAP em pacientes com apneia do sono. Isso 6 especialmente verdadeiro no caso de pacientes com hipoxemia basal grave, como aqueles em oxigenoterapia 24 h/dia. A n6o ades6o 6 oxigenoterapia pode causar muito mais danos nesses casos do que em pacientes com hipoxemia menos grave.

Durante anos, as 6nicas interven66es capazes de melhorar a sobrevida em pacientes com DPOC foram a cessaa6o do tabagismo e o uso de oxig6nio em caso de hipoxemia, e elas continuam sendo as mais relevantes. Na maioria dos casos, apesar dos esfor6os repetidos, o tabagismo persiste em uma porcentagem dos pacientes com DPOC: 27% no estudo de Prados et al.<sup>(7)</sup> e 17% no estudo de Marcondes et al.<sup>(10)</sup> Isso tem sido relatado em todo o mundo, especialmente em pacientes recrutados para ensaios cl6nicos controlados de medicamentos inalat6rios; desses pacientes, aproximadamente 40% continuam fumando. Como fumar 6 um risco persistente de morte prematura, doen6a e agravamento da DPOC, 6 fundamental promover a cessaa6o do tabagismo.

Em suma, os pacientes com DPOC frequentemente n6o seguem nem o tratamento nem as recomenda66es de sa6de, tais como dieta e exerc6cios. Portanto, qualquer estrat6gia para melhorar a ades6o ao tratamento deve ser uma prioridade. Os estudos aqui citados nos lembram da import6ncia de fortalecer os esfor6os para controlar a hipoxemia e monitorar a ades6o aos tratamentos, especialmente 6 aqueles que t6m impacto na sobrevida e modificam o curso natural da DPOC.

### REFER6NCIAS

1. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. *Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group*. *Ann Intern Med*. 1980;93(3):391-398. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-93-3-391>
2. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. Report of the Medical Research Council Working Party. *Lancet*. 1981;1(8222):681-686. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(81\)91970-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(81)91970-X)
3. Cranston JM, Crockett AJ, Moss JR, Alpers JH. Domiciliary oxygen for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst*

- Rev. 2005;2005(4):CD001744. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001744.pub2>
4. Lacasse Y, Sériès F, Corbeil F, Baltzan M, Paradis B, Simão P, et al. Randomized Trial of Nocturnal Oxygen in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med.* 2020;383(12):1129-1138. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2013219>
  5. Long-Term Oxygen Treatment Trial Research Group, Albert RK, Au DH, Blackford AL, Casaburi R, Cooper JA Jr, et al. A Randomized Trial of Long-Term Oxygen for COPD with Moderate Desaturation. *N Engl J Med.* 2016;375(17):1617-1627. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1604344>
  6. McNicholas WT, Hansson D, Schiza S, Grote L. Sleep in chronic respiratory disease: COPD and hypoventilation disorders. *Eur Respir Rev.* 2019;28(153):190064. <https://doi.org/10.1183/16000617.0064-2019>
  7. Prados VO, Lima T, Silva LTD, Matos IC, Maya ACL, Silva Júnior JLR, et al. Evaluation of the left ventricle in patients with COPD and nocturnal hypoxemia. *J Bras Pneumol.* 2020;46(6):e20190136. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20190136>
  8. Scharf SM, Iqbal M, Keller C, Criner G, Lee S, Fessler HE, et al. Hemodynamic characterization of patients with severe emphysema. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(3):314-322. <https://doi.org/10.1164/rccm.2107027>
  9. Kent BD, Mitchell PD, McNicholas WT. Hypoxemia in patients with COPD: cause, effects, and disease progression. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2011;6:199-208. <https://doi.org/10.2147/COPD.S10611>
  10. Marcondes VK, Kuwazuru TS, Silva LPCE, Cezare TJ, Franco EAT, Prudente R, et al. Evaluation of the association of adherence to long-term home oxygen therapy and clinical markers and five-year mortality in patients with Chronic obstructive pulmonary disease. *J Bras Pneumol.* 2020;46(6):e20190158. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20190158>



## DPOC e reabilitação pulmonar: novos achados provenientes do Brasil

Yvonne M J Goërtz<sup>1,2,3</sup>, Anouk W Vaes<sup>1</sup>, Martijn A Spruit<sup>1,2,3</sup>

Já foi demonstrado que a reabilitação pulmonar (RP) reduz a carga sintomática da dispneia, aumenta a capacidade de exercício e melhora a qualidade de vida de pacientes com DPOC.<sup>(1)</sup> A RP é definida como "uma intervenção abrangente baseada em uma avaliação completa do paciente seguida por terapias personalizadas que incluem, mas não se limitam, a treinamento físico, educação e mudança de comportamento, projetadas para melhorar a condição física e psicológica de pessoas com doenças respiratórias crônicas e para promover a adesão de longo prazo a comportamentos que melhoram a saúde".<sup>(1)</sup> No presente edição do Jornal Brasileiro de Pneumologia (JBP), há quatro trabalhos interessantes sobre diferentes aspectos da RP. Eles proporcionam novas percepções sobre a usabilidade do teste de velocidade de marcha de 4 metros (4MGS, do inglês *four-meter gait speed*) em velocidade máxima para identificar capacidade de exercício preservada,<sup>(2)</sup> a potencial eficácia do treinamento de membros superiores (MMSS) na execução de atividades da vida diária (AVD),<sup>(3)</sup> o efeito da RP sobre os níveis de miostatina sérica em pacientes com DPOC<sup>(4)</sup> e os desfechos de um programa de RP em pacientes com DPOC com diferentes fenótipos de exacerbação.<sup>(5)</sup>

Conforme diretrizes recentes para RP,<sup>(1)</sup> é fundamental uma avaliação completa do paciente. Um componente importante da avaliação completa do paciente diz respeito à avaliação da capacidade de exercício. Até o momento, o teste de caminhada de seis minutos (TC6) e o teste de exercício cardiopulmonar (TECP) são os dois procedimentos mais utilizados para avaliar a capacidade de exercício. Embora o TC6 seja mais prático e simples do que o TECP em laboratório, ele ainda requer espaço (um corredor de 30 m), tempo (dois TC6 com intervalo de 30 min) e pessoal treinado. Como alternativa, Kon et al.<sup>(6)</sup> demonstraram o potencial uso do teste 4MGS como uma ferramenta simples de avaliação funcional em pacientes com DPOC. Neste número do JBP, Tino et al.<sup>(2)</sup> avaliaram quatro protocolos diferentes do teste 4MGS — combinações de caminhada em ritmo normal e em velocidade máxima ao longo de um percurso de 4 m e de um percurso de 8 m. Os autores concluíram que o teste 4MGS em velocidade máxima ao longo de um percurso de 4 m, considerando o ponto de corte específico de 1,27 m/s, pode ser utilizado para discriminar capacidade de exercício preservada em pacientes com DPOC. Capacidade de exercício preservada foi definida pelo limite inferior da normalidade, que é equivalente à média - 1,645 × erro-padrão, utilizando valores de referência específicos para a população brasileira.<sup>(7)</sup> Esse é um achado interessante e clinicamente relevante porque o teste 4MGS em velocidade máxima é uma alternativa simples, rápida, confiável e de baixo custo para avaliar a capacidade de exercício. Além

disso, em outro estudo, Kon et al.<sup>(8)</sup> mostraram que os resultados do teste 4MGS respondem à RP.

Após a avaliação completa do paciente, outra pedra angular da RP é o treinamento físico multimodal, que pode incluir treinamento de *endurance*, treinamento intervalado, treinamento de resistência, treinamento de flexibilidade, estimulação elétrica neuromuscular e treinamento muscular inspiratório.<sup>(1)</sup> Até o momento, o foco no treinamento de resistência tem frequentemente sido nos membros inferiores. No entanto, muitas tarefas cotidianas problemáticas em pacientes com DPOC envolvem os MMSS, como vestir-se, tomar banho e fazer compras.<sup>(9)</sup> A dispneia é relatada como um dos fatores limitantes para a realização de AVD que envolvem os MMSS, o que pode ser atribuído à ocorrência de hiperinsuflação dinâmica. Curiosamente, pacientes com DPOC também realizam atividades de MMSS com menor intensidade e com esforço muscular relativamente maior quando comparados a indivíduos saudáveis,<sup>(10)</sup> sugerindo que também a função muscular dos MMSS pode ser um fator limitante. Até agora, Vaes et al.<sup>(11)</sup> mostraram que um programa abrangente de RP pode melhorar a execução de AVD em pacientes com DPOC. Após um programa de RP de 8 semanas, os pacientes naquele estudo necessitaram de significativamente menos tempo para realizar AVD e tiveram menor carga metabólica e menor percepção de dispneia. Nesse contexto, Kariagannis et al.<sup>(3)</sup> realizaram uma revisão sistemática de ensaios controlados randomizados para determinar se o treinamento de MMSS poderia melhorar a execução de AVD que envolvem os MMSS em pacientes com DPOC. Os autores demonstraram que o treinamento de MMSS é seguro e pode proporcionar melhoras significativas na execução de AVD que envolvem os MMSS. No entanto, foram encontrados resultados contraditórios na percepção de sintomas durante a realização de tarefas de AVD com os MMSS. Vale ressaltar que as evidências atuais sobre exercício de MMSS para melhorar a execução de AVD devem ser interpretadas com cautela e não podem ser generalizadas, pois aquela revisão<sup>(3)</sup> foi baseada em cinco ensaios controlados randomizados com tamanhos amostrais limitados, sendo a maioria dos participantes do sexo masculino. São necessários estudos bem delineados, já que um objetivo importante da RP é melhorar a execução de AVD, pois essa melhora aumenta a independência e a capacidade dos pacientes para o autocuidado.

Já se reconheceu que os níveis de miostatina muscular e sérica são elevados em pacientes com DPOC, o que pode contribuir para o enfraquecimento muscular e a perda de peso,<sup>(12,13)</sup> ou mesmo para o não aumento da capacidade física após a RP.<sup>(14)</sup> Estudos realizados em homens saudáveis demonstraram que os níveis de miostatina

1. Department of Research and Development, Ciro, Horn, the Netherlands.

2. NUTRIM School of Nutrition and Translational Research in Metabolism, Maastricht, the Netherlands.

3. Department of Respiratory Medicine, Maastricht University Medical Centre (MUMC+), Maastricht, the Netherlands.

sérica/plasmática diminuíram aproximadamente 20% após 10 semanas de treinamento resistido de alta intensidade.<sup>(15)</sup> Estudos anteriores, com resultados contraditórios, avaliaram o efeito do treinamento físico sobre os níveis de miostatina muscular em pacientes com DPOC.<sup>(16,17)</sup> No entanto, para a prática clínica, o uso de amostras de sangue em vez de amostras de tecido muscular facilitaria a avaliação dos níveis de miostatina. Neste número do JBP, Araujo et al.<sup>(4)</sup> foram alguns dos primeiros a mostrar que, embora a RP (incluindo treinamento aeróbico, treinamento de resistência de membros inferiores e MMSS, educação e orientação nutricional) tenha melhorado a capacidade de exercício e o nível de gravidade da DPOC, não foi encontrada nenhuma alteração nos níveis de miostatina plasmática. Considerando que a fraqueza muscular é uma importante manifestação extrapulmonar em pacientes com DPOC, é necessário um melhor entendimento do papel da miostatina sérica nos mecanismos subjacentes que levam à perda de massa muscular.

O curso natural da DPOC é pontuado por exacerbações, especialmente em pacientes com obstrução moderada a muito grave do fluxo aéreo.<sup>(18)</sup> Exacerbações são definidas como uma piora aguda dos sintomas respiratórios que resulta em terapia adicional, piores desfechos clínicos, impacto negativo e significativo na qualidade de vida e na progressão da doença, assim como maior mortalidade e custos com saúde.<sup>(19)</sup> A RP

já foi recomendada como tratamento não farmacológico após uma exacerbação/hospitalização, pois é viável e segura e pode melhorar a capacidade de exercício, os sintomas, a qualidade de vida e a prevenção de readmissões hospitalares.<sup>(20)</sup> Bohn Júnior et al.<sup>(5)</sup> investigaram se os desfechos da RP são diferentes entre fenótipos de exacerbação. Os pacientes com DPOC com duas ou mais exacerbações no ano anterior ou pelo menos uma exacerbação com necessidade de hospitalização apresentaram resposta significativamente maior a um programa de RP de 12 semanas em comparação àqueles sem exacerbações. De fato, aqueles com fenótipo exacerbador alcançaram maior melhora da capacidade de exercício, independentemente da gravidade da obstrução do fluxo aéreo (VEF<sub>1</sub> %). Além disso, foi encontrada maior redução da percepção de dispneia, e houve melhora do prognóstico medido pelo índice BODE. No momento inicial, as variáveis do TC6, o nível de dispneia e o índice BODE, bem como a carga tabágica, não foram diferentes entre os grupos. Os resultados enfatizam que pacientes com fenótipo exacerbador são candidatos ideais para RP.

Em suma, recomenda-se um programa de RP completo e multicomponente para aliviar a carga sintomática, aumentar a capacidade de exercício e melhorar o estado geral de saúde. Novos achados, conforme destacado neste editorial, ajudam a melhorar e a adequar a RP com base nas necessidades dos pacientes.

## REFERÊNCIAS

1. Spruit MA, Singh SJ, 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 [published correction appears in *Am J Respir Crit Care Med*. 2014 Jun 15;189(12):1570]. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(8):e13-e64.
2. Tino VYK, Morita AA, Bisca GW, Guzzi G, Machado FVC, Hernandes NA, et al. Which is the best protocol and cut-off point in the 4-metre gait speed test to discriminate exercise capacity in COPD?. *J Bras Pneumol*. 2020;46(6):e201903232.
3. Karagiannis C, Savva C, Mamais I, Adamide T, Georgiou A, Xanthos T. Upper limb exercise training and activities of daily living in patients with COPD: a systematic review of randomized controlled trials *J Bras Pneumol*. 2020;46(6):e20190370.
4. Araujo CLP, Silva IRV, Dal Lago P. Does pulmonary rehabilitation decrease plasma myostatin levels in patients with COPD?. *J Bras Pneumol*. 2020;46(6):e20200043.
5. Bohn Júnior I, Costa CCD, Souza RM, Santos ÁHD, Teixeira PJZ. Influence of pulmonary rehabilitation in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease exacerbator phenotype. *J Bras Pneumol*. 2020;46(6):e20190309.
6. Kon SS, Patel MS, Canavan JL, Clark AL, Jones SE, Nolan CM, et al. Reliability and validity of 4-metre gait speed in COPD. *Eur Respir J*. 2013;42(2):333-340. <https://doi.org/10.1183/09031936.00162712>
7. Britto RR, Probst VS, de Andrade AF, Samora GA, Hernandes NA, Marinho PE, et al. Reference equations for the six-minute walk distance based on a Brazilian multicenter study. *Braz J Phys Ther*. 2013;17(6):556-563. <https://doi.org/10.1590/S1413-35552012005000122>
8. Kon SS, Canavan JL, Nolan CM, Clark AL, Jones SE, Cullinan P, et al. What the 4-metre gait speed measures and why it cannot replace functional capacity tests. *Eur Respir J*. 2014;43(6):1820-1822. <https://doi.org/10.1183/09031936.00222013>
9. Nakken N, Janssen DJ, van den Bogaart EH, van Vliet M, de Vries GJ, Bootsma GP, et al. Patient versus proxy-reported problematic activities of daily life in patients with COPD. *Respirology*. 2017;22(2):307-314. <https://doi.org/10.1111/resp.12915>
10. Meijer K, Annegarn J, Lima Passos V, Savelberg HH, Schols AM, Wouters EF, et al. Characteristics of daily arm activities in patients with COPD. *Eur Respir J*. 2014;43(6):1631-1641. <https://doi.org/10.1183/09031936.00082513>
11. Vaes AW, Delbressine JML, Mesquita R, Goertz YMJ, Janssen DJA, Nakken N, et al. Impact of pulmonary rehabilitation on activities of daily living in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Appl Physiol* (1985). 2019;126(3):607-615. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00790.2018>
12. Man WD, Natanek SA, Riddoch-Contreras J, Lewis A, Marsh GS, Kemp PR, et al. Quadriceps myostatin expression in COPD. *Eur Respir J*. 2010;36(3):686-688. <https://doi.org/10.1183/09031936.00032510>
13. Ju CR, Chen RC. Serum myostatin levels and skeletal muscle wasting in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*. 2012;106(1):102-108. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2011.07.016>
14. Spruit MA, Augustin IM, Vanfleteren LE, Janssen DJ, Gaffron S, Pennings HJ, et al. Differential response to pulmonary rehabilitation in COPD: multidimensional profiling. *Eur Respir J*. 2015;46(6):1625-1635. <https://doi.org/10.1183/13993003.00350-2015>
15. Walker KS, Kambadur R, Sharma M, Smith HK. Resistance training alters plasma myostatin but not IGF-1 in healthy men. *Med Sci Sports Exerc*. 2004;36(5):787-793. <https://doi.org/10.1249/01.MSS.0000126384.04778.29>
16. Lewis MI, Fournier M, Storer TW, Bhasin S, Porszasz J, Ren SG, et al. Skeletal muscle adaptations to testosterone and resistance training in men with COPD. *J Appl Physiol* (1985). 2007;103(4):1299-1310. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00150.2007>
17. Troosters T, Probst VS, Crul T, Pitta F, Gayan-Ramirez G, Decramer M, et al. Resistance training prevents deterioration in quadriceps muscle function during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181(10):1072-1077. <https://doi.org/10.1164/rccm.200908-1203OC>
18. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) [homepage on the Internet]. Bethesda: GOLD [cited 2020 Nov 1]. 2020 Global Strategy for Prevention, Diagnosis and Management of COPD 2020. Available from: <https://goldcopd.org/gold-reports/>
19. Halpin DM, Miravittles M, Metzdorf N, Celli B. Impact and prevention of severe exacerbations of COPD: a review of the evidence. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;12:2891-2908. <https://doi.org/10.2147/COPD.S139470>
20. Puhan MA, Gimeno-Santos E, Cates CJ, Troosters T. Pulmonary rehabilitation following exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;12(12):CD005305. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005305.pub4>



## 18 de novembro de 2020: Dia Mundial da DPOC. Uma data para comemorar?

Diane Rezende Batista<sup>1</sup>, Liana Sousa Coelho<sup>1</sup>, Suzana Erico Tanni<sup>1</sup>

A DPOC é resultante de uma complexa interação entre características individuais (predisposição genética, baixo desenvolvimento pulmonar na infância, envelhecimento e condições socioeconômicas) e exposição a gases e fumaças tóxicas (fumaça de tabaco, poluição atmosférica e queima de biomassa). O tabagismo, atual ou prévio, é ainda o principal fator de risco relacionado à doença.<sup>(1)</sup>

Nas últimas décadas, houve aumento tanto na prevalência quanto na mortalidade da DPOC. Atualmente, ela é apontada como a terceira causa de mortalidade no mundo, contabilizando mais de três milhões de mortes em 2016 segundo dados da OMS.<sup>(2)</sup> No Brasil, a DPOC variou entre a terceira e quarta causa de morte, no período de 2000-2016, e os indicadores de mortalidade apresentaram tendência de redução temporal em todas as regiões, porém mais acentuada nas regiões de índices socioeconômicos mais elevados.<sup>(3)</sup>

Quando não fatal, a DPOC é causa importante de morbidade, o que leva a altas taxas de absenteísmo no trabalho e de aposentadorias precoces, aumento nas taxas de internação e, assim, aumento nos custos relacionados à doença. Um estudo mostrou que, no Brasil, a morbidade hospitalar (avaliada pelo número e tempo de internações e despesas hospitalares) também decresceu e que essa queda foi também mais acentuada nas regiões de maior desenvolvimento socioeconômico.<sup>(3)</sup>

O tratamento da DPOC tem como objetivos o controle dos sintomas, melhora da qualidade de vida e diminuição das taxas de exacerbações. O uso de broncodilatadores de longa duração constitui a base do tratamento medicamentoso, e sua prescrição segue diretrizes nacionais e internacionais.<sup>(1,4)</sup> Enquanto na literatura discute-se se o benefício maior do tratamento é alcançado com terapia dupla ou tripla, o papel dos anticolinérgicos de longa duração já está bem estabelecido.<sup>(4,5)</sup> Entretanto, a realidade do acesso aos fármacos no Brasil não é uniforme. Um estudo realizado no estado da Bahia<sup>(6)</sup> mostrou que a maioria dos pacientes com diagnóstico de DPOC não recebia tratamento adequado (83,3% e 63,7% conforme diretrizes internacionais e nacionais, respectivamente) e que mais de 50% dos pacientes não recebiam qualquer tratamento. Considerando-se que o uso de anticolinérgicos de longa duração não está incorporado ao Sistema Unificado de Saúde em todos os estados brasileiros e que esses ainda não foram incluídos no protocolo clínico e nas diretrizes terapêuticas do Ministério da Saúde,<sup>(7)</sup> as proporções de tratamento inadequado podem ser ainda maiores.

Um estudo latino-americano mostrou que a taxa de subdiagnóstico pode chegar a 4%.<sup>(8)</sup> Se a suspeita clínica

de DPOC não é levantada pelo médico ou até mesmo por outro membro da equipe multiprofissional, seu diagnóstico, tratamento e prevenção são prejudicados. Nesse sentido, Alcântara et al.<sup>(9)</sup> avaliaram o impacto de um programa de capacitação sobre DPOC por videoaulas em uma equipe multiprofissional da atenção primária e concluíram que o programa promoveu a aquisição de conhecimento e que esse conhecimento perdurou por pelo menos três meses depois da intervenção. Além disso, a baixa disponibilidade da espirometria na atenção primária e o desconhecimento dos médicos acerca do protocolo local de dispensação dos medicamentos também são fatores que podem influenciar o tratamento farmacológico da DPOC.<sup>(10)</sup>

A DPOC cursa com importante comprometimento da capacidade funcional de exercício, decorrente da obstrução ao fluxo aéreo, perda de massa magra e, em muitos casos, hipoxemia. O exercício físico, oferecido através de programas de reabilitação pulmonar, é parte importante do tratamento.<sup>(1,4)</sup> A intensidade com que o paciente realiza a atividade é de extrema importância para o resultado, e a presença de fadiga ou dispneia pode impedir que os objetivos sejam alcançados. Dessa forma, estudos como o de Adolfo et al.,<sup>(11)</sup> que buscam novas modalidades de exercício físico, são de extrema importância. Além disso, é importante garantir que portadores de DPOC tenham acesso a programas de reabilitação pulmonar.

A prescrição de oxigenoterapia já está estabelecida e, sabidamente, diminui a mortalidade em indivíduos com hipoxemia ao repouso.<sup>(4)</sup> Alguns estudos tentaram avaliar se pacientes com dessaturação apenas aos esforços ou dessaturação noturna também se beneficiariam do uso da oxigenoterapia domiciliar prolongada.<sup>(12,13)</sup> Mesquita et al.<sup>(12)</sup> mostraram que portadores de DPOC com hipoxemia somente aos esforços e que foram aderentes à oxigenoterapia apresentaram melhor pontuação nos escores de qualidade de vida, mas não apresentaram melhora na capacidade de exercício, avaliada pela distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos, ou na mortalidade. Um estudo recente,<sup>(13)</sup> que avaliaria o benefício da oxigenoterapia para pacientes com dessaturação noturna, foi interrompido por não atingir o número necessário de indivíduos para a análise e pela baixa aderência ao tratamento dos indivíduos recrutados.

Até hoje, muitos foram os avanços sobre fisiopatologia, diagnóstico e tratamento da DPOC. Foram muito importantes os avanços no combate ao tabagismo e o desenvolvimento de novas moléculas e dispositivos inalatórios, mas ainda enfrentamos um grave problema para sua disponibilização. No Brasil, um país com dimensões continentais e tão desigual, a implantação de

1. Disciplina de Pneumologia, Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista – UNESP – Botucatu (SP) Brasil.

novos protocolos e a revisão dos antigos, com critérios bem estabelecidos para a dispensação de medicamentos, pode racionalizar o acesso dos pacientes ao tratamento. Precisamos expandir também o acesso dos pacientes aos programas de reabilitação pulmonar e entender se há benefícios com o uso da oxigenoterapia além dos casos de hipoxemia de repouso. Por fim, não

esqueçamos que é necessário o comprometimento das instituições de ensino e sociedades de especialistas na educação continuada dos colegas não pneumologistas para que o diagnóstico da DPOC seja cada vez mais precoce. Em 18 de novembro de 2020 é comemorado o Dia Mundial da DPOC. Então, vamos sim comemorar, mas sem esquecer que ainda há muito a ser feito.

## REFERÊNCIAS

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) [homepage on the Internet]. Bethesda: GOLD [cited 2020 Nov 1]. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2020 Report. Available from: <https://goldcopd.org/gold-reports/>
2. World Health Organization (WHO) [homepage on the Internet]. Geneva: WHO; [updated 2018 May 24; cited 2020 Nov 1]. The top 10 causes of death. Available from: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
3. Gonçalves-Macedo L, Lacerda EM, Markman-Filho B, Lundgren FLC, Luna CF. Trends in morbidity and mortality from COPD in Brazil, 2000 to 2016. *J Bras Pneumol.* 2019;45(6):e20180402.
4. 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.
5. Pascoe S, Barnes N, Brusselle G, Compton C, Criner GJ, Dransfield MT, et al. Blood eosinophils and treatment response with triple and dual combination therapy in chronic obstructive pulmonary disease: analysis of the IMPACT trial. *Lancet Respir Med.* 2019;7(9):745-756.
6. Pinto CR, Lemos ACM, Assunção-Costa L, Alcântara AT, Yamamura LLL, Souza GS, et al. Management of COPD within the Brazilian Unified Health Care System in the state of Bahia: an analysis of real-life medication use patterns. *J Bras Pneumol.* 2019;45(1):e20170194.
7. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas - Doença pulmonar obstrutiva crônica. Brasília: Ministério da Saúde; 2013.
8. 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 São Paulo, Brazil. *Cad Saude Publica.* 2005;21(5):1565-1573.
9. 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.
10. Carvalho-Pinto RM, Silva ITD, Navacchia LYK, Granja FM, Marques GG, Nery TCDS, et al. Exploratory analysis of requests for authorization to dispense high-cost medication to COPD patients: the São Paulo "protocol". *J Bras Pneumol.* 2019;45(6):e20180355.
11. 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.
12. Mesquita CB, Knaut C, Caram LMO, Ferrari R, Bazan SGZ, Godoy I, et al. Impact of adherence to long-term oxygen therapy on patients with COPD and exertional hypoxemia followed for one year. *J Bras Pneumol.* 2018;44(5):390-397.
13. Lacasse Y, Sériès F, Corbeil F, Baltzan M, Paradis B, Simão P, et al. Randomized Trial of Nocturnal Oxygen in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med.* 2020;383(12):1129-1138.



## Nódulo com gordura

Edson Marchiori<sup>1</sup>, Bruno Hochhegger<sup>2</sup>, Gláucia Zanetti<sup>1</sup>

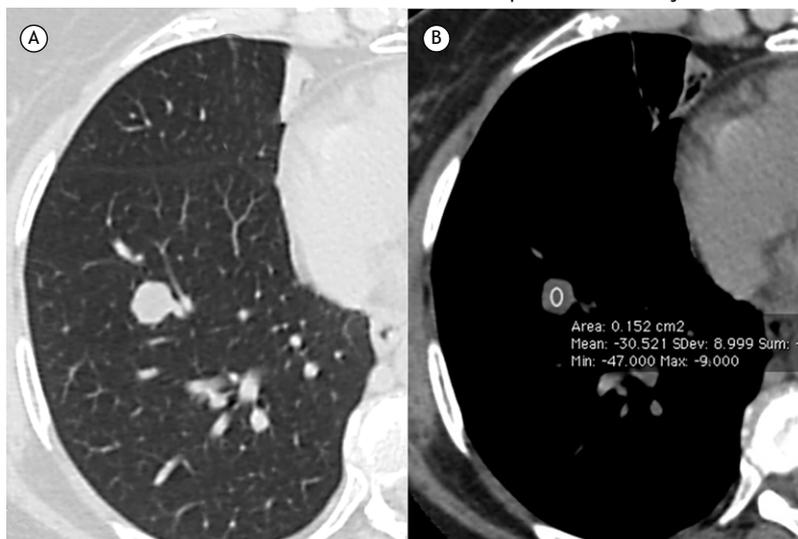
Homem, 52 anos, assintomático, ex-tabagista (30 anos-maço), sem comorbidades, fez uma radiografia do tórax de rotina, que demonstrou uma imagem nodular na base pulmonar direita. Foi identificado na TC do tórax um nódulo no lobo inferior direito, com cerca de 1 cm de diâmetro, contornos lisos, e densidade média de  $-30$  UH (Figura 1).

Nódulo é uma opacidade focal arredondada, com menos de 3 cm de diâmetro. Quando maior que 3 cm, recebe o nome de massa, e quando menor que 1 cm, de pequeno nódulo. Os nódulos podem ser solitários ou múltiplos e podem ter densidade de partes moles, de vidro fosco, de líquido, de cálcio, de ar (nódulos escavados) ou de gordura. Nódulo pulmonar solitário é um problema frequente para radiologistas e pneumologistas, com numerosas causas de etiologias benignas e malignas. O diagnóstico diferencial com câncer de pulmão é o principal desafio.

Alguns critérios de imagem podem sugerir benignidade, como estabilidade do nódulo por mais de 2 anos ou presença de padrões específicos de calcificação, como calcificação de todo o nódulo, calcificação central em alvo, calcificação em casca, entre outros. Contudo, um dos achados indicativos de benignidade mais confiáveis é a presença de gordura no interior do nódulo. Gordura é confirmada quando medidas de densidade apresentam valores entre  $-30$  e  $-150$  UH.

Dois tumores benignos podem se apresentar com esses valores de densidade: os lipomas e os hamartomas.<sup>(1,2)</sup> Hamartomas são neoplasias benignas compostas de proporções variáveis de tecidos mesenquimais, como cartilagem, gordura, tecido conjuntivo e músculo liso. Frequentemente apresentam densidade heterogênea, com áreas focais de gordura e/ou calcificação.<sup>(2)</sup> Lipomas são tumores mesenquimais benignos compostos por tecido adiposo. Embora sejam uma forma comum de tumor de partes moles, lipomas intrapulmonares são muito raros. A maioria dos lipomas intrapulmonares é assintomática, em geral sendo encontrados incidentalmente em radiografias de rotina como opacidades solitárias, indistinguíveis de neoplasias malignas. Na TC, a presença de gordura intranodular é um indicador confiável de benignidade. A ressonância magnética também permite a distinção de diferentes componentes da lesão, incluindo gordura.<sup>(1)</sup> Uma ressalva deve ser feita quanto à benignidade de nódulos com gordura: a possibilidade de metástases de lipossarcoma. Nesses casos, contudo, raramente a descoberta de metástases pulmonares precede o diagnóstico do tumor primário.

Nosso paciente recebeu, pelas características tomográficas, o diagnóstico de lipoma pulmonar. Ele está em acompanhamento, e o nódulo não mostrou alterações 5 anos após a sua detecção.



**Figura 1.** TC do tórax com janelas para pulmão (em A) e mediastino (em B) mostrando nódulo bem definido, medindo cerca de 10 mm de diâmetro no lobo inferior direito. Notar em B que o nódulo tem densidade de gordura (densidade média,  $-30$  UH).

### REFERÊNCIAS

1. Menna-Barreto M, Zanetti G, Marchiori E. The role of imaging methods in the diagnosis of pulmonary lipoma. Arch Bronconeumol. 2016;52(4):223. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2015.04.014>
2. Hochhegger B, Nin CS, Alves GR, Hochhegger DR, de Souza VV, Watted G, et al. Multidetector Computed Tomography Findings in Pulmonary Hamartomas: A New Fat Detection Threshold. J Thorac Imaging. 2016;31(1):11-14. <https://doi.org/10.1097/RTI.0000000000000180>

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.



# Meta-análises: uma cartilha para clínicos

Bruno L Ferreyro<sup>1,2</sup>, Cecília M Patino<sup>1,3</sup>, Juliana Carvalho Ferreira<sup>1,4</sup>

## CENÁRIO PRÁTICO

Pesquisadores conduziram um estudo de revisão sistemática (RS) que incluiu oito ensaios clínicos randomizados (ECR) comparando o medicamento A com o medicamento B para o tratamento da condição Y. O desfecho de interesse foi mortalidade por todas as causas em 30 dias. Cada estudo relatou uma estimativa de efeito (o OR) para comparar os dois medicamentos. Os pesquisadores então geraram uma estimativa combinada para resumir o efeito geral entre os estudos. Como isso é alcançado em uma meta-análise?

## O QUE É UMA META-ANÁLISE?

Uma meta-análise é uma abordagem estatística que combina resultados de estudos individuais identificados em uma RS e calcula uma estimativa combinada da magnitude e direção dos efeitos do tratamento.<sup>(1)</sup> Consequentemente, o tamanho geral da amostra e a precisão da estimativa aumentam, e a amplitude dos intervalos de confiança diminui. O efeito do tratamento combinado é estimado calculando-se uma média ponderada entre as estimativas dos estudos individuais. O peso atribuído ao resultado de cada estudo está relacionado à precisão de cada estimativa, que por sua vez está relacionada ao tamanho da amostra do estudo. Portanto, estudos maiores têm uma maior influência na estimativa final combinada.

Freqüentemente uma meta-análise segue uma RS de ECR individuais ou estudos observacionais. Dependendo da natureza da pergunta do estudo, uma meta-análise pode ser usada para responder perguntas sobre a eficácia de intervenções, a acurácia dos testes diagnóstico/prognóstico e a carga da doença (prevalência e incidência).

As RS costumam incluir estudos com características distintas que levam à heterogeneidade clínica, metodológica e estatística. A heterogeneidade clínica surge de diferenças nos participantes dos estudos, intervenções ou definições de desfechos. A heterogeneidade metodológica surge, por exemplo, quando alguns dos ECR incluídos são cegos e outros não. Em uma meta-análise, a heterogeneidade estatística é avaliada formalmente pelo cálculo da estatística  $I^2$ , que varia de 0% a 100%. Um  $I^2 > 50\%$  indica alta heterogeneidade, o que deveria levantar a questão sobre se é razoável realizar uma meta-análise

ou não e levar à busca de potenciais motivos subjacentes para a heterogeneidade.

## FOREST PLOTS: UM RESUMO VISUAL DOS RESULTADOS DE META-ANÁLISES

Um gráfico *forest plot*<sup>(2)</sup> é a representação gráfica chave dos principais achados de uma RS e meta-análise. Em nosso exemplo (Figura 1), cada linha representa um dos 8 ECR incluídos na RS com suas respectivas estimativas de efeito (OR e IC95%). A linha inferior representa a estimativa combinada do efeito, ou seja, o resultado da meta-análise. Cada estudo individual tem um peso relativo diferente; por exemplo, o estudo 7 tem o maior peso, o que provavelmente está associado a uma alta precisão da estimativa (menor IC). Notavelmente, as estimativas específicas da maioria dos estudos individuais não são estatisticamente significativas (IC95% inclui o valor de 1), ao passo que a estimativa combinada mostra um efeito benéfico estatisticamente significativo da droga A versus a droga B. A heterogeneidade do estudo foi de 45%, estimada pela estatística  $I^2$ .

RS combinadas com meta-análises são freqüentemente consideradas como um dos níveis mais altos de análise na medicina baseada em evidências porque combinam os resultados de vários ECR/estudos observacionais e oferecem uma estimativa mais precisa do tamanho do efeito de uma determinada intervenção. Elas podem ser muito úteis para a tomada de decisão clínica, embora seus resultados somente sejam tão bons quanto os estudos incluídos na análise.

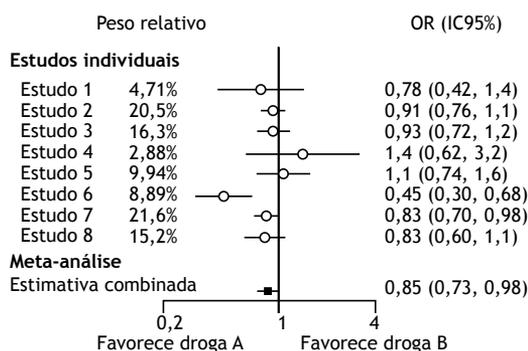


Figura 1. Um exemplo de *forest plot*.

## REFERÊNCIAS

- Higgins J, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al., editors. Cochrane Handbook for Systematic Reviews Interventions version 6.0 (updated July 2019). Chichester (UK): Wiley & Sons; 2019.
- University of Oxford. Centre for Evidence-Based Intervention [homepage

on the Internet]. Oxford: University of Oxford [cited 2016 Jun 1]. How to analyze the forest plot: assess the heterogeneity amongst the studies. Available from: <https://www.spi.ox.ac.uk/how-to-interpret-the-sample-forest-plot>

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

2. Department of Medicine, Sinai Health System, University Health Network, Toronto, ON, Canada.

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

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



# Ausência de obstrução ao fluxo aéreo na espirometria: pode ainda ser DPOC?

José Alberto Neder<sup>1</sup>, Danilo Cortozzi Berton<sup>2</sup>, Denis E O'Donnell<sup>1</sup>

## CONTEXTO

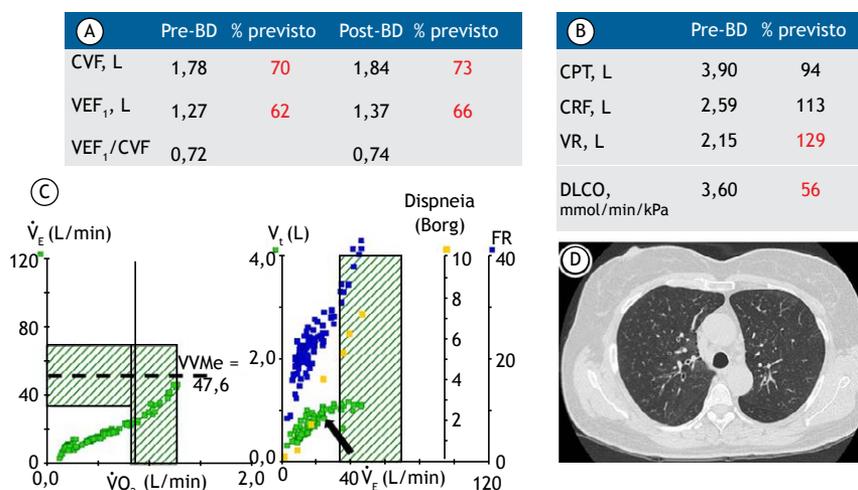
Uma relação  $VEF_1/CVF < 0,7$  tem sido amplamente utilizada para definir obstrução ao fluxo aéreo, pois, em média, ela se correlaciona bem com medidas mais sofisticadas de limitação do fluxo expiratório. Na verdade, o ponto de corte de 0,7 está no cerne da definição de DPOC de acordo com a GOLD.<sup>(1)</sup> A maioria dos médicos presume que uma relação  $VEF_1/CVF$  pós-broncodilatador (BD)  $\geq 0,7$  efetivamente exclui DPOC.

## PANORAMA

Mulher, 59 anos, ex-fumante inveterada (45 anos-maço), com queixas de dispneia aos esforços (mMRC = 3) recebeu diagnóstico provisório de DPOC. Embora tenha havido melhora parcial com o uso de formoterol inalatório (mMRC = 2), ela foi encaminhada ao serviço de pneumologia para reavaliação do diagnóstico, pois a relação  $VEF_1/CVF$  pós-BD sempre fora  $\geq 0,7$  (Figura 1A). Testes de função pulmonar adicionais, no entanto, mostraram aprisionamento aéreo leve ( $\uparrow VR$ ) e  $\downarrow DLCO$  moderada (Figura 1B). Considerando-se que os sintomas de esforço da paciente poderiam ser um mero reflexo de descondição grave, um teste de exercício cardiopulmonar foi realizado para determinar se havia alguma evidência de que "os pulmões" poderiam explicar sua falta de ar. Conforme mostrado na Figura 1C, esse era de fato o caso: a) os escores de dispneia, seja em

função da taxa de trabalho ou da ventilação minuto ( $\dot{V}_E$ ), estavam tipicamente acima do limite superior de normalidade<sup>(2)</sup>; b) houve evidências de restrições críticas para a expansão do volume corrente (Figura 1C, seta), pois o volume corrente atingiu prematuramente  $\approx 70\%$  da capacidade inspiratória e  $\approx 0,5 L$  do volume de reserva inspiratório, ou seja, o volume pulmonar inspiratório final também foi próximo à CPT,<sup>(3)</sup> e o  $\dot{V}_E$  de pico se aproximou da ventilação voluntária máxima estimada. Além disso, uma TC de tórax mostrou enfisema e paredes brônquicas espessadas (Figura 1D).

Embora haja controvérsias correntes sobre o melhor ponto de corte para definir a obstrução ao fluxo aéreo (uma relação  $VEF_1/CVF$  fixa  $< 0,7$  ou limite inferior de normalidade com base na idade e sexo), uma relação  $VEF_1/CVF$  reduzida tem sido considerada um critério indispensável para o diagnóstico de DPOC.<sup>(1)</sup> Há evidências crescentes de que indivíduos com relação  $FEV_1/FVC$  intermediária (ou seja, maior que o limite inferior de normalidade, mas menor que 0,7) têm taxas de hospitalização e mortalidade mais altas,<sup>(4)</sup> mais comorbidades cardiovasculares e pior tolerância ao exercício e dispneia<sup>(4)</sup> do que indivíduos sem obstrução usando-se ambos os critérios. Ocasionalmente, no entanto, a CVF diminui aproximadamente em conjunto com o  $VEF_1$  à medida que o VR aumenta apesar de uma CPT preservada, refletindo o aumento do colapso/fechamento das pequenas



**Figura 1.** Investigações fisiológicas e estruturais em uma mulher de 59 anos, ex-tabagista inveterada, com queixas de dispneia crônica. Houve redução proporcional do  $VEF_1$  e da CVF, levando à preservação da relação  $VEF_1/CVF$  pré- e pós-broncodilatador (em A), aumento do VR e redução da DLCO (em B), limitação ventilatória mecânica ao exercício (em C; ver texto para mais detalhes) e enfisema associado ao espessamento das paredes das vias aéreas em uma TC de tórax (em D), que, em conjunto, indicam a presença de DPOC. BD: broncodilatador; CRF: capacidade residual funcional; VVMe: ventilação voluntária máxima estimada;  $\dot{V}_E$ : ventilação minuto;  $\dot{V}O_2$ : consumo de oxigênio; e  $V_t$ : volume corrente.

1. Pulmonary Function Laboratory and Respiratory Investigation Unit, Division of Respirology, Kingston Health Science Center & Queen's University, Kingston, ON, Canada.  
2. Unidade de Fisiologia Pulmonar, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS) Brasil.

vias aéreas em baixos volumes pulmonares durante a manobra forçada.<sup>(5)</sup> De fato, um número considerável de fumantes sintomáticos sem evidências espirométricas de obstrução pode mostrar aprisionamento aéreo e/ou  $\downarrow$ DLCO mais mudanças estruturais compatíveis com a DPOC.<sup>(4)</sup> Assim, alguns desses indivíduos podem se beneficiar clinicamente da abordagem mais proativa em relação ao tratamento precoce com BD.<sup>(4)</sup>

### MENSAGEM CLÍNICA

A principal característica fisiopatológica da definição atual de DPOC (relação  $\downarrow$ FEV<sub>1</sub>/FVC persistente) **não**

é uma condição *sine qua non* em fumantes com aprisionamento aéreo e/ou  $\downarrow$ DLCO e/ou enfisema na TC. Assim, há um grande interesse em adicionar variáveis de TC à definição de DPOC,<sup>(4)</sup> embora realmente acreditemos que as variáveis fisiológicas acima mencionadas também devam ser levadas em consideração. Resumindo, o diagnóstico de DPOC em indivíduos com alta probabilidade pré-teste da doença, mas com relação VEF<sub>1</sub>/CVF preservada, requer uma abordagem mais holística, envolvendo a avaliação de anormalidades clínicas (dispneia), fisiológicas (volumes pulmonares e DLCO) e anatômicas (enfisema).

---

### REFERÊNCIAS

1. Han MK, Agusti A, Celli BR, Criner GJ, Halpin DMG, Roche N, et al. From Gold 0 to Pre-COPD. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;10.1164/rccm.202008-3328PP [published online ahead of print, 2020 Nov 19]. <https://doi.org/10.1164/rccm.202008-3328PP>
2. Neder JA, Berton DC, Nery LE, Tan WC, Bourbeau J, O'Donnell DE, et al. A frame of reference for assessing the intensity of exertional dyspnoea during incremental cycle ergometry. *Eur Respir J.* 2020;56(4):2000191. <https://doi.org/10.1183/13993003.00191-2020>
3. Marillier M, Bernard AC, Gass R, Berton DC, Verges S, O'Donnell DE, et al. Are the "critical" inspiratory constraints actually decisive to limit exercise tolerance in COPD?. *ERJ Open Res.* 2020;6(3):00178-2020. <https://doi.org/10.1183/23120541.00178-2020>
4. Neder JA, Milne KM, Berton DC, de-Torres JP, Jensen D, Tan WC, et al. Exercise Tolerance according to the Definition of Airflow Obstruction in Smokers. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;202(5):760-762. <https://doi.org/10.1164/rccm.202002-0298LE>
5. Berton DC, Neder JA. Measuring slow vital capacity to detect airflow limitation in a woman with dyspnea and a preserved FEV1/FVC ratio. *J Bras Pneumol.* 2019;45(2):e20190084. <https://doi.org/10.1590/1806-3713/e20190084>



# Avaliação do ventrículo esquerdo em pacientes com DPOC e hipoxemia noturna

Victória Oliveira Prados<sup>1</sup> , Talita Lima<sup>1</sup> , Larissa Tavares da Silva<sup>1</sup> ,  
Isadora Coelho Matos<sup>1</sup> , Ana Carolina Lobato Maya<sup>1</sup> ,  
José Laerte Rodrigues Silva Júnior<sup>1,2,3</sup> , Marcelo Fouad Rabahi<sup>1,2,3</sup> 

1. Centro Universitário de Anápolis, Anápolis (GO) Brasil.
2. Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Goiás, Goiânia (GO) Brasil.
3. Clínica do Aparelho Respiratório, Goiânia (GO) Brasil.

Recebido: 24 abril 2019.

Aprovado: 02 setembro 2019.

Trabalho realizado no Centro de Pesquisa Clínica, Clínica do Aparelho Respiratório, Goiânia (GO) Brasil.

## RESUMO

**Objetivo:** Verificar a associação entre massa e espessura do ventrículo esquerdo (VE) e presença de hipoxemia noturna significativa em pacientes portadores de DPOC com hipoxemia diurna leve. **Métodos:** Estudo transversal realizado em pacientes ambulatoriais, clinicamente estáveis, portadores de DPOC e hipoxemia leve (saturação de oxigênio  $\geq 90$  a  $\leq 94\%$ , identificados por oximetria não invasiva) em um centro clínico especializado no atendimento de doenças respiratórias em Goiânia (GO). Todos foram submetidos a avaliação clínica, espirometria, polissonografia, ecocardiografia, gasometria arterial, teste de caminhada de 6 minutos e radiografia de tórax. **Resultados:** Foram avaliados 64 pacientes com DPOC e hipoxemia noturna. Pacientes com hipoxemia noturna significativa apresentaram parâmetros ecocardiográficos associados a mais quantidade de musculatura do VE quando comparados a pacientes com hipoxemia noturna leve. A relação entre volume/massa do VE foi significativamente menor no grupo com hipoxemia noturna significativa ( $0,64 \pm 0,13$  versus  $0,72 \pm 0,12$ ;  $p = 0,04$ ) e a espessura diastólica do septo interventricular e a espessura diastólica da parede posterior do VE foram significativamente maiores nesse grupo ( $9,7 \pm 0,92$  versus  $9,1 \pm 0,90$ ;  $p = 0,03$ ) ( $9,7 \pm 1,0$  versus  $8,9 \pm 1,0$ ;  $p = 0,01$ ). O tempo de sono REM com saturação abaixo de 85% prediz significativamente a espessura do septo (ajuste para índice de massa corporal [IMC], idade e pressão arterial média;  $r^2 = 0,20$ ;  $p = 0,046$ ). **Conclusão:** Em indivíduos portadores de DPOC e hipoxemia noturna significativa, foi observada associação entre hipoxemia severa no sono REM e parâmetros ecocardiográficos que indicam aumento da massa do VE. Tal fato sugere que esse subgrupo de indivíduos pode se beneficiar de uma avaliação ecocardiográfica do VE.

**Descritores:** Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica; Hipertrofia ventricular esquerda; Ecocardiografia.

## INTRODUÇÃO

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é uma das principais causas de morbidade e deficiências globais e, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS),<sup>(1)</sup> mais de 210 milhões de pessoas no mundo apresentam DPOC, podendo se tornar, em 2020, a terceira maior causa de morte no mundo.<sup>(2)</sup> No Brasil, estima-se que haja mais de 7 milhões de adultos acometidos.<sup>(3)</sup>

Essa doença causa alterações pulmonares e extrapulmonares que levam à diminuição da qualidade de vida do indivíduo, à redução da tolerância ao exercício, ao aumento do número de hospitalizações e ao risco de morbidades cardiovasculares.<sup>(4)</sup> A hipoxemia crônica não corrigida causada pela DPOC desencadeia mecanismos que contribuem para a hipertrofia ventricular esquerda, mediante inflamação sistêmica, liberação de radicais

de oxigênio e ativação do sistema nervoso simpático. A hipertrofia do ventrículo esquerdo (VE) merece atenção devido aos prejuízos causados nos pacientes portadores dessa condição, como arritmias, redução da perfusão coronariana, eventos tromboembólicos e um significativo aumento de 38% na mortalidade de pacientes com DPOC.<sup>(5)</sup>

As anormalidades provocadas por hipoxemia leve à severa no ventrículo direito (VD) já estão bem descritas na literatura,<sup>(6)</sup> mas a relação da doença respiratória crônica com alterações do VE ainda não está bem estabelecida.<sup>(7)</sup> Dessa forma, o objetivo do presente estudo é verificar, em pacientes com DPOC, a associação entre aumento da massa e/ou espessura do VE e hipoxemia noturna significativa, pois a identificação precoce e o consequente tratamento produziriam grande impacto na prevenção de complicações cardiovasculares nesses pacientes.

## Endereço para correspondência:

Victória Oliveira Prados. Centro Universitário de Anápolis, Av. Universitária, Km 3,5, Cidade Universitária, CEP 75083-515, Anápolis, GO, Brasil.  
Tel.: 55 62 98600-0609. E-mail: victoriaop@hotmail.com

Apoio financeiro: Este estudo foi financiado pela Novartis. Os autores não receberam qualquer reembolso ou benefícios financeiros, e declaram que não há interesses conflitantes. A Novartis não teve nenhum papel na concepção, métodos, gerenciamento de dados, análise, ou na decisão de publicar. JLRSJ recebeu treinamento pelo Hopkins-Brazil International Clinical Operational Research Training Award, financiado pelo Fogarty International Center/National Institutes of Health [Grant: USNIH # U2R TW006885 ICOHRTA].

## MÉTODOS

O presente trabalho é um subprojeto da pesquisa "Associação entre hipoxemia noturna e depressão em pacientes portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC): um estudo de caso-controle", realizado de acordo com as boas práticas clínicas e aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital Geral de Goiânia, sob o protocolo nº 198.344/2013. A pesquisa principal realizou, inicialmente, um estudo transversal para estimar a prevalência de apneia obstrutiva do sono (AOS) e de hipoxemia noturna, seguido de um estudo caso-controle, tendo comparado pacientes portadores de DPOC e hipoxemia leve com depressão maior (casos) com pacientes sem depressão maior (controles). Este trabalho avalia os dados colhidos em um estudo transversal da amostra inicial de pacientes portadores de DPOC e hipoxemia leve.

### Local do estudo

O estudo da pesquisa principal foi conduzido no Centro de Pesquisa Clínica da CLARE, um ambulatório especializado no atendimento de doenças pulmonares, em Goiânia (GO).

### Critérios de inclusão

Indivíduos portadores de DPOC que não estavam em oxigenoterapia domiciliar, clinicamente estáveis, com 40 anos ou mais, admitidos entre 1º de abril e 31 de setembro de 2013 no Centro de Pesquisa Clínica da CLARE.

Após a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), oximetria foi realizada para incluir somente pacientes portadores de hipoxemia diurna leve (saturação de oxigênio  $\geq 90\%$  a  $\leq 94\%$ ). Os pacientes, subsequentemente, realizaram avaliação clínica (anamnese e exame físico), responderam a questionários validados de dispneia do Medical Research Council, comprometimento da saúde da DPOC (COPD Assessment Test [CAT]), nível socioeconômico (Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa, 2009)<sup>(8)</sup>, e realizaram espirometria, teste de caminhada de 6 minutos, exame de polissonografia, ecocardiograma, gasometria arterial e radiografia de tórax. Foram considerados portadores de hipoxemia noturna significativa indivíduos que apresentaram saturação de oxigênio  $\leq 85\%$  por pelo menos cinco minutos durante o sono.<sup>(9)</sup>

### Critérios de exclusão

Gravidez, infarto do miocárdio recente (havia menos de três meses), antecedentes médicos de asma ou qualquer outra doença pulmonar concomitante, história de diagnóstico de câncer, presença de insuficiência renal ou realização de diálise, presença de diabetes insulino-dependente, presença de  $\text{PaO}_2 < 60$  mmHg em repouso, presença de evidência radiográfica de qualquer anormalidade significativa não atribuível à DPOC e incapacidade de entender ou completar todos os questionários, testes e entrevistas.

### Cálculo do tamanho amostral

Foi utilizado o Teste t para determinar se a espessura da parede inferosseptal do VE difere significativamente entre os grupos de pacientes portadores de DPOC com e sem hipoxemia noturna significativa. Calculou-se a amostra para ser capaz de detectar uma diferença de 15% ou mais na espessura da parede inferosseptal do VE. Um estudo prévio relatou que a média e o desvio padrão da espessura da parede inferosseptal do VE em um grupo de pacientes portadores de DPOC foram  $11 \pm 1,9$ . Para  $\alpha$  (bicaudal) = 0,05 e poder = 0,80, são necessários, no mínimo, 42 indivíduos portadores de DPOC.

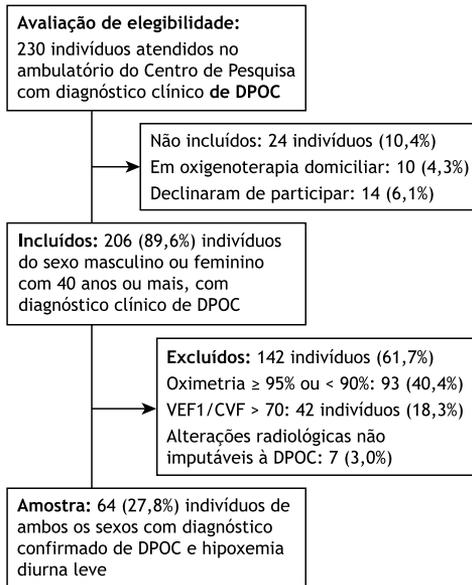
Os resultados foram analisados com o programa Stata versão 13.1 (StataCorp, Texas, EUA), utilizando 5% de nível de significância ( $p < 0,05$ ). Teste de Shapiro-Wilk foi utilizado para avaliar a normalidade dos dados. As variáveis quantitativas com distribuição normal foram descritas utilizando média e desvio padrão, as quantitativas que não apresentavam distribuição normal foram descritas utilizando-se mediana e intervalo interquartil e as variáveis qualitativas foram descritas por meio de proporções.

O teste t foi utilizado para comparação das médias, o teste de Wilcoxon foi utilizado para comparações de medianas e para variáveis dicotômicas foi utilizado o teste do qui-quadrado ou teste exato de Fisher. A regressão linear foi selecionada para estimar a associação entre o tempo com saturação abaixo de 85% no sono REM e a espessura do septo interventricular (SIV), enquanto se fez ajuste para IMC, idade e pressão arterial média.

## RESULTADOS

No período do estudo, 230 pacientes com DPOC foram admitidos no ambulatório do Centro de Pesquisa Clínica da CLARE e avaliados para elegibilidade. Destes, 24 pacientes (10,4%) não foram incluídos devido à oxigenoterapia domiciliar ou à recusa em participar. Dos pacientes restantes, 93 pacientes (40,4%) foram excluídos por causa de oximetria  $\geq 95\%$  ou  $< 90\%$ , 42 pacientes (18,3%) foram excluídos devido a  $\text{VEF}_1/\text{CVF} > 70$  e sete pacientes (3,0%) foram excluídos devido à presença de evidência radiológica de alterações significativas não imputáveis à DPOC e à  $\text{PaO}_2 < 60$  mmHg. A Figura 1 descreve o fluxo para seleção dos participantes.

Em sua maioria, a amostra do estudo compreendeu pacientes com DPOC de idade e doença avançada (GOLD D), com predomínio do sexo masculino (56,3%), baixo nível socioeconômico, IMC normal, maioria de ex-fumantes e hipertensos (57,8%) com doença controlada. Os grupos com e sem hipoxemia noturna significativa diferiram em relação a IMC,  $\text{PaCO}_2$  e saturação de oxigênio. Não houve diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos, considerando-se a pressão arterial ou a porcentagem de hipertensos. O grupo com hipoxemia noturna



**Figura 1.** Fluxo para seleção dos participantes. VEF1/CVF: relação volume expiratório forçado no primeiro segundo sobre capacidade vital forçada.

significativa (26,6%) apresentou maior IMC, PaCO<sub>2</sub> e menos saturação de oxigênio (Tabela 1).

Havia mais indivíduos com AOS no grupo com hipoxemia noturna significativa, assim como a saturação média na vigília e durante o sono foram significativamente mais baixas nesse grupo (Tabela 2).

Ao avaliar a saturação média do sono REM *versus* não REM, verificou-se que a mediana do sono REM é significativamente menor que a do sono não REM em ambos os grupos: com hipoxemia noturna significativa (88% *versus* 91%, respectivamente;  $p = 0,001$ ) e sem hipoxemia noturna significativa (93% *versus* 93,5%, respectivamente;  $p = 0,02$ ).

Em relação aos parâmetros ecocardiográficos, a relação entre volume e massa foi significativamente menor no grupo com hipoxemia noturna significativa (relação  $0,64 \pm 0,13$  *versus*  $0,72 \pm 0,12$ ;  $p = 0,04$ ), a espessura diastólica do septo interventricular e a espessura diastólica da parede posterior (PP) do VE foram significativamente maiores nesse mesmo grupo ( $9,7 \pm 0,92$  *versus*  $9,1 \pm 0,90$ ;  $p = 0,03$ ), ( $9,7 \pm 1,0$  *versus*  $8,9 \pm 1,0$ ;  $p = 0,01$ ) (Tabela 3 e Figuras 2 e 3). O tempo com saturação

**Tabela 1.** Características dos pacientes portadores de DPOC com hipoxemia diurna leve atendidos no centro clínico especializado no atendimento de doenças respiratórias, em Goiânia (GO), no período de estudo.

	Todos os pacientes	Com hipoxemia noturna significativa	Sem hipoxemia noturna significativa	P
	n = 64	n = 17	n = 47	
Idade, anos	69,7 ± 8,8	69,4 ± 6,2	69,8 ± 9,6	0,85
Sexo masculino, n (%)	36 (56,3)	7 (41,2)	29 (61,7)	0,15
IMC, kg/m <sup>2</sup>	25,1 ± 5,2	27,6 ± 6,6	24,2 ± 4,4	0,02*
Circunferência cervical, cm	36,6 ± 4,9	37,4 ± 5,9	36,3 ± 4,4	0,43
Escore socioeconômico	17 (14;24)†	16 (16;19)†	17 (14;25)†	0,72
Tabagismo (maços/ano)	47,5 (26;60)†	54 (26;60)†	39 (25;60)†	0,42
Tabagismo em atividade n (%)	17 (26,6)	5 (29,4)	12 (25,5)	
Ex-fumante, n (%)	42 (65,6)	10 (58,8)	32 (68,1)	0,74
Nunca fumou, n (%)	5 (7,8)	2 (11,8)	3 (6,4)	
PAS, mmHg	129,7 ± 18,3	128,2 ± 20,4	130,2 ± 17,6	0,70
PAD, mmHg	74,5 ± 8,3	77,1 ± 9,9	73,6 ± 7,6	0,15
PAM, mmHg	92,9 ± 10,5	94,1 ± 12,6	92,4 ± 9,5	0,57
Hipertensão, n (%)	37 (57,8)	11 (64,7)	26 (55,3)	0,50
DPOC GOLD A	6 (9,4)	1 (5,9)	5 (10,6)	
n (%) GOLD B	10 (15,6)	3 (17,7)	7 (14,9)	
GOLD C	2 (3,1)	0 (0)	2 (4,3)	0,76
GOLD D	46 (71,9)	13 (76,4)	33 (70,2)	
VEF1 pós-Bd (litros)	1,29 ± 0,6	1,21 ± 0,5	1,32 ± 0,6	0,51
VEF1 pós-Bd (%)	50,2 ± 18,6	49,6 ± 17,9	50,4 ± 19,0	0,87
VEF1/CVF pós-Bd (%)	51,3 ± 12,1	55,7 ± 13,3	49,7 ± 11,4	0,08
PaO <sub>2</sub> , mmHg	71,9 ± 9,8	68,1 ± 11,8	73,4 ± 8,7	0,06
PaCO <sub>2</sub> , mmHg	35,1 ± 5,2	37,5 ± 5,7	34,2 ± 4,7	0,03*
Sat O <sub>2</sub> , gasometria (%)	93,8 ± 2,1	92,9 ± 2,2	94,2 ± 1,9	0,02*
Hipertensão pulmonar, n (%)	3 (4,7)	1 (5,9)	2 (4,3)	
PAPs normal, n (%)	30 (46,9)	10 (58,8)	20 (42,6)	0,38
PAPs indeterminada, n (%)	31 (48,4)	6 (35,3)	25 (53,1)	
TC6min distância (% previsto)	92,2 (82,4;107,7)†	95,1 (88,7;107,8)†	89,1 (76,7;107,7)†	0,13
CAT (0-40)	17 ± 7,1	16 ± 6,1	17,3 ± 7,5	0,51

Os dados estão apresentados como média ± DP, n (%) ou mediana (intervalo interquartil: p25; p75)†. IMC: Índice de Massa Corporal; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; PAM: pressão arterial média; GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – Iniciativa Global para a Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (categorias de gravidade A, B, C e D); VEF1: volume expiratório forçado no primeiro segundo; pós-BD: após uso de broncodilatador; CVF: capacidade final forçada; PAPs: pressão sistólica da artéria pulmonar; TC6min: teste de caminhada de seis minutos; CAT: COPD Assessment Test. Hipertensão pulmonar: PAPs > 40; PAP indeterminada: pacientes sem regurgitação tricúspide. \*Diferença estatisticamente significativa.

**Tabela 2.** Parâmetros do sono dos pacientes portadores de DPOC com hipoxemia diurna leve atendidos no centro clínico especializado no atendimento de doenças respiratórias, em Goiânia (GO), no período de estudo.

	Hipoxemia noturna significativa		p
	Sim	Não	
	n = 17	n = 47	
Escala de sonolência de Epworth	8,3 ± 4,2	7,5 ± 4,4	0,55
Tempo total na cama, min	432,4 ± 46,6	422,5 ± 52,6	0,49
Período de sono, min	404,8 ± 41,4	386,8 ± 42,8	0,17
Vigília antes do sono, min	33,5 (17-40)†	30,5 (18-39)†	0,92
Vigília após o início do sono, min	38 (18-51)†	29,5 (17-38)†	0,46
Eficiência do sono	69,7 (63,7-79,4)†	70,6 (58,5-82,5)†	0,66
Latência para sono REM, min	152 (59-226,5)†	108,3 (67,5-152,5)†	0,48
Microdespertar/hora de TTS	20,4 (7-28,7)†	10,4 (6,1-19,8)†	0,21
Duração do sono REM, min	70,6 ± 20,6	54,3 ± 25,9	0,04*
Duração do sono não REM, min	254,6 ± 46,4	237,8 ± 51,8	0,28
Estágio do sono I (% do TTS)	5,3 (3,3-6,5)†	5,7 (4,1-6,7)†	0,57
Estágio do sono II (% do TTS)	59,3 ± 11,1	59,4 ± 12,3	0,96
Estágio do sono III/IV (% do TTS)	15,3 ± 8,4	16,2 ± 9,0	0,70
Estágio REM (% do TTS)	20,1 ± 5,8	18,6 ± 8,4	0,49
Índice de apneia/hipopneia (TTS)	15,3 (10,2-30,5)†	5,9 (3,2-9,8)†	0,0002*
Presença de AOS (%) (AIH ≥ 15)	9 (64,3)	5 (35,7)	0,0001*
Saturação média, vigília (%)	92 (90-93)†	94 (93-95)†	0,0002*
Saturação média do sono (%) (TTS)	91 (89-92)†	94 (92-95)†	0,0001*
Saturação média do sono (%) (REM)	88 (85-89)†	93 (91-94)†	<0,00001*
Saturação média do sono (%) (n-REM)	91 (88-92)†	93,5 (91-95)†	0,001*
Saturação mínima do sono (%) (TTS)	73 (72-77)†	87 (83-91)†	<0,00001*

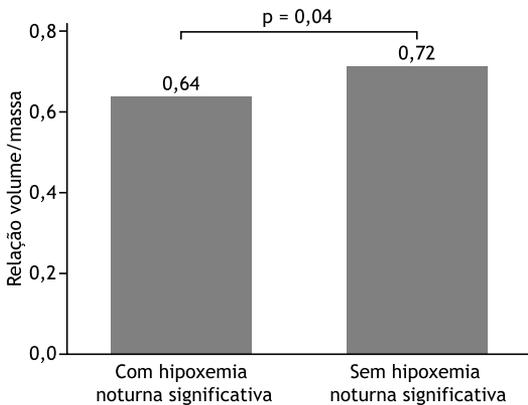
Os dados estão apresentados como média ± DP, n (%) ou mediana (intervalo interquartil: p25; p75)†. TTS: tempo total de sono; AOS: apneia obstrutiva do sono; REM: *rapid eye movement* - movimento rápido dos olhos; AIH: *the apnea-hypopnea index* - índice de apneia e hipopneia. \*Diferença estatisticamente significativa.

**Tabela 3.** Variáveis ecocardiográficas dos pacientes portadores de DPOC com hipoxemia diurna leve atendidos no centro clínico especializado no atendimento de doenças respiratórias, em Goiânia (GO), no período de estudo.

	Hipoxemia noturna significativa		p
	Sim	Não	
	n = 17	n = 47	
Diâmetro atrial esquerdo (mm)	33,8 ± 3,7	32,1 ± 3,8	0,13
Diâmetro ventricular direito (mm)	21 (20-21)†	21 (20-21)†	0,14
Diâmetro ventricular esquerdo diastólico (mm)	46 (40-51)†	46 (42-50)†	0,73
Diâmetro ventricular esquerdo sistólico (mm)	27 (26-30)†	29 (25-31)†	0,70
Espessura diastólica do septo interventricular (mm)	9,7 ± 0,92	9,1 ± 0,90	0,03*
Espessura diastólica da parede posterior do VE (mm)	9,7 ± 1,0	8,9 ± 1,0	0,01*
Relação entre volume/massa	0,64 ± 0,13	0,72 ± 0,12	0,04*
Relação do átrio esquerdo/aorta	1,2 ± 0,2	1,1 ± 0,2	0,16
Massa ventricular esquerda (g)	154,3 ± 39,4	143,8 ± 39,3	0,35
Fração de ejeção do VE (%)	70 (64-74)†	69 (65-72)†	0,33
Razão entre massa do VE/superfície corporal (g/m <sup>2</sup> )	91,2 (69,5-101,2)†	81,3 (69,4-106,3)†	0,80
Encurtamento da cavidade do VE (%)	40 (35-43)†	39 (36-41)†	0,64
Razão da espessura do septo/parede posterior de VE	1 (1-1)†	1 (1-1,1)†	0,42
Volume diastólico final do VE (mL)	97 (70-124)†	97 (79-118)†	0,73
Volume sistólico do VE (ml)	68,1 ± 20,7	67,7 ± 20,1	0,95
Volume sistólico final do VE (mL)	27 (25-35)†	32 (22-38)†	0,70
Disfunção sistólica do VE, n (%)	0 (0)	2 (4,3)	0,54
Disfunção diastólica do VE, n (%)	14 (82,4)	32 (68,1)	0,21

Os dados estão apresentados como média ± DP, n (%) ou mediana (intervalo interquartil: p25; p75)†. VE: ventrículo esquerdo. \*Diferença estatisticamente significativa.

abaixo de 85% no sono REM apresenta correlação positiva com a espessura do septo interventricular,  $r = 0,32$ ,  $p = 0,01$ , e prediz significativamente a espessura do septo interventricular (espessura do septo interventricular em mm =  $8,21 + 0,022$  tempo com saturação  $\leq 85\% + 0,03$  IMC +  $0,017$  pressão arterial média -  $0,02$  idade,  $r^2 = 0,20$ ;  $p = 0,046$ ).



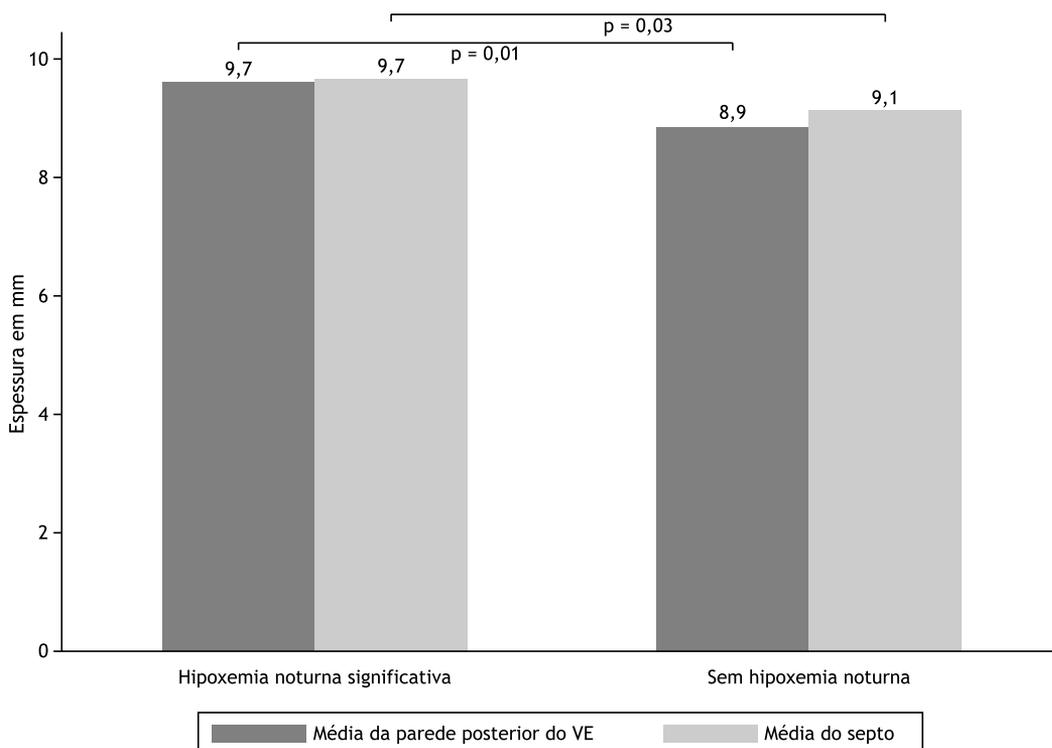
**Figura 2.** Média da relação volume/massa dos pacientes portadores de DPOC com hipoxemia diurna leve atendidos no centro clínico especializado no atendimento de doenças respiratórias, em Goiânia (GO), no período de estudo.

## DISCUSSÃO

A amostra de indivíduos portadores de DPOC do presente estudo apresentou características representativas desses pacientes no Brasil que vão ao encontro dos dados publicados pelo estudo PLATINO, em que 18% dos homens e 14% das mulheres eram portadores de DPOC.<sup>(10)</sup> Dessa forma, tanto no estudo realizado por Mueller et al.,<sup>(11)</sup> que estudou os efeitos sistêmicos da hipoxemia noturna em pacientes com DPOC sem a síndrome da AOS, em que o sexo masculino correspondeu a 71,4% do total, quanto no presente estudo, em que a amostra do sexo masculino correspondeu a 56,3%, houve predominância do gênero masculino.

Tal fato também foi observado em relação ao nível socioeconômico da amostra. Tando<sup>(12)</sup> afirma que baixas condições socioeconômicas são um fator de risco para DPOC. Da mesma forma, Prescott et al.<sup>(13)</sup> reforçam que o impacto negativo do *status* socioeconômico sobre a função pulmonar dos pacientes com DPOC só é menor que o impacto do tabagismo. No escore socioeconômico utilizado na presente pesquisa, pacientes com hipoxemia noturna significativa atingiram 16 pontos e os sem hipoxemia noturna significativa, 17, ambos na classe C2 (renda familiar média de 726 reais), reforçando a influência do *status* socioeconômico na DPOC.

Observou-se hipertensão arterial sistêmica (HAS) em 57% dos indivíduos avaliados, tendo sido considerada a



**Figura 3.** Média da parede posterior do VE e do septo interventricular dos pacientes portadores de DPOC com hipoxemia diurna leve atendidos no centro clínico especializado no atendimento de doenças respiratórias, em Goiânia, (GO), no período de estudo. VE: ventrículo esquerdo.

comorbidade mais frequente em pacientes portadores de DPOC na pesquisa de Costa et al.<sup>(14)</sup> afetando 42,2% dos participantes nesse estudo. Verificou-se também que não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos com e sem hipoxemia noturna significativa em relação ao nível de pressão arterial e à prevalência de hipertensos. Dessa forma, no presente estudo, a hipertrofia do VE encontrada no grupo com hipoxemia noturna não se deveu ao controle inadequado da pressão arterial ou a mais quantidade de hipertensos no grupo com hipoxemia noturna significativa, pois a hipertensão arterial é fator de risco bem estabelecido para hipertrofia ventricular esquerda.<sup>(15)</sup>

A amostra em estudo apresentava IMC normal, entretanto a média de IMC do grupo com hipoxemia noturna significativa foi maior que no grupo sem a anormalidade do sono (27,6 kg/m<sup>2</sup> versus 24,2 kg/m<sup>2</sup>). Isso também foi observado no estudo de Chaouat et al.,<sup>(16)</sup> que verificou associação entre IMC elevado e dessaturação noturna. Pujante et al.<sup>(17)</sup> encontrou alta prevalência (76,2%) de AOS em pacientes com obesidade mórbida, assim como alta prevalência (78,6%) de alterações da massa do VE em obesos mórbidos acometidos pela AOS. Em outros estudos, como os de Avelar et al.,<sup>(18)</sup> Mirzaaghazadeh et al.,<sup>(19)</sup> Papachatzakis et al.<sup>(20)</sup> e Gupta et al.<sup>(21)</sup>, a maior parte dos pacientes com AOS tinha IMC e circunferência da cintura significativamente maior, uma vez que a obesidade é um importante fator de risco para AOS, que, por sua vez, produz hipoxemia noturna.<sup>(22)</sup>

No entanto, AOS não é a causa exclusiva de hipoxemia noturna significativa, que pode ser também ocasionada pela própria DPOC, por diminuição da capacidade residual funcional devido à hipotonia dos músculos intercostais, à diminuição da resposta ventilatória à hipóxia e à hipercapnia e por piora da desproporção ventilação/perfusão no período noturno.<sup>(23)</sup> No presente trabalho, a AOS se mostrou presente em 64,3% dos pacientes com hipoxemia noturna significativa e em 35,7% dos pacientes sem hipoxemia noturna significativa. Segundo Senaratna et al.,<sup>(24)</sup> na população geral, a prevalência varia de 9% a 38% e, no estudo de Tufik et al.,<sup>(25)</sup> o índice de AOS encontrado foi de 32,8%, que se assemelhou ao encontrado na amostra sem hipoxemia, o que mostra que a prevalência da AOS na população geral e em pacientes com DPOC sem hipoxemia noturna se manteve muito próxima, enquanto o excesso de AOS no grupo com hipoxemia justifica parcialmente mais dessaturação noturna nesse grupo.

No estudo de Zanchet e Viegas,<sup>(26)</sup> verificou-se que 52% dos pacientes estudados (portadores de DPOC, sem AOS e com hipoxemia leve em vigília) apresentaram dessaturação noturna. Isso foi visto no presente trabalho, uma vez que, mesmo no grupo sem hipoxemia significativa, a saturação mínima no sono foi baixa (87%). Observou-se também no presente estudo que a saturação média na vigília foi significativamente mais baixa em indivíduos com hipoxemia noturna

significativa (92% versus 94%), o que se reproduziu durante o sono (88% versus 93% no sono REM). Desta forma, pode-se concluir que a presença de hipoxemia leve em vigília é um fator preditivo de níveis menores de saturação média durante o sono, como demonstrado por Lewis et al.<sup>(27)</sup> Foi observada queda da saturação de oxigênio quando em sono REM se comparado com o sono não REM em ambos os grupos. Essa queda em ambos os grupos provavelmente decorre de modificações fisiológicas da mecânica respiratória durante o sono. A diminuição da sensibilidade dos quimiorreceptores, do *drive* motor respiratório e da contração muscular causa alterações na relação ventilação/perfusão e aumento da resistência ao fluxo aéreo. Embora sem importância em indivíduos saudáveis, tais alterações podem levar à hipoxemia noturna pronunciada no sono REM em pacientes com DPOC.<sup>(4)</sup>

Em relação aos valores diurnos de PaO<sub>2</sub> e PaCO<sub>2</sub>, Plywaczewski et al.<sup>(28)</sup> demonstraram que pacientes com valores de PaO<sub>2</sub> inferiores a 65 mmHg e PaCO<sub>2</sub> acima de 45 mmHg apresentavam mais probabilidade de dessaturação noturna. O presente estudo encontrou resultados semelhantes. O grupo com hipoxemia noturna significativa apresentou níveis de saturação significativamente menores (92,9% versus 94,2%) e de PaCO<sub>2</sub> maiores (37,5 versus 34,2) em relação ao grupo sem hipoxemia noturna significativa.

Segundo Mendes,<sup>(29)</sup> os estudos sobre a relação entre função pulmonar e remodelamento cardíaco em indivíduos hipertensos ainda são escassos. Vonk-Noordegraaf et al.<sup>(6)</sup> não verificaram aumento de massa do VE nem alteração em seus parâmetros de imagem quando realizaram comparação de um grupo de 25 portadores de DPOC com hipoxemia leve com controles saudáveis, porém foi utilizada ressonância nuclear magnética para avaliação do coração e não ecocardiografia. Em estudos *post mortem*, mostrou-se que a hipertrofia esquerda e sua magnitude estão bem correlacionadas com a duração da sobrecarga de pressão do VD.<sup>(30)</sup> Além disso, pela interdependência ventricular, alterações estruturais do VD também alteram as estruturas do VE.<sup>(6)</sup> O presente estudo traz importantes achados para reforçar essas evidências científicas a respeito das alterações de VE que podem ser produzidas por enfermidades respiratórias.

Três parâmetros relacionados à hipertrofia ventricular esquerda estavam alterados em um grupo de pacientes que sofria de hipoxemia significativa no período noturno (relação entre volume e massa, espessura diastólica do septo interventricular e espessura diastólica da parede posterior do VE). Como explicado no estudo de Dempsey et al.,<sup>(22)</sup> a hipóxia grave induz aumentos na atividade nervosa simpática, inclusive na atividade nervosa simpática do sistema renal, ativando o sistema renina-angiotensina-aldosterona. Essa estimulação do receptor mineralocorticoide induz não apenas inflamação, mas também estresse oxidativo, o que leva à disfunção endotelial e à remodelação vascular, mecanismos importantes na patogênese da hipertrofia cardíaca. Mesmo em indivíduos saudáveis, o sono

REM está associado à ativação simpática intensa, até 226% do valor basal em vigília, possivelmente ligada a alterações no tônus muscular.<sup>(31)</sup> Em pacientes com hipoxemia noturna, como portadores de AOS, essa hiperatividade do sistema nervoso simpático pode permanecer até quando o indivíduo está em vigília, estando envolvida direta ou indiretamente em vários outros efeitos da hipoxemia, incluindo estresse oxidativo, disfunção lipídica, inflamação sistêmica, disfunção endotelial e aterosclerose acelerada.<sup>(32)</sup> A acentuação da hipoxemia durante o sono REM de pacientes com DPOC é causada pela redução do volume-minuto secundário à depressão da resposta ventilatória a estímulos químicos associada à redução da atividade da musculatura acessória da ventilação, que ocorre nessa fase do sono. Com a função diafragmática comprometida por possível hiperinsuflação e redução da atividade muscular respiratória acessória, há redução da capacidade residual funcional, que aumenta o volume de fechamento, altera a relação entre ventilação e perfusão e causa queda da oxigenação.<sup>(33)</sup> A intensificação da hipoxemia, por sua vez, acentua a ativação do sistema nervoso simpático, que leva a alterações hemodinâmicas durante o sono REM, desempenhando um papel importante da produção de hipertrofia ventricular esquerda.<sup>(34)</sup>

Foram analisadas características do VE em pacientes com hipoxemia noturna significativa com DPOC e hipoxemia diurna leve, tendo se encontrado dados que indicam aumento da massa do VE quando comparados com os de um grupo sem hipoxemia noturna significativa. Foi demonstrado que a massa do VE é um importante preditor de desfechos cardiovasculares, como insuficiência cardíaca e doença arterial coronariana, observando-se mais risco cardiovascular com aumento da musculatura de VE, independentemente da presença de critérios de hipertrofia ventricular.<sup>(35,36)</sup> Além disso, ensaios clínicos randomizados demonstram que uma intervenção terapêutica que reduz a massa do VE resulta em queda de mortalidade e morbidade.<sup>(3,4)</sup> Dessa forma, o presente estudo, ao mostrar maior massa de VE no grupo com hipoxemia significativa durante o sono, identifica a presença de mais risco cardiovascular nesses pacientes.<sup>(37,38)</sup>

Na literatura, dados de estudos que relacionam DPOC e função cardíaca do VE são escassos e não conclusivos. Dessa forma, como uma parcela significativa de portadores de DPOC apresenta hipoxemia noturna, os achados do presente estudo possuem implicações clínicas relevantes ao prognóstico deles, uma vez que a hipertrofia do VE em sua fase não compensada pode resultar em disfunção do VE, constituindo um importante

fator de aumento da morbimortalidade cardiovascular. Deste modo, além da preocupação habitual do clínico em tratar as consequências hemodinâmicas da doença pulmonar no VD, o trabalho mostra que, em um subgrupo de doentes (portadores de hipoxemia noturna significativa), é importante considerar se a enfermidade respiratória afeta o VE para evitar as complicações associadas à sua disfunção.

O presente estudo avaliou portadores de DPOC com hipoxemia leve (saturação de oxigênio  $\geq 90$  a  $\leq 94\%$ ) por ser improvável a presença de hipoxemia noturna isolada em indivíduos com saturação de oxigênio  $\geq 95\%$  no repouso,<sup>(27)</sup> sugerindo que esse subgrupo de pacientes não precisaria ser avaliado para hipoxemia noturna. Se considerarmos que portadores de DPOC com saturação de oxigênio  $< 90\%$  possuem mais probabilidade de apresentar  $\text{PaO}_2 < 60$  mmHg em repouso e de necessitar de oxigenoterapia domiciliar se tiverem hipertensão pulmonar ou cor pulmonale, esse grupo precisará necessariamente ser avaliado por ecocardiograma. Dessa forma, forma-se um subgrupo de indivíduos portadores de DPOC com saturação de oxigênio entre 90% e 94%, do qual há escassa publicação sobre a presença de hipoxemia noturna. Essa hipoxemia noturna poderia gerar mais risco cardiovascular, já que portadores de hipoxemia leve diurna podem apresentar quedas desproporcionais na saturação de oxigênio durante o sono, podendo causar arritmias e hipertensão pulmonar, aumentando o risco para doenças cardíaca e cerebrovascular.<sup>(39)</sup>

O presente estudo possui várias limitações. A administração de medicações sedativas não foi incluída como critério de exclusão e seu uso poderia acentuar hipoxemia presente durante o sono. No entanto, como o desenho do presente estudo não se preocupou com o diagnóstico da causa da hipoxemia noturna, mas com sua consequência, que seria a hipertrofia ventricular esquerda quando fosse significativa, não importaria se a causa da hipoxemia grave fosse hipoxemia noturna isolada, AOS ou uso crônico de sedativos (já que são medicações habitualmente de uso crônico), o resultado seria a hipoxemia noturna, que, se significativa, produziria aumento da massa ventricular. Além disso, como o trabalho tem relativamente baixo tamanho amostral e caráter transversal, é necessária a realização de novos estudos prospectivos com amostras maiores que incluam participantes com diferentes gravidades de DPOC para confirmar os resultados encontrados e verificar a aplicabilidade da avaliação desses parâmetros de hipertrofia ventricular esquerda na prática clínica diária.

## REFERÊNCIAS

1. WHO: World Health Organization. Global surveillance, prevention and control of chronic respiratory diseases: a comprehensive approach. Geneva: WHO; 2007.
2. Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2013;187(4):347-65. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201204-0596PP>. PMID:22878278.
3. Giacomelli IL, Steidle LJM, Moreira FF, Meyer IV, Souza RG, Pincelli MP. Pacientes portadores de DPOC hospitalizados: análise do tratamento prévio. J Bras Pneumol. 2014;40(3):229-37. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132014000300005>. PMID:25029645.

4. Kent BD, Mitchell PD, McNicholas WT. Hypoxemia in patients with COPD: cause, effects, and disease progression. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2011;6(1):199-208. PMID:21660297.
5. Short PM, Anderson WJ, Elder DH, Struthers AD, Lipworth BJ. Impact of left ventricular hypertrophy on survival in chronic obstructive pulmonary disease. *Lung.* 2015;193(4):487-95. <http://dx.doi.org/10.1007/s00408-015-9724-8>. PMID:25821177.
6. Vonk-Noordegraaf A, Marcus JT, Holverda S, Roseboom B, Postmus PE. Early changes of cardiac structure and function in COPD patients with mild hypoxemia. *Chest.* 2005;127(6):1898-903. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.127.6.1898>. PMID:15947300.
7. Portillo K, Abad-Capa J, Ruiz-Manzano J. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica y ventrículo izquierdo. *Arch Bronconeumol.* 2015;51(5):227-34. <http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2014.03.012>. PMID:24816034.
8. Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa. Critério de classificação econômica Brasil. São Paulo: Associação Nacional de Empresas de Pesquisa; 2009. [cited 2020 Jun 17]. Available from: <http://www.abep.org/Servicos/Download.aspx?id=04>.
9. Braghiroli A. Nocturnal desaturations in COPD: still an open question? *Sleep Breath.* 2002;6(1):25-6. <http://dx.doi.org/10.1055/s-2002-23153>. PMID:11917261.
10. Menezes AM, Perez-Padilla R, Jardim JR, Muino A, Lopez MV, Valdivia G, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet.* 2005;366(9500):1875-81. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67632-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67632-5). PMID:16310554.
11. Mueller PT, Gomes MD, Viegas CA, Neder JA. Efeitos sistêmicos da hipoxemia noturna em pacientes com doença pulmonar obstructiva crônica sem síndrome da apnéia obstructiva do sono. *J Bras Pneumol.* 2008;34(8):567-74. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132008000800005>. PMID:18797740.
12. Tando AHC. Abordagem terapêutica da DPOC: nova estratégia [thesis]. Porto: Universidade Fernando Pessoa; 2016.
13. Prescott E, Lange P, Vestbo J. Socioeconomic status, lung function and admission to hospital for COPD: results from the Copenhagen City Heart Study. *Eur Respir J.* 1999;13(5):1109-14. <http://dx.doi.org/10.1034/j.1399-3003.1999.13e28.x>. PMID:10414412.
14. Costa CC, Berlese DB, Souza RM, Siebel S, Teixeira PJP. Perfil demográfico e clínico de portadores de doença pulmonar obstructiva crônica no sul do Brasil. *Cienc Enferm.* 2017;23(1):25-33. <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-95532017000100025>.
15. Stanton T, Dunn FG. Hypertension, left ventricular hypertrophy, and myocardial ischemia. *Med Clin North Am.* 2017;101(1):29-41. PMID:27884233.
16. Chaouat A, Weitzblum E, Kessler R, Charpentier C, Ehrhart M, Levi-Valensi P, et al. Sleep-related O2 desaturation and daytime pulmonary haemodynamics in COPD patients with mild hypoxaemia. *Eur Respir J.* 1997;10(8):1730-5. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.97.10081730>. PMID:9272911.
17. Pujante P, Abreu C, Moreno J, Barrero EA, Azcarate P, Campo A, et al. Obstructive sleep apnea severity is associated with left ventricular mass independent of other cardiovascular risk factors in morbid obesity. *J Clin Sleep Med.* 2013;9(11):1165-71. <http://dx.doi.org/10.5664/jcsm.3160>. PMID:24235898.
18. Avelar E, Cloward TV, Walker JM, Farney RJ, Strong M, Pendleton RC, et al. Left ventricular hypertrophy in severe obesity: interactions among blood pressure, nocturnal hypoxemia, and body mass. *Hypertension.* 2007;49(1):34-9. <http://dx.doi.org/10.1161/01.HYP.0000251711.92482.14>. PMID:17130310.
19. Mirzaaghaazadeh M, Bahtouee M, Mehdiniya F, Maleki N, Tavosi Z. The relationship between nocturnal hypoxemia and left ventricular ejection fraction in congestive heart failure patients. *Sleep Disord.* 2014;2014(1):1-6. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/978358>. PMID:24693442.
20. Papachatzakis I, Valentza L, Zarogoulidis P, Kallianos A, Trakada G. Comorbidities in coexisting chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea: overlap syndrome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2018;22(13):4325-31. PMID:30024626.
21. Gupta SS, Gothi D, Narula G, Sircar J. Correlation of BMI and oxygen saturation in stable COPD in Northern India. *Lung India.* 2014;31(1):29-34. <http://dx.doi.org/10.4103/0970-2113.125891>.
22. Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ, O'Donnell CP. Pathophysiology of sleep apnea. *Physiol Rev.* 2010;90(1):47-112. PMID:20086074.
23. Krieger AC. Perturbação respiratória durante o sono em doença pulmonar obstructiva crônica. *J Bras Pneumol.* 2005;31(2):162-72. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132005000200013>.
24. Senaratna CV, Perret JL, Lodge CJ, Lowe AJ, Campbell BE, Matheson MC, et al. Prevalence of obstructive sleep apnea in the general population: a systematic review. *Sleep Med Rev.* 2017;34(1):70-81. <http://dx.doi.org/10.1016/j.smrv.2016.07.002>. PMID:27568340.
25. Tufik S, Santos-Silva R, Taddei JA, Bittencourt LR. Síndrome da apnéia obstructiva do sono no estudo epidemiológico do sono em São Paulo. *Medicina do Sono.* 2010;11(5):441-6.
26. Zanchet RC, Viegas CAA. Dessaturação noturna: preditores e influência no padrão do sono de pacientes portadores de doença pulmonar obstructiva crônica com hipoxemia leve em vigília. *J Bras Pneumol.* 2006;32(3):207-12. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132006000300006>. PMID:17273609.
27. Lewis CA, Fergusson W, Eaton T, Zeng I, Kolbe J. Isolated nocturnal desaturation in COPD: prevalence and impact on quality of life and sleep. *Thorax.* 2009;64(2):133-8. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2007.088930>. PMID:18390630.
28. Plywaczewski R, Sliwinski P, Nowinski A, Kaminski D, Zielinski J. Incidence of nocturnal desaturation while breathing oxygen in COPD patients undergoing long-term oxygen therapy. *Chest.* 2000;117(3):679-83. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.117.3.679>. PMID:10712991.
29. Mendes PRA. Função pulmonar e remodelamento ventricular esquerdo em indivíduos hipertensos [thesis]. Campinas: Universidade de Campinas; 2014.
30. Calverley PM, Howatson R, Flenley DC, Lamb D. Clinicopathological correlations in cor pulmonale. *Thorax.* 1992;47(7):494-8. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.47.7.494>. PMID:1412090.
31. Somers VK, Dyken ME, Mark AL, Abboud FM. Sympathetic-nerve activity during sleep in normal subjects. *N Engl J Med.* 1993;328(5):303-7. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199302043280502>. PMID:8419815.
32. Goya TT, Silva RF, Guerra RS, Lima MF, Barbosa ER, Cunha PJ, et al. Increased muscle sympathetic nerve activity and impaired executive performance capacity in obstructive sleep apnea. *Sleep.* 2016;39(1):25-33. <http://dx.doi.org/10.5665/sleep.5310>. PMID:26237773.
33. Marrone O, Salvaggio A, Insalaco G. Respiratory disorders during sleep in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2006;1(4):363-72. <http://dx.doi.org/10.2147/copd.2006.1.4.363>. PMID:18044093.
34. Yamaguchi T, Takata Y, Usui Y, Asanuma R, Nishihata Y, Kato K, et al. Nocturnal intermittent hypoxia is associated with left ventricular hypertrophy in middle-aged men with hypertension and obstructive sleep apnea. *Am J Hypertens.* 2016;29(3):372-8. <http://dx.doi.org/10.1093/ajh/hpv115>. PMID:26208670.
35. Jain A, McClelland RL, Polak JF, Shea S, Burke GL, Bild DE, et al. Cardiovascular imaging for assessing cardiovascular risk in asymptomatic men versus women: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Circ Cardiovasc Imaging.* 2011;4(1):8-15. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.110.959403>. PMID:21068189.
36. Bluemke DA, Kronmal RA, Lima JA, Liu K, Olson J, Burke GL, et al. The relationship of left ventricular mass and geometry to incident cardiovascular events: the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) study. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(25):2148-55. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2008.09.014>. PMID:19095132.
37. Fagard RH, Celis H, Thijs L, Wouters S. Regression of left ventricular mass by antihypertensive treatment: a meta-analysis of randomized comparative studies. *Hypertension.* 2009;54(5):1084-91. <http://dx.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.136655>. PMID:19770405.
38. Devereux RB, Dahlöf B, Gerds E, Boman K, Nieminen MS, Papademetriou V, et al. Regression of hypertensive left ventricular hypertrophy by losartan compared with atenolol: the Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) trial. *Circulation.* 2004;110(11):1456-62. <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.0000141573.44737.5A>. PMID:15326072.
39. Agustí A, Hedner J, Marin JM, Barbé F, Cazzola M, Rennard S. Night-time symptoms: a forgotten dimension of COPD. *Eur Respir Rev.* 2011;20(121):183-94. <http://dx.doi.org/10.1183/09059180.00004311>. PMID:21881146.



# Qual o melhor protocolo e ponto de corte no teste 4-metre gait speed para discriminar capacidade de exercício na DPOC?

Vanessa Yumi Kozu Tino<sup>1</sup> , Andrea Akemi Morita<sup>1,2</sup> , Gianna Waldrich Bisca<sup>1,2</sup> , Giovana Guzzi<sup>1</sup> , Felipe Vilaça Cavallari Machado<sup>1</sup> , Nidia Aparecida Hernandez<sup>1</sup> , Fabio Pitta<sup>1</sup> , Josiane Marques Felcar<sup>1,3</sup>

1. Laboratório de Pesquisa em Fisioterapia Pulmonar, Departamento de Fisioterapia, Universidade Estadual de Londrina, Londrina (PR) Brasil.
2. Departamento de Fisioterapia, Centro Universitário Filadélfia, Londrina (PR) Brasil.
3. Centro de Pesquisa em Ciências da Saúde, Universidade Pitágoras Unopar, Londrina (PR) Brasil.

**Recebido:** 12 julho 2019.  
**Aprovado:** 17 outubro 2019.

Trabalho realizado no Laboratório de Pesquisa em Fisioterapia Pulmonar, Departamento de Fisioterapia, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Estadual de Londrina, Londrina (PR) Brasil.

## RESUMO

**Objetivo:** Verificar o poder discriminativo e o ponto de corte de diferentes protocolos do teste 4-metre gait speed (4MGS) para identificar capacidade de exercício preservada ou reduzida no teste de caminhada de 6 minutos (TC6min) em pacientes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC); comparar os protocolos do 4MGS; e comparar as características dos indivíduos de acordo com o melhor ponto de corte encontrado. **Métodos:** Foram avaliados 56 pacientes com DPOC. Todos os pacientes foram submetidos à avaliação das características antropométricas, função pulmonar (espirometria) e capacidade funcional de exercício (TC6min e 4 protocolos do 4MGS). No teste 4MGS, os pacientes foram instruídos a caminhar em velocidade usual e máxima em percursos de 4 metros (4MGS 4m – usual e máximo) e 8 metros (4MGS 8m – usual e máximo). **Resultados:** Somente o protocolo 4MGS 4m-máximo foi capaz de identificar capacidade de exercício preservada no TC6min (AUC=0,70) com correlação moderada entre os testes ( $r=0,52$ ;  $P<0,0001$ ). O ponto de corte encontrado no 4MGS 4m-máximo foi de 1,27 m/s. Os pacientes com capacidade de exercício preservada (4MGS 4m-máximo  $\geq 1,27$ m/s) atingiram maior distância percorrida no TC6min em %predito ( $91\pm 2$  vs  $76\pm 3$ ;  $P<0,0001$ ). Nas outras comparações envolvendo gênero, IMC, VEF<sub>1</sub>%pred e índice GOLD não ocorreram diferenças significantes entre os grupos. Além disso, a concordância de indivíduos classificados com capacidade de exercício preservada e reduzida no TC6min e no 4MGS 4m-máximo foi significativa ( $P=0,008$ ). **Conclusão:** O teste 4MGS 4m-máximo pode ser utilizado para discriminar capacidade de exercício preservada em pacientes com DPOC, e se correlaciona com o TC6min.

**Descritores:** Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica; Medição de velocidade; Marcha.

## INTRODUÇÃO

A Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) é definida como “[...] uma doença comum, prevenível e tratável, caracterizada por sintomas respiratórios persistentes e limitação ao fluxo aéreo, devido a anormalidades das vias aéreas causadas por exposição significativa a partículas ou gases nocivos”<sup>(1)</sup>. Além da obstrução ao fluxo aéreo, a DPOC pode ser caracterizada também pelo descondicionamento e inatividade física.<sup>(2,3)</sup> A disfunção muscular esquelética é uma característica extrapulmonar da doença que está relacionada à diminuição da capacidade funcional de exercício e consequentemente à inatividade física. A inatividade física leva ao descondicionamento físico e é considerada um fator relacionado ao aumento do risco de exacerbações e de mortalidade precoce.<sup>(4-6)</sup> Diante disso, a avaliação da capacidade de exercício em

pacientes com DPOC é necessária tanto para a área de pesquisa, quanto na prática clínica.<sup>(7)</sup>

A capacidade funcional de exercício pode ser avaliada por meio de testes de campo, como o teste de caminhada de 6 minutos (TC6min).<sup>(7)</sup> O TC6min é um teste simples, seguro, de baixo custo, fácil aplicação e reprodutível,<sup>(7,8)</sup> no qual o paciente é instruído a percorrer em 6 minutos a maior distância de caminhada que ele conseguir em um corredor plano de 30 metros.<sup>(8)</sup> Com esse teste, é possível avaliar respostas globais e integradas dos diferentes sistemas envolvidos durante o exercício.<sup>(9)</sup> Além disso, uma porcentagem do predito abaixo de 82% é um indicativo de uma capacidade de exercício reduzida nesses pacientes.<sup>(10)</sup>

Ainda que o TC6min seja considerado um teste prático e simples, ele exige espaço (e.g. um corredor de 30 metros), tempo (e.g. são necessários dois testes com intervalo

## Endereço para correspondência:

Josiane Marques Felcar. Laboratório de Pesquisa em Fisioterapia Pulmonar, Departamento de Fisioterapia, Universidade Estadual de Londrina, Av. Robert Koch, 60, Vila Operária, CEP 86038-350, Londrina, PR, Brasil.  
Tel.: 55 43 3371-2477. E-mail: josianefelcar@gmail.com  
Apoio financeiro: Nenhum.

de 30 minutos) e pessoas treinadas para a aplicação do teste.<sup>(7)</sup> Dessa forma, testes alternativos, como o teste *4-metre gait speed* (4MGS), têm sido utilizados em pacientes com DPOC para avaliar a capacidade funcional.<sup>(11-14)</sup> No 4MGS, o paciente deve percorrer uma distância de 4 metros na velocidade solicitada para a mensuração da velocidade de marcha. Estudos recentes têm mostrado haver associação entre a velocidade da marcha e a capacidade de exercício em pacientes com DPOC.<sup>(14,15)</sup> O 4MGS é considerado um teste simples, confiável, que exige um espaço pequeno, é de baixo custo, fácil aplicação e rápido de executar.<sup>(12-14,16,17)</sup>

Nesse teste, são utilizados diferentes protocolos, dentre eles os mais frequentes são o 4MGS-4metros e o 4MGS-8metros, em que o paciente é instruído a caminhar em sua velocidade usual ou máxima, percorrendo corredores de 4 e 8 metros.<sup>(12-14)</sup> Entretanto, ainda não são conhecidas as diferenças entre esses protocolos, bem como qual dos protocolos do teste 4MGS apresenta maior poder discriminativo e qual o valor do ponto de corte deste protocolo capaz de identificar pacientes com a capacidade de exercício preservada ou reduzida avaliada por meio do TC6min.

O objetivo do estudo foi verificar o poder discriminativo e o ponto de corte dos protocolos do 4MGS para identificar capacidade de exercício preservada ou reduzida no TC6min em pacientes com DPOC; comparar os protocolos do 4MGS; e comparar as características dos indivíduos de acordo com o melhor ponto de corte encontrado.

## MÉTODOS

Trata-se de um estudo transversal, com uma amostra de conveniência composta por pacientes com diagnóstico de DPOC, que foram avaliados no Laboratório de Pesquisa em Fisioterapia Pulmonar (LFIP) da Universidade Estadual de Londrina, Londrina, PR, Brasil. Os pacientes estavam em avaliação inicial para inclusão em um programa de reabilitação pulmonar não relacionado a este estudo.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da instituição sob o parecer CEP/UEL 080/2014. Todos os participantes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido.

Foram incluídos no estudo pacientes com diagnóstico de DPOC, segundo a *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD),<sup>(1)</sup> que apresentassem estabilidade clínica, ausência de comorbidades que pudessem influenciar na realização dos testes e não ter participado de programas de treinamento físico nos últimos doze meses. Foram excluídos do estudo indivíduos que por algum motivo não puderam completar todas as avaliações.

Todos os pacientes foram submetidos à avaliação antropométrica, de função pulmonar e capacidade funcional de exercício. A avaliação antropométrica foi realizada para melhor caracterização da amostra.

Para isto, foram mensurados o peso e a altura pela balança e estadiômetro (Ítaca Com. Equip. LTDA, modelo MIC2/BA, São Paulo - SP), respectivamente, que permitiram a determinação do índice de massa corporal (IMC).

Na avaliação da função pulmonar por meio da espirometria, utilizou-se um espirômetro portátil (Spiropalm®; COSMED, Itália). A técnica foi realizada de acordo com as diretrizes da *American Thoracic Society/European Respiratory Society*,<sup>(18)</sup> determinando o volume de expiração forçada no primeiro segundo (VEF<sub>1</sub>), capacidade vital forçada (CVF) e índice VEF<sub>1</sub>/CVF. Os valores de referência utilizados foram os propostos para a população brasileira por Pereira et al.<sup>(19)</sup>

Os pacientes também foram submetidos à avaliação da capacidade funcional de exercício por meio do teste da caminhada de 6 minutos (TC6min) e de quatro protocolos diferentes do teste *4-metre gait speed* (4MGS). O TC6min foi realizado de acordo com os padrões recomendados internacionalmente, no qual os pacientes foram instruídos a caminhar a maior distância possível em um corredor de 30 metros durante 6 minutos.<sup>(7)</sup> Foram realizados dois testes com intervalo de, no mínimo, 30 minutos entre eles, e a maior distância caminhada foi utilizada para análise. Os valores de referência utilizados foram os de Britto et al.,<sup>(20)</sup> específicos para a população brasileira.

Para classificar os indivíduos com capacidade de exercício preservada e reduzida no TC6min, foi utilizado o cálculo do limite inferior. Esse cálculo é realizado por meio da subtração do produto de 1,645 pelo erro-padrão da estimativa da equação do total da distância predita pela equação de referência.<sup>(21)</sup>

No teste 4MGS, os pacientes foram instruídos a caminhar em sua velocidade usual e máxima em percursos de 4 e 8 metros. Os testes seguiram os protocolos de Karpman et al.<sup>(12,13)</sup> e Kon et al.<sup>(14)</sup> No protocolo do 4MGS-4 metros, o paciente foi instruído a caminhar 4 metros, em sua velocidade usual e máxima em um corredor de 4 metros delimitado por dois cones. O cronômetro foi acionado a partir do primeiro movimento do paciente e foi interrompido quando o paciente ultrapassasse o segundo cone.<sup>(14)</sup> Já no 4MGS-8 metros, o indivíduo foi instruído a caminhar os 4 metros em velocidade usual e rápida, porém, em um percurso de 8 metros, a saber: além dos 4 metros, o percurso possuía 2 metros de aceleração e 2 metros de desaceleração; no entanto, a contabilização ocorreu somente nos 4 metros centrais, descartando-se os 2 metros iniciais e os 2 metros finais.<sup>(12,13)</sup> Para cada um dos testes foram realizadas duas repetições, e o teste com menor tempo de execução foi utilizado para análise.

### Análise estatística

As análises estatísticas foram realizadas com os softwares *Statistical Package for the Social Sciences*, versão 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA) e o *GraphPad*

*Prism*, versão 6.0 (GraphPad Software Inc., La Jolla, CA, EUA). Para a análise da normalidade dos dados, foi utilizado o teste Shapiro-Wilk. Os dados foram descritos como média e desvio-padrão ou mediana e intervalo interquartil 25-75% de acordo com a distribuição dos dados. Além disso, foi utilizado o coeficiente de correlação de Pearson ou Spearman para verificar a relação entre o TC6min e os protocolos do 4MGS. O teste t não pareado ou teste de Mann-Whitney foi utilizado para a comparação dos indivíduos com desempenho alto e baixo no TC6min. A comparação dos protocolos do 4MGS foi realizada pelo teste t pareado ou teste de Wilcoxon. Para análise de tamanho de efeito, foi utilizada a média da diferença da velocidade dos dois protocolos pelo desvio-padrão de um dos protocolos. Adicionalmente, a Curva ROC foi realizada para verificar o poder discriminativo do 4MGS em identificar uma capacidade de exercício preservada ou reduzida no TC6min e, por conseguinte, encontrar um ponto de corte. O teste Qui-quadrado foi utilizado para comparar a proporção de indivíduos classificados com capacidade de exercício preservada e reduzida no 4MGS e no TC6min. Para verificar concordância de classificação no TC6min e 4MGS, foi utilizado o Kappa, e o nível de significância estatística foi estabelecido como  $P < 0,05$ .

O poder da amostra do presente estudo foi calculado de acordo com os resultados de correlação obtida entre o TC6min e o teste 4MGS 4 metros Máximo de  $r = 0,52$ . Considerando um  $\alpha = 0,05$  e uma amostra de 56 indivíduos, obteve-se um poder de 99%. A análise foi realizada no software GPower (Franz Faul, Universität Kiel, Germany).

## RESULTADOS

Foram incluídos 58 pacientes no estudo; entretanto, dois foram excluídos por não terem completado todos os testes propostos. Portanto, os dados de

**Tabela 1.** Características gerais dos indivíduos com DPOC.

Variáveis	N=56
Gênero (M/F)	29/27
Idade (anos)	68 ± 8
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	26 ± 5
VEF <sub>1</sub> (litros)	1,25 ± 0,44
%VEF <sub>1</sub> (%predito)	50 ± 18
VEF <sub>1</sub> /CVF	55 [45-63]
GOLD (I/II/III/IV)	1/32/16/7
TC6min (m)	452 ± 73
%TC6min (%predito)	85 ± 15
4MGS 4 Metros Máximo (m/s)	1,36 ± 0,24
4MGS 4 Metros Usual (m/s)	1,06 ± 0,23
4MGS 8 Metros Máximo (m/s)	1,68 ± 0,31
4MGS 8 Metros Usual (m/s)	1,29 ± 0,24

M: Masculino; F: Feminino; IMC: Índice de massa corpórea; VEF<sub>1</sub>: Volume expiratório forçado no primeiro segundo; CVF: Capacidade vital forçada; GOLD: *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*; TC6min: Teste de Caminhada de 6 minutos; 4MGS: 4-metre gait speed.

56 pacientes foram considerados para as análises, e suas características gerais estão descritas na Tabela 1.

Quando os protocolos do 4MGS foram comparados, foi encontrada diferença entre os testes realizados em tamanhos de corredores diferentes, um com 4 metros de distância e o outro com 8 metros. Os indivíduos caminharam em velocidade maior no percurso de 8 metros, tanto na velocidade máxima quanto na velocidade usual (Tabela 2). Na análise de tamanho de efeito, verificou-se que na comparação dos protocolos do 4MGS de velocidade usual e máxima os valores obtidos foram de 0,24 e 0,22, respectivamente. Além disso, foi verificada uma correlação moderada da distância do TC6min com os protocolos 4MGS 4 metros Máximo e 4MGS 8 metros Máximo ( $r = 0,52$  e  $r = 0,58$ , respectivamente;  $P < 0,0001$  para ambas). Foi encontrada uma correlação fraca entre os protocolos do 4MGS 4 metros Usual ( $r = 0,33$ ;  $P = 0,01$ ) e 4MGS 8 metros Usual ( $r = 0,25$ ;  $P = 0,05$ ) e a distância do TC6min (Figura 1).

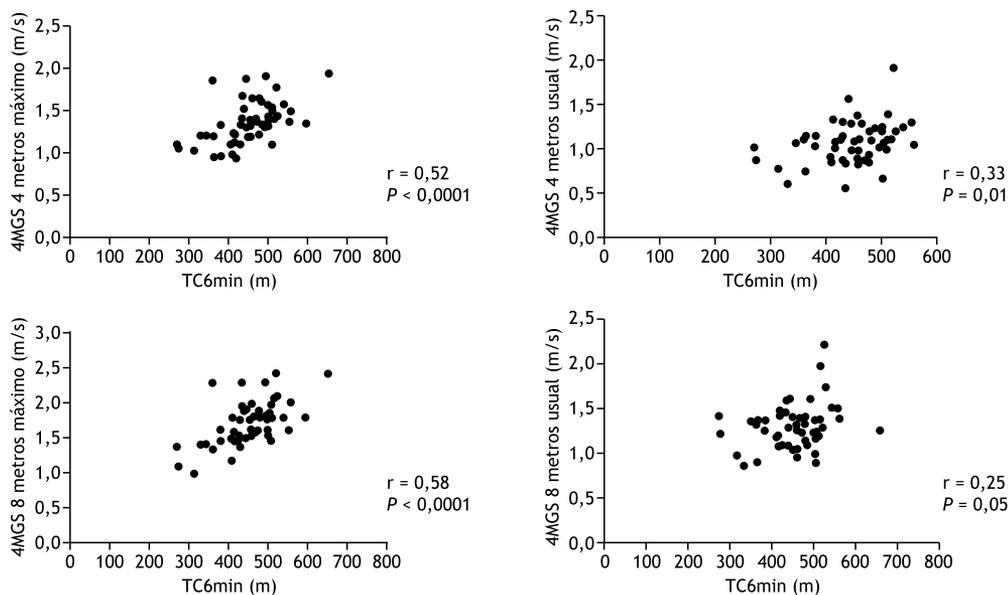
Na análise discriminativa, somente o protocolo 4MGS 4 metros Máximo foi capaz de identificar capacidade de exercício preservada no TC6min (AUC=0,70) (Figura 2). Entretanto, nenhum dos protocolos do 4MGS foi capaz de discriminar uma capacidade de exercício reduzida no TC6min.

O ponto de corte encontrado no 4MGS 4 metros Máximo foi de 1,27 m/s com sensibilidade de 0,750 e especificidade de 0,625. Na comparação das características dos indivíduos de acordo com o ponto de corte encontrado, verificou-se que os pacientes com capacidade de exercício preservada (4MGS 4 metros Máximo  $\geq 1,27$  m/s) são mais novos (65[60-72] anos vs 72[69-77] anos;  $P = 0,0016$ ) e atingiram maior distância percorrida no TC6min em valores absolutos (485±56 metros vs 395±65 metros;  $P < 0,0001$ ) e na %predito do TC6min (91±2 vs 76±3;  $P < 0,0001$ ). Ao comparar gênero, IMC, VEF<sub>1</sub> %pred e GOLD, não foram observadas diferenças significantes entre os grupos. Adicionalmente, a concordância de indivíduos classificados com capacidade de exercício preservada e reduzida no TC6min e no 4MGS 4 metros Máximo foi significativa ( $P = 0,008$ ). De forma similar, houve maior proporção de indivíduos (83%) classificados com 4MGS 4 metros Máximo  $\geq 1,27$  m/s como tendo capacidade de exercício preservada também pelo TC6min em relação a indivíduos classificados (50%) como 4MGS 4 metros Máximo  $< 1,27$  m/s ( $P = 0,01$ ) (Figura 3).

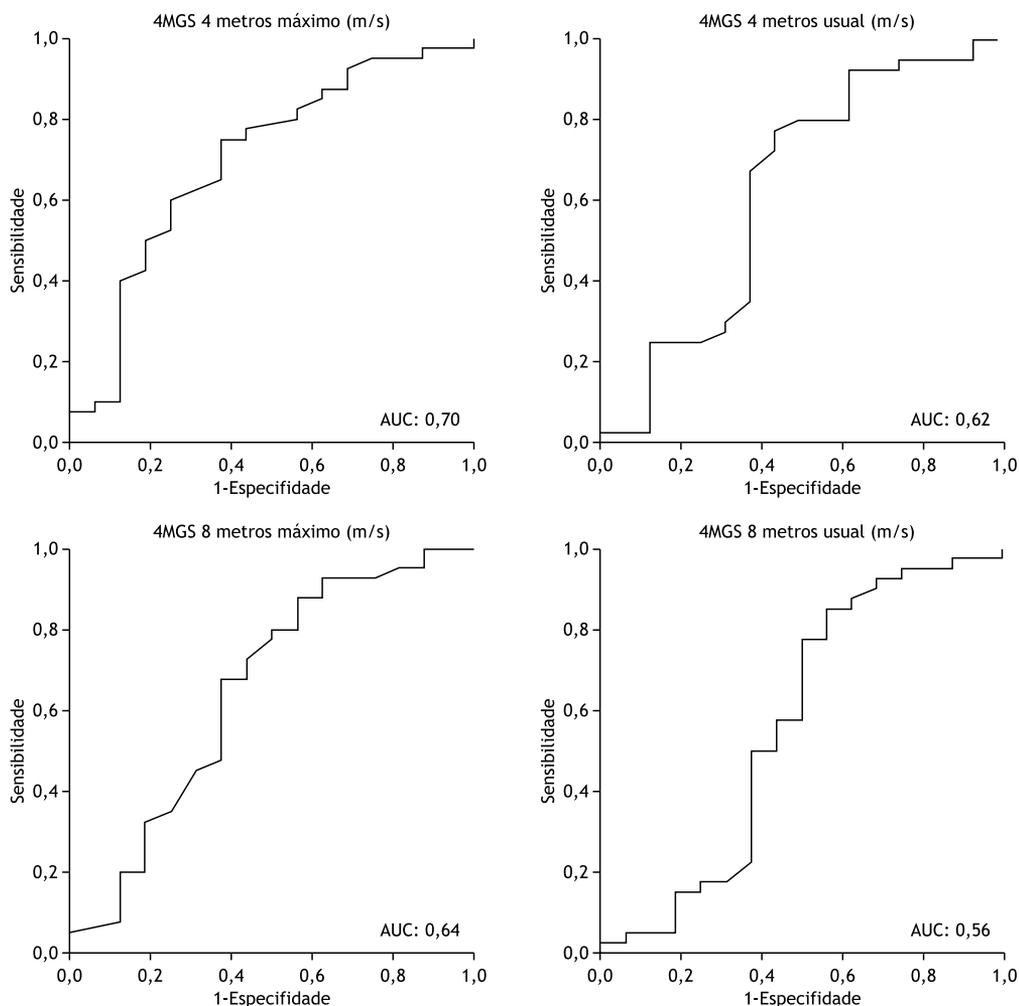
**Tabela 2.** Comparação dos protocolos do teste 4-metre gait speed.

	4MGS 4 metros	4MGS 8 metros	P
Usual (m/s)	1,06 ± 0,23	1,29 ± 0,24	<0,0001
Máximo (m/s)	1,36 ± 0,24	1,68 ± 0,31	<0,0001

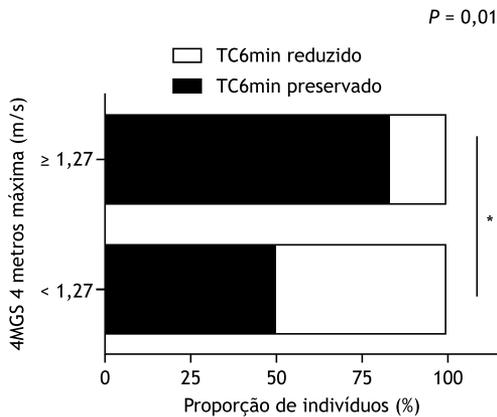
4MGS: 4-metre gait speed; P: valor-p.



**Figura 1.** Correlação entre os protocolos do teste *4-metre gait speed* (4MGS) e o teste da caminhada de seis minutos (TC6min). *P*: valor-*p*; *r*: coeficiente de correlação.



**Figura 2.** Curvas ROC dos diferentes protocolos do *4-metre gait speed* (4MGS) em metros por segundo (m/s) para identificar capacidade de exercício preservada no teste de caminhada de 6 minutos (TC6min). AUC: área sob a curva ROC.



**Figura 3.** Comparação da proporção de indivíduos com capacidade de exercício preservada no teste de caminhada de 6 minutos (TC6min) que caminharam em velocidade maior ou igual e menor que 1,27m/s no 4-metre gait speed de 4 metros – velocidade máxima (4MGS 4 metros máximo).  $P$ : valor- $p$ ; \*:  $P=0,01$ .

## DISCUSSÃO

No presente estudo, foi encontrado o ponto de corte de 1,27 m/s no teste 4MGS 4 metros Máximo para discriminar capacidade de exercício preservada no TC6min. Na comparação das características dos pacientes que apresentaram uma velocidade acima ou abaixo de 1,27 m/s no 4MGS 4 metros Máximo, os que possuíam capacidade de exercício preservada pelo 4MGS apresentaram maior distância no TC6min em %predito. Dentre os pacientes que apresentaram uma velocidade de marcha acima do ponto de corte, 83% também apresentaram capacidade de exercício preservada pelo TC6min. Além disso, nas comparações entre os protocolos, verificou-se que os indivíduos possuem maior velocidade de marcha nos protocolos realizados em corredores de 8 metros de distância.

O 4MGS é considerado um teste atraente para a prática clínica por ser simples, exigir um espaço pequeno, ser de baixo custo e de fácil aplicação e, portanto, é utilizado como uma forma alternativa e mais prática para avaliar a capacidade funcional.<sup>(12-14,16,17)</sup> Diversos protocolos são disponíveis na literatura, dentre eles o de Kon et al.<sup>(14)</sup> que utiliza o protocolo de 4 metros com uma característica específica: caminhar um percurso de 4 metros com uma velocidade usual de caminhada. Karpman et al.<sup>(12,13)</sup> propõem o protocolo de caminhada de 4 metros em um percurso de 8 metros, com velocidade usual e máxima. O protocolo de 8 metros apresenta uma zona de aceleração de 2 metros, uma área de 4 metros para a cronometragem e uma zona de desaceleração de 2 metros. Em outros estudos, protocolos bem mais diferenciados são encontrados, como no de Andersson et al.<sup>(22)</sup> Neste, os pacientes foram instruídos a caminhar em um corredor de 30 metros. Primeiramente, eles caminhavam o percurso em um ritmo autoselecionado, e após um período de repouso de 2 minutos, eles caminhavam a uma velocidade máxima de caminhada. Dessa forma, foi observado que os pacientes apresentam uma maior velocidade de

marcha no 4MGS realizado em corredores de 8 metros. Esse melhor desempenho em um corredor maior, tanto em velocidade usual quanto máxima, pode ser explicado pela zona de aceleração e desaceleração que o protocolo propõe. A cronometragem inicia-se quando o indivíduo já está em movimento e cessa, sem que ele tenha que desacelerar, pois ainda existem dois metros (zona desaceleração) a serem caminhados.<sup>(13)</sup>

Dentre as variáveis estudadas, o 4MGS 4 metros e 8 metros Máximo mostraram uma correlação moderada com o TC6min. Esses achados corroboram outros estudos sobre o mesmo tema. Segundo Karpman et al.,<sup>(13)</sup> a velocidade de marcha é associada com a capacidade de exercício (TC6min), e estabeleceram que a correlação entre a velocidade de marcha nas velocidades usual e máxima e o TC6min foi alta, independentemente do protocolo (usual ou máximo) utilizado ( $r=0,77$ ;  $r=0,80$ , respectivamente;  $P<0,001$ ). DePew et al.<sup>(15)</sup> também determinaram que o 4MGS na velocidade usual é significativamente associado com o TC6min ( $r=0,70$ ;  $P<0,001$ ). Finalmente, Kon et al.<sup>(14)</sup> também relacionaram o 4MGS na velocidade usual com capacidade de exercício mensurada de forma diferenciada, por meio do *Incremental Shuttle Walking Test*, e verificaram uma correlação positiva e significativa entre ambos os testes ( $r=0,78$ ;  $P<0,001$ ).

Em relação à capacidade discriminativa do teste funcional 4MGS, o protocolo de 4 metros Máximo foi o único capaz de identificar capacidade de exercício preservada no TC6min (AUC=0,70). Uma possível explicação para esse resultado pode ser devido à velocidade máxima ser a que melhor se correlaciona com a capacidade de exercício, já que no TC6min os pacientes são incentivados a percorrer a maior distância possível. O protocolo de 8 metros Máximo teve uma capacidade discriminativa menor, que pode ser devido ao fato de desconsiderar a aceleração e desaceleração. Essa diferença pode ter ocorrido, pois esse aspecto não é considerado no TC6min, visto que os pacientes realizam essa aceleração e desaceleração ao dar as voltas nos cones durante o teste. Além disso, o presente estudo encontrou, de forma inédita, o ponto de corte no 4MGS de 1,27m/s como sendo capaz de identificar capacidade de exercício preservada pelo TC6min. Portanto, é possível utilizar essa velocidade obtida por meio de um teste simples como o 4MGS para triar aqueles com capacidade de exercício preservada.

O presente estudo apresenta como limitação a amostra de conveniência e a carência de pacientes com grau leve de obstrução ao fluxo aéreo (GOLD I), o que pode comprometer a validade externa dos resultados para essa população. No entanto, sabe-se que indivíduos com grau leve da doença tendem a ser assintomáticos e muitas vezes não procuram por tratamentos. Portanto, estudos futuros são necessários para investigar aspectos do 4MGS nesses sujeitos e para que o ponto de corte encontrado neste estudo seja testado em outras amostras. Os achados do presente estudo podem ser utilizados em estudos futuros, para a triagem de pacientes com capacidade de exercício preservada de forma mais rápida e simples.

Conclui-se que a velocidade de marcha de 1,27 m/s obtida através do teste 4MGS 4 metros Máximo foi capaz de identificar capacidade de exercício preservada no TC6min em pacientes com DPOC. Além disso, o 4MGS 4 metros Máximo se correlaciona com a distância percorrida no TC6min.

## AGRADECIMENTOS

A todos os colaboradores do Laboratório de Pesquisa em Fisioterapia Pulmonar (LFIP) da Universidade Estadual de Londrina (UEL) pelo incentivo para a realização do presente estudo.

## REFERÊNCIAS

1. GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Executive Committee. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Bethesda: GOLD; 2019.
2. Hernandez NA, Teixeira DC, Probst VS, Brunetto AF, Ramos EM, Pitta F. Perfil do nível de atividade física na vida diária de pacientes portadores de DPOC no Brasil. *J Bras Pneumol*. 2009;35(10):949-56. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132009001000002>. PMID:19918626.
3. 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. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200407-855OC>. PMID:15665324.
4. Ramon MA, Ter Riet G, Carsin A-E, Gimeno-Santos E, Agustí A, Antó JM, et al. The dyspnoea-inactivity vicious circle in COPD: development and external validation of a conceptual model. *Eur Respir J*. 2018;52(3):1800079. <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.00079-2018>. PMID:30072504.
5. Garcia-Aymerich J, Lange P, Benet M, Schnohr P, Antó JM. Regular physical activity reduces hospital admission and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: a population based cohort study. *Thorax*. 2006;61(9):772-8. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2006.060145>. PMID:16738033.
6. Yohannes AM, Baldwin RC, Connolly M. Mortality predictors in disabling chronic obstructive pulmonary disease in old age. *Age Ageing*. 2002;31(2):137-40. <http://dx.doi.org/10.1093/ageing/31.2.137>. PMID:11937477.
7. Holland AE, Spruit MA, Troosters T, Puhan MA, Pepin V, Saey D, et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society technical standard: field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur Respir J*. 2014;44(6):1428-46. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00150314>. PMID:25359355.
8. Hernandez NA, Wouters EFM, Meijer K, Annegarn J, Pitta F, Spruit MA. Reproducibility of 6-minute walking test in patients with COPD. *Eur Respir J*. 2011;38(2):261-7. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00142010>. PMID:21177838.
9. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(1):111-7. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.166.1.at1102>. PMID:12091180.
10. Troosters T, Gosselink R, Decramer M. Six minute walking distance in healthy elderly subjects. *Eur Respir J*. 1999;14(2):270-4. <http://dx.doi.org/10.1034/j.1399-3003.1999.14b06.x>. PMID:10515400.
11. Karpman C, Benzo R. Gait speed as a measure of functional status in COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014;9:1315-20. PMID:25473277.
12. Karpman C, Lebrasseur NK, Depew ZS, Novotny PJ, Benzo RP. Measuring gait speed in the out-patient clinic: methodology and feasibility. *Respir Care*. 2014;59(4):531-7. <http://dx.doi.org/10.4187/respcare.02688>. PMID:23983271.
13. Karpman C, DePew ZS, Lebrasseur NK, Novotny PJ, Benzo RP. Determinants of gait speed in COPD. *Chest*. 2014;146(1):104-10. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.13-2017>. PMID:24522522.
14. Kon SS, Patel MS, Canavan JL, Clark AL, Jones SE, Nolan CM, et al. Reliability and validity of the 4-metre gait speed in COPD. *Eur Respir J*. 2013;42(2):333-40. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00162712>. PMID:23222875.
15. DePew ZS, Karpman C, Novotny PJ, Benzo RP. Correlations between gait speed, six-minute walk, physical activity, and self-efficacy in severe chronic lung disease. *Respir Care*. 2013;58(12):2113-9. <http://dx.doi.org/10.4187/respcare.02471>. PMID:23696689.
16. Ilgin D, Ozalevli S, Kilinc O, Sevinc C, Cimrin AH, Ucan ES. Gait speed as a functional capacity indicator in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Thorac Med*. 2011;6(3):141-6. <http://dx.doi.org/10.4103/1817-1737.82448>. PMID:21760846.
17. Bisca GW, Fava LR, Morita AA, Machado FVC, Pitta F, Hernandez NA. 4-Meter Gait Speed Test in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: interrater reliability using a stopwatch. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2018;38(4):E10-3. <http://dx.doi.org/10.1097/HCR.0000000000000297>. PMID:29251654.
18. 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.
19. 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.
20. Britto RR, Probst VS, Andrade AFD, Samora GAR, Hernandez NA, Marinho PEM, et al. Reference equations for the six-minute walk distance based on a Brazilian multicenter study. *Braz J Phys Ther*. 2013;17(6):556-63. <http://dx.doi.org/10.1590/S1413-35552012005000122>. PMID:24271092.
21. Culver BH. How should the lower limit of the normal range be defined? *Respir Care*. 2012;57(1):136-45. <http://dx.doi.org/10.4187/respcare.01427>. PMID:22222132.
22. Andersson M, Moberg L, Svantesson U, Sundbom A, Johansson H, Emtner M. Measuring walking speed in COPD: test-retest reliability of the 30-metre walk test and comparison with the 6-minute walk test. *Prim Care Respir J*. 2011;20(4):434-40. <http://dx.doi.org/10.4104/perj.2011.00082>. PMID:21938352.



# Avaliação da associação da aderência à oxigenoterapia domiciliar prolongada e marcadores clínicos e mortalidade em cinco anos em pacientes com a doença pulmonar obstrutiva crônica

Vitória Klein Marcondes<sup>1</sup> , Thais Sayuri Kuwazuru<sup>2</sup> ,  
Luiz Paulo Corrêa e Silva<sup>2</sup> , Talita Jacon Cezare<sup>1</sup> ,  
Estefânia Aparecida Thome Franco<sup>1</sup> , Robson Prudente<sup>1</sup> ,  
Suzana Erico Tanni<sup>1</sup>

1. Disciplina de Pneumologia, Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
2. Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Botucatu (SP) Brasil.

**Recebido:** 23 julho 2019.

**Aprovado:** 09 fevereiro 2020.

Trabalho realizado no Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Botucatu (SP) Brasil.

## RESUMO

**Objetivo:** Avaliar a relação entre a adesão à oxigenoterapia domiciliar prolongada (ODP) e a mortalidade em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e insuficiência respiratória crônica e suas características clínicas. **Métodos:** Análise retrospectiva longitudinal de 254 pacientes com DPOC e insuficiência respiratória crônica no período de 2008 a 2016. No início do estudo, avaliamos o diagnóstico, valores espirométricos, gasometria arterial, hemograma, oximetria de pulso, composição corporal e questionários de saúde (dispnéia, qualidade de vida, ansiedade e depressão). Para a análise de adesão referida ao ODP, foram incluídos 199 pacientes, divididos de acordo com a prescrição de oxigênio: 12h/dia (G1), 15h/dia (G2) e 24h/dia (G3). As causas e datas da morte foram estudadas durante o período de cinco anos.

**Resultados:** Em cinco anos, identificamos 124 óbitos (62,3%). Não houve diferença significativa na mortalidade entre os grupos de adesão ( $p = 0,75$ ) e não encontramos diferenças nos parâmetros clínicos avaliados. A prescrição de ODP não foi associada à mortalidade ( $p = 0,07$ ). Na análise de regressão de Cox, não houve associação entre mortalidade e não adesão ao ODP (HR: 0,75; IC95%: 0,21-2,70). O risco de mortalidade aumentou no G3 em comparação ao G1 (HR: 7,16; IC 95%: 1,44-35,38) e naqueles com maior escore de depressão (HR: 1,35; IC: 1,14-1,59). **Conclusão:** Não foi encontrada associação entre adesão à ODP e mortalidade em pacientes com DPOC e insuficiência respiratória. Não houve diferenças clínicas entre os grupos de adesão.

**Descritores:** Doença pulmonar obstrutiva crônica; Oxigenoterapia; Cooperação e adesão ao tratamento; Indicadores de morbimortalidade.

## INTRODUÇÃO

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é uma enfermidade caracterizada por obstrução do fluxo aéreo progressiva e não totalmente reversível,<sup>(1)</sup> em decorrência da inalação de partículas ou gases tóxicos, destacando-se o tabagismo. A doença na maior gravidade é caracterizada pela insuficiência respiratória crônica, com indicação de suplementação de oxigenoterapia domiciliar prolongada (ODP), pois melhora a qualidade de vida, a capacidade nos exercícios físicos, o débito cardíaco, a mecânica pulmonar e reduz as hospitalizações devido a exacerbações e a mortalidade.<sup>(2,3)</sup>

As indicações da ODP incluem quando a pressão arterial de oxigênio ( $\text{PaO}_2$ ) < 55 mmHg ou oximetria de pulso ( $\text{SatO}_2$ )  $\leq$  88%. Nos pacientes com  $\text{PaO}_2$  entre 56 e 59 mmHg, mas com repercussões clínicas como policitemia (hematócrito  $\geq$  55%) ou *cor pulmonale*, a

ODP também é indicada por diminuir a progressão dos danos de hipoxemia.<sup>(4)</sup>

Entretanto, a literatura descreve marcadores de pior prognóstico que são relacionados com valores de  $\text{PaCO}_2$  baixa ou alta,  $\text{PaO}_2$  baixo, presença de anemia e maior sintoma de dispnéia.<sup>(5,6)</sup> Além disso, um estudo com 14.000 pacientes mostrou que a mortalidade foi maior no grupo que recebeu indicação de ODP durante a hospitalização em comparação com a indicação ambulatorial.<sup>(7)</sup>

No Brasil, os dados acerca da sobrevida e de seus fatores relacionados ainda são escassos. Estudo realizado em São Paulo mostrou 15% de sobrevida após quatro anos de seguimento, além de mostrar menor sobrevida das mulheres em relação aos homens.<sup>(8)</sup> Outro estudo com 118 pacientes mostrou sobrevida de 75,9% no primeiro ano e encontrou associação de menor sobrevida naqueles com maior gravidade de hipoxemia e dispnéia.<sup>(5)</sup>

## Endereço para correspondência:

Vitória Klein Marcondes, Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Distrito de Rubião Junior, s/n, CEP 18618-970, Botucatu, SP, Brasil.

Tel.: 55 67 99601-7820. E-mail: vitória\_marcondes@hotmail.com

Apoio financeiro: FAPESP processos: 2017/00163-8 e 2015/25924-6.

Por outro lado, característica que possa influenciar nos marcadores prognósticos destes pacientes é a aderência à ODP. Estudos mostram que há grande variação na taxa de aderência de 31 a 70%.<sup>(9-11)</sup> Fatores associados à baixa adesão incluem idade, baixa escolaridade, polifarmácia, poucos sintomas, tabagismo ativo, falha na relação médico-paciente e ausência de acompanhamento.<sup>(12)</sup> Outras dificuldades são carregar o equipamento, estigma social, falta de percepção de benefício, medo de efeitos colaterais, esquecimento, desconforto, timidez e medo de dependência.<sup>(13-16)</sup>

Neste contexto, poucos estudos brasileiros avaliaram a influência da aderência ao uso da ODP na mortalidade, sintomatologia e evolução da doença. Portanto, o objetivo deste estudo foi avaliar a associação da aderência ao uso da ODP com as características clínicas, qualidade de vida e mortalidade após cinco anos de seguimento em pacientes com DPOC muito grave.

## MÉTODOS

Este estudo longitudinal retrospectivo avaliou todos os prontuários do ambulatório de oxigenoterapia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP entre junho de 2008 e janeiro de 2016 (dados obtidos na pesquisa "Indicadores prognósticos em pacientes tratados com oxigenoterapia domiciliar prolongada", no mesmo serviço).

Foram incluídos pacientes com diagnóstico de DPOC e estabilidade clínica (ausência de exacerbação três meses antes da avaliação inicial), que concordaram com as condições da pesquisa. O diagnóstico de DPOC foi realizado de acordo com as diretrizes do *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD).<sup>(4)</sup> Os critérios de exclusão foram: outras doenças respiratórias, câncer e aqueles com diagnósticos de infarto do miocárdio quatro meses antes do início do estudo.

Como rotina do serviço, na primeira consulta, todos os pacientes são avaliados quanto às características demográficas, diagnósticos médicos, indicação e titulação de oxigênio e tempo de uso diário. O fluxo é prescrito de acordo com a titulação de oxigênio em repouso. Em pacientes sem hipoxemia grave ao repouso, porém com dessaturação aos esforços, indicamos uso de oxigenoterapia durante os esforços e à noite 12h/dia (grupo G1/intermitente). Aos pacientes com hipoxemia grave, mas que toleram algum período sem suplementação de oxigênio, indicamos o uso por 15h/dia (grupo G2). Os pacientes com pior condição clínica têm indicação de uso 24h/dia (grupo G3).

Após seis meses, os pacientes são avaliados em relação aos questionários de qualidade de vida, ansiedade e depressão e escore de dispneia. Também são coletados hemograma completo e gasometria arterial e é realizada avaliação antropométrica. Além disso, a aderência ao tratamento de suplementação de ODP é avaliada. Todos os pacientes são avaliados a cada seis meses em relação à manutenção da indicação da ODP, bem como sua titulação.

A oximetria de pulso foi obtida por oxímetro portátil. Os gases arteriais foram coletados com o paciente respirando em ar ambiente. A espirometria foi realizada através de sistema computadorizado conforme critérios estabelecidos pela *American Thoracic Society*.<sup>(17)</sup> Foram determinados o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF<sub>1</sub>), a capacidade vital forçada (CVF) e a relação VEF<sub>1</sub>/CVF antes e após a administração de salbutamol inalatório.

Avaliação clínica, estatura e peso foram avaliados e mensurados por estadiômetro. O índice de massa corporal (IMC) foi calculado através da relação entre o peso em quilogramas (kg) e a estatura em metros ao quadrado (m<sup>2</sup>).

A qualidade de vida foi avaliada pelo questionário na doença respiratória do Hospital Saint George's (SGRQ), sendo considerados o escore total, que corresponde à somatória de três domínios: sintomas, impacto e atividade.<sup>(18)</sup> A intensidade da dispneia foi avaliada pelo *Baseline Dyspnea Index* (BDI) e também pelo índice de dispneia do *Medical Research Council* Modificado (MMRC) que graduam a dispneia em relação à realização das atividades de vida diária.<sup>(19,20)</sup> Foi utilizada a escala hospitalar de ansiedade e depressão (HADS), composta de sete itens voltados para a avaliação da ansiedade (HADS-A) e de outros sete para a avaliação de depressão (HADS-D).<sup>(21)</sup>

Foi considerada presença de anemia quando as mulheres apresentaram hemoglobina < 12 g/dL ou hematócrito < 35% e, para homens, quando hemoglobina < 13 g/dL ou hematócrito < 40%.<sup>(22)</sup> Consideramos como presença de policitemia quando hematócrito > 55%.

A aderência referida ao tratamento foi avaliada durante consulta médica a cada seis meses durante todo o seguimento. Para consideração da aderência no protocolo do estudo, foram utilizados dados após seis meses de uso da ODP. Os pacientes que utilizaram fluxo e quantidade de horas conforme a prescrição médica foram considerados aderentes ao tratamento. A avaliação adequada das causas e datas de morte foram avaliadas pelo prontuário, pelos documentos de familiares e pelo sistema de obituário. O presente trabalho teve aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu (60430116.2.0000.5411).

A análise estatística comparativa entre as variáveis contínuas com distribuição normal foi expressa em valores médios e desvio padrão com a utilização do teste "t de Student". Para as comparações de variáveis contínuas não paramétricas foi utilizado análise de Mann-Whitney. Para as comparações múltiplas de grupos foi utilizado teste de ANOVA seguido de teste de Tukey. O teste de proporções foi realizado através do teste de X<sup>2</sup>. Para avaliação da aderência e o tempo de sobrevida, foi utilizada curva de Kaplan Meier, seguida pela análise de Log Rank Teste e construção do modelo de regressão múltipla de Cox proportional hazard para avaliar as características clínicas associadas

com o tempo de seguimento e mortalidade. O nível de significância utilizado foi de 5%.

## RESULTADOS

Foram avaliados 425 prontuários de pacientes, sendo excluídos 66 com doença pulmonar intersticial e 79 com hipertensão arterial pulmonar.

Dos 280 pacientes incluídos, 26 perderam seguimento. A Tabela 1 mostra as características dos 254 pacientes restantes. Destes, 124 (48,8%) faleceram durante o seguimento de cinco anos. Ambos os grupos apresentaram idade, sexo e estado do tabagismo ativo semelhante. Os pacientes que morreram apresentaram pior valor basal de PaO<sub>2</sub> em comparação com os sobreviventes (53,4 ± 9,9 vs 56,2 ± 8,9 mmHg, p=0,02). Quando avaliamos o questionário de qualidade de vida SGRQ, observamos diferença estatisticamente significativa quanto à pontuação do domínio sintomas, ou seja, aqueles que faleceram apresentavam maior comprometimento de sintomas em comparação aos sobreviventes (56,3 ± 21,9 vs 49,35 ± 22,1%, p=0,03). A mesma diferença estatística entre os grupos não foi observada quando avaliado pelo índice de dispneia BDI (p=0,56). Também não observamos diferenças entre os grupos em relação à gravidade da espirometria, nos valores médios do hematócrito, IMC ou nos escores de ansiedade e depressão.

O tempo médio de acompanhamento foi de 2,8 anos (1,14-4,8 anos). A insuficiência respiratória foi a

principal causa de morte (46,8%), seguida por doença cardiovascular (12,1%), neoplasia (8,8%) e outras causas (8%). Não foram identificadas as causas de morte em 22,6%.

Para avaliação da aderência e mortalidade, foram excluídos os que não possuíam informação sobre a prescrição e os que não estavam em uso de ODP devido ao tabagismo ativo. Desta forma, 199 pacientes foram separados entre aderentes e não aderentes em cada grupo de prescrição de ODP (Tabela 2). O grupo G1 apresentou 27,16% de não aderência, G2 de 26,66% e G3 de 25,86%, sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos aderentes e não aderentes de acordo com o tipo de prescrição da ODP (p=0,61). Não identificamos diferença estatisticamente significativa quando comparada a taxa de mortalidade em relação ao tipo de prescrição de ODP (G1: 36,36%, G2: 56,14%, G3: 44,68%, p=0,07) (Tabela 2). Quando comparamos os grupos, identificamos que os pacientes do grupo G3 apresentavam maior comprometimento da obstrução de via aérea, da troca gasosa e da qualidade de vida e maior intensidade de dispneia (Tabela 2).

Não identificamos diferenças estatísticas significativas na idade, IMC, PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>, VEF1, hematócrito, hemoglobina, qualidade de vida, índice de dispneia ou na ansiedade e depressão dos pacientes em relação à aderência ao uso da ODP (Tabela 3).

Quanto à mortalidade após cinco anos, entre os aderentes observamos 79 (54,86%) pacientes

**Tabela 1.** Características dos pacientes, separados pelo estado de vida ao final do estudo.

	Sobreviventes	Óbitos	p
Número	130	124	
Sexo (Mulher/Homem)	74/56	59/65	0,17
Tempo médio de seguimento (dias)	1377,4 ± 1051,8	1168,2 ± 989,8	0,10
Tabagismo ativo (%)	18 (13,8)	22 (17,7)	0,49
Idade (anos)	67,12 ± 9,94	68,4 ± 10,07	0,32
VEF1 (L)	0,93 ± 0,31	0,98 ± 0,44	0,26
VEF1 (%)	39,6 ± 13,1	42,7 ± 16,7	0,10
CVF (L)	1,89 ± 5,6	2,03 ± 0,74	0,08
CVF (%)	61,8 ± 16,6	68,7 ± 22,2	0,05
VEF1/CVF	0,50 ± 0,09	0,48 ± 0,11	0,31
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	42,8 ± 6,8	42,4 ± 8,9	0,7
PaO <sub>2</sub> (mmHg)	56,2 ± 8,9	53,4 ± 9,9	0,02
SGRQ (%) Sintomas	49,35 ± 22,1	56,3 ± 21,9	0,031
Atividade	64,22 ± 22,31	65,9 ± 23,7	0,59
Impacto	37,8 ± 17,6	37,96 ± 20,2	0,95
Total	46,8 ± 18,9	51,7 ± 15,7	0,07
Ansiedade	4,7 ± 4,1	6,11 ± 4,96	0,05
Depressão	3,56 ± 4,02	5,6 ± 5,3	0,07
BDI	5,75 ± 2,7	4,38 ± 3,1	0,56
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	26,2 ± 6,4	24,08 ± 6,5	0,13
Ht (%)	45,8 ± 7,4	44,73 ± 6,9	0,32

VEF1: volume expiratório forçado no primeiro segundo; CVF: capacidade vital forçada; IMC: Índice de Massa Corporal; PaO<sub>2</sub>: pressão parcial de oxigênio no gás arterial; PaCO<sub>2</sub>: pressão parcial de gás carbônico no gás arterial; SGRQ: Questionário do Hospital Saint George na Doença Respiratória; Ansiedade e Depressão: valores da Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão; BDI: *Baseline Dyspnea Index*; Ht: hematócrito. Teste "T de Student", nível de significância: 5% (p<0,05).

**Tabela 2.** Relação da prescrição de ODP com a aderência, mortalidade e características clínicas.

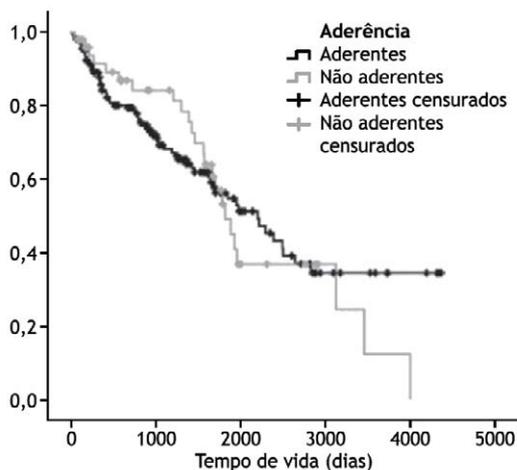
Status	G1 (12h)	G2 (>15h)	G3 (24h)	p
Aderente (%)	59 (72,83)	44 (73,33)	43 (74,13)	0,61
Não aderente (%)	22 (27,16)	16 (26,66)	15 (25,86)	
Vivos (%)	49 (63,63)	25 (43,85)	26 (55,31)	0,07
Óbitos (%)	28 (36,36)	32 (56,14)	21 (44,68)	
Idade	69,6 ± 9,2	67,4 ± 10,2	66,1 ± 11,9	0,25
PaO <sub>2</sub>	62,8 ± 5,7 <sup>a</sup>	52,5 ± 7,4 <sup>b</sup>	45,6 ± 6,9 <sup>c</sup>	<0,001
PaCO <sub>2</sub>	40,0 ± 5,5 <sup>a</sup>	42,4 ± 9,0 <sup>a</sup>	45,8 ± 9,2 <sup>b</sup>	<0,001
SpO <sub>2</sub>	91,7 ± 3,7 <sup>a</sup>	85,8 ± 6,7 <sup>b</sup>	79,4 ± 8,3 <sup>c</sup>	<0,01
CVF (L)	2,02 ± 0,69 <sup>a</sup>	2,01 ± 0,58 <sup>a</sup>	1,69 ± 0,50 <sup>b</sup>	0,002
CVF (%)	65,7 ± 20,1	66,4 ± 18,7	60,6 ± 19,9	0,175
VEF1 (L)	0,96 ± 0,39 <sup>a</sup>	0,98 ± 0,37 <sup>a</sup>	0,82 ± 0,27 <sup>b</sup>	0,021
VEF1 (%)	40,9 ± 15,6	41,0 ± 14,5	37,9 ± 14,0	0,382
VEF1/CVF	0,47 ± 0,09	0,48 ± 0,10	0,49 ± 0,11	0,425
HT	43,6 ± 7,1 <sup>a</sup>	44,6 ± 5,9 <sup>ab</sup>	46,9 ± 5,9 <sup>b</sup>	0,027
HB	14,3 ± 1,9	14,7 ± 1,9	15,2 ± 1,9	0,049
Sintomas	46,5 ± 18,0	54,0 ± 22,9	60,4 ± 21,5	0,054
Atividade	63,3 ± 20,5	67,0 ± 26,2	74,9 ± 16,2	0,122
Impacto	34,6 ± 17,6 <sup>a</sup>	38,8 ± 19,9 <sup>ab</sup>	48,5 ± 16,8 <sup>b</sup>	0,034
Total	45,7 ± 15,2 <sup>a</sup>	49,4 ± 20,0 <sup>ab</sup>	58,5 ± 16,1 <sup>b</sup>	0,038
MMRC	1,88 ± 0,87 <sup>a</sup>	2,29 ± 1,16 <sup>ab</sup>	2,61 ± 1,03 <sup>b</sup>	0,029
BDI	6,27 ± 2,2 <sup>a</sup>	4,84 ± 2,54 <sup>a</sup>	3,96 ± 2,71 <sup>b</sup>	<0,001
Ansiedade	4,95 ± 4,32	6,41 ± 4,94	4,85 ± 3,94	0,171
Depressão	3,83 ± 4,63	5,43 ± 4,76	4,47 ± 4,72	0,152

G1: pacientes com prescrição de 12 horas por dia de oxigênio; G2: pacientes com prescrição de 15 horas por dia de oxigênio; G3: pacientes com prescrição de 24 horas por dia de oxigênio; PaO<sub>2</sub>: pressão parcial de oxigênio no gás arterial; PaCO<sub>2</sub>: pressão parcial de gás carbônico no gás arterial; SpO<sub>2</sub>: Oximetria de pulso; VEF1: volume expiratório forçado no primeiro segundo; CVF: capacidade vital forçada; HT: hematócrito; HB: hemoglobina; MMRC: índice de dispneia do Medical Research Council Modificado; BDI: *Baseline Dyspnea Index*. Teste de X<sup>2</sup> para comparação das proporções. Nível de significância: 5% (p=0,05). Para a comparação das médias entre os grupos, foi utilizado o teste de ANOVA, seguido de teste de Tukey para as comparações de pares. Letras diferentes (a, b, c) significam diferenças estatisticamente significantes entre os grupos, com p<0,05.

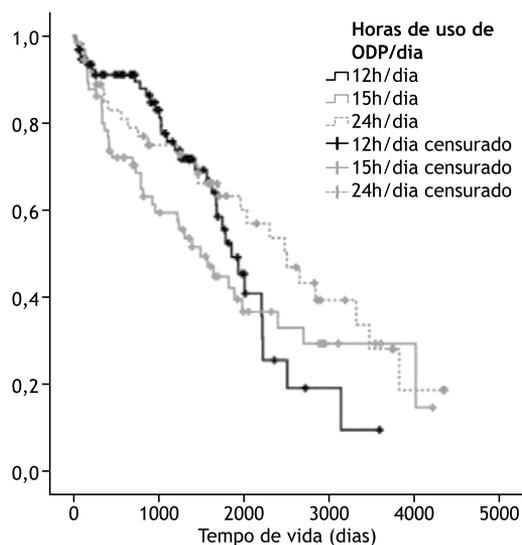
**Tabela 3.** Aderência em relação às características clínicas.

	Aderentes N=146	Não aderentes N=53	p
Idade (anos)	67,6 ± 10,6	67,4 ± 9,3	0,90
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	24,7 ± 6,3	26,7 ± 6,6	0,05
PaO <sub>2</sub> (mmHg)	55,2 ± 9,6	53,3 ± 9,3	0,21
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	42,2 ± 7,8	43,8 ± 8,5	0,22
VEF1 (L)	0,94 ± 0,36	1,01 ± 0,44	0,26
VEF1 (%)	40,7 ± 14,4	42,6 ± 18,3	0,34
CVF (L)	1,92 ± 0,62	2,02 ± 0,74	0,36
CVF (%)	64,7 ± 18,8	2,02 ± 0,74	0,34
VEF1/CVF	0,49 ± 0,11	0,49 ± 0,09	0,69
Hematócrito (%)	44,9 ± 6,8	46,0 ± 8,7	0,42
Hemoglobina (g/dL)	14,8 ± 2,2	14,8 ± 2,1	0,92
SGRQ total (%)	48,0 ± 18,7	45,9 ± 16,1	0,53
Dispneia - MMRC (0-4)	2,20 ± 1,2	2,0 ± 1,0	0,26
HADS-ansiedade (0-21)	5,35 ± 4,4	5,21 ± 4,8	0,86
HADS-depressão (0-21)	4,48 ± 4,8	3,34 ± 4,0	0,41

N= número de pacientes; IMC: Índice de Massa Corporal; PaO<sub>2</sub>: pressão parcial de oxigênio; PaCO<sub>2</sub>: pressão parcial de gás carbônico; VEF1: volume expiratório forçado no primeiro segundo; CVF: capacidade vital forçada; SGRQ: Questionário do Hospital Saint George na Doença Respiratória; MMRC: índice de dispneia do Medical Research Council Modificado; HADS: Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão. Teste "t" de Student, nível de significância: 5% (p<0,05).



**Figura 1.** Curva de Kaplan Meier em relação a sobrevida de pacientes de acordo com a aderência ao uso de ODP.



**Figura 2.** Curva de Kaplan Meier em relação a sobrevida de pacientes de acordo com o tipo de prescrição de uso de ODP.

vivos e 65 (45,13%) óbitos. Entre os não aderentes permaneceram vivos 26 (50,98%) e 25 (49,01%) óbitos ( $p=0,75$ ).

Em relação à sobrevida de acordo com a aderência à ODP, identificamos que não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos (Log Rank Teste:  $p=0,80$ ) (Figura 1).

Também não identificamos diferença na mortalidade de acordo com o tipo de prescrição de uso de ODP (Log Rank Teste:  $p=0,22$ ) (Figura 2).

Quando analisada a regressão múltipla de Cox, identificamos que pacientes com indicação de ODP 24h/dia possuíam maior risco de mortalidade ao longo do tempo quando comparados com os que possuíam indicação de 12h/dia (HR: 7,16; IC95%: 1,45-35,4). A variação do escore de depressão também apresentou risco de mortalidade (HR: 1,35; IC95%: 1,14-1,59) (Tabela 4).

## DISCUSSÃO

Os achados do presente estudo mostram que a aderência ao uso da ODP não foi associada com a mortalidade e nem identificamos diferenças clínicas entre os grupos. A prescrição de horas de uso da ODP também não mostrou ser associada com a aderência à ODP.

A aderência encontrada no presente estudo foi superior à descrita na literatura científica, que fica entre 31 a 70%.<sup>(9-11)</sup> Este fato pode estar associado com a característica de que nosso serviço oferece tratamento multiprofissional no cuidado aos dependentes de ODP, dispondo além dos atendimentos médicos, de orientações individualizadas por profissionais de serviço social, nutricionista, fisioterapeuta e enfermeira e visitas domiciliares. De fato, estudo recente aponta que a função de enfermeiros no manejo da ODP é essencial para o seguimento desses pacientes, mostrando a importância de atendimento multiprofissional para pacientes que apresentam multicomorbidades em doenças respiratórias.<sup>(23)</sup>

**Tabela 4.** Análise de regressão de tempo de sobrevida e a aderência e das prescrições de ODP pelo modelo de regressão de Cox.

	p	HR	IC 95%
Idade (anos)	0,19	1,03	0,98-1,09
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	0,08	0,90	0,80-1,01
PaO <sub>2</sub> (mmHg)	0,05	0,90	0,82-1,00
VEF1 (L)	0,64	0,99	0,95-1,02
12h/dia (referência)	--	--	--
15h/dia	0,13	5,92	0,57-60,7
24h/dia	0,01	7,16	1,44-35,4
Não aderência	0,66	0,75	0,21-2,70
Total SGRQ	0,44	1,02	0,96-1,08
Hematócrito (%)	0,63	0,98	0,91-1,05
BDI	0,22	1,24	0,87-1,77
Depressão	<0,001	1,34	1,14-1,59
Ansiedade	0,09	0,85	0,71-1,02

IMC: Índice de Massa Corporal; PaO<sub>2</sub>: pressão parcial de oxigênio; VEF1: volume expiratório forçado no primeiro segundo; 12-24h/dia: tempo em horas de oxigenoterapia por dia; SGRQ: Questionário do Hospital Saint George na Doença Respiratória; BDI: *Baseline Dyspnea Index*; Depressão e Ansiedade: pontuação na Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão; HR: Hazard Ratio; IC 95%: Intervalo de confiança de 95%. Diferença estatisticamente significativa para valores de  $p<0,05$ .

Entretanto, o método utilizado para avaliar a aderência ao tratamento é subjetivo por não avaliar diretamente o quanto é a grandeza de aderência do paciente. Em artigo de revisão de Bourbeau e Bartlett<sup>(12)</sup> a entrevista é o meio mais utilizado nos estudos para avaliar aderência em pacientes com DPOC, devido à facilidade de aplicação. Outras formas de avaliação existem, como dispositivos eletrônicos capazes de mensurar a oxigenoterapia, fornecendo dados mais confiáveis, porém são caros e sujeitos a problemas técnicos de funcionamento.<sup>(24)</sup>

De forma especulativa podemos questionar se a modificação do tratamento farmacológico da DPOC ao longo dos últimos anos também não tenha modificado a sobrevida dos pacientes com hipoxemia, pois a aderência ao uso da oxigenoterapia não melhorou a sobrevida e também não mostrou melhor característica clínica nesta amostra. Neste aspecto, indagamos se a modificação na sobrevida em pacientes com hipoxemia e que sejam aderentes ao tratamento de ODP possa realmente ter benefício como os grandes estudos da década de 80 do século passado. Talvez a aderência ao uso de fármacos por dispositivos inalatórios apresente maior impacto na sobrevida mesmo naqueles com hipoxemia. Esta pressuposição ainda necessita de confirmação por outros estudos clínicos.

Apesar da aderência não estar relacionada com a taxa de mortalidade, a qual ainda foi alta e em concordância com estudos prévios sobre o tema,<sup>(6,8,25)</sup> estes pacientes muito graves, que já apresentam falência dos mecanismos compensatórios responsáveis pela oxigenação adequada apresentam maior risco de mortalidade. Além disso, a sintomatologia nestes pacientes muito graves é mais impactante em relação aos de menor gravidade. O presente estudo identificou que os pacientes que morreram tinham maior impacto dos sintomas na qualidade de vida em comparação aos que sobreviveram, apontando este parâmetro como possível marcador de pior prognóstico. Estudo brasileiro com 118 pacientes mostrou que maior intensidade de dispneia foi relacionada com a mortalidade.<sup>(5)</sup> Outro estudo com 142 pacientes com insuficiência respiratória também mostrou que a hipoxemia e a dispneia foram determinantes para o maior risco de mortalidade.<sup>(6)</sup> Tal achado aponta a importância de avaliação detalhada da intensidade da dispneia e impacto da doença na qualidade de vida do paciente.

A presença de ansiedade e depressão poderia ter associação com a aderência ou com a mortalidade,<sup>(26)</sup> mas que não foi identificada no presente estudo. Além disso, ansiedade pode influenciar na magnitude da sensação da dispneia. Um estudo turco avaliou 54 pacientes com DPOC grau IV e uso de ODP e concluiu que 63% apresentaram depressão maior. A depressão era proporcionalmente mais frequente nos pacientes que não aderiram corretamente à ODP (90,6%) em

comparação com os aderentes (22,7%). Isso sugere que a depressão pode afetar a própria adesão ao tratamento e prognóstico da doença.<sup>(26)</sup>

Os outros parâmetros clínicos avaliados no estudo também não foram associados à aderência ao uso da ODP. Semelhantemente, estudo de Hernandez et al.<sup>(11)</sup> demonstrou que não houve relação entre a má aderência e a gravidade da doença (gasometria, espirometria ou índice de comorbidade de Charlson). Entretanto, o mesmo estudo identificou características associadas aos pacientes não aderentes: maior uso dos serviços de saúde, menos avaliações quanto à gravidade da doença (função pulmonar, sintomas e comorbidades), mais atividade física, menor dependência, menor fragilidade e melhor qualidade de vida. Outro estudo francês com 930 pacientes observou que 31,9% dos pacientes reduziu a duração do uso de oxigênio por acreditar que a terapia era pouco efetiva.<sup>(27)</sup>

Nosso estudo não identificou influência da aderência ao uso da ODP na mortalidade, mas identificamos que pacientes que necessitam utilizar 24h/dia tiveram maior risco de mortalidade quando comparados aos que utilizam 12h/dia. No entanto, observamos pela comparação de grupos que os pacientes que precisam de 24h/dia apresentam maior gravidade da DPOC, e isto está associado com maior risco de mortalidade. Em literatura científica, estudo recente de Ahmadi et al.<sup>(28)</sup> com 2249 pacientes com DPOC grave não encontrou diferença entre o uso de 15 a 16h/dia em comparação a uso por mais de 15h/dia.

O presente estudo apresenta limitações, como a não avaliação das hospitalizações e das exacerbações, que podem ter influenciado na aderência e consequentemente na mortalidade. Assim, outros estudos que levem em consideração a influência dessas variáveis devem ser realizados. O tempo de seguimento dos pacientes também foi curto, não podendo ser afirmativo para tempos maiores. Não identificamos grande variação na qualidade de vida entre os grupos aderentes e não aderentes, o que demonstra a necessidade de aumentar o tamanho de amostra para que realmente possamos afirmar a hipótese nula do estudo.

Em conclusão, o presente estudo mostrou que a aderência à ODP e o tipo de prescrição não foram associados nas taxas de mortalidade. As características clínicas dos pacientes não foram associadas com a aderência ao uso da ODP e foi identificada alta taxa de mortalidade em pacientes com DPOC em uso de ODP em cinco anos.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço a toda a equipe do setor de Função Pulmonar do HC-FMB, cujo senso de responsabilidade e trabalho em equipe torna possível a criação de trabalhos como este.

## REFERÊNCIAS

1. SBPT: Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. II Consenso Brasileiro sobre Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica - DPOC - 2004: orientações terapêuticas de acordo com os estádios da DPOC. J Bras Pneumol. 2004;30:5-15.
2. NOTT: Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease. Ann Intern Med. 1980;93(3):391-8. <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-93-3-391>. PMID:6776858.

3. Medical Research Council (MRC). Long-term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. *Lancet*. 1981;1(8222):681-6. PMID:6110912.
4. GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Global strategy for diagnosis, management, and prevention of COPD. 2019 report [Internet]. Bethesda: GOLD; 2018 [cited 2019 Feb 5]. Available from: <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/11/GOLD-2019-v1.7-FINAL-14Nov2018-WMS.pdf>
5. Coleta KD, Silveira LVA, Lima DF, Rampinelli EA, Godoy I, Godoy I. Predictors of first-year survival in patients with advanced COPD treated using long-term oxygen therapy. *Respir Med*. 2008;102(4):512-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2007.12.003>. PMID:18191558.
6. Lima DF, Coleta KD, Tanni SE, Silveira LVA, Godoy I, Godoy I. Potentially modifiable predictors of mortality in patients treated with long-term oxygen therapy. *Respir Med*. 2011;105(3):470-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2010.08.012>. PMID:20846839.
7. Ringbaek TJ, Lange P. Trends in long-term oxygen therapy for COPD in Denmark from 2001 to 2010. *Respir Med*. 2014;108(3):511-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2013.10.025>. PMID:24275146.
8. Machado MCL, Krishnan JA, Buist SA, Bilderback AL, Fazolo GP, Santarosa MG, et al. Sex differences in survival of oxygen-dependent patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174(5):524-9. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200507-1057OC>. PMID:16778158.
9. Cullen DL. Long term oxygen therapy adherence and COPD: what we don't know. *Chron Respir Dis*. 2006;3(4):217-22. <http://dx.doi.org/10.1177/1479972306070506>. PMID:17190126.
10. Verduri A, Ballerín L, Simoni M, Cellini M, Vagnoni E, Roversi P, et al. Poor adherence to guidelines for long-term oxygen therapy (LTOT) in two Italian university hospitals. *Intern Emerg Med*. 2014;9(3):319-24. <http://dx.doi.org/10.1007/s11739-012-0898-2>. PMID:23329404.
11. Hernandez C, Aibar J, Batlle J, Cabrero DG, Soler N, Duran-tauleria E, et al. Assessment of health status and program performance in patients on long-term oxygen therapy. *Respir Med*. 2015;109(4):500-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2015.01.005>. PMID:25771036.
12. Bourbeau J, Bartlett SJ. Patient adherence in COPD. *Thorax*. 2008;63(9):831-8. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2007.086041>. PMID:18728206.
13. Earnest MA. Explaining adherence to supplemental oxygen therapy. *J Gen Intern Med*. 2002;17(10):749-55. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1525-1497.2002.20218.x>. PMID:12390550.
14. Neri M, Melani AS, Miorelli AM, Zanchetta D, Bertocco E, Cinti C, et al. Long-term oxygen therapy in chronic respiratory failure: A multicenter Italian Study on Oxygen Therapy Adherence (MISOTA). *Respir Med*. 2006;100(5):795-806. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2005.09.018>. PMID:16242926.
15. Cornford CS. Lay beliefs of patients using domiciliary oxygen: a qualitative study from general practice. *Br J Gen Pract*. 2000;50(459):791-3. PMID:11127167.
16. Katsenos S, Constantopoulos SH. Long-Term Oxygen Therapy in COPD: factors affecting and ways of improving patient compliance. *Pulm Med*. 2011;2011:325362. <http://dx.doi.org/10.1155/2011/325362>. PMID:21941649.
17. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005;26(2):319-38. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.05.00034805>. PMID:16055882.
18. Souza TC, Jardim JR, Jones P. Validação do questionário do Hospital Saint George na Doença respiratória (SGRQ) em pacientes portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica no Brasil. *J Pneumol*. 2000;26(3):119-28. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-3586200000300004>.
19. Mahler DA, Weinberg DH, Wells CK, Feinstein AR. The measurement of dyspnea: contents, interobserver agreement, and physiologic correlates of two new clinical indexes. *Chest*. 1984;85(6):751-8. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.85.6.751>. PMID:6723384.
20. Kovelis D, Segretti NO, Probst VS, Lareau SC, Brunetto AF, Pitta F. Validation of the Modified Pulmonary Functional Status and Dyspnea Questionnaire and the Medical Research Council scale for use in Brazilian patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Bras Pneumol*. 2008;34(12):1008-18. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132008001200005>. PMID:19180335.
21. Bratås O, Gronning K, Forbord T. Psychometric properties of the hospital anxiety and depression scale and the general health questionnaire-20 in COPD inpatients. *Scand J Caring Sci*. 2014;28(2):413-20. <http://dx.doi.org/10.1111/scs.12054>. PMID:23713548.
22. Lee RG, Bitchell TC, Foerster J, Athens JW, Lukens J. *Wintrobe: hematologia clinica*. 9th ed. São Paulo: Manole; 1998.
23. Ekström M, Ahmadi Z, Larsson H, Nilsson T, Wahlberg J, Ström KE, et al. A nationwide structure for valid long-term oxygen therapy: 29-year prospective data in Sweden. *International Journal of COPD*. 2017;12:3159-69. <http://dx.doi.org/10.2147/COPD.S140264>. PMID:29133978.
24. Albert RK, Au DH, Blackford AL, Casaburi R, Cooper JA Jr, Criner GJ, et al. A randomized trial of long-term oxygen for COPD with moderate desaturation. *N Engl J Med*. 2016;375(17):1617-27. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1604344>. PMID:27783918.
25. Ahmadi Z, Bornefalk-Hermansson A, Franklin KA, Midgren B, Ekström MP. Hypo- and hypercapnia predict mortality in oxygen-dependent chronic obstructive pulmonary disease: a population-based prospective study. *Respir Res*. 2014;15(1):30. <http://dx.doi.org/10.1186/1465-9921-15-30>. PMID:24625018.
26. Kayhan F, Ilik F, Karamanli H, Pazarli AC, Kayhan A. Major depression in long-term oxygen therapy dependent Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Perspect Psychiatr Care*. 2018;54(1):6-10. <http://dx.doi.org/10.1111/ppc.12169>. PMID:27220917.
27. Pépin JL, Barjhoux CE, Deschaux C, Brambilla C. Long-term oxygen therapy at home: compliance with medical prescription and effective use of therapy. *Chest*. 1996;109(5):1144-50. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.109.5.1144>. PMID:8625658.
28. Ahmadi Z, Sundh J, Bornefalk-Hermansson A, Ekström M. Long-term oxygen therapy 24 vs 15 h/day and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS One*. 2016;11(9):e0163293. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0163293>. PMID:27649490.



# Influência da reabilitação pulmonar no paciente com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica fenótipo exacerbador

Ivo Bohn Júnior<sup>1</sup> , Cassia Cinara da Costa<sup>2</sup> , Rafael Machado de Souza<sup>2</sup> ,  
Álvaro Huber dos Santos<sup>1</sup> , Paulo José Zimmermann Teixeira<sup>3,4</sup>

1. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.
2. Projeto de Reabilitação Pulmonar, Universidade Feevale, Novo Hamburgo (RS) Brasil.
3. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.
4. Pavilhão Pereira Filho, Serviço de Doenças Pulmonares, Santa Casa de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.

Recebido: 07 setembro 2019.

Aprovado: 28 janeiro 2020.

Trabalho realizado no Projeto de Reabilitação Pulmonar, Universidade Feevale, Novo Hamburgo (RS) Brasil.

## RESUMO

**Objetivo:** Verificar se existem diferenças em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) fenótipos exacerbador e não exacerbador submetidos a um programa de reabilitação pulmonar (PRP). **Métodos:** Estudo retrospectivo de vida real que incluiu pacientes com DPOC da rede pública de atendimento ambulatorial em nível de atenção primária, que completaram o PRP, com duração de 12 semanas, três vezes por semana. Todos foram avaliados antes e depois do PRP, por meio do teste de caminhada dos seis minutos (TC6min), índice de dispneia (mMRC), qualidade de vida e índice BODE. **Resultados:** Dos 151 pacientes analisados, a média de idade foi 65,0 ± 8,1 anos e a média VEF<sub>1</sub> do predito foi de 39,8 ± 15,9. O gênero predominante foi o masculino (66,9%). Desses pacientes, 31 (20,5%) eram fenótipo exacerbador. Houve melhora significativa na média da distância percorrida no TC6min em ambos os grupos, sendo a maior mudança observada no grupo exacerbador [mΔ(IC95%): 84,9 (57,1-112,6) vs. 48,6 (37-60,2); p = 0,018]. Redução significativa da dispneia pela escala mMRC ocorreu em ambos os grupos, sendo de maior intensidade no grupo exacerbador [mΔ(IC95%): -0,8 (-1,11 a 0,51) vs. -1,6 (-2,20 a -1,13); p = 0,006]. Melhora no índice BODE ocorreu em ambos os grupos, mas a variação média também foi significativamente maior no grupo exacerbador [mΔ(IC95%): -1,44 (-2,17 a -0,70); p = 0,045]. **Conclusão:** Os pacientes com DPOC fenótipo exacerbador apresentaram maior magnitude de resposta ao PRP (36 metros) quando comparados ao não exacerbador, independentemente da gravidade da obstrução do fluxo aéreo, impactando a melhora no prognóstico medido pelo índice BODE.

**Descritores:** Doença pulmonar obstrutiva crônica; Fenótipo; Reabilitação.

## INTRODUÇÃO

A história natural da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é pontuada por exacerbações, especialmente naqueles pacientes com obstrução moderada a grave do fluxo aéreo, sendo eventos caracterizados por uma mudança na intensidade dos sintomas respiratórios e que podem necessitar de modificações na medicação regularmente utilizada. É definido como exacerbador todo paciente com diagnóstico de DPOC que apresenta duas ou mais agudizações ou exacerbações no último ano ou pelo menos uma que demandou internação hospitalar.<sup>(1)</sup> Tais exacerbações devem estar separadas por pelo menos quatro semanas desde o final do tratamento da última exacerbação ou seis semanas desde o início desta.<sup>(2)</sup> Um estudo recente<sup>(3)</sup> que acompanhou mais de dois mil pacientes com DPOC mostrou que o melhor preditor de uma exacerbação foi o histórico de exacerbações no ano anterior.

A reabilitação pulmonar (RP) é uma intervenção abrangente baseada na avaliação minuciosa do paciente, seguida por terapias específicas que incluem, mas não estão limitadas ao treinamento físico, educação e mudança de atitudes, que são projetadas para melhorar

as condições física e psicológica dos pacientes com doença respiratória crônica, além de promover a adesão a longo prazo de comportamentos que melhorem a saúde.<sup>(4)</sup> Considerando que as exacerbações causam impacto negativo e significativo na qualidade de vida, na progressão da doença, na mortalidade e nos custos com saúde, a reabilitação pulmonar como uma modalidade de tratamento mais abrangente tem sido preconizada, além do tratamento farmacológico.<sup>(1)</sup>

O manejo farmacológico atual dos pacientes com DPOC tem sido baseado em fenótipos. Por apresentar mais morbidade e mortalidade, o fenótipo exacerbador tem representado um maior desafio terapêutico.<sup>(5)</sup> Dentre todas as estratégias terapêuticas para reduzir as exacerbações e as internações hospitalares, o papel da RP ainda precisa ser mais bem entendido.<sup>(6-8)</sup> Considerando que os estudos que abordam programas de reabilitação pulmonar (PRPs) não fazem a abordagem por fenótipos, uma vez que todos os pacientes com DPOC recebem a indicação desse tipo de tratamento, o objetivo do presente estudo foi verificar se pacientes com DPOC fenótipos exacerbador e não exacerbador respondem de maneira diferente quando tratados em um PRP.

## Endereço para correspondência:

Paulo José Zimmermann Teixeira. Pavilhão Pereira Filho, Serviço de Doenças Pulmonares, Santa Casa de Porto Alegre, Rua Professor Annes Dias, 295, Centro, 1º andar, sala 7, CEP 90000-020, Porto Alegre, RS, Brasil.  
Tel.: 55 51 3214-8331. E-mail: paulozt@gmail.com  
Apoio financeiro: Nenhum.

## MÉTODOS

Estudo de vida real, retrospectivo, que incluiu pacientes com DPOC oriundos da rede pública de atendimento ambulatorial no nível de atenção primária, no período de março de 2005 a dezembro de 2018, que tiveram seus dados clínicos coletados no momento da avaliação pelo médico e demais profissionais integrantes do PRP, acompanhados por um período de 12 semanas, quando finalizavam o programa e eram reavaliados por todos os profissionais. O PRP é um projeto de extensão que atende pacientes dos ambulatórios de pneumologia e também da atenção primária do município de Novo Hamburgo (RS) desde 2002. O protocolo do estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade onde o estudo foi desenvolvido e todos os participantes haviam assinado o termo de consentimento livre e esclarecido.

O diagnóstico de DPOC foi realizado de acordo com a Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), utilizando história clínica, exame físico e a confirmação da obstrução do fluxo aéreo por meio da razão do volume expiratório forçado no primeiro segundo ( $VEF_1$ ) pela capacidade vital forçada (CVF) inferior a 70 pós-uso do broncodilatador.<sup>(1)</sup> Foi considerado exacerbador o paciente com diagnóstico de DPOC que apresentasse duas ou mais exacerbações no último ano ou uma que demandasse internação hospitalar.<sup>(1)</sup> Para minimizar o viés sistemático, nenhum paciente foi incluído para tratamento na vigência de exacerbação e também foram excluídos da análise aqueles que não completaram o PRP mesmo que tivessem apresentado todas as informações clínicas necessárias para o diagnóstico e dados basais.

Os pacientes foram questionados quanto ao grau de dispneia pela versão validada da escala mMRC para pacientes com DPOC, cuja pontuação é delimitada em cinco graus, caracterizando as diferentes atividades que levam à falta de ar, variando entre zero e quatro: 0: sem dispneia, a não ser com exercício extenuante; 1: falta de ar quando caminha depressa no plano ou sobe ladeira suave; 2: anda mais devagar que uma pessoa da mesma idade no plano devido à falta de ar ou tem de parar para respirar; 3: para para respirar após caminhar uma quadra (90 a 120 m) ou após poucos minutos no plano; 4: muito dispneico para sair de casa ou dispneico ao vestir-se.<sup>(9)</sup>

Para o cálculo do índice BODE, foram consideradas as variáveis: índice de massa corporal,  $VEF_1$  em porcentagem do previsto ( $VEF_1\%$  predito), pontuação do mMRC e a distância percorrida no teste de caminhada dos seis minutos (TC6min). A pontuação foi considerada de acordo com os resultados obtidos nas quatro variáveis (0-3 para  $VEF_1$ ; 0-3 para mMRC; 0-3 para DPTC6 e 0-1 para IMC),<sup>(3)</sup> tendo a pontuação total variado de 0 a 10 (maiores pontuações indicam mais gravidade).<sup>(10)</sup>

Para avaliar a qualidade de vida, foi utilizado o Questionário de Qualidade de Vida do Hospital Saint George (QQVSG), o qual compreende três domínios: sintomas, atividades, impacto e total. Os questionários

foram entregues aos pacientes com questões objetivas, sendo solicitado que lessem, interpretassem e marcassem as respostas. Valores acima de 10% refletiam qualidade de vida alterada naquele domínio. Reduções iguais ou superiores a 4% após intervenção, em qualquer domínio ou na soma total dos pontos, indicavam melhora clinicamente significativa na qualidade de vida dos pacientes.<sup>(11)</sup>

TC6min foi realizado de acordo com os critérios da ATS,<sup>(12)</sup> com monitorização das seguintes variáveis durante o teste: frequência cardíaca (FC) e saturação periférica de oxigênio ( $SpO_2$ ), com a utilização do oxímetro da marca Morrya® modelo 1001 (Ipiranga São Paulo, Brasil). Para aferir a sensação de dispneia, foi utilizada a Escala de Borg CR-10, no início e no final do TC6min. A execução do teste ocorreu em um corredor plano, com distâncias previamente demarcadas de 10 metros. O corredor todo media 50 metros, onde, no final, era realizada a mensuração da distância percorrida pelo paciente. Por meio de um estadiômetro de parede da marca Cardiomed, foi verificada a altura do paciente e, com uma balança da marca Welmy (Santa Bárbara do Oeste [SP]/Brasil), obteve-se seu peso. Fazendo uso desses dados, foi obtido o cálculo do IMC por meio da forma do peso dividido pela altura ao quadrado. As aplicações do QQVSG e do TC6min antes e após PRP foram realizadas em dias distintos. Para o cálculo do valor predito da distância percorrida no TC6min, foi utilizada uma equação de referência desenvolvida para a população brasileira.<sup>(13)</sup>

O PRP consistiu em um programa multidisciplinar, com duração de três meses, em que os pacientes recebiam acompanhamentos médico, psicológico, nutricional e treinamento físico aplicado pelo fisioterapeuta e educador físico. Os pacientes realizaram aquecimento, exercícios aeróbicos, exercícios de ganho de força muscular e alongamentos. Aquecimento: foram realizadas diagonais funcionais para membros superiores (MsSs) e membros inferiores (MSIs). Os exercícios aeróbicos foram realizados em esteira ergométrica da marca Moviment (Pompeia [SP]/Brasil), com evolução do tempo, que variava entre 5 e 30 minutos de caminhada, e da velocidade de acordo com a percepção subjetiva do esforço e da frequência cardíaca. Já o treinamento de força para MsSs e MSIs foi realizado em equipamentos de musculação (roldana alta, cadeira extensora, supino e dorsal da marca Tech Press (São Paulo/Brasil), com intensidades variando entre 50% e 80% da carga máxima, obtido no teste de carga máxima realizado pelo educador físico e, ao término dos exercícios, os pacientes realizavam alongamentos dos principais grupos musculares envolvidos no treinamento.

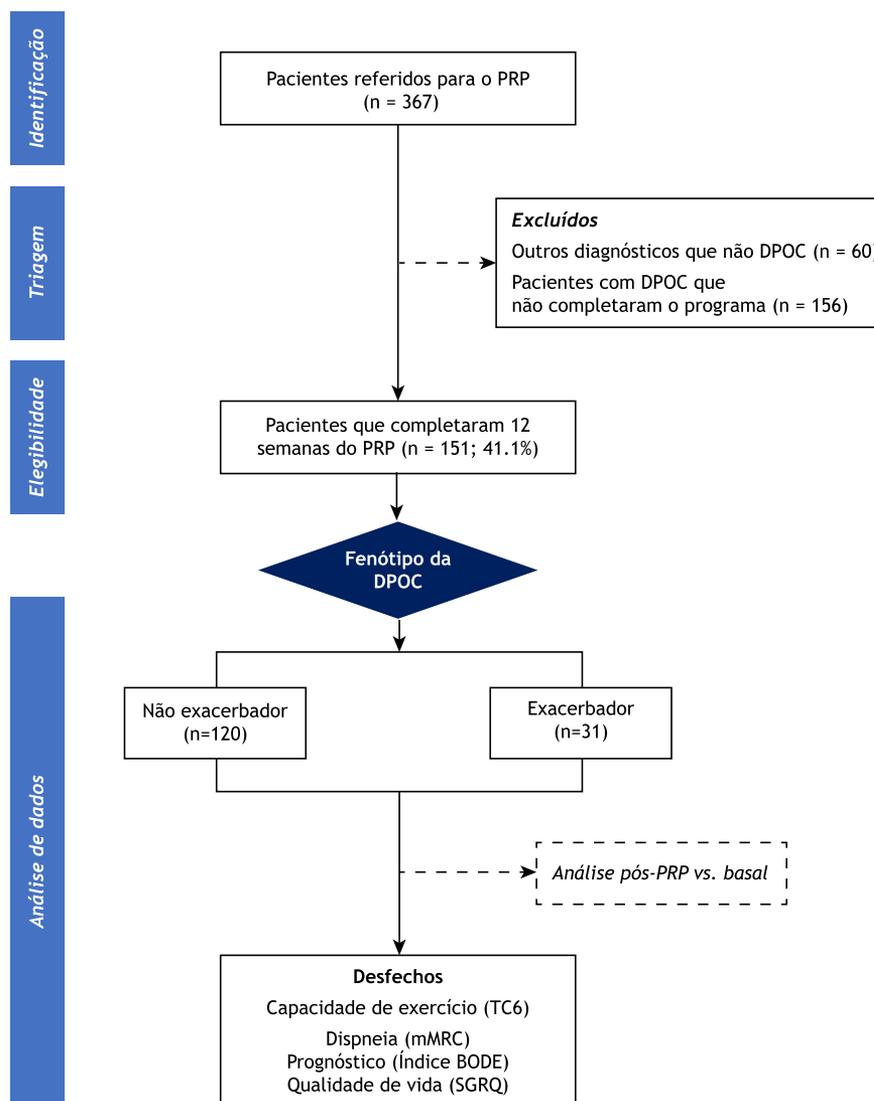
O cálculo do tamanho da amostra foi realizado no software *G\*Power* versão 3.1.9.2 for *Windows* (Franz Faul, Universitat Kiel, Alemanha). Para detectar uma diferença mínima de 30 metros no TC6min (tamanho de efeito igual a 0,75) entre os grupos após o PRP, adotando-se  $\alpha = 5\%$  e potência do teste ( $1-\beta$ ) igual a 80%, foi necessário um número

mínimo de 29 indivíduos em cada grupo para compor a amostra do estudo.

O processamento e a análise dos dados foram realizados no Programa SPSS, versão 21.0. A análise descritiva consistiu em médias, desvios-padrão, medianas, percentis e de proporções. Para verificar o cumprimento dos pressupostos de normalidade dos dados e da homogeneidade das variâncias entre os grupos, utilizaram-se os testes de Shapiro-Wilk e de Levene, respectivamente. A fim de verificar a associação entre as variáveis categóricas, foi utilizado o teste exato de Fisher. As variáveis contínuas foram comparadas pelo teste t de Student para amostras independentes. As variáveis contínuas de medidas repetidas foram analisadas por meio de equações de estimação generalizadas (GEE). Foi adotado como significância estatística  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

De um total de 367 pacientes encaminhados para o PRP, 151 pacientes com diagnóstico de DPOC que completaram o PRP foram, retrospectivamente, incluídos no estudo e tiveram seus dados pré e pós-reabilitação analisados (Figura 1). Dos 151 pacientes que completaram os três meses do PRP, a maioria (79,5%) foi considerada fenótipo não exacerbador. A idade média dos pacientes foi de  $65 \pm 8,1$  anos e, destes, a maioria eram homens (66,9%). O IMC médio foi de  $25,4 \pm 4,8$  kg/m<sup>2</sup>. Conforme a Tabela 1, os grupos apresentaram resultados semelhantes no que diz respeito à função pulmonar. Porém, no VEF<sub>1</sub>% do predito, o grupo de pacientes considerados exacerbadores apresentou uma média significativamente menor ( $41,1 \pm 16,3$  vs.  $34,3 \pm 13,1$ ;  $p < 0,05$ ). Já as variáveis do TC6min, grau de dispneia e índice BODE, bem como a carga tabágica, não foram



**Figura 1.** Fluxograma de inclusão dos pacientes no estudo. TC6: teste de caminhada de seis minutos; mMRC: *modified medical research council* (escala de dispneia); SGRQ: *St. George's Respiratory Questionnaire*. DPOC: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica; PRP: Programa de Reabilitação Pulmonar.

**Tabela 1.** Características basais de 151 pacientes com diagnóstico de DPOC submetidos a um programa de reabilitação pulmonar.

Variável	Todos (n = 151)	Não exacerbador (n = 120)	Exacerbador (n = 31)
Idade, anos	65,0 ± 8,1	65,1 ± 8,4	64,9 ± 6,8
IMC, kg/m <sup>2</sup>	25,4 ± 4,8	25,3 ± 4,6	25,7 ± 5,5
Sexo			
Masculino	101 (66,9)	79 (65,8)	22 (71)
Feminino	50 (33,1)	41 (34,2)	9 (29)
Função pulmonar			
CFV, L	2,29 ± 0,88	2,29 ± 0,91	2,26 ± 0,81
CFV, % do predito	64,7 ± 19,5	64,9 ± 20,1	63,6 ± 17,4
VEF <sub>1</sub> , L	1,12 ± 0,55	1,15 ± 0,57	1,0 ± 0,47
VEF <sub>1</sub> , % do predito	39,8 ± 15,9	41,1 ± 16,3	34,3 ± 13,1*
VEF <sub>1</sub> /CVF	49,1 ± 13,8	50,0 ± 13,4	45,3 ± 14,9
Teste de caminhada de 6 minutos (TC6)			
DTC6 basal (m)	392,4 ± 96,7	396,4 ± 94,9	376,1 ± 103,9
Distância predita (m) <sup>a</sup>	543,5 ± 33	543,1 ± 33,4	545,4 ± 31
mMRC (0-4)	2,13 ± 1,32	2,11 ± 1,31	2,19 ± 1,36
Índice Bode (0-10)	3,5 ± 1,8	3,3 ± 1,8	4,3 ± 1,5
Maços/ano, mediana (25-75)	35 (16-75)	35 (18-74)	42,5 (1-83)
Número de exacerbações no último ano	0,8 ± 1,4	0,2 ± 0,4	3,2 ± 1,8**
Classificação espirométrica, GOLD			
Leve	1 (0,7)	1(0,8)	0 (0)
Moderada	39 (25,8)	33 (27,5)	6 (15,4)
Grave	61 (40,4)	50 (41,7)	11 (35,5)
Muito grave	50 (33,1)	36 (30)	14 (45,2)
Tratamento medicamentoso			
LABA	20 (13,2)	14 (11,7)	6 (19,4)
LAMA	31 (20,5)	25 (20,8)	6 (19,4)
LABA + ICS	46 (30,5)	38 (31,7)	8 (25,8)
LABA + ICS + LAMA	23 (15,2)	18 (15)	5 (16,1)

Os valores estão expressos por médias, desvios-padrão (exceto carga tabágica, expressa por mediana e percentis 25 e 75) e proporções. IMC: índice de massa corporal; CVF: capacidade vital forçada; VEF<sub>1</sub>: volume expirado forçado no primeiro segundo; L: litros TC6: teste de caminhada de seis minutos; DTC6: distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos; mMRC: *Modified Medical Research Council*; LABA: *long-acting beta<sub>2</sub> agonists*; LAMA: *long-acting muscarinic antagonists*; ICS: *inhaled corticosteroids*; GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease <sup>a</sup>Distância predita, m = 622, 461 - (1,846 × idade em anos) + (61,503 × gênero <sup>homens = 1; mulheres = 0</sup>); equações de estimativas generalizadas (GEE); comparação ajustada de Bonferroni; teste exato de Fisher para variáveis categóricas e teste *t* de Student independente para variáveis contínuas; \*p < 0,05; \*\*p < 0,001 entre não exacerbadores e exacerbadores.

diferentes entre os grupos. A média de exacerbações foi de 0,8 ± 1,4 e o grupo não exacerbador teve uma média de 0,2 ± 0,4 e o grupo exacerbador, uma média de 3,2 ± 1,8. O tratamento medicamentoso utilizado está descrito em ambos os grupos.

Os resultados na distância caminhada, no índice de dispneia, no prognóstico e na qualidade de vida em ambos os grupos tiveram melhora estatisticamente significativa comparados antes e depois, conforme se observa na Tabela 2. Em relação à capacidade de exercício avaliada por meio do TC6min antes e após o PRP, o grupo não exacerbador e o grupo exacerbador aumentaram a distância percorrida de maneira significativa, o que também ocorreu com a dispneia avaliada por meio do mMRC. Ambos os grupos melhoraram o prognóstico da doença avaliado pelo índice BODE. Os resultados da avaliação da qualidade

de vida também apresentaram benefícios significativos depois do PRP tanto no grupo de não exacerbadores quanto no de exacerbadores (p < 0,0001).

A Tabela 3 mostra a variação da capacidade de exercícios, da dispneia, da qualidade de vida e do prognóstico medido pelo índice BODE entre os dois grupos. A Figura 2 demonstra a comparação da distância no TC6min antes e depois do PRP, de acordo com o fenótipo para a exacerbação da doença e ajustado pela função pulmonar basal (VEF<sub>1</sub>, %).

A variação média da redução do índice BODE e da dispneia foi significativamente maior no grupo exacerbador quando comparado com o não exacerbador. A variação dos domínios do questionário de qualidade de vida não foi significativamente diferente entre os grupos, apesar de terem sido intragrupos.

**Tabela 2.** Capacidade de exercício (submáxima), dispneia, índice prognóstico e qualidade de vida em 151 pacientes com diagnóstico de DPOC submetidos a um programa de reabilitação pulmonar.

Variável	Não exacerbador		Exacerbador	
	Basal	Pós-PRP	Basal	Pós-PRP
DTC6 (m)	396,4±94,9	445,0±99,0*	376,1±103,9	461±94,2*
% do predito <sup>a</sup>	73,0±17,0	82,0±17,0*	69,0±18,0	84,0±16,0*
mMRC (0-4)	1,9±1,3	1,1±1,1*	2,9±1,1	1,3±1,4*
Índice BODE (0-10)	3,3±1,8	2,7±1,9**	4,3±1,5	2,9±1,5**
SGRQ Sintomas	46,8±20,3	32,6±18*	52,9±20,9	34,9±21,1*
SGRQ Atividades	65,8±23,1	52,1±23,1*	76,9±21,7	57,5±21,8*
SGRQ Impacto	32,9±18,9	20±15,4*	40,7±18,7	24,5±18,5*
SGRQ Total	46,3±16,9	32,7±16,3*	54,0±16,0	36,3±18,1*

DTC6: distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos; mMRC: *modified medical research council* (escala de dispneia); SGRQ: questionário do Hospital Saint George na Doença Respiratória. <sup>a</sup>Distância predita  $m = 622, 461 - (1,846 \times \text{idade em anos}) + (61,503 \times \text{gênero}_{\text{homens} = 1; \text{mulheres} = 0})$ ; equações de estimativas generalizadas (GEE); comparação ajustada de Bonferroni; \* $p < 0,0001$  do basal; \*\* $p < 0,01$  do basal.

**Tabela 3.** Variação da capacidade de exercício, da dispneia, do índice prognóstico e da qualidade de vida em 151 pacientes portadores de DPOC submetidos a um programa de reabilitação pulmonar.

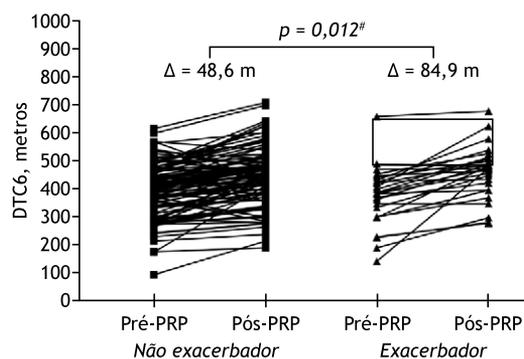
Variável	Alteração do basal ( $\Delta$ )			
	Não exacerbador	Exacerbador	Wald	p
DTC6 (m)	48,6 (37,0 a 60,2)	84,9 (57,1 a 112,6)	5,57	0,018*
% do predito <sup>a</sup>	8,9 (6,7 a 11,0)	15,4 (10,1 a 20,7)	5,51	0,019*
% de alteração	14,8 (10,7 a 18,9)	29,5 (13,3 a 45,6)	2,98	0,084
mMRC (0-4)	-0,8 (-1,11 a -0,51)	-1,6 (-2,20 a -1,13)	7,49	0,006*
Índice Bode (0-10)	-0,61(-0,94 a -0,28)	-1,44 (-2,17 a -0,70)	4,03	0,045*
SGRQ sintomas	-14,2 (-18,2 a -10,2)	-18,0 (-27,0 a -9,0)	0,57	0,450
SGRQ atividades	-13,7 (-18,2 a -9,2)	-19,3 (-28,5 a -10,2)	1,17	0,279
SGRQ impacto	-13,0 (-16,0 a -9,9)	-16,1 (-23,1 a -9,1)	0,65	0,419
SGRQ total	-13,6 (-10,8 a -16,5)	-17,7 (-10,9 a -24,5)	1,14	0,285

Valores expressos por médias e intervalos de confiança de Wald de 95%. DTC6: distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos; mMRC: *modified medical research council* (escala de dispneia); SGRQ: *St. George's Respiratory Questionnaire*. <sup>a</sup>Distância predita  $m = 622, 461 - (1,846 \times \text{idade em anos}) + (61,503 \times \text{gênero}_{\text{homens} = 1; \text{mulheres} = 0})$ ; equações de estimativas generalizadas (GEE); comparação ajustada de Bonferroni; \* $p < 0,05$  entre grupos.

## DISCUSSÃO

Nosso estudo foi capaz de demonstrar que o PRP melhorou a capacidade de exercício, a dispneia, a qualidade de vida e o prognóstico deste grupo de pacientes com diagnóstico de DPOC. Mais importante ainda, foi capaz de demonstrar que a melhora na capacidade de exercício, avaliada pela distância percorrida absoluta e predita no TC6min, foi significativamente maior nos exacerbadores quando comparados aos não exacerbadores, mesmo após ajuste para o  $VEF_1\%$ , conforme pode ser observado na Figura 2. É importante também destacar que ambos os grupos atingiram distâncias muito superiores àquelas consideradas clinicamente significativas, que são de 25 a 35 metros,<sup>(4)</sup> e o grupo de pacientes não exacerbadores após a reabilitação caminhou, em média, 48,6 metros e os exacerbadores, em média, 84,9 metros, ou seja, 36,3 metros a mais do que os não exacerbadores.

Nos pacientes com DPOC, a gravidade da enfermidade e o prognóstico não são determinados exclusivamente pelas alterações da função pulmonar. Em indivíduos com doença leve ou moderada, a capacidade de exercício e as atividades de vida diária são frequentemente


**Figura 2.** Comparação da capacidade submáxima de exercício (DTC6M), antes e depois do Programa de reabilitação pulmonar (PRP), de acordo com o fenótipo para a exacerbação da doença, ajustado pela função pulmonar basal ( $VEF_1, \%$ ).

alteradas, causando um impacto negativo na qualidade de vida. Dessa forma, além do tratamento farmacológico utilizado para melhorar a dispneia, a função pulmonar e reduzir o número de exacerbações,<sup>(14)</sup> o PRP tem sido preconizado como uma estratégia não farmacológica

a ser implementada<sup>(15)</sup> e nesse grupo de pacientes exacerbadores se mostrou muito mais benéfico quando comparado com a magnitude do benefício nos pacientes de fenótipo não exacerbador.

Quando se analisou o comportamento do índice de dispneia medido pelo mMRC, foi possível observar melhora significativa em ambos os grupos e também magnitude maior no grupo de pacientes com fenótipo exacerbador (- 0,8 vs. - 1,6;  $p < 0,006$ ). A dispneia é certamente o principal sintoma e o mais limitador nessa enfermidade, principalmente quando os pacientes desempenham as atividades do dia a dia ou durante o exercício físico. Esse sintoma costuma melhorar de maneira significativa com o treinamento físico aeróbico, mas o mecanismo ainda não é bem entendido. Menos ventilação pulmonar na isocarga e também no consumo de oxigênio, expressando menos hiperinsuflação, não explicaria totalmente a melhora obtida.<sup>(15)</sup>

A qualidade de vida avaliada pelo questionário Saint George melhorou em ambos os grupos em níveis muito superiores aos 4 pontos percentuais reconhecidos como a diferença mínima clinicamente significativa. A maioria dos estudos ressalta como principal benefício da reabilitação pulmonar a melhora na qualidade de vida,<sup>(4,15,16)</sup> o que também foi observado no nosso estudo em ambos os grupos, porém, quando comparamos a qualidade de vida entre pacientes com DPOC fenótipos exacerbador e não exacerbador, nenhuma diferença estatisticamente significativa foi observada.

Estudos que relacionam a reabilitação pulmonar com exacerbações têm focalizado a capacidade dessa intervenção em reduzir o número de ocorrências, de visitas à emergência e hospitalizações. Enquanto um estudo com 200 pacientes mostrou que a reabilitação pulmonar reduziu as internações relacionadas à piora respiratória em um ano, com redução de 50% da duração da internação,<sup>(17)</sup> outro estudo com 60 pacientes mostrou mais exacerbações no grupo controle, mas não verificou diferença nas hospitalizações por paciente.<sup>(18)</sup>

Uma metanálise demonstrou que embora os ensaios clínicos randomizados sugerissem que os PRPs reduzissem as admissões subsequentes, os resultados dos estudos de coorte não demonstraram esse benefício. Os autores argumentaram que a natureza heterogênea dos pacientes incluídos nos diferentes estudos observacionais e também que a variabilidade dos protocolos utilizados pelos diferentes PRPs poderiam justificar tais achados.<sup>(19)</sup> Diante dessa ainda controversa resposta dos diferentes estudos com relação a PRPs reduzirem as exacerbações, as demais vantagens obtidas em outros parâmetros, como capacidade de exercício e melhora da qualidade de vida, corroboram sua indicação.

Até o momento, poucos estudos se ocuparam em analisar a resposta da reabilitação pulmonar nos diferentes fenótipos de DPOC. Jenkins et al.,<sup>(20)</sup> ao estudarem 73 pacientes com DPOC de gravidade leve a muito grave, demonstraram que os pacientes com fenótipo exacerbador concluíam menos o PRP quando comparados aos não exacerbadores (45% vs. 69%)

e que os efeitos entre os grupos foram semelhantes. Um estudo prospectivo e multicêntrico<sup>(21)</sup> que se propôs a estudar a resposta de um PRP nos diferentes fenótipos de DPOC incluiu 364 pacientes em seis centros e agrupou-os em pacientes com obstrução de vias aéreas e pacientes com destruição do parênquima. Demonstrou que ambos se beneficiaram do tratamento, sem diferença entre os grupos. Nosso estudo difere dos anteriores por ter incluído apenas pacientes que concluíram o PRP e também por tê-los classificado em exacerbadores e não exacerbadores, e não como tendo doença de via aérea e destruição de parênquima pulmonar. Sabe-se que as exacerbações são preditores independentes de mortalidade em pacientes com DPOC, aumentando em quase cinco vezes a chance de morte,<sup>(22)</sup> e essa dicotomização fenotípica poderia trazer informações mais relevantes, conforme foi possível demonstrar no nosso estudo.

Já validado como preditor de hospitalização e mortalidade em pacientes com DPOC que estejam participando de um PRP,<sup>(23)</sup> no nosso estudo o índice BODE foi significativamente reduzido após o tratamento no grupo de pacientes exacerbadores quando comparado ao dos não exacerbadores. Embora não tenhamos o seguimento do número de exacerbações nem das internações ocorridas após a conclusão da reabilitação, esse índice demonstra claramente um melhor prognóstico quando comparado ao momento antes da reabilitação.

Nosso estudo apresenta algumas limitações. O primeiro é ter um desenho retrospectivo, mesmo que os dados analisados tenham sido coletados de maneira prospectiva e padronizada, pois são utilizados no relatório final a ser enviado ao médico-assistente. Outro aspecto foi o fato de não ter sido usado o índice de dispneia transicional, capaz de melhor avaliar a dispneia após intervenções do que o mMRC. No entanto, trata-se de um estudo de vida real que demonstra o benefício do PRP para todos os pacientes com DPOC, principalmente àqueles com fenótipo exacerbador.

Pacientes com diagnóstico de DPOC e fenótipo exacerbador se beneficiam do PRP de maneira mais significativa, caminhando, em média, 36 metros a mais no TC6min quando comparados com não exacerbadores. Tal benefício também pode ser demonstrado na melhor redução na dispneia e na melhora do prognóstico medido pelo índice BODE. Estudos prospectivos de coorte serão necessários para melhor confirmar esses achados.

## CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Ivo Bohn Júnior participou da elaboração do estudo, coleta de dados, análise dos dados e escreveu o artigo. Cassia Cinara da Costa participou da elaboração do estudo, coleta de dados e revisou o artigo. Rafael Machado de Souza participou da elaboração do estudo, coleta de dados e revisou o artigo. Álvaro Huber dos Santos participou da análise dos dados e revisou o artigo. Paulo José Zimmermann Teixeira participou da elaboração do estudo, coleta de dados, análise dos dados e revisou o artigo.

## REFERÊNCIAS

- GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Global Strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Fontana: GOLD; 2020.
- Soler-Cataluña JJ, Rodríguez-Roisin R. Frequent chronic obstructive pulmonary disease exacerbators: how much real, how much fictitious? *COPD*. 2010;7(4):276-84. <http://dx.doi.org/10.3109/15412555.2010.496817>. PMID:20673037.
- Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Mullerova H, Tal-Singer R, et al. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) investigator susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2010;363(12):1128-38. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0909883>. PMID:20843247.
- Spruit MA, Singh SJ, 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):1011-27. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201309-1634ST>. PMID:24127811.
- Miravittles M, Calle M, Soler-Cataluña JJ. Fenotipos clínicos de la EPOC: identificación, definición e implicaciones para las guías de tratamiento. *Arch Bronconeumol*. 2011;48(3):86-98. <http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2011.10.007>. PMID:22196477.
- Puhan MA, Gimeno-Santos E, Cates CJ, Troosters T. Pulmonary rehabilitation following exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;12(12):CD005305. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD005305.pub4>. PMID:27930803.
- Moore E, Newson R, Joshi M, Palmer T, Rothnie KJ, Singh S, et al. Effects of pulmonary rehabilitation on exacerbation number and severity in people with COPD: an historical cohort study using electronic health records. *Chest*. 2017;152(6):1188-202. <http://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2017.05.006>. PMID:28526656.
- Ryrso CK, Godtfredsen NS, Kofod LM, Lavesen M, Mogensen L, Tobberup R, et al. Lower mortality after early supervised pulmonary rehabilitation following COPD- exacerbations: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm Med*. 2018;18(1):154. <http://dx.doi.org/10.1186/s12890-018-0718-1>. PMID:30219047.
- Kovelis D, Segretti NO, Probst VS, Lareau SC, Brunetto AF, Pitta F. Validation of the Modified Pulmonary Functional Status and Dyspnea Questionnaire and the Medical Research Council scale for use in Brazilian patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Bras Pneumol*. 2008;34(12):1008-18. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132008001200005>. PMID:19180335.
- Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2004;350(10):1005-12. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa021322>. PMID:14999112.
- Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM, Littlejohns P. A self-complete measure for chronic airflow limitation: the St. George's Respiratory Questionnaire. *Am Rev Respir Dis*. 1992;145(6):1321-7. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm/145.6.1321>. PMID:1595997.
- ATS: American Thoracic Society. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(1):111-7. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.166.1.at1102>. PMID:12091180.
- Iwama AM, Andrade GN, Shima P, Tanni SE, Godoy I, Dourado VZ. The six-minute walk test and body weight-walk distance product in healthy Brazilian subjects. *Braz J Med Biol Res*. 2009;42(11):1080-5. <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-879X2009005000032>. PMID:19802464.
- Wedzicha JA, Calverley PMA, Albert RK, Anzueto A, Criner GJ, Hurst J, et al. Prevention of COPD exacerbations: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *Eur Respir J*. 2017;50(3):1602265. <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.02265-2016>. PMID:28889106.
- Troosters T, Demeyer H, Hornikx M, Camillo CA, Janssens W. Pulmonary rehabilitation. *Clin Chest Med*. 2014;35(1):241-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccm.2013.10.006>. PMID:24507849.
- Ries AL, Bauldoff GS, Carlin BW, Casaburi R, Emery CF, Mahler D, et al. Pulmonary rehabilitation: joint ACCP/AACVPR evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2007;131(5, Suppl.):4S-42S. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.06-2418>. PMID:17494825.
- Griffiths TL, Burr ML, Campbell IA, Lewis-Jenkins V, Mullins J, Shiels K, et al. Results at 1 year of outpatient multidisciplinary pulmonary rehabilitation: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2000;355(9201):362-8. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)07042-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(99)07042-7). PMID:10665556.
- Güell R, Casan P, Belda J, Sengenis M, Morante F, Guyatt GH, et al. Long-term effects of outpatient rehabilitation of COPD: a randomized trial. *Chest*. 2000;117(4):976-83. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.117.4.976>. PMID:10767227.
- Moore E, Palmer T, Newson R, Majeed A, Quint JK, Soljak MA. Pulmonary rehabilitation as a mechanism to reduce hospitalizations for acute exacerbations of COPD: a systematic review and meta-analysis. *Chest*. 2016;150(4):837-59. <http://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2016.05.038>. PMID:27497743.
- Jenkins A, Gibbons L, Holden N, Jones AW. Responses of exacerbation phenotypes of COPD to community pulmonary rehabilitation. *Thorax*. 2018;73:A155.
- Ambrosino N, Venturelli E, de Blasio F, Paggiaro P, Pasqua F, Vitacca M, et al. A prospective multicentric study of pulmonary rehabilitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease and different clinical phenotypes. *Respiration*. 2015;89(2):141-7. <http://dx.doi.org/10.1159/000371471>. PMID:25634602.
- Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Román Sánchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2005;60(11):925-31. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2005.040527>. PMID:16055622.
- Moberg M, Vestbo J, Martínez G, Williams JE, Ladelund S, Lange P, et al. Validation of the I-BODE index as a predictor of hospitalization and mortality in patients with COPD participating in pulmonary rehabilitation. *COPD*. 2014;11(4):381-7. <http://dx.doi.org/10.3109/15412555.2013.836171>. PMID:24111845.



# Tradução para a língua portuguesa e análise das propriedades psicométricas do instrumento Patient Generated Index para pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica: avaliação individualizada de qualidade de vida

Renato Fleury Cardoso<sup>1,2</sup>, Danny Ruta<sup>3</sup>, Thessália Miranda de Oliveira<sup>1</sup>, Maria Carolina Barbosa Costa<sup>1</sup>, Alenice Aliane Fonseca<sup>1,2</sup>, Pedro Henrique Scheidt Figueiredo<sup>1,2</sup>, Alessandra de Carvalho Bastone<sup>1,2</sup>, Marcus Alessandro de Alcântara<sup>1,2</sup>, Ana Cristina Rodrigues Lacerda<sup>1,2</sup>, Vanessa Pereira Lima<sup>1,2</sup>

1. Departamento de Fisioterapia, Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri, Diamantina (MG) Brasil.
2. Programa de Pós-graduação em Reabilitação e Desempenho Funcional, Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri, Diamantina (MG) Brasil.
3. Guy's Cancer Centre, Guy's Hospital, Great Maze Pond, London, United Kingdom

**Recebido:** 15 agosto 2019.  
**Aprovado:** 06 dezembro 2019.

Trabalho realizado no Laboratório de Fisiologia do Exercício, Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri, Diamantina (MG), Brasil.

## RESUMO

**Objetivo:** Traduzir, adaptar e validar o *Patient Generated Index* (PGI) para brasileiros com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). **Métodos:** 50 voluntários com DPOC, em sua maioria homens (74%), com  $73,1 \pm 8,9$  anos de idade,  $VEF_1$  de  $52,3 \pm 14,5\%$  do previsto e  $VEF_1/CVF$  de  $56,2 \pm 8,6\%$  do previsto, responderam ao PGI e ao *Saint George Respiratory Questionnaire* (SGRQ) e realizaram teste *Glittre Activities of Daily Living* (Glittre ADL). Após o período de 7-14 dias, o PGI foi novamente aplicado para análise da confiabilidade relativa e absoluta. **Resultados:** A tradução ocorreu sem alterações no questionário. A pontuação obtida no PGI apontou fraca correlação com a pontuação total do SGRQ ( $r = -0,44$ ;  $p < 0,001$ ) e com o domínio impacto ( $r = -0,40$ ;  $p < 0,05$ ), moderada correlação com o domínio sintomas do SGRQ ( $r = -0,55$ ;  $p < 0,001$ ) e fraca correlação com o domínio atividades ( $r = -0,31$ ;  $p < 0,05$ ). Foram observadas fraca correlação entre o PGI e o Glittre ADL ( $r = -0,30$ ;  $p < 0,05$ ) e alta confiabilidade entre as medidas do PGI (CCI = 0,94). **Conclusão:** Este estudo mostra que a versão brasileira do PGI é um instrumento confiável e válido para medir a qualidade de vida relacionada à saúde em pacientes com DPOC. Trata-se de uma nova forma individualizada de avaliação de qualidade de vida centrada no paciente com DPOC.

**Descritores:** Qualidade de vida; Doença pulmonar obstrutiva crônica; Reprodutibilidade e tradução.

## INTRODUÇÃO

O estudo da qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) em indivíduos com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é tradicionalmente realizado por meio de questionários estruturados como o *Saint George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ),<sup>(1)</sup> o *Chronic Respiratory Questionnaire* (CRQ)<sup>(2)</sup> e o *Airways Questionnaire 20* (AQ20).<sup>(3)</sup> Tais questionários são estruturados em domínios nos quais existem questões que abordam especificamente uma área que é conhecidamente afetada pela DPOC. Apesar de extremamente úteis na prática clínica, os questionários estruturados não permitem estipular a relevância ou importância de um fator ou domínio de forma individualizada. Dessa forma, ferramentas que possibilitem a avaliação centrada no paciente podem fornecer informações adicionais sobre

a importância de determinado aspecto da QVRS, bem como a dedução de quais componentes da Classificação Internacional de Funcionalidade e Incapacidade (CIF) podem estar mais afetados.

Tendo em vista a abordagem centrada no paciente, Ruta et al.<sup>(4)</sup> desenvolveram o questionário **Patient Generated Index (PGI)**, que utiliza uma abordagem inovadora para medir a QVRS e pode ser adaptada a diversas doenças e/ou condições de tratamento.<sup>(4)</sup> Os pacientes são direcionados a definir as áreas mais importantes de sua vida que são afetadas pela doença, relatando o grau de importância para cada uma delas e classificando-as em termos de relevância.<sup>(5)</sup>

Esse instrumento é válido, confiável e responsivo em uma série de condições de saúde,<sup>(4-7)</sup> entretanto, até o

## Endereço para correspondência:

Vanessa Pereira Lima. Departamento de Fisioterapia, Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri, Campus JK, Rodovia MGT 367, Km 583, 5000, Alto da Jacuba, CEP 39100-000, Diamantina, MG, Brasil.

Tel.: 55 38 3532-8994. E-mail: vanessa.lima@ufvjm.edu.br

Apoio financeiro: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG).



participantes realizaram espirometria (Pony Graphic, Cosmed, Roma, Itália), seguindo as Diretrizes para Testes de Função Pulmonar.<sup>(11)</sup> Medidas antropométricas foram registradas. A estratégia para a validação do PGI incluiu a validade convergente com o questionário SGRQ e divergente com o teste funcional Glittre ADL, bem como a análise da confiabilidade teste-reteste e da confiabilidade absoluta por meio do cálculo do Erro Padrão da Medida (EPM) e da Mínima Diferença Detectável (MDD). A amostra pré-teste foi de cinco indivíduos que completaram o PGI (versão traduzida e retrotraduzida). Não houve nenhuma má interpretação do texto, então essa versão foi utilizada no estudo.

Cinquenta indivíduos<sup>(12)</sup> com diagnóstico de DPOC compuseram a amostra para validação do instrumento. Após 7-14 dias da primeira avaliação e aplicação do PGI, os pacientes responderam novamente ao PGI. O PGI e o SGRQ foram aplicados em forma de entrevista, realizada pelo mesmo pesquisador.

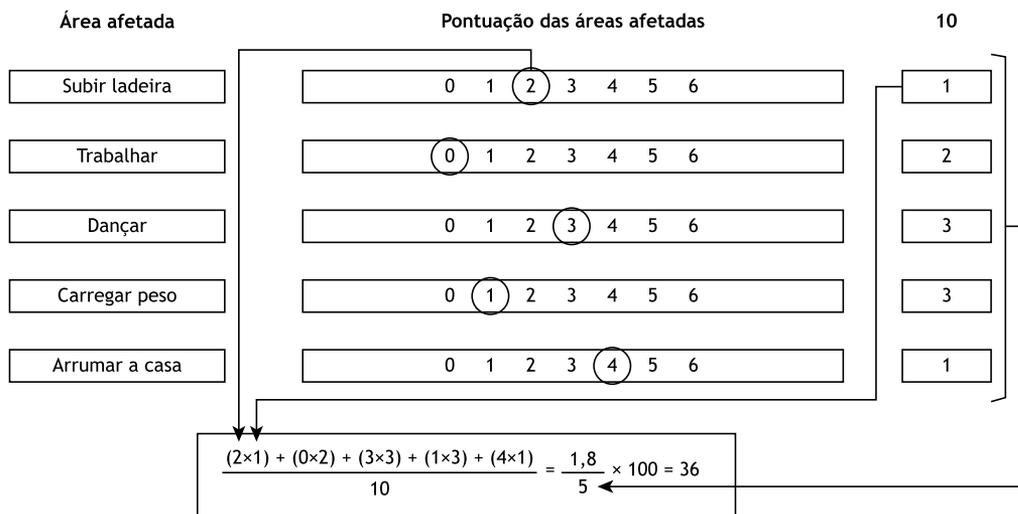
O **Patient Generated Index (PGI)** é completado em três etapas: (1) os indivíduos identificam, no máximo, as cinco áreas mais importantes de sua vida afetadas pela DPOC; (2) então avaliam quanto cada uma delas foi afetada pela doença usando uma escala de 0 a 6, em que 0 é o pior imaginável, e 6, exatamente como eles gostariam que fosse; (3) no estágio final os indivíduos distribuem 10 pontos, buscando refletir sua relativa importância, ou seja, dando mais pontos para as áreas mais importantes em sua vida e menos pontos para as áreas menos importantes identificadas na etapa 1. Todos os 10 pontos devem ser distribuídos.<sup>(9)</sup> O cálculo do escore total do PGI é dado segundo a Figura 2.

O **SGRQ** é um questionário estruturado em 76 itens, no qual cada um deles possui determinada pontuação, e a avaliação da qualidade de vida é dividida nos domínios: sintomas, atividades e impacto psicossocial

da doença respiratória. O resultado final é a soma da pontuação dos itens de cada domínio, gerando um escore que varia de 0 (sem redução da qualidade de vida) a 100 (redução máxima da qualidade de vida), considerando o percentual atingido pelo paciente em relação à pontuação máxima e a pontuação total obtida para aquele domínio, além do percentual desse máximo.<sup>(13)</sup>

O **Glittre ADL** foi realizado em um corredor de 10 metros, delimitado, de um lado, por uma cadeira e, do outro, por uma estante. O voluntário iniciou o teste sentado na cadeira, portando uma mochila contendo um peso de 2,5 kg para as mulheres ou 5 kg para os homens. A marcação do tempo gasto para a execução, por meio de um cronômetro, foi iniciada imediatamente após o sujeito ser avisado do início do teste. O voluntário foi orientado a percorrer o corredor passando por uma escada de três degraus localizada na metade do corredor e seguindo em direção à estante. Nela havia três pesos de 1 kg cada, localizados em uma prateleira ajustada à altura da sua cintura escapular. O indivíduo foi orientado a fazer a transferência dos pesos para uma prateleira mais baixa, ajustada à altura da sua cintura pélvica e, depois, para o chão. Em seguida, deveria retornar os pesos pelas mesmas prateleiras até a prateleira mais alta e retornar o percurso até sentar-se novamente na cadeira. O voluntário teve de realizar esse percurso cinco vezes, no menor tempo possível, sem correr.<sup>(14)</sup>

A análise das respostas do PGI foi baseada no processo de linking, conforme metodologia proposta por Cieza et al.<sup>(15)</sup> Trata-se de 10 regras para ligação entre os domínios ou questões abordadas em um instrumento e a CIF. Para análise do conteúdo das respostas, foram aplicadas as regras 5 (Identificar e documentar a categorização das opções de resposta)



**Figura 2.** Pontuação do questionário PGI. A pontuação do PGI é calculada multiplicando-se a pontuação de classificação na fase 2 pela proporção dos 10 pontos alocados na fase 3 para cada área, somando os resultados e os dividindo por 10. Para gerar uma pontuação em escala de 100, divide-se o resultado obtido pelo número de áreas identificadas na fase 1 e multiplica-se por 100, sendo Zero a pior QVRS possível e 100 a melhor QVRS.

e 6 (Vincular os conceitos principais, relevantes e/ou adicionais, à categoria mais precisa da CIF), uma vez que o PGI é um instrumento centrado no paciente. Dois pesquisadores independentes procederam à ligação das respostas aos conceitos da CIF, e potenciais divergências foram resolvidas por um terceiro pesquisador com experiência no uso da CIF.<sup>(15)</sup>

Para a análise estatística, foi utilizado o programa IBM SPSS Statistics, versão 20.0 (IBM Corporation, Armonk, New York, Estados Unidos). A normalidade dos dados foi avaliada pelo teste de Shapiro-Wilk. A análise de validade se deu por meio dos coeficientes de correlação de Spearman. Coeficientes entre 0 e 0,25 denotaram correlação desprezível; 0,25 e 0,50, correlação fraca; 0,50 e 0,75, correlação moderada; e > 0,75, correlação forte.<sup>(16)</sup> A confiabilidade teste-reteste foi analisada por meio do coeficiente de correlação intraclassa (CCI<sub>r</sub>), modelo alfa, de efeitos aleatórios de duas vias (model alpha, 2-way random effects model), e a concordância se deu pelo diagrama de Bland-Altman. Alta confiabilidade foi considerada quando CCI<sub>r</sub> ≥ 0,90. A confiabilidade absoluta foi avaliada pelo EPM e MDD, conforme equações posteriormente descritas.<sup>(17)</sup> O EPM foi estimado pela equação:  $EPM = DP * \sqrt{(1-r)}$ , em que DP representa o desvio-padrão da amostra, e r, o CCI<sub>r</sub>. A MDD foi estimada pela fórmula:  $MDC_{indiv} = EPM * 1,65 * \sqrt{2}$ , em que 1,65 representa o z-score do intervalo de confiança a 90%, e  $\sqrt{2}$ , o número de erros associados à medida repetida. A comparação entre os dois testes foi realizada pelo teste Wilcoxon pareado. Significância estatística foi considerada quando  $p < 0,05$  em todas as análises.

## RESULTADOS

A tradução para o português do instrumento PGI foi realizada obtendo-se uma versão sem maiores adaptações. De 52 indivíduos avaliados, 2 foram excluídos: 1 por apresentar pico hipertensivo antes de iniciar o Glittre ADL e 1 por não conseguir realizá-lo (déficit de equilíbrio). Cinquenta pacientes com DPOC compuseram a amostra final. As características da amostra estão apresentadas na Tabela 1. A pontuação média do PGI foi de  $43,5 \pm 15,0$  pontos. Os 50 pacientes elencaram, no primeiro dia de administração do PGI, 229 áreas que foram agrupadas em 28 categorias, sendo as 5 mais citadas: caminhar depressa, subir ladeira/escada, trabalhar, levantar peso e dançar. Dados adicionais podem ser encontrados no [Material Suplementar](#) (Quadro S1 e Tabela S1).

A pontuação obtida no PGI obteve fraca correlação com a pontuação total do SGRQ ( $r = -0,44$ ;  $p < 0,001$ ) e com o domínio impacto ( $r = -0,40$ ;  $p < 0,05$ ), moderada correlação com o domínio sintomas ( $r = -0,55$ ;  $p < 0,001$ ) e fraca correlação com o domínio atividades ( $r = -0,31$ ;  $p < 0,05$ ). Fraca correlação foi encontrada com o Glittre ADL ( $r = -0,30$ ;  $p < 0,05$ ).

**Tabela 1.** Características da amostra (n= 50).\*

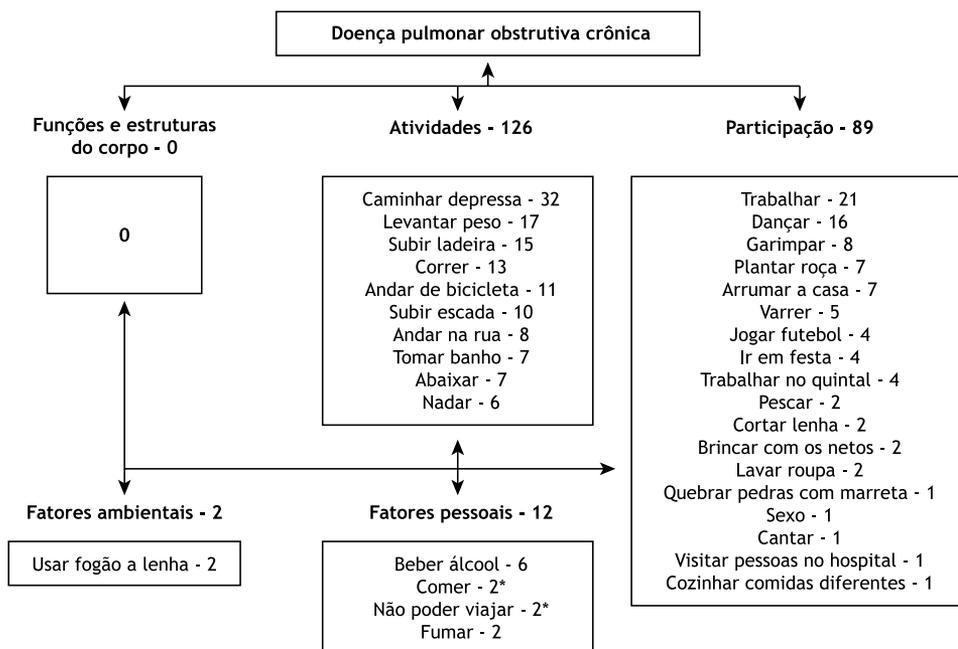
Idade (anos)	73,14 ± 8,96
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	24,13 ± 3,60
CVF (L)	2,85 ± 0,60
CVF % do previsto	72,50 ± 14,94
VEF <sub>1</sub> (L)	1,75 ± 0,63
VEF <sub>1</sub> % do previsto	52,99 ± 14,50
VEF <sub>1</sub> /CVF %	56,18 ± 8,63
GOLD, estágios II-III-IV, n (%)	
II	38 (76)
III	6 (12)
IV	6 (12)
Escolaridade em anos, n (%)	
0 a 4 anos	12 (24)
5 a 9 anos	22 (44)
Mais que 9 anos	16 (32)
PGI (Dia 1)	43,50 ± 14,95
PGI (Dia 2)	42,25 ± 14,47
SRGQ total	45,56 ± 14,53
Atividade	55,83 ± 17,72
Impacto	38,19 ± 15,61
Sintomas	49,33 ± 19,18
Glittre ADL (min)	06,25 ± 1,89

IMC: índice de massa corporal; CVF: capacidade vital forçada; VEF<sub>1</sub>: volume expiratório forçado no primeiro segundo; VEF<sub>1</sub>/CVF: relação entre volume expiratório forçado no primeiro segundo e capacidade vital forçada; L: litros; PGI: *Patient Generated Index*; SGRQ: *Saint George Respiratory Questionnaire*; Glittre ADL: *Glittre Activities of Daily Living*. \*Dados apresentados como média ± desvio-padrão, exceto onde indicado.

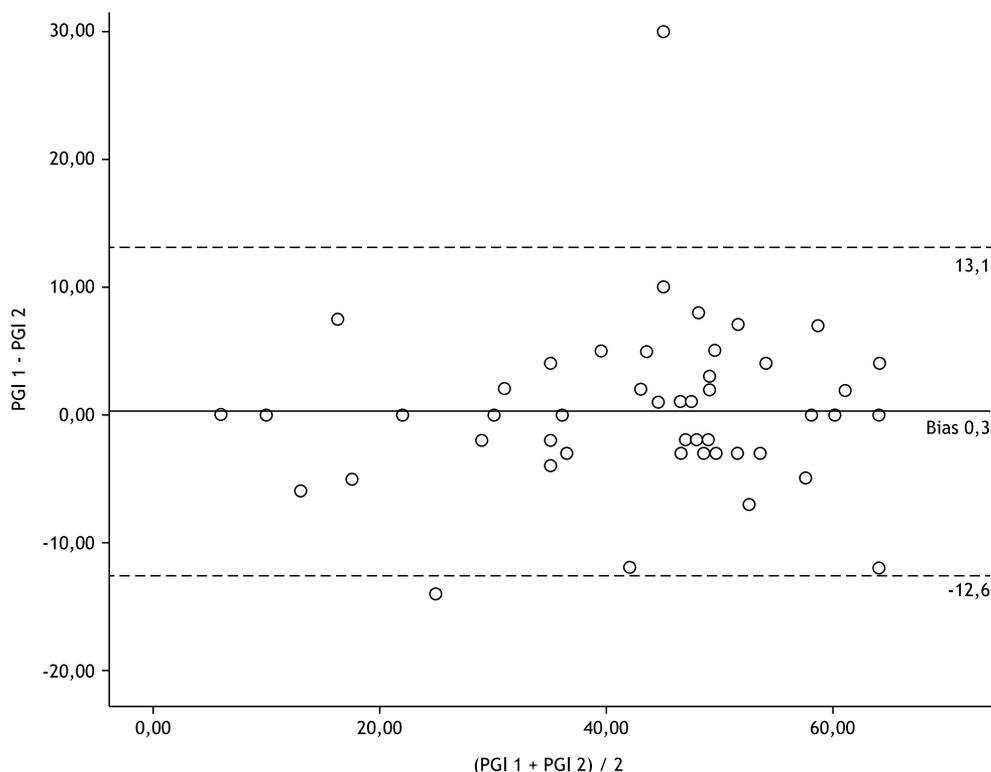
Ao classificar as categorias citadas segundo a CIF, foi constatado que a maioria das respostas dos pacientes compreendeu os domínios atividades e participação, sendo que atividades foi predominante (126 respostas) (Tabela S1). Os resultados apresentados na Figura 3 apontam para 229 respostas, agrupadas em 28 categorias após a análise de conteúdo (Quadro S1), as quais foram distribuídas em 20 itens para o componente atividades e participação (d), 1 item para fatores ambientais e 2 itens para fatores pessoais. Nenhuma resposta incluiu domínios do componente funções e estruturas do corpo.<sup>(18)</sup>

Sete domínios do componente atividades e participação foram mencionados nas respostas dos participantes: mobilidade, autocuidado, vida doméstica, interações e relacionamentos interpessoais, áreas principais da vida e vida comunitária, social e cívica. O domínio mobilidade se destacou com oito itens afetados entre os indivíduos com DPOC.

Não houve diferença estatisticamente significativa entre a 1ª e 2ª medidas do PGI (IC95% -1,6-2,1);  $p = 0,788$ . Foi observada uma excelente confiabilidade teste-reteste CCI<sub>r</sub> = 0.94 (IC 95%: 0,91-0,97). O EPM e a MDD para o PGI foram 4,7 e 10,8, respectivamente. Pelo diagrama de Bland-Altman foi demonstrada a concordância entre as medidas 1 e 2 do PGI, com Bias = 0,3 (Figura 4).



**Figura 3.** Categorias citadas pelos pacientes em resposta ao PGI classificadas segundo a CIF. \*Itens que não possuem classificação na CIF.



**Figura 4.** Gráfico de dispersão de Bland-Altman da confiabilidade teste-reteste (PGI 1: PGI dia 01; PGI 2: PGI dia 2).

### DISCUSSÃO

O presente estudo apresenta a tradução para a língua portuguesa e validação do questionário PGI para pacientes com DPOC. Apesar das diferenças culturais

entre o Brasil e a Inglaterra, a versão brasileira do questionário PGI não exigiu grandes adaptações. Isso se deve provavelmente ao fato de o PGI ser um instrumento simples e conceitualmente universal.

Pelo conhecimento dos autores, este é o primeiro estudo que elaborou uma versão brasileira do questionário PGI, que já foi adaptado e validado em países como Estados Unidos<sup>(19-21)</sup> e Canadá<sup>(5,22,23)</sup> e feita a adaptação transcultural para a Noruega.<sup>(24)</sup> Além disso, versão modificada do PGI foi validada na Etiópia, Tailândia e Bangladesh, abrangendo os idiomas bengali, tailandês, amárico e oromo.<sup>(9)</sup>

Por se tratar de um questionário que é enquadrado em uma doença específica, o PGI possui validação para diversas doenças como: lombalgia,<sup>(4)</sup> esclerose múltipla,<sup>(20)</sup> câncer,<sup>(25)</sup> artrite,<sup>(26)</sup> dermatite atópica,<sup>(7)</sup> HIV,<sup>(27)</sup> entre outras. Porém, este estudo é o primeiro reportando a validação do PGI para uma população com DPOC.

A validação convergente e a concorrente para DPOC foram feitas por meio da análise de correlação do PGI com o Glittre ADL e o SGRQ, ferramentas validadas para avaliação da QVRS e desempenho funcional no paciente com DPOC.<sup>(11)</sup> Apesar de o PGI ter obtido uma fraca correlação com o domínio impacto e atividades do SGRQ e com o escore total, o domínio sintomas apresentou moderada correlação com o PGI. Quando as respostas do PGI segundo a CIF foram padronizadas, foi obtida uma prevalência maior das respostas no domínio atividades. Esse resultado pode ser explicado pelas diferenças nas características dos questionários. Enquanto no questionário estruturado (SGRQ) o peso de um item é predeterminado, nos questionários centrados no paciente (PGI) o indivíduo é quem atribui o peso a um item específico sobre sua QVRS.

A moderada relação observada com o domínio sintomas do SGRQ com o PGI sugere uma influência das alterações da estrutura e função do corpo sobre o componente atividades e participação da CIF. Adicionalmente, os dados do PGI permitem inferir que a influência dos sintomas sobre a QVRS se dá por seus desfechos nas atividades e participação do indivíduo, e não pelos sintomas em si. Sendo assim, o PGI aparece como uma ferramenta complementar aos questionários estruturados, útil para avaliação da QVRS, especialmente quanto aos aspectos relacionados aos domínios atividades e participação da CIF. Esses itens, muitas vezes, não conseguem ser detectados com facilidade nos questionários estruturados, o que faz do PGI um forte aliado na avaliação complementar mais detalhada e globalizada do indivíduo com DPOC. Como exemplo há as áreas mais citadas no PGI que não constituem atividades de vida diária (AVD) por exemplo: dançar, andar de bicicleta, nadar, jogar futebol, beber bebidas alcoólicas e ir a festas. Essas atividades apresentaram impacto direto na qualidade de vida avaliada pelo PGI desses pacientes, por vezes sendo mais citada do que os sintomas.

Estudos anteriores também demonstraram correlações baixas e moderadas do PGI com instrumentos de qualidade de vida genéricos<sup>(5,9,23,28)</sup> ou específicos.<sup>(5,29)</sup> Isso indica a peculiaridade do PGI, em que, diferentemente do que ocorre com os questionários estruturados, o indivíduo é convidado a descrever e

pontuar os itens que, em seu ponto de vista, têm maior significado e relevância em sua qualidade de vida. Já em instrumentos estruturados, os itens a serem pontuados já são previamente descritos.

Apesar da não identificação de nenhum outro estudo que correlacione o PGI com um teste funcional, foi feita a opção por utilizar o Glittre ADL. A escolha se deu por se tratar de um teste que mimetiza atividades de vida diária. Skumlien et al.<sup>(14)</sup> observaram correlação moderada entre o SGRQ e o Glittre ADL apenas no domínio atividade. Neste estudo, foi identificada fraca correlação do PGI com o Glittre ADL. Considerando que o PGI é um questionário genérico, essa fraca correlação sugere que talvez haja comprometimento da execução das AVD pelo indivíduo, o que poderia afetar a QVRS dos pacientes com DPOC, porém outros fatores podem também ser determinantes.

O PGI fundamenta-se no pressuposto de que os problemas de saúde afetam os indivíduos e sua qualidade de vida de maneira diferente e, portanto, são mais bem definidos pelo paciente de forma individualizada. Este estudo buscou identificar em quais aspectos a DPOC afeta a QVRS e em que medida o PGI é capaz de fornecer informações não abordadas por um instrumento específico de QVRS.

Os pacientes determinaram 229 áreas de suas vidas que, de alguma forma, eram afetadas pela DPOC, as quais foram agrupadas em 28 categorias. Ao comparar as categorias de respostas do PGI com os itens do SGRQ, foi identificado que muitas das áreas indicadas pelos pacientes com DPOC (16 das 28 categorias) estavam contempladas pelo SGRQ. As nove categorias mais citadas na avaliação pelo PGI (caminhar depressa, subir ladeira/escada, trabalhar, levantar peso, dançar, fazer trabalho pesado, correr, arrumar casa e andar de bicicleta) foram contempladas diretamente entre os itens do SGRQ.

Algumas das categorias restantes poderiam ser contempladas indiretamente por algum item, como é o caso de cantar, área identificada por um paciente, a qual poderia talvez constar no item "me falta ar quando falo". Porém, de forma interessante, cantar para esse paciente teve um peso de 30% no escore total do PGI, enquanto o item "me falta ar quando eu falo" teve peso 0 no escore do SGRQ, o que pode demonstrar a maior sensibilidade do PGI. Foram identificadas ainda áreas como sexo, ânimo para cozinhar comidas diferentes, beber bebida alcoólica, usar fogão a lenha, visitar pessoas no hospital e até mesmo fumar, que foram citadas como impactantes na QVRS desses pacientes, mas que não são contempladas pelo SGRQ.

Assim, considera-se que o PGI pode ser capaz de excluir questões que não são de interesse direto para o indivíduo e consegue capturar áreas da vida que são importantes do ponto de vista individual, o que geralmente não é representado nas ferramentas estruturadas de QVRS.

Este estudo demonstrou alta confiabilidade no teste-reteste do PGI, com valor de CCIr dentro do

considerado minimamente aceitável para confiabilidade de testes clínicos.<sup>(17)</sup> Níveis semelhantes de confiabilidade foram encontrados em outros estudos com versões e populações comparáveis.<sup>(23,28,29)</sup> Para prática clínica, existe a probabilidade de 68% de uma medida repetida do PGI estar dentro de 1 EPM, ou 4,7 pontos, e 96% de probabilidade de estar dentro de 2 EPM, ou 9,4 pontos. O valor do EPM foi utilizado para calcular a MDD, que é clinicamente aplicada para diferenciar uma alteração real de uma alteração relacionada à variação individual da medida. Assim, variações de 10,8 pontos no PGI indicam variações clinicamente relevantes em pacientes com DPOC. Não foram encontrados outros estudos que tenham avaliado a confiabilidade absoluta do PGI.

Estes resultados sugerem que o PGI possa ser considerado um instrumento com potencial de utilização na prática clínica e complementar na avaliação do paciente com DPOC, o que possibilitaria estratégias individualizadas para seu tratamento.

Como limitações deste estudo destaca-se que a amostra foi composta, em sua maioria – 76% (38) –, de indivíduos classificados como GOLD II, o que poderia limitar a validade externa do estudo. Além disso, o PGI foi aplicado na região de Diamantina, Minas Gerais, uma localidade com índice de desenvolvimento humano (IDH) abaixo da média nacional. Ainda, há forte cultura

do garimpo e presença comum do fogão a lenha nas residências, o que justifica as respostas encontradas no PGI. Outra limitação é que o tempo gasto pelos pacientes para responder ao instrumento não foi registrado, porém, a grosso modo, foi constatado que, para respondê-lo, levava em torno de 10 minutos.

Em suma, este estudo mostra que a versão brasileira do PGI é um instrumento confiável e válido para medir a QVRS em pacientes com DPOC, além de ser capaz de destacar áreas que não são capturadas por instrumentos genéricos, podendo ser aplicado de forma complementar aos instrumentos tradicionais para avaliação da QVRS na DPOC.

## AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem à Profa. Dra. Tania Janaudis-Ferreira (McGill University), pelas orientações e pelo apoio durante toda a execução do projeto; às Profas. Dra. Janaina Martins Andrade e Dra. Camila Ribeiro Coimbra, da Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri (UFVJM), pela disponibilidade e pelo auxílio no recrutamento dos voluntários; ao Laboratório de Fisiologia do Exercício (LAFIEX) da UFVJM; e aos voluntários, pela disponibilidade para participação do estudo.

## REFERÊNCIAS

- Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM. The St George's respiratory questionnaire. *Respir Med.* 1991;85(Suppl B):25-31. [http://dx.doi.org/10.1016/S0954-6111\(06\)80166-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0954-6111(06)80166-6). PMID:1759018.
- Wijkstra PJ, TenVergert EM, Van Altna R, Otten V, Postma DS, Kraan J, et al. Reliability and validity of the chronic respiratory questionnaire (CRQ). *Thorax.* 1994;49(5):465-7. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.49.5.465>. PMID:8016767.
- Quirk FH, Jones PW. Repeatability of two new short airways questionnaires. *Proceedings of the British Thoracic Society; 1994 Jun 29 - Jul 1; Manchester, UK. Thorax.* 1994;49(10):1075.
- Ruta DA, Garratt AM, Leng M, Russell IT, Mac-Donald LM. A new approach to the measurement of quality of life: the patient generated index (PGI). *Med Care.* 1994;32(11):1109-26. <http://dx.doi.org/10.1097/00005650-199411000-00004>. PMID:7967852.
- Aburub AS, Gagnon B, Rodriguez AM, Mayo NE. Using a personalized measure (Patient Generated Index (PGI)) to identify what matters to people with cancer. *Support Care Cancer.* 2016;24(1):437-45. <http://dx.doi.org/10.1007/s00520-015-2821-7>. PMID:26099901.
- Ruta DA, Garratt AM, Russell IT. Patient centred assessment of quality of life for patients with four common conditions. *Qual Health Care.* 1999;8(1):22-9. <http://dx.doi.org/10.1136/qshc.8.1.22>. PMID:10557665.
- Herd RM, Tidman MJ, Ruta DA, Hunter JA. Measurement of quality of life in atopic dermatitis: correlation and validation of two different methods. *Br J Dermatol.* 1997;136(4):502-7. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2133.1997.tb02131.x>. PMID:9155948.
- Guillemin F, Bombardier C, Beaton D. Cross-cultural adaptation of health-related quality of life measures: literature review and proposed guidelines. *J Clin Epidemiol.* 1993;46(12):1417-32. [http://dx.doi.org/10.1016/0895-4356\(93\)90142-N](http://dx.doi.org/10.1016/0895-4356(93)90142-N). PMID:8263569.
- Camfield L, Ruta D. "Translation is not enough": using the Global Person Generated Index (PGI) to assess individual quality of life in Bangladesh, Thailand, and Ethiopia. *Qual Life Res.* 2007;16(6):1039-51. <http://dx.doi.org/10.1007/s11136-007-9182-8>. PMID:17487570.
- GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: 2019 report [Internet]. Bethesda: GOLD; 2019 [cited 2020 June 1]. Available from: <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/11/GOLD-2019-v1.7-FINAL-14Nov2018-WMS.pdf>
- Sociedade Brasileira de Pneumologia. Diretrizes para testes de função pulmonar. *J Pneumol.* 2002;28(Suppl 3):1-82.
- Terwee CB, Bot SDM, Boer MR, van der Windt DAWM, Knol DL, Dekker J, et al. Quality criteria were proposed for measurement properties of health status questionnaires. *J Clin Epidemiol.* 2007;60(1):34-42. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2006.03.012>. PMID:17161752.
- Camelier A, Rosa FW, Salim C, Nascimento OA, Cardoso F, Jardim JR. Avaliação da qualidade de vida pelo questionário do hospital saint george na doença respiratória em portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica: validação de uma nova versão para o Brasil. *J Bras Pneumol.* 2006;32(2):114-22. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132006000200006>. PMID:17273580.
- Skumlien S, Hagelund T, Bjortuft O, Ryg MS. A field test of functional status as performance of activities of daily living in COPD patients. *Respir Med.* 2006;100(2):316-23. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2005.04.022>. PMID:15941658.
- Cieza A, Fayed N, Bickenbach J, Prodinger B. Refinements of the ICF Linking Rules to strengthen their potential for establishing comparability of health information. *Disabil Rehabil.* 2019;41(5):574-83. <http://dx.doi.org/10.3109/09638288.2016.1145258>. PMID:26984720.
- Portney LG, Watkins MP. Foundations of clinical research: applications to practice. 3rd ed. New Jersey: Prentice Hall; 2009. vol. 2.
- Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet.* 1986;1(8476):307-10. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(86\)90837-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(86)90837-8). PMID:2868172.
- Bui K-L, Nyberg A, Maltais F, Saey D. Functional tests in chronic obstructive pulmonary disease, part 1: clinical relevance and links to the International Classification of Functioning, Disability, and Health. *Ann Am Thorac Soc.* 2017;14(5):778-84. <http://dx.doi.org/10.1513/AnnalsATS.201609-733AS>. PMID:28244799.
- Scheer JK, Keefe M, Lafage V, Kelly MP, Bess S, Burton DC, et al. Importance of patient reported individualized goals when assessing outcomes for adult spinal deformity (asd): initial experience with a patient generated index (PGI). *Spine J.* 2017;17(10):1397-405. <http://dx.doi.org/10.1016/j.spinee.2017.04.013>. PMID:28414170.
- Achaval S, Kallen MA, Mayes MD, Lopez-Olivo MA, Suarez-Almazor ME. Use of the patient-generated index in systemic sclerosis to assess patient-centered outcomes. *J Rheumatol.* 2013;40(8):1337. <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.120978>. PMID:23772081.

21. Tavernier SS, Beck SL, Clayton MF, Pett MA, Berry DL. Validity of the Patient Generated Index as a quality-of-life measure in radiation oncology. *Oncol Nurs Forum*. 2011;38(3):319-29. <http://dx.doi.org/10.1188/11.ONF.319-329>. PMID:21531682.
22. Mayo NE, Aburub A, Brouillette M-J, Kuspinar A, Moriello C, Rodriguez AM, et al. In support of an individualized approach to assessing quality of life: comparison between Patient Generated Index and standardized measures across four health conditions. *Qual Life Res*. 2017;26(3):601. PMID:27988908.
23. Ahmed S, Mayo NE, Wood-Dauphinee S, Hanley JA, Cohen SR. Using the patient generated index to evaluate response shift post-stroke. *Qual Life Res*. 2005;14(10):2247-57. <http://dx.doi.org/10.1007/s11136-005-8118-4>. PMID:16328904.
24. Klokkerud M, Grotle M, Løchting I, Kjekken I, Hagen KB, Garratt AM. Psychometric properties of the norwegian version of the patient generated index in patients with rheumatic diseases participating in rehabilitation or self-management programmes. *Rheumatology*. 2013;52(5):924-32. <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kes401>. PMID:23335634.
25. Camilleri-Brennan J, Ruta DA, Steele RJC. Patient generated index: new instrument for measuring quality of life in patients with rectal cancer. *World J Surg*. 2002;26(11):1354-9. <http://dx.doi.org/10.1007/s00268-002-6360-2>. PMID:12297930.
26. Papou A, Hussain S, McWilliams D, Zhang W, Doherty M. Responsiveness of SF-36 Health Survey and Patient Generated Index in people with chronic knee pain commenced on oral analgesia: analysis of data from a randomised controlled clinical trial. *Qual Life Res*. 2017;26(3):761-6. <http://dx.doi.org/10.1007/s11136-016-1484-2>. PMID:27995369.
27. Sakthong P, Winit-Watjana W, Chooan K. Usefulness of patient-generated index for HIV to measure individual quality of life : a study from Thailand. *Value Health Reg Issues*. 2014;3(C):101-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vhri.2014.02.009>. PMID:29702914.
28. Witham MD, Fulton RL, Wilson L, Leslie CA, McMurdo MET. Validation of an individualised quality of life measure in older day hospital patients. *Health Qual Life Outcomes*. 2008;6(1):27. <http://dx.doi.org/10.1186/1477-7525-6-27>. PMID:18423029.
29. Haywood KL, Garratt AM, Dziedzic K, Dawes PT. Patient centered assessment of ankylosing spondylitis-specific health related quality of life: evaluation of the patient generated index. *J Rheumatol*. 2003;30(4):764-73. PMID:12672197.

## MATERIAL SUPLEMENTAR

Este artigo acompanha um material suplementar.

Quadro S1. Respostas do PGI segundo a CIF.

Tabela S1. Categorias citadas pelos pacientes em resposta ao PGI e número de vezes que foram citadas.

Este material está disponível como parte do artigo online publicado em [http://jornaldepneumologia.com.br/detalhe\\_anexo.asp?id=84](http://jornaldepneumologia.com.br/detalhe_anexo.asp?id=84)



# Transplante pulmonar em pacientes com fibrose pulmonar familiar

David Bennett<sup>1</sup>, Antonella Fossi<sup>1</sup>, Nicola Lanzarone<sup>1</sup>, Elda De Vita<sup>1</sup>, Luca Luzzi<sup>2</sup>, Piero Paladini<sup>2,3</sup>, Elena Bargagli<sup>1,3</sup>, Paola Rottoli<sup>3</sup>, Piersante Sestini<sup>1,3</sup>

1. Malattie dell'Apparato Respiratorio, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, Siena, Italy
2. Chirurgia Toracica, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, Siena, Italy
3. Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, Università di Siena, Siena, Italy

Recebido: 23 janeiro 2020.

Aprovado: 05 abril 2020.

Trabalho realizado na Malattie dell'Apparato Respiratorio, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, Siena, Italy.

## RESUMO

**Objetivo:** A fibrose pulmonar familiar (FPF) é definida como uma doença pulmonar intersticial idiopática que afeta dois ou mais membros da mesma família. Nesses pacientes, os resultados têm sido insatisfatórios, apresentando alto risco de morte e disfunção crônica do enxerto pulmonar (CLAD) após o transplante de pulmão. O objetivo do presente estudo foi comparar o resultado de curto e longo prazo do transplante de pulmão em pacientes com FPF e pacientes transplantados por outras doenças pulmonares intersticiais. **Métodos:** Foram coletados retrospectivamente dados clínicos pré e pós-transplante de 83 pacientes com fibrose pulmonar submetidos a transplante de pulmão. Os pacientes foram divididos em aqueles com fibrose pulmonar familiar (n = 9, grupo FPF) e aqueles com fibrose pulmonar não familiar (n = 74, grupo controle).

**Resultados:** O grupo FPF foi composto de quatro mulheres e cinco homens, sendo 44,5% ex-fumantes. A maioria apresentou tomografia computadorizada e evidência patológica de pneumonia intersticial usual. Os pacientes com FPF tiveram níveis significativamente menores de hemoglobina e hematócrito. Não foram observadas outras diferenças nas características pré e pós-transplante em relação ao grupo controle. A evolução clínica pós-operatória foi semelhante nos dois grupos. Não foi constatada diferença significativa na sobrevida de um ano livre de CLAD e na sobrevida em geral.

**Conclusão:** A evolução pós-transplante de pacientes com FPF foi semelhante à dos pacientes com fibrose pulmonar não familiar, embora mais pacientes com FPF tivessem anemia pré-transplante. O resultado a curto e longo prazo foi comparável em ambos os grupos. O transplante de pulmão provou ser uma opção válida para pacientes com FPF, assim como para pacientes com outros tipos de fibrose pulmonar.

**Descritores:** Fibrose pulmonar; Transplante de pulmão; Terapêutica.

## INTRODUÇÃO

O transplante de pulmão (LTX) é uma opção de tratamento apropriada para pacientes com doença pulmonar em estágio terminal.<sup>(1)</sup> Embora novos tratamentos e biomarcadores prognósticos estejam disponíveis, pacientes com fibrose pulmonar idiopática (FPI), doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) ou fibrose cística (FC) ainda são os que mais obtêm benefícios.<sup>(2-7)</sup>

A fibrose pulmonar familiar (FPF) é definida como uma doença pulmonar intersticial idiopática que afeta dois ou mais membros da mesma família.<sup>(8)</sup> Desde os primeiros casos descritos na década de 1950, o interesse pela FPF tem aumentado, mas ainda há incertezas quanto à sua definição e classificação.<sup>(8-12)</sup> A idade de início é anterior do que para a FPI e pode apresentar-se com diferentes quadros radiológicos e patológicos.<sup>(13,14)</sup> Algumas variantes genéticas têm sido associadas ao início da FPF: variantes na codificação de genes do complexo da telomerase parecem ter um papel importante.<sup>(15)</sup> Nos portadores dessas variantes, a FPF também pode ter manifestações extrapulmonares, incluindo distúrbios sanguíneos não específicos (anemia e trombocitopenia), alterações imunológicas (ANA), cirrose hepática, enteropatias,

osteoporose, aumento do risco de tumores de pele e sangue e síndrome cinzenta precoce.<sup>(16)</sup> Em portadores de variantes em genes que codificam o complexo da telomerase, o resultado de LTX tem sido relatado como ruim, com altas taxas de complicações sanguíneas, renais e gastrointestinais, além do aumento do risco de morte e disfunção crônica do enxerto pulmonar (CLAD).<sup>(17-20)</sup>

O objetivo do presente estudo foi comparar o resultado de curto e longo prazo do transplante de pulmão em pacientes com FPF, independentemente de alterações genéticas, e pacientes submetidos a LTX por outras doenças pulmonares intersticiais, em um único centro de transplante de pulmão.

## MÉTODOS

Neste estudo, foram incluídos pacientes com doenças pulmonares fibrosantes submetidos a transplante de pulmão de 2002 a 2019 no Hospital Universitário Siena, na Itália (*Azienda Ospedaliera Universitaria Senese*). Os pacientes foram divididos em dois grupos: aqueles com fibrose pulmonar familiar (n = 9, grupo FPF) e aqueles com fibrose pulmonar (FP) não familiar (n = 74, FP ou

### Endereço para correspondência:

David Bennett. Malattie dell'Apparato Respiratorio, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, Viale Bracci, 16, 53100, Siena, Italy Tel.: +39 0577 586710 / +39 0577 280744. E-mail: david.btt@gmail.com

Apoio financeiro: Nenhum.

grupo controle). A pesquisa foi aprovada pelo comitê de ética local (*Azienda Ospedaliera Universitaria Senese*), sob protocolo OSS\_REOS nº 12908. Todos os sujeitos assinaram o termo de consentimento para o estudo.

A definição de FPF adotada foi uma doença pulmonar parenquimatosa difusa idiopática que afeta dois ou mais familiares de primeiro grau.<sup>(6)</sup> O grupo FP foi composto de pacientes com pneumonias intersticiais idiopáticas (PII), pneumonite de hipersensibilidade (PH) e outras formas de FP.

Foram coletados dados pré e pós-operatórios retrospectivamente dos prontuários, incluindo diagnóstico respiratório de base, comorbidades, IMC, tempo na lista de espera e necessidade de oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) como ponte para o transplante.

Os dados intraoperatórios referiam-se ao tipo de transplante (único ou bilateral), tempo de isquemia de enxerto, hipotensão arterial intraoperatória grave, necessidade de transfusão sanguínea e necessidade de ECMO intraoperatório (em casos de baixo controle hemodinâmico e baixa oxigenação durante a operação, foi realizada ECMO venoarterial com cânula central). Os dados pós-operatórios incluíram tempo de ventilação invasiva, necessidade de ECMO pós-operatório, disfunção primária do enxerto (DPE) em 72 horas, necessidade e tempo de terapia de óxido nítrico (NO) inalado, necessidade de traqueostomia, episódios de rejeição celular aguda (RCA), duração da terapia intensiva, tempo de internação total e sobrevida de um ano após o transplante.

Em um subgrupo de 40 pacientes com FP e 6 com FPF, foram medidos os seguintes parâmetros sanguíneos na linha de base (antes da cirurgia) e pós-operatório nos dias 7, 14, 30, 90, 180 e 365: contagem de glóbulos brancos (CGB), hemoglobina (HB), hematócrito (HCT), volume globular médio (VGM), plaquetas (PLT), proteína C-reativa (PCR) e desidrogenase láctica (DHL).

Todos os pacientes receberam terapia com corticosteroide com 125 mg de metilprednisolona antes da reperusão do enxerto, seguido por 375 mg no dia 0 e 1 mg/kg a partir do dia 1, com reduções subsequentes de 20% a cada dois dias. A terapia de indução foi incluída no protocolo a partir de 2009, mas não foi administrada a todos os pacientes, conforme decidido pelo cirurgião. A terapia foi baseada em basiliximabe (20 mg nos dias 0 e 4) ou timoglobulina (ATG) (1,5 mg/kg/dia durante 2-5 dias). Os inibidores de calcineurina foram administrados entre os dias 3 e 5: tacrolimus (no nível 10-15 ng/ml) ou ciclosporina (no nível 250-300 ng/ml). A ciclosporina foi utilizada predominantemente até 2007; posteriormente, o tacrolimus. Dependendo da condição clínica, foram administrados 100 mg/dia de azatioprina ou 1 g/dia de mofetil micofenolato entre os dias 7 e 10 do pós-operatório. Desde 2007, o mofetil micofenolato substituiu a azatioprina no regime-base para todos os pacientes.

A análise estatística foi realizada com GraphPad Prism v. 6.0 para Macintosh. Foram utilizados testes não paramétricos, e as diferenças com  $p < 0,05$  foram

consideradas significativas. A diferença entre os dois grupos foi estudada pelo teste de Mann-Whitney; a análise da variância, pelo teste de Kruskal-Wallis; e as diferenças na prevalência em tabelas de contingência, pelo teste de Fisher ou qui-quadrado. Todos os dados foram expressos como média  $\pm$  desvio-padrão, a menos que indicado de outra forma. A análise de sobrevida foi baseada nas curvas de Kaplan-Meier e regressão de Cox.

## RESULTADOS

De 2002 a 2019, 160 pacientes foram submetidos a transplante de pulmão em centro de transplante, dos quais 63 eram mulheres, e 97, homens, com idade no transplante  $51,4 \pm 12,2$  anos (88 transplantes bilaterais e 72 transplantes unilaterais). Os diagnósticos basais foram: FP, 52%; FC, 19,3%; DPOC, 20%; outro diagnóstico, 8,7%.

Os pacientes com FP ( $n = 83$ ) foram incluídos no presente estudo, dos quais 9 apresentaram FPF (idade  $54,1 \pm 7,1$  anos), sendo 4 mulheres e 5 homens (grupo FPF), e 74 tinham FP não familiar (idade  $57,2 \pm 7,4$  anos), sendo 17 mulheres e 57 homens (grupo FP). Dos 74 pacientes do grupo FP, foram diagnosticados 49 com FPI, 7 com FP associada à doença do tecido conjuntivo, 6 com PH, 4 com pneumonia intersticial não específica (PINE), 2 com FP pós-DECH (doença de enxerto contra hospedeiro) após transplante de medula óssea e 6 com FP não classificada.

O grupo FPF foi composto de quatro mulheres e cinco homens, sendo 44,5% ex-fumantes. Na tomografia computadorizada de tórax de alta resolução (TCAR) pré-transplante, seis pacientes apresentavam um padrão de pneumonia intersticial usual (PIU). Dois casos também apresentaram enfisema, com padrão significativo de tipo vidro fosco em um e linfonodomegalia mediastinal no outro. Em um paciente, o padrão PIU foi associado à fibroelastose pleuroparenquimatosa nos lóbulos superiores (caso nº 6). Nos três casos restantes, o padrão TCAR foi compatível com PINE; um também tinha enfisema paraseptal.

O padrão da TCAR corroborou os achados patológicos em sete dos nove pacientes com FPF. Nos dois casos discordantes, a TCAR mostrou um padrão de PINE enquanto a patologia revelou um padrão PIU em um; no outro, a TCAR mostrou um padrão PIU combinado com enfisema pulmonar, enquanto o relatório patológico indicou alterações compatíveis com PINE (Tabela 1). Em um caso (paciente nº 9), a TCAR do tórax mostrou linfonodomegalia mediastinal associada ao padrão PIU, e o relatório patológico indicou uma lesão neoplásica compatível com adenocarcinoma no lobo superior direito em um contexto de fibrose densa com padrão PIU e metástase do linfonodo hilar direito. Esse paciente morreu de câncer de pulmão 314 dias após o transplante.

Em três pacientes, a avaliação pré-transplante apresentou anemia leve a moderada; em dois casos, a macrocitose foi concomitante; em nenhum dos pacientes houve leucopenia ou trombocitopenia.

Nenhum paciente tinha doença hepática, síndrome cinzenta precoce ou outras alterações compatíveis com síndrome do telômero curto.

Não foram observadas outras diferenças nas características pré e pós-transplante entre os grupos. A evolução clínica do pós-operatório foi semelhante em ambos os grupos (Tabelas 2 e 3).

Os pacientes com FPF foram submetidos a transplante bilateral com maior frequência do que os pacientes com FP (77,7% versus 30,1%, com  $p = 0,0081$ ). Em relação à terapia imunossupressora, os pacientes com FPF foram submetidos à terapia de indução (basiliximabe ou timomodulina) com maior frequência e foram tratados com tacrolimus em vez de ciclosporina, em

comparação com pacientes com FP (77,7% versus 36,9%, com  $p = 0,02$ ; 88,8% versus 45,2%, com  $p = 0,02$ , respectivamente) (Tabela 3).

A análise dos parâmetros sanguíneos mostrou que os pacientes com FPF apresentaram níveis pré-transplante significativamente menores de HB e HCT ( $p = 0,03$  e  $p = 0,01$ , respectivamente). Os níveis de HB foram menores no dia 180 do pós-operatório ( $p = 0,05$ ), enquanto os níveis de HCT foram reduzidos no dia 365 (limite significativo  $p = 0,07$ ). No dia 180, os pacientes com FPF apresentaram maior contagem de glóbulos brancos ( $p = 0,03$ ) (Tabela 4). Não foi constatada diferença na contagem de plaquetas entre os grupos durante o acompanhamento.

**Tabela 1.** Achados demográficos, clínicos, TCAR e patológicos de pacientes com FPF.

	Sexo	Grupo sanguíneo	Idade (anos)	Fumante (maços/ano)	Padrão TCAR	Padrão patológico	Comorbidades	Número de parentes com fibrose
Caso 1	F	A-	59	NÃO	PINE com micronódulos	PINE	Não	4
Caso 2	F	AB-	46	NÃO	PINE e enfisema pulmonar	PINE	Osteoporose	4
Caso 3	M	A+	50	20	PIU	PIU	Hipertensão arterial e osteoporose	3
Caso 4	F	A+	48	NÃO	PIU, vidro moído intralobular e enfisema paraseptal	PINE	Osteoporose	3
Caso 5	F	0+	44	NÃO	PINE	PIU	Diabetes, dislipidemia e osteoporose	2
Caso 6	M	0+	55	20	PIU e fibroelastose pleuroparenquimatosa	PIU	Hipertensão arterial e osteoporose	2
Caso 7	M	0+	60	22	PIU e enfisema pulmonar	PINE	Hipertensão arterial	2
Caso 8	M	0+	65	30	PIU	PIU	Dislipidemia	2
Caso 9	M	0+	56	20	PIU e aumento do nódulo linfático	PIU e ADC	Não	3

F: gênero feminino; M: sexo masculino; TCAR: tomografia computadorizada de alta resolução; PINE: pneumonia intersticial não específica; PIU: pneumonia intersticial usual; ADC: adenocarcinoma.

**Tabela 2.** Características pré-cirúrgicas dos pacientes com FPF e FP.

	FPF	FP	Significância
Número	9	73	
Idade (anos)	54,14 ± 7,116	57,23 ± 7,439	0,2409
Sexo masculino	5 (55,55%)	56 (76,71%)	0,2243
Histórico do tabagismo	6 (66,66%)	35 (47,95%)	0,4821
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	23,39 ± 4,167	26,00 ± 4,338	0,0913
Comorbidades			
• Diabetes	1 (11,11%)	30 (41,10%)	0,1429
• Hipertensão arterial	3 (33,33%)	42 (57,53%)	0,2871
• Hipercolesterolemia	2 (22,22%)	36 (48,31%)	0,1660
• Osteoporose	5 (55,55%)	46 (63,01%)	0,7238
• Malignidades pré-LTX	0 (0%)	4 (5,4%)	>0,9999
Tempo na lista de espera (dias)	194,2 ± 195,2	221,6 ± 214,7	0,7171
ECMO pré-LTX (ponte)	1 (11,11%)	2 (2,74%)	0,2977

LTX: transplante pulmonar; FPF: fibrose pulmonar familiar; FP: fibrose pulmonar; IMC: índice de massa corporal; ECMO: oxigenação por membrana extracorpórea.

**Tabela 3.** Dados pós-cirúrgicos de pacientes com FPF e FP.

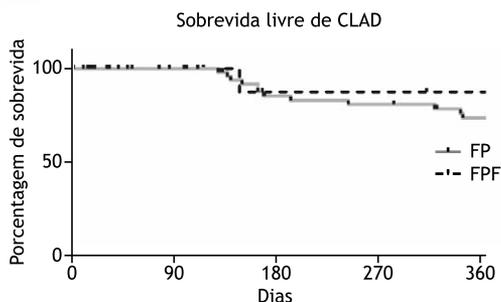
	FPF	FP	Significância
Procedimento de LTX			
• LTX único	2 (22,22%)	51 (69,86%)	0,0081*
• LTX bilateral	7 (77,77%)	22 (30,14%)	
Tempo de isquemia			
• 1º pulmão (minutos)	246,8±52,69	270,7± 111,9	0,5548
• 2º pulmão (para LTX bilateral) (minutos)	374,9±85,43	437,3±220,1	0,4773
Terapia de indução (basiliximabe ou timomodulina)	7 (77,77%)	27 (36,99%)	0,0296*
Terapia ICN			
• Ciclosporina	1 (11,11%)	40 (54,79%)	0,0291*
• Tacrolimus	8 (88,88%)	33 (45,21%)	
Azatioprina/mofetil micofenolato	7 (77,77%)	47 (64,38%)	0,7113
Hipotensão grave/descompensação hemodinâmica	2 (22,22%)	14 (19,18%)	>0,9999
Aminas vasoativas (horas)	64,00±41,57	93,74±144,6	0,5431
Transusão de sangue	4 (44,44%)	29 (39,73%)	>0,9999
VMI > 96 horas	4 (44,44%)	36 (49,31%)	>0,9999
Traqueostomia	1 (11,11%)	18	0,6772
NO inalação (horas)	42,00±34,47	78,25±92,20	0,2480
ECMO intraoperatório	2 (22,22%)	13	0,6662
ECMO pós-operatório	0	7	>0,9999
DPE às 72 horas			
• Todos os graus	7 (77,77%)	55	>0,9999
• Grau 1	1 (11,11%)	13	>0,9999
• Grau 2	4 (44,44%)	24	0,6950
• Grau 3	2 (22,22%)	16	>0,9999
RCA			
• 1 episódio de RCA	5 (55,5%)	36 (49,3%)	0,3868
• ≥ 2 episódios de RCA	0 (0%)	11 (15%)	0,6006
Permanência na UCI (dias)	16,89±10,65	19,48±19,62	0,6993
Internação total (dias)	42,22±18,16	42,68±26,21	0,9596
Sobrevida geral			
• 1 ano	66,6%	58,4%	0,7067
• 3 anos	41,6%	45,4%	
• 5 anos	41,6%	43,4%	
Sobrevida geral segundo o tipo de LTX (único/bilateral)			
• 1 ano	37,5% / 50%	58,6% / 69,2%	0,2689 / 0,6774
• 3 anos	12,5% / 50%	36,0% / 65,1%	
• 5 anos	12,5% / 50%	36,0% / 65,1%	
Sobrevida livre de CLAD			
• 1 ano	87,5%	73,8%	0,1883
• 3 anos	72,9%	44,3%	
• 5 anos	72,9%	39,4%	
Sobrevida livre de CLAD segundo o tipo de LTX (único/bilateral)			
• 1 ano	100% / 62,5%	83,3% / 68,2%	0,5326 / 0,1837
• 3 anos	100% / 62,5%	42,5% / 48,3%	
• 5 anos	100% / 62,5%	34,7% / 41,5%	

LTX: transplante pulmonar; FPF: fibrose pulmonar familiar; FP: fibrose pulmonar; ICN: inibidor de calcineurina; NO: óxido nítrico; VMI: ventilação mecânica invasiva; ECMO: oxigenação por membrana extracorpórea; RCA: rejeição celular aguda; DPE: disfunção primária do enxerto; UCI: unidade de cuidados intensivos; CLAD: disfunção crônica do enxerto pulmonar. \*estatisticamente significativo.

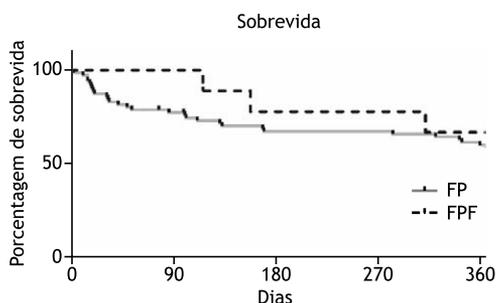
Tabela 4. Parâmetros sanguíneos pré e pós-transplante e proteínas de fase aguda em pacientes com FPF e FP.

	Basal (pré-LTX)			Dia 7			Dia 14			Dia 30		
	FP (n 6)	FPF (n 40)	p	FP (n 6)	FPF (n 39)	p	FP (n 6)	FPF (n 36)	p	FP (n 6)	FPF (n 34)	p
GB	12,66 ± 4,19	13,09 ± 4,35	0,81	11,73 ± 4,11	10,09 ± 2,61	0,37	13,58 ± 7,42	11,15 ± 6,54	0,32	8,26 ± 3,95	9,90 ± 8,00	0,95
HB	14,3 ± 1,7	11,8 ± 2,9	0,03*	9,6 ± 1,2	9,7 ± 0,8	0,77	10,0 ± 1,2	9,9 ± 1,2	0,73	10,5 ± 1,4	10,7 ± 1,3	0,63
HTC	43,3 ± 4,9	35,6 ± 7,7	0,01*	29,6 ± 3,6	30,3 ± 1,8	0,55	29,8 ± 4,6	30,3 ± 3,9	0,97	31,8 ± 3,9	32,5 ± 4,0	0,64
VCM	90,8 ± 3,9	93,5 ± 9,7	0,86	91,2 ± 4,6	93,1 ± 4,8	0,42	90,3 ± 4,0	91,0 ± 4,0	0,79	91,5 ± 3,6	91,6 ± 4,2	0,82
PLT	212,0 ± 64,4	272,2 ± 84,6	0,09	127,7 ± 70,4	132,2 ± 57,7	0,72	171,4 ± 98,2	239,5 ± 110,7	0,19	192,5 ± 87,1	277,0 ± 214,4	0,62
PCR	1,07 ± 1,25	2,01 ± 1,87	0,54	4,12 ± 4,91	12,33 ± 9,29	0,17	6,09 ± 10,03	3,11 ± 2,69	0,76	2,49 ± 3,86	1,04 ± 1,42	0,17
LDH	376,7 ± 150,3	340,6 ± 140,0	0,60	836,9 ± 165,7	344,5 ± 42,2	0,23	686,0 ± 640,7	541,3 ± 227,5	0,90	371,0 ± 171,8	323,6 ± 140,4	0,53
	Dia 90			Dia 180			Dia 365					
	FP (n 6)	FPF (n 29)	p	FP (n 4)	FPF (n 27)	p	FP (n 4)	FPF (n 25)	p			
GB	7,87 ± 3,24	9,14 ± 3,16	0,21	7,29 ± 2,10	11,00 ± 2,07	0,03*	7,03 ± 2,36	10,11 ± 5,96	0,42			
HB	11,4 ± 1,4	11,6 ± 0,7	0,88	12,1 ± 1,2	10,5 ± 0,9	0,05*	11,9 ± 1,4	9,9 ± 1,8	0,14			
HTC	34,9 ± 4,2	35,3 ± 2,4	0,91	37,2 ± 3,5	33,2 ± 2,9	0,07	36,8 ± 3,9	31,3 ± 5,3	0,07*			
VCM	93,3 ± 5,0	97,3 ± 7,5	0,24	93,5 ± 5,9	94,9 ± 4,8	0,98	91,2 ± 9,1	90,8 ± 10,9	0,99			
PLT	199,8 ± 57,1	224,6 ± 94,5	0,81	209,5 ± 58,2	226,7 ± 105,0	0,99	188,3 ± 65,4	321,0 ± 183,8	0,41			
PCR	1,04 ± 1,42	1,19 ± 1,40	0,83	0,67 ± 1,28	0,87 ± 1,18	0,93	2,4 ± 8,2	0,07 ± 0,03	0,25			
LDH	289,1 ± 124,3	280,5 ± 113,1	0,97	282,1 ± 89,5	340,7 ± 294,0	0,41	243,3 ± 62,6	232,5 ± 40,3	0,94			

FPF: fibrose pulmonar familiar; FP: fibrose pulmonar; GB: glóbulos brancos; HB: hemoglobina; HTC: hematócritos; VCM: volume corpuscular médio; PLT: plaquetas; PCR: proteína C-reativa; LDH: lactato desidrogenase; n: número; p: estatisticamente significativo; \*estatisticamente significativo.



**Figura 1.** Sobrevida livre de CLAD a um ano com base nas curvas de Kaplan-Meier em pacientes com FPF e FP.



**Figura 2.** Análise da sobrevivida a um ano com base nas curvas de Kaplan-Meier em pacientes com FPF e FP.

Não foi observada diferença significativa na sobrevivida de um ano livre de CLAD. Enquanto os pacientes com FPF apresentaram melhor resultado, a diferença não foi significativa (sobrevida de um ano livre de CLAD: 87,5% no FPF e 73,8% no FP) (Figura 1). Da mesma forma, a análise de sobrevivida em um ano não mostrou diferenças significativas entre os grupos (66,7% no FPF e 58,4% no FP) (Figura 2). Os dados de sobrevivida livre de CLAD e sobrevivida em um, três e cinco anos, também estratificados para LTX simples/bilateral, são apresentados na Tabela 3.

## DISCUSSÃO

O transplante de pulmão é uma opção terapêutica viável em pacientes com doença pulmonar em estágio terminal e doença pulmonar vascular sem resposta à terapia médica ou cirúrgica ou em pacientes para os quais não há terapia disponível.<sup>(1)</sup> Pacientes com FP, FC e DPOC são os mais propensos a se beneficiar, embora a eficácia do resultado a longo prazo em casos de FPI seja comprovadamente menor do que em casos com outras indicações.<sup>(21)</sup> Nos Estados Unidos, desde o advento do *Lung Allocation Score* (índice composto fundamentado em vários parâmetros clínicos e fisiológicos que predizem a expectativa de vida na lista de espera), o FPI tornou-se a primeira indicação para transplante.<sup>(22)</sup> No entanto, a mortalidade na lista de espera ainda é um problema importante para esses pacientes.<sup>(23)</sup>

Alguns pacientes com FP podem ter um ou mais membros da família com doença pulmonar intersticial. Nesses casos, foi proposta a definição de FPF.<sup>(8)</sup> As manifestações radiológicas e clínicas variam amplamente, assim como a evolução e o prognóstico.<sup>(8-14)</sup> A FPF tem transmissão vertical, sugerindo herança autossômica dominante com penetração incompleta (ou seja, nem todos os que possuem a variante genética desenvolvem a doença).<sup>(15)</sup> Algumas variantes genéticas já foram documentadas, mas, em quase 80% dos casos, elas são desconhecidas. A maioria das variantes conhecidas diz respeito à codificação de genes do complexo de telomerase.<sup>(15,16)</sup> Aqui foram comparados características clínicas e resultados de curto e longo prazo de pacientes com FPF e de pacientes com outras doenças pulmonares intersticiais (FP ou grupo controle) que foram submetidos a transplante de pulmão.

As características demográficas e clínicas de base das populações eram homogêneas. A coorte não apresentou as diferenças demográficas comumente relatadas entre pacientes com FPF e pacientes com FPI esporádica (idade mais jovem, mesma prevalência em homens e mulheres, menor exposição ao tabagismo).<sup>(8-14)</sup> Isso provavelmente se deveu às características do grupo de pacientes com FP esporádica que foi selecionado para transplante, no qual a idade abaixo de 65 anos, por exemplo, é um pré-requisito fundamental para a lista de espera. Em relação ao sexo, o grupo da FP também incluiu outras doenças além da FPI (por exemplo, doença do tecido conjuntivo e PH, em que a distribuição de gênero nem sempre é a favor do sexo masculino).

Vários padrões de patologia e apresentação de TCAR têm sido relatados em pacientes com FPF, sendo o padrão PIU o mais frequente.<sup>(13)</sup> No entanto, aspectos de PINE, pneumonia em organização, nódulo centrolobular e FP não classificada não são incomuns.<sup>(8-14)</sup> Nos casos estudados, as tomografias de TCAR mostraram um padrão de PIU na maioria dos pacientes (66,7%), e os dados patológicos foram congruentes, mostrando alterações de PIU em 55,5% dos pacientes. Os achados de radiologia e patologia foram discordantes em dois casos; foram relatados dados semelhantes de tomografia computadorizada e concordância patológica.<sup>(24,25)</sup>

Um paciente foi diagnosticado com câncer de pulmão a partir do relatório patológico dos pulmões nativos e teve uma evolução do pós-operatório muito insatisfatória. Apesar da quimioterapia, o paciente morreu cerca de um ano depois. O diagnóstico de câncer de pulmão após o transplante foi relatado em outros casos, mas a evolução deles pode ser muito agressiva.<sup>(26)</sup> O rastreamento pré-transplante preciso para câncer de pulmão é importante, especialmente em pacientes com FP. Há forte associação entre FP e câncer de pulmão, assim como maior incidência do que na população em geral e em outras doenças pulmonares.<sup>(21)</sup> No entanto, as malignidades de órgãos sólidos pós-transplante em receptores de transplante de pulmão é uma questão muito importante; em particular, câncer de pele e pulmão demonstraram maior incidência.<sup>(27)</sup>

Sobre as malignidades pré-LTX, o centro de transplante requer intervalo livre de cinco anos antes de colocar o paciente na lista para LTX. No presente estudo, a incidência de malignidades pré-LTX não foi diferente entre os grupos. No grupo FPF, nenhum paciente apresentava tumores pré-LTX, enquanto, no FP, dois pacientes tinham histórico de uma doença hematológica para a qual se submeteram a transplante de medula óssea e posteriormente desenvolveram doença de enxerto contra hospedeiro (DECH) pulmonar crônica e, assim, chegaram ao LTX: um paciente teve câncer colorretal (pT1, N0, M0) seis anos antes do LTX; e outro foi submetido à cirurgia abdominal para um tumor estromal gastrointestinal (GIST), que foi considerado benigno.

Em relação às variáveis intra e pós-operatórias, os pacientes com FPF e FP receberam tratamento semelhante e não apresentaram resultados diferentes a curto e longo prazo. As únicas diferenças foram o tipo de transplante e a terapia imunossupressora. Os pacientes com FPF foram submetidos a LTX bilateral e receberam terapia de indução, e a terapia imunossupressora de primeira linha foi baseada em tacrolimus com maior frequência do que em pacientes com FP. Essas diferenças refletem as diferentes épocas em que os pacientes foram submetidos ao transplante no centro. De fato, a terapia de indução, tacrolimus em vez de ciclosporina e transplante bilateral estão em consonância com a atividade clínica mais recente do centro, em paralelo com a literatura e com a experiência adquirida pela equipe do centro.<sup>(28,29)</sup> Na coorte FP, o uso de basiliximabe mostrou-se associado a melhor resultado em termos de sobrevida global e sobrevida livre de CLAD ( $p = 0,05$ ,  $HR = 0,503$  [0,247-1,027] e  $p = 0,003$ ,  $HR = 0,165$  [0,050-0,543], respectivamente). A maioria dos pacientes com FPF foi transplantada desde 2009, quando o protocolo já havia sofrido alterações substanciais (apenas um paciente foi transplantado anteriormente, em 2006). Assim, sete dos nove pacientes FPF foram tratados com basiliximabe e receberam LTX bilateral. A análise de regressão de Cox não demonstrou associação significativa de sexo, idade, tipo de procedimento de LTX (único/bilateral), uso de basiliximabe e tacrolimus em vez de ciclosporina com sobrevida geral e sobrevida livre de CLAD nesse grupo (dados não mostrados). A RCA é um fator de risco reconhecido para o desenvolvimento do CLAD, porém nas coortes estudadas não foi possível demonstrar essa associação ( $p = 0,123$ ,  $HR = 2,158$  em pacientes com FP e  $p = 0,848$ ,  $HR = 1,266$  em pacientes FPF, respectivamente).

Anomalias no sangue e no fígado foram relatadas em pacientes com FPF. Em particular, anemia, trombocitopenia e, em alguns casos, leucopenia têm sido observadas em pacientes com síndrome do telômero curto, principalmente ligadas a variantes na codificação de genes do complexo telomerase.<sup>(15,16)</sup> Em pacientes com níveis de telomerase baixos, tem sido relatado um efeito negativo das terapias imunossupressoras. Em 2018, pacientes com essa

síndrome nos estudos PANTHER-IPF e ACE-IPF e em estudo de coorte observacional independente do Centro Médico do Sudoeste da Universidade do Texas (UTSW), expostos à tripla prednisona/azatioprina/N-acetilcisteína, mostraram aumento do risco de mortalidade, complicações pós-transplante, tempo de internação e maior redução da capacidade vital forçada (CVF).<sup>(29)</sup> Pacientes transplantados de pulmão com níveis de telomerase baixos também apresentaram piores resultados com altas taxas de complicações sanguíneas, renais e gastrointestinais, imunidade prejudicada ao CMV e aumento do risco de morte e CLAD.<sup>(17-20,30,31)</sup> Em 2018, o grupo Leuven relatou resultados positivos em uma série de casos de múltiplos transplantes de órgãos sólidos em pacientes com telomeropatia.<sup>(32)</sup>

Na coorte estudada, três pacientes apresentaram anemia leve-moderada antes do transplante, com macrocitose em dois dos casos, enquanto nenhum paciente apresentou leucopenia, trombocitopenia, anomalias hepáticas ou outras manifestações de síndromes do telômero curto, incluindo síndrome cinzenta precoce. Infelizmente, não foram consideradas variantes genéticas porque a análise genética só estava disponível para três pacientes e foi encontrada negativa em todos eles (foram testados genes de superfície C e A2, ABCA3, TERT e TERC).

Em comparação com o grupo FP, os pacientes FPF apresentaram uma redução significativa nos valores pré-transplante de hemoglobina e hematócrito. Essas diferenças não foram mais significativas na fase imediata pós-transplante, mas reapareceram entre 6 e 12 meses depois. Isso provavelmente se deve ao efeito de transfusões de sangue e plaquetas pós-operatórias, que, embora não foram significativamente diferentes entre os grupos, poderiam ter mitigado as diferenças de parâmetros sanguíneos. A hipótese de que esses pacientes poderiam ser portadores de algumas mutações genéticas resultando em anormalidades da telomerase é interessante; no entanto, uma vez que não havia análise genética disponível, nenhuma conclusão definitiva pode ser feita.

O resultado a longo prazo dos pacientes FP esteve em consonância com a literatura,<sup>(21)</sup> e não foram encontradas diferenças entre os grupos FPF e FP. O tempo de desenvolvimento do CLAD não difere entre os grupos, e a sobrevida em um, três e cinco anos foi semelhante. A literatura é controversa sobre o resultado a longo prazo da FPF e em pacientes com mutações genéticas; alguns estudos relataram que o LTX ainda pode ser viável e oferecer uma sobrevida razoável aos pacientes com FPF, apesar das complicações maiores,<sup>(17,18)</sup> enquanto outros estudos observaram pior sobrevida e menor tempo para o início da CLAD em pacientes com anormalidades da telomerase.<sup>(19,20)</sup>

O presente estudo apresenta várias limitações, das quais as mais notórias são a pequena amostra estatística, o fato de o estudo ser retrospectivo, a realização em uma única instituição e a análise genética não estar disponível. O número de pacientes participantes é

pequeno porque a FPF é rara, mesmo que centro de transplante seja referência na atenção especial a esses pacientes.

Em conclusão, este estudo oferece mais evidências de que o transplante de pulmão é uma opção terapêutica tão válida para pacientes com FPF quanto para pacientes com FP esporádica. As características da linha de base eram semelhantes, e o risco de complicações no sangue não eram diferentes, embora mais pacientes com FPF possam apresentar anemia pré-transplante.

Os resultados de curto e longo prazo foram comparáveis em pacientes com FPF e não familiar, confirmando que, apesar das grandes complicações, o transplante de pulmão ainda pode ser viável e oferecer uma sobrevida razoável aos pacientes com FPF.

Outros estudos que considerem variantes genéticas específicas e envolvendo coortes multicêntricas são necessários para uma melhor avaliação dos candidatos a transplante de pulmão com FPF e para uma melhor valorização dos resultados a longo prazo.

## REFERÊNCIAS

- Gadre S, Turowski J, Budev M. Overview of lung transplantation, heart-lung transplantation, liver-lung transplantation, and combined hematopoietic stem cell transplantation and lung transplantation. *Clin Chest Med*. 2017;38(4):623-40. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccm.2017.07.004>. PMID:29128014.
- Bennett D, Refini RM, Valentini ML, Fui A, Fossi A, Pieroni M, et al. Pirfenidone therapy for familial pulmonary fibrosis: a real-life study. *Lung*. 2019;197(2):147-53. <http://dx.doi.org/10.1007/s00408-019-00203-w>. PMID:30758708.
- Joshi D, Ehrhardt A, Hong JS, Sorscher EJ. Cystic fibrosis precision therapeutics: emerging considerations. *Pediatr Pulmonol*. 2019;54(Suppl 3):S13-7. <http://dx.doi.org/10.1002/ppul.24547>. PMID:31715091.
- Bennett D, Bargagli E, Bianchi N, Landi C, Fossi A, Fui A, et al. Elevated level of Galectin-1 in bronchoalveolar lavage of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Physiol Neurobiol*. 2020;273:103323. <http://dx.doi.org/10.1016/j.resp.2019.103323>. PMID:31678459.
- Vietri L, Bennett D, Cameli P, Bergantini L, Cillis G, Sestini P, et al. Serum amyloid A in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Investig*. 2019;57(5):430-4. <http://dx.doi.org/10.1016/j.resinv.2019.03.010>. PMID:31031123.
- Bergantini L, Bargagli E, Cameli P, Cekorja B, Lanzarone N, Pianigiani L, et al. Serial KL-6 analysis in patients with idiopathic pulmonary fibrosis treated with nintedanib. *Respir Investig*. 2019;57(3):290-1. <http://dx.doi.org/10.1016/j.resinv.2019.02.001>. PMID:30799155.
- Bennett D, Salvini M, Fui A, Cillis G, Cameli P, Mazzei MA, et al. Calgranulin B and KL-6 in Bronchoalveolar Lavage of Patients with IPF and NSIP. *Inflammation*. 2019;42(2):463-70. <http://dx.doi.org/10.1007/s10753-018-00955-2>. PMID:30680696.
- Steele MP, Speer MC, Loyd JE, Brown KK, Herron A, Slifer SH, et al. Clinical and pathologic features of familial interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172(9):1146-52. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200408-1104OC>. PMID:16109978.
- Leslie KO, Cool CD, Sporn TA, Curran-Everett D, Steele MP, Brown KK, et al. Familial idiopathic interstitial pneumonia: histopathology and survival in 30 patients. *Arch Pathol Lab Med*. 2012;136(11):1366-76. <http://dx.doi.org/10.5858/arpa.2011-0627-OA1>. PMID:23106582.
- Chibbar R, Gjevra JA, Shih F, Neufeld H, Lemire EG, Fladland DA, et al. Familial interstitial pulmonary fibrosis: a large family with atypical clinical features. *Can Respir J*. 2010;17(6):269-74. <http://dx.doi.org/10.1155/2010/591523>. PMID:21165348.
- Ravaglia C, Tomassetti S, Gurioli C, Piciocchi S, Dubini A, Gurioli C, et al. Features and outcome of familial idiopathic pulmonary fibrosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2014;31(1):28-36. PMID:24751451.
- Fernandez BA, Fox G, Bhatia R, Sala E, Noble B, Denic N, et al. A Newfoundland cohort of familial and sporadic idiopathic pulmonary fibrosis patients: clinical and genetic features. *Respir Res*. 2012;13(1):64. <http://dx.doi.org/10.1186/1465-9921-13-64>. PMID:22853774.
- Bennett D, Mazzei MA, Squitieri NC, Bargagli E, Refini RM, Fossi A, et al. Familial pulmonary fibrosis: clinical and radiological characteristics and progression analysis in different high resolution-CT patterns. *Respir Med*. 2017;126:75-83. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2017.03.020>. PMID:28427553.
- Hortense AB, Santos MKD, Wada D, Fabro AT, Lima M, Rodrigues S, et al. Familial pulmonary fibrosis: a heterogeneous spectrum of presentations. *J Bras Pneumol*. 2019;45(5):e20180079. <http://dx.doi.org/10.1590/1806-3713/e20180079>. PMID:31188976.
- Molina-Molina M, Borie R. Clinical implications of telomere dysfunction in lung fibrosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2018;24(5):440-4. <http://dx.doi.org/10.1097/MCP.0000000000000506>. PMID:30067250.
- Mangaonkar AA, Patnaik MM. Short telomere syndromes in clinical practice: bridging bench and bedside. *Mayo Clin Proc*. 2018;93(7):904-16. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2018.03.020>. PMID:29804726.
- Silhan LL, Shah PD, Chambers DC, Snyder LD, Riise GC, Wagner CL, et al. Lung transplantation in telomerase mutation carriers with pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2014;44(1):178-87. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00060014>. PMID:24833766.
- Tokman S, Singer JP, Devine MS, Westall GP, Aubert JD, Tamm M, et al. Clinical outcomes of lung transplant recipients with telomerase mutations. *J Heart Lung Transplant*. 2015;34(10):1318-24. <http://dx.doi.org/10.1016/j.healun.2015.05.002>. PMID:26169663.
- Newton CA, Kozlitina J, Lines JR, Kaza V, Torres F, Garcia CK. Telomere length in patients with pulmonary fibrosis associated with chronic lung allograft dysfunction and post-lung transplantation survival. *J Heart Lung Transplant*. 2017;36(8):845-53. <http://dx.doi.org/10.1016/j.healun.2017.02.005>. PMID:28262440.
- Swaminathan AC, Neely ML, Frankel CW, Kelly FL, Petrovski S, Durheim MT, et al. Lung transplant outcomes in patients with pulmonary fibrosis with telomere-related gene variants. *Chest*. 2019;156(3):477-85. <http://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2019.03.030>. PMID:30978332.
- George PM, Patterson CM, Reed AK, Thillai M. Lung transplantation for idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet Respir Med*. 2019;7(3):271-82. [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30502-2](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30502-2). PMID:30738856.
- Gangemi AJ, Myers CN, Zheng M, Brown J, Butler-LeBair M, Cordova F, et al. Mortality for sarcoidosis patients on the transplant wait list in the Lung Allocation Score era: experience from a high volume centre. *Respir Med*. 2019;157:69-76. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2019.09.001>. PMID:31522032.
- Bennett D, Fossi A, Bargagli E, Refini RM, Pieroni M, Luzzi L, et al. Mortality on the waiting list for lung transplantation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: a Single-Centre Experience. *Lung*. 2015;193(5):677-81. <http://dx.doi.org/10.1007/s00408-015-9767-x>. PMID:26216722.
- Borie R, Kannengiesser C, Gouya L, Dupin C, Amselem S, Ba I, et al. Pilot experience of multidisciplinary team discussion dedicated to inherited pulmonary fibrosis. *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14(1):280. <http://dx.doi.org/10.1186/s13023-019-1256-5>. PMID:31796085.
- Bennett D, Mazzei MA, Collins B, Bargagli E, Pipavath S, Spina D, et al. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis by virtual means using "IPFdatabase" - a new software. *Respir Med*. 2019;147:31-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2018.12.011>. PMID:30704696.
- Pérez-Callejo D, Torrente M, Parejo C, Laporta R, Ussetti P, Provencio M. Lung cancer in lung transplantation: incidence and outcome. *Postgrad Med J*. 2018;94(1107):15-9. <http://dx.doi.org/10.1136/postgradmedj-2017-134868>. PMID:28778949.
- Bennett D, Fossi A, Refini RM, Gentili F, Luzzi L, Voltolini L, et al. Post-transplant solid-organ malignancies in lung transplant recipients: a single-centre experience and review of the literature. *Tumori*. 2016;102(6):574-81. <http://dx.doi.org/10.5301/tj.5000557>. PMID:27647228.
- Wijesinha M, Hirshon JM, Terrin M, Magder L, Brown C, Stafford K, et al. Survival associated with sirolimus plus tacrolimus maintenance without induction therapy compared with standard immunosuppression after lung transplant. *JAMA Netw Open*. 2019;2(8):e1910297. <http://dx.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.10297>. PMID:31461151.
- Bennett D, Fossi A, Marchetti L, Lanzarone N, Sisi S, Refini RM, et al. Postoperative acute kidney injury in lung transplant recipients. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2019;28(6):929-35. <http://dx.doi.org/10.1093/icvts/ivy355>. PMID:30649317.

30. Newton CA, Zhang D, Oldham JM, Kozlitina J, Ma SF, Martinez FJ, et al. Telomere length and use of immunosuppressive medications in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;200(3):336-47. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201809-1646OC>. PMID:30566847.
31. Popescu I, Mannem H, Winters SA, Hoji A, Silveira F, McNally E, et al. Impaired cytomegalovirus immunity in idiopathic pulmonary fibrosis lung transplant recipients with short telomeres. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;199(3):362-76. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201805-0825OC>. PMID:30088779.
32. Lebeer M, Wuyts WA, Cassiman D, Laleman W, Nevens F, Pirenne J, et al. Multiple solid organ transplantation in telomeropathy: case series and literature review. *Transplantation.* 2018;102(10):1747-55. <http://dx.doi.org/10.1097/TP.0000000000002198>. PMID:29596117.



# Ventilação não invasiva em pacientes em uma UTI Pediátrica: fatores associados à falha

Rosângela Aparecida Alves Grande<sup>1</sup> , Gabriela Albuquerque Fernandes<sup>2</sup> , Daniela Pascoal Andrade<sup>2</sup> , Natasha Yumi Matsunaga<sup>2</sup> , Therezinha de Oliveira<sup>1</sup> , Celize Cruz Bresciani Almeida<sup>1</sup> , Milena Antonelli Cohen<sup>1,3</sup>

1. Programa de Pós-Graduação Lato Sensu em Fisioterapia Pediátrica, Universidade Estadual de Campinas, Campinas (SP) Brasil.
2. Universidade Estadual de Campinas, Campinas (SP) Brasil.
3. Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas (SP) Brasil.

**Recebido:** 20 February 2018.

**Aprovado:** 20 August 2019.

Trabalho realizado no Hospital de Clínicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas (SP) Brasil.

## RESUMO

**Objetivo:** Avaliar a eficácia da ventilação mecânica não invasiva (VNI) em prevenir a intubação orotraqueal em uma população heterogênea de pacientes pediátricos e identificar os fatores preditivos associados à sua falha em Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP). **Métodos:** Estudo clínico, prospectivo não randomizado, com pacientes de 0 a 10 anos de idade internados em UTIP com indicação de VNI, que apresentaram insuficiência respiratória aguda ou crônica agudizada. Foram avaliados parâmetros demográficos, clínicos e cardiorrespiratórios, e os pacientes que não evoluíram para tubo orotraqueal (TOT) por 48 horas após retirada da VNI foram classificados como “grupo sucesso”. O “grupo falha” necessitou de TOT. Para identificar os fatores preditores para falha na prevenção de TOT, foi realizada a regressão logística multivariada. **Resultados:** Foram incluídos 52 pacientes, sendo 27 (51,9%) meninos, com idade mediana de 6 (1-120) meses. Ao avaliar a eficácia da VNI, 36 (69,2%) pacientes apresentaram sucesso, sem necessidade de TOT. Após análise dos fatores preditivos para pertencer ao “grupo falha”, os pacientes com taquipneia após 2 horas da colocação da VNI apresentaram 4,8 vezes mais chances de necessitar de TOT em 48 horas. Independentemente do desfecho, foram observados diminuição da frequência cardíaca ( $p < 0,001$ ) e da frequência respiratória ( $p < 0,001$ ) e aumento da saturação periférica de oxigênio ( $p < 0,001$ ) 2 horas após a colocação da VNI. **Conclusão:** A utilização da VNI foi eficaz na população estudada, com melhora significativa nos parâmetros cardiorrespiratórios 2 horas após a colocação da VNI, sendo a presença de taquipneia um fator preditivo para falha na prevenção de TOT.

**Descritores:** Ventilação não invasiva; Unidades de terapia intensiva; Pediatria; Ventilação artificial.

## INTRODUÇÃO

A ventilação mecânica não invasiva (VNI) é definida como um suporte ventilatório que não necessita de tubo orotraqueal (TOT) ou traqueostomia, utilizada por meio de uma interface, com o objetivo de promover a ventilação adequada, diminuir o trabalho respiratório, prevenir a fadiga muscular respiratória, aumentar a ventilação alveolar e melhorar as trocas gasosas, evitando, assim, a intubação e promovendo, em alguns casos, uma extubação precoce.<sup>(1-3)</sup> A utilização da VNI também pode diminuir as complicações associadas ao uso da ventilação mecânica invasiva e, conseqüentemente, as taxas de morbidade e mortalidade relacionadas a esse suporte ventilatório.<sup>(2,3)</sup>

Atualmente, a VNI é considerada uma alternativa de suporte ventilatório na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP), com boa aceitabilidade e elevadas taxas de sucesso, sendo indicada na presença de distúrbios respiratórios agudos ou crônicos, doenças neuromusculares, distúrbios do sistema nervoso central, apneia obstrutiva

do sono, pós-operatório, período pós-extubação e extubação precoce.<sup>(1-7)</sup> A utilização da VNI em adultos está amplamente estabelecida e preconizada, no entanto, por causa da grande variabilidade de estudos de baixa qualidade, heterogeneidade das doenças encontradas nas UTIPs e da baixa disponibilidade de profissionais treinados, ressalta-se a importância de novos estudos que avaliem a utilização da VNI em pediatria.<sup>(4,8-10)</sup>

Houve um aumento das taxas de sucesso da utilização da VNI nas diversas doenças com o passar dos anos. No início, variavam de 5 a 40% e, atualmente, podem atingir até 80%. Na UTIP estudada, assim como em outros centros que lidam com a VNI na população pediátrica, seu uso vem crescendo, e é possível inferir que as taxas de sucesso, definidas como prevenção da necessidade de TOT, devem se encontrar entre 60-80%, segundo outros estudos na literatura.<sup>(7-9)</sup> Contudo, é necessária a realização de pesquisas complementares em centros multiprofissionais, com o intuito de aprimorar e disseminar o conhecimento sobre o assunto, além de estabelecer protocolos para a aplicação da VNI.<sup>(4,8-14)</sup>

## Endereço para correspondência:

Rosângela Aparecida Alves Grande. Universidade Estadual de Campinas, Rua Vital Brasil, 251, Cidade Universitária, CEP 13083-888, Campinas, SP, Brasil.  
Tel.: 55 19 3521-7679. E-mail: roalvesgrande@gmail.com

Apoio financeiro: Nenhum.

Sendo assim, o objetivo deste estudo foi avaliar a eficácia da VNI em prevenir o TOT em uma população heterogênea de pacientes pediátricos e identificar os fatores preditivos associados à sua falha em uma UTIP do Hospital de Clínicas (HC) da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp).

## MÉTODOS

Ensaio clínico prospectivo não randomizado, realizado com lactentes, pré-escolares e escolares de 0 a 10 anos de idade, de ambos os gêneros, internados na UTIP do HC da Unicamp, no período de novembro de 2015 a dezembro de 2016.

Após o consenso entre os profissionais que atuavam na UTIP, foram incluídos todos os pacientes com indicação de VNI que apresentaram insuficiência respiratória aguda (IRpA) do tipo I e II, insuficiência respiratória crônica (IRpC) agudizada ou no período pós-extubação, presença de sinais de desconforto respiratório (DR) como técnica de resgate diante de dispneia, taquipneia e utilização de musculatura acessória. Outros fatores de indicação da VNI foram: presença de hipoxemia e/ou relação  $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$  menor que 300 e/ou hipercapnia com  $\text{pH} > 7,20$  e/ou  $\text{PaCO}_2 > 45$  mmHg em pacientes com doenças agudas e  $\text{PaCO}_2 > 60$  mmHg em doenças crônicas.<sup>(2)</sup>

Como critérios de exclusão, foram utilizados os mesmos que contraindicam o uso da VNI, tais como: instabilidade hemodinâmica, arritmias, Escala de Coma de Glasgow (ECG) menor que 10 adaptada para a população pediátrica, presença de deformidade facial ou de vias aéreas superiores, traumas e/ou cirurgias craniofaciais, pneumotórax não drenado, sangramento ativo em trato gastrointestinal superior e/ou parada cardiorrespiratória.

Como instabilidade hemodinâmica foram considerados alteração do nível de consciência, pulsos filiformes, taquicardia importante, palidez cutânea, sudorese, preenchimento capilar lentificado ou extremamente rápido, hipotensão arterial e oligúria.

A escolha do modo ventilatório entre *Continuous Positive Airway Pressure* (CPAP) ou *Bilevel Positive Airway Pressure* (BiPAP) foi baseada na condição clínica do paciente como: trabalho respiratório, presença dos sinais de DR, gasometria e tolerância ao modo ventilatório selecionado. Para as crianças com sinais de DR e/ou com alteração gasométrica hipercápnica, o BiPAP foi o modo inicial. E para os pacientes com sinais de DR leve-moderado e sem alterações gasométricas hipercápnica, o CPAP foi o modo empregado inicialmente. Na modalidade CPAP, foi utilizado uma *Expiratory Positive Airway Pressure* (EPAP) inicial de 5-7  $\text{cmH}_2\text{O}$ , e no BiPAP, uma *Inspiratory Positive Airway Pressure* (IPAP) entre 8-12  $\text{cmH}_2\text{O}$ , com 5-7  $\text{cmH}_2\text{O}$  de EPAP (vide Figura 1).

A Figura 1 refere-se ao fluxograma com informações sobre as indicações e contraindicações da VNI no presente estudo, além do protocolo estabelecido para seguimento terapêutico dos pacientes.

Após a adaptação da criança na VNI, as pressões foram ajustadas de acordo com a avaliação clínica e reavaliadas durante todo o processo. Os sinais ou parâmetros monitorados foram: sinais de DR, frequência respiratória (f), frequência cardíaca (FC), volume corrente (VC) entre 6-8 ml/Kg, de acordo com o peso real ou inferido pelos pais, bem como tolerância do paciente. Em ambos os casos, a  $\text{FIO}_2$  de entrada foi de 50% e ajustada para manter uma saturação periférica de oxigênio ( $\text{SpO}_2$ ) entre 92-95%. A sensibilidade a fluxo foi ajustada de 0,5 a 1 L/min, com alarme de apneia ajustado entre 10 e 15 segundos.<sup>(2)</sup>

Para a realização da VNI, foram utilizados o ventilador mecânico (VM) marca RTC-modelo E360Br (Newport Medical Instruments, Brasil), o VM Dräger EVITA 4 (Dräger Medical AG & Co. KgaA, Alemanha) e o BiPAP® Focus TM (Respironics Inc., Califórnia, EUA).

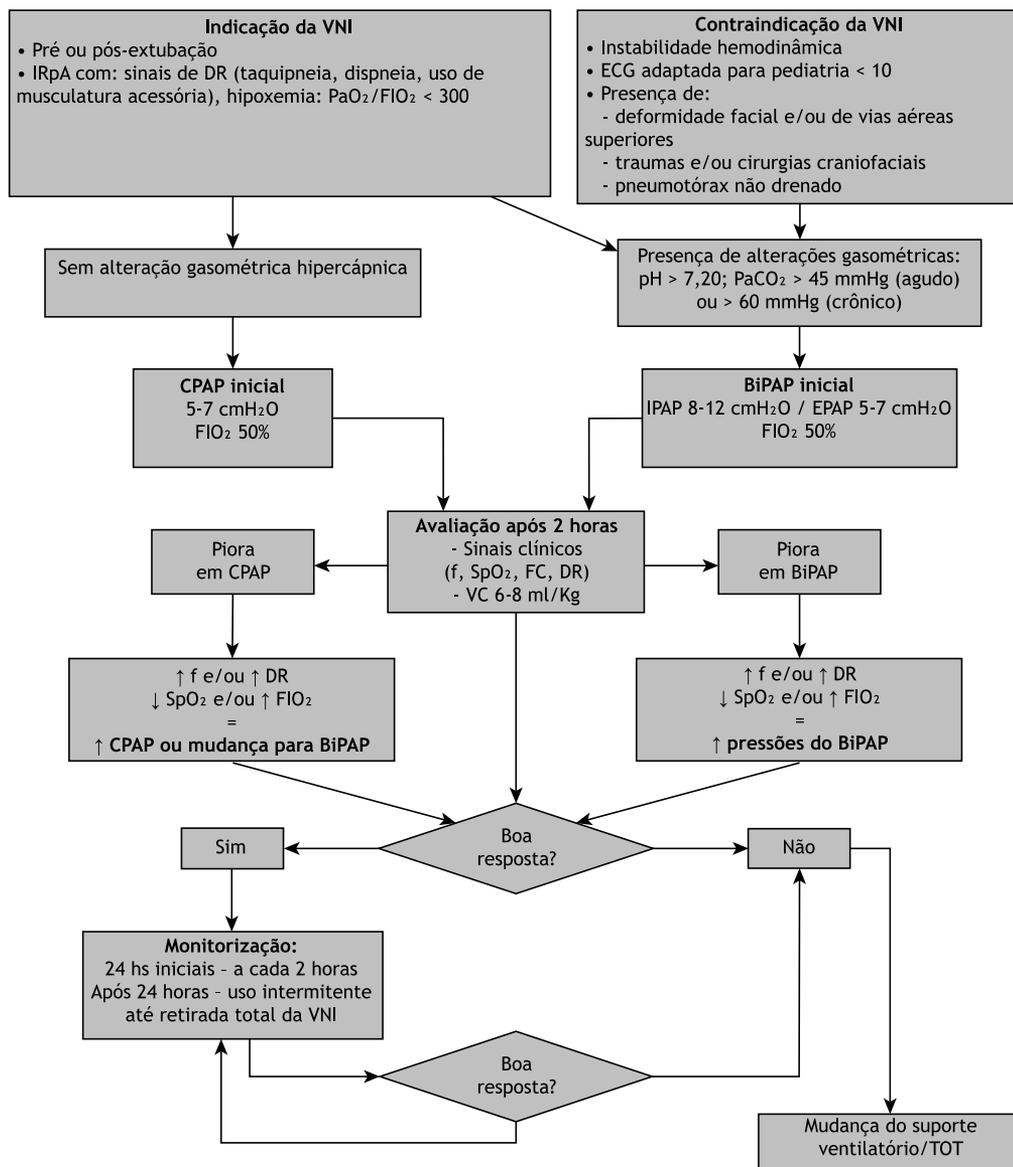
A escolha da interface entre máscara nasal Philips Respironics Wisp (Philips Medical Systems Ltda.) ou sistema Babyflow® – máscara ou pronga nasal – (Dräger Medical GmbH, Alemanha) foi baseada no tamanho, idade e formato do rosto de cada paciente, visando minimizar ao máximo o vazamento de ar e proporcionar o melhor conforto e adaptação da máscara-paciente (Figura 2).

Para a avaliação da continuidade, realização dos ajustes ou interrupção da VNI, foram avaliados parâmetros cardiorrespiratórios, tais como FC, f e  $\text{SpO}_2$ , presença de sinais de DR, VC (6-8 ml/Kg) e gasometria arterial antes e depois de 2 horas da colocação da VNI. Além disso, foram coletadas informações quanto ao sexo e hipóteses diagnósticas.

Posteriormente, os pacientes foram classificados de acordo com a efetividade da utilização da VNI, sendo considerado do “grupo sucesso” aquele que não evoluiu para TOT ou necessitou dela por um período de 48 horas após a retirada da VNI e do “grupo falha” aquele que precisou de TOT.

Durante toda a realização do estudo, os pacientes foram monitorados continuamente, de 2 em 2 horas com oxímetros, termômetros, eletrocardiogramas e monitores de FC, f, pressão arterial sistêmica (PAS), ausculta pulmonar, gasometria, ECG adaptada para pediatria, sinais de DR, valores de VC, presença de distensão abdominal, lesões na face, umidificação adequada do sistema e vazamento da interface.

Foram considerados critérios de interrupção da VNI com necessidade imediata de TOT:<sup>(2)</sup> presença de  $\text{FIO}_2 > 60\%$ ; elevação progressiva dos parâmetros ventilatórios; dependência contínua da VNI após 24 horas, sem tolerância de permanência por pequenos períodos fora do dispositivo; ausência de melhora nas trocas gasosas (hipercapnia com acidose respiratória importante e/ou hipoxemia grave, com relação  $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 < 100$  nas primeiras 2 horas); ECG menor que 10 adaptada para população pediátrica; intolerância do paciente ou agitação pelo uso da VNI.



**Figura 1.** Fluxograma das indicações, contra-indicações e seguimento terapêutico durante a realização do estudo. VNI: ventilação mecânica não invasiva; IRpA: insuficiência respiratória aguda; PaO<sub>2</sub>: pressão arterial de oxigênio; FIO<sub>2</sub>: fração inspirada de oxigênio; PaCO<sub>2</sub>: pressão arterial dióxido de carbono; ECG: Escala de Coma de Glasgow; DR: desconforto respiratório; CPAP: *Continuous Positive Airway Pressure*; BiPAP: *Bilevel Positive Airway Pressure*; EPAP: *Expiratory Positive Airway Pressure*; IPAP: *Inspiratory Positive Airway Pressure*; f: frequência respiratória; FC: frequência cardíaca; SpO<sub>2</sub>: saturação periférica de oxigênio; VC: volume corrente; TOT: tubo orotraqueal.

Os dados obtidos foram processados pelo programa SPSS para Windows, versão 16.0 (Statistical Package for the Social Sciences; SPSS Inc., Chicago, IL; EUA).

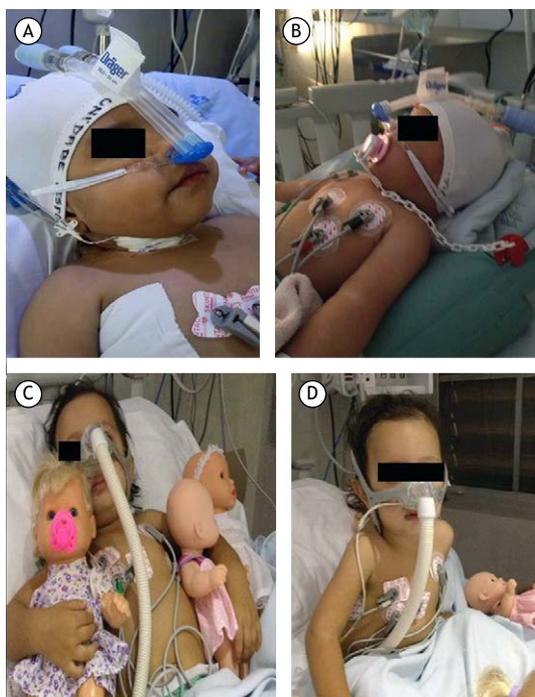
As variáveis categóricas foram apresentadas na forma descritiva com frequência absoluta e relativa, enquanto as variáveis contínuas, com média, desvio-padrão, mediana, mínimo e máximo.

Foram determinados os valores de odds ratio não ajustados, IC95% e o p-valor para “falha na prevenção de TOT” em relação a cada variável preditora por regressão logística univariada (método Enter). A classificação dos

parâmetros cardiorrespiratórios foi realizada de acordo com cada idade, sendo f em eupneia e taquipneia, e FC em ritmo sinusal e taquicardia, segundo os valores de normalidade da literatura.<sup>(15)</sup>

Posteriormente, foram selecionadas as variáveis predictoras com p-valor < 0,200 na análise univariada para compor o modelo logístico multivariado. Foi empregado o método Forward Stepwise (Wald), com p-valor de inclusão de 0,05 e p-valor de exclusão de 0,10.

Para a comparação da média de dois grupos pareados, foram utilizados o teste de T de Student pareado para



**Figura 2.** Pacientes com a interface adequada para a idade e o formato do rosto. A: lactente em CPAP com pronga nasal; B: lactente em BiPAP com máscara nasal não ventilada; C e D: criança em BiPAP com máscara nasal ventilada.

amostras paramétricas e o teste de Wilcoxon para as amostras não paramétricas. Em todos os casos, foi adotado o nível de significância de 5%.

Este estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp, parecer 1.313.165, e aprovado por ele. Todos os pais ou responsáveis assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido para participação no estudo, e para aqueles em que foi realizado o registro fotográfico, o termo de uso de imagem.

## RESULTADOS

Foram avaliados 532 lactentes, pré-escolares e escolares internados na UTIP do HC da Unicamp no período do estudo, e, ao final, foram selecionados 52 pacientes pelos critérios de inclusão e exclusão.

A amostra foi composta de 27 (51,9%) pacientes do gênero masculino, com mediana da idade de 6 (1-120) meses. Neste estudo, foram avaliados 41 (78,8%) lactentes, incluindo prematuros de acordo com a idade cronológica, 4 (7,7%) pré-escolares e 7 (13,5%) escolares.

Todos os participantes apresentaram algum tipo de insuficiência respiratória com indicação da VNI. As doenças de base que levaram à internação na UTIP foram: 19 (36,5%) pacientes com bronquiolite viral aguda (BVA) e 9 (17,3%) com pneumonia. Algumas crianças apresentavam comorbidades associadas: 3 (5,8%) com

história de prematuridade com displasia broncopulmonar, 4 (7,7%) com fibrose cística, 3 (5,8%) com laringite, 1 (1,9%) com asma e 8 (15,4%) com diagnósticos de base de origem não respiratória, como síndrome de Down, traumatismo cranioencefálico, epilepsia e choque séptico, que evoluíram para a VNI por causa de IRpA tipo I.

Durante o estudo, não foi encontrado nenhum efeito adverso com o uso da VNI, como lesões de pele ou mucosa por pressão da interface, distensão abdominal ou irritação ocular.

Ao avaliar a eficácia da utilização da VNI, 36 (69,2%) pacientes apresentaram sucesso, e 16 (30,8%), falha, com necessidade de intubação orotraqueal, sendo 12 pacientes pela presença de instabilidade hemodinâmica como queda de SpO<sub>2</sub>, DR, taquicardia ou taquipneia, 2 pacientes por presença de rebaixamento do nível de consciência com ausência de drive respiratório, 1 paciente apresentou parada cardiorrespiratória e 1 paciente não apresentou boa adaptação e aceitação à interface e ao dispositivo. Esses sinais foram identificados nas primeiras 2 horas de início da VNI.

Na Tabela 1, são encontradas as características demográficas e clínicas, além de parâmetros da VNI.

Após a análise das variáveis que representavam fatores preditivos para "falha na prevenção de TOT", o paciente com presença de sinais de DR após 2 horas da colocação da VNI apresentou 3,79 vezes mais chances de necessitar de TOT em um período de 48 horas (OR: 3,79; IC95% 1,10-13,03;  $p = 0,035$ ).

**Tabela 1.** Características demográficas e clínicas, parâmetros da ventilação mecânica não invasiva e cardiorrespiratórios iniciais dos pacientes incluídos no estudo.

	Total (N = 52)
<b>Idade gestacional</b>	<b>N (%)</b>
<i>Prematuro</i>	19 (36,5)
<i>A termo</i>	33 (63,5)
<b>IRpA</b>	<b>N (%)</b>
<i>Tipo I</i>	27 (51,9)
<i>Tipo II</i>	25 (48,1)
<b>VM prévia</b>	<b>N (%)</b>
<i>Sim</i>	23 (44,2)
<i>Não</i>	29 (55,8)
<b>Modalidade</b>	<b>N (%)</b>
<i>CPAP</i>	17 (32,7)
<i>BiPAP</i>	35 (67,3)
<b>DR inicial</b>	<b>N (%)</b>
<i>Sim</i>	38 (73,1)
<i>Não</i>	14 (26,9)
<b>Dias de VNI</b>	<b>Mediana (min-máx)</b>
<i>Grupo sucesso</i>	2 (2-6)
<i>Grupo falha</i>	1 (0-1)

N: número de casos; %: porcentagem relativa de casos; min: mínimo; máx: máximo; VM: história de ventilação mecânica prévia; IRpA: insuficiência respiratória aguda; DR: presença de desconforto respiratório; VNI: ventilação não invasiva.

**Tabela 2.** Regressão logística univariada com as variáveis preditivas para a falha na prevenção de IOT em 48 horas após a colocação da VNI.

	Grupo falha		p	OR	IC95%
	N (%)	Total			
<b>Sexo</b>					
<i>Masculino</i>	8 (29,6)	27	0,853	0,89	0,27-2,91
<i>Feminino</i>	8 (32,0)	25		1,00	
<b>Idade gestacional</b>					
<i>Prematuro</i>	7 (36,8)	19	0,473	1,55	0,46-5,20
<i>A termo</i>	9 (27,3)	33		1,00	
<b>Idade atual</b>					
<i>Lactente</i>	11 (26,8)	41	0,241	0,44	0,11-1,73
<i>Pré-escolar e escolar</i>	5 (45,5)	11		1,00	
<b>VM prévia</b>					
<i>Sim</i>	10 (43,5)	23	0,082	2,95	0,87-9,98
<i>Não</i>	6 (20,7)	29		1,00	
<b>IRpA</b>					
<i>Tipo I</i>	6 (22,2)	27	0,170	0,43	0,13-1,44
<i>Tipo II</i>	10 (40,0)	25		1,00	
<b>Modalidade</b>					
<i>CPAP</i>	4 (23,5)	17		1,00	
<i>BiPAP</i>	12 (34,3)	35	0,433	1,70	0,45-6,35
<b>DR inicial</b>					
<i>Sim</i>	13 (34,2)	38	0,380	1,91	0,45-8,06
<i>Não</i>	3 (21,4)	14		1,00	
<b>f inicial</b>					
<i>Eupneia</i>	9 (31,0)	29		1,00	
<i>Taquipneia</i>	7 (30,4)	23	0,963	0,97	0,30-3,18
<b>FC inicial</b>					
<i>Ritmo sinusal</i>	6 (31,6)	19		1,00	
<i>Taquicardia</i>	10 (30,3)	33	0,924	0,94	0,28-3,19
<b>SpO<sub>2</sub> inicial</b>					
<i>&gt; 92%</i>	11 (25,6)	43		1,00	
<i>≤ 92%</i>	5 (55,6)	9	0,088	3,64	0,83-16,01
<b>pH gasometria inicial</b>					
<i>&lt; 7,35</i>	5 (55,6)	9	0,144	0,300	0,06-1,51
<i>7,35-7,45</i>	6 (27,3)	22		1,00	
<i>&gt; 7,45</i>	4 (26,7)	15	0,967	1,03	0,23-4,53
<b>PaCO<sub>2</sub> inicial</b>					
<i>&lt; 35 mmHg</i>	2 (16,7)	12	0,290	0,40	0,73-2,18
<i>35-45 mmHg</i>	10 (33,3)	30		1,00	
<i>&gt; 45 mmHg</i>	3 (75,0)	4	0,141	6,00	0,55-65,29
<b>DR após 2 horas</b>					
<i>Sim</i>	10 (47,6)	21	0,035	3,79	1,10-13,03
<i>Não</i>	6 (19,4)	31		1,00	
<b>f após 2 horas</b>					
<i>Normopneia</i>	10 (23,8)	42		1,00	
<i>Taquipneia</i>	6 (60,0)	10	0,034	4,80	1,12-20,48
<b>FC após 2 horas</b>					
<i>Ritmo sinusal</i>	11 (33,3)	33		1,00	
<i>Taquicardia</i>	5 (26,3)	19	0,598	0,71	0,20-2,50
<b>SpO<sub>2</sub> após 2 horas</b>					
<i>&gt; 92%</i>	14 (28,0)	50		1,00	
<i>≤ 92%</i>	2 (100,0)	2	0,999	-	-

N: número de casos; %: porcentagem relativa de casos; OR: odds ratio; IC95%: intervalo de confiança 95%; VM: história de ventilação mecânica prévia; IRpA: insuficiência respiratória aguda; CPAP: *Continuous Positive Airway Pressure*; BiPAP: *Bilevel Positive Airway Pressure*; DR: presença de desconforto respiratório; f: frequência respiratória; FC: frequência cardíaca; SpO<sub>2</sub>: saturação de oxigênio.

**Tabela 3.** Comparação da frequência cardíaca, frequência respiratória e saturação de oxigênio antes e depois de 2 horas da colocação da VNI.

	Momento	Média	DP	Mínimo	Mediana	Máximo	p
FC (bpm)	Antes VNI	151,35	28,24	83	153	220	<0,001 <sup>a</sup>
	Após VNI	135,57	24,65	83	137	185	
f (ipm)	Antes VNI	49,58	17,40	20	50	87	<0,001 <sup>a</sup>
	Após VNI	38,96	12,92	15	38	78	
SpO <sub>2</sub> (%)	Antes VNI	96,42	4,35	87	98	100	<0,001 <sup>b</sup>
	Após VNI	98,25	3,02	82	99	100	

DP: desvio-padrão; FC: frequência cardíaca; bpm: batimentos por minuto; f: frequência respiratória; ipm: incursões por minuto; SpO<sub>2</sub>: saturação periférica de oxigênio, VNI: ventilação não invasiva. Testes estatísticos: <sup>a</sup>Teste T de Student pareado; <sup>b</sup>Teste Wilcoxon. Valor de p < 0,05 com significância estatística.

Além disso, a presença de taquipneia após 2 horas da colocação da VNI apresentou 4,8 vezes mais chances de o paciente necessitar de TOT em um período de 48 horas (OR: 4,80; IC95% 1,12-20,48; p = 0,034) (Tabela 2).

Após a análise da regressão logística multivariada, com a inclusão das variáveis preditoras (presença de DR e f após 2 horas de colocação da VNI) e das variáveis de confundimento (história de VM prévia, tipo de IRpA, pH < 7,35, PaCO<sub>2</sub> > 45 mmHg e SpO<sub>2</sub> inicial), apenas a frequência respiratória permaneceu no modelo multivariado (OR: 4,80; IC95% 1,12-20,48; p = 0,034). Portanto, o paciente com presença de taquipneia após 2 horas da colocação da VNI apresenta 4,80 vezes mais chances de necessitar de TOT em um período de 48 horas

A comparação dos valores cardiorrespiratórios de FC, f e SpO<sub>2</sub>, antes e depois de 2 horas da colocação da VNI de todos os pacientes do estudo, encontra-se na Tabela 3. Foram observadas diferenças significantes em todos os parâmetros analisados, sendo que a FC e f diminuíram e a SpO<sub>2</sub> aumentou após a colocação da VNI.

Quando comparada a variação da FC, f e SpO<sub>2</sub>, antes e depois da colocação da VNI entre os grupos falha e sucesso, não foram observadas diferenças estatisticamente significantes entre os grupos.

## DISCUSSÃO

Não foi encontrado, até o momento, nenhum estudo brasileiro que elaborou e aplicou um protocolo de VNI em lactentes, pré-escolares e escolares hospitalizados na UTIP para avaliar a prevenção de intubação orotraqueal, a taxa de sucesso e os fatores preditivos para a falha da VNI. O presente estudo identificou uma taxa de sucesso de 69,2%, com melhora significativa nos parâmetros cardiorrespiratórios após 2 horas da colocação da VNI, e a taquipneia foi um fator preditivo de falha e indicação de TOT.

Atualmente, o uso da VNI na faixa etária pediátrica apresenta importante aumento no âmbito mundial.<sup>(16,17)</sup> No entanto, em uma revisão sistemática, Castro-Codeçal et al. concluíram que, apesar de a maioria dos estudos existentes até o momento apresentar

baixa qualidade metodológica, 73% deles relataram benefícios quanto à sua utilização.<sup>(7)</sup> Portanto, a VNI é um importante recurso terapêutico em pediatria.<sup>(2,18)</sup>

A presença de insuficiência respiratória foi o critério de indicação para a utilização da VNI neste estudo, sendo a prevenção da piora clínica dos pacientes com IRpA uma importante meta a ser estabelecida, uma vez que é considerada a principal causa de paradas cardiorrespiratórias na faixa etária pediátrica, com estimativa de que mais de 2 milhões de crianças evoluam para o óbito por IRpA todos os anos.<sup>(18,19)</sup>

Na IRpA decorrente da BVA, a VNI apresenta recomendação A, uma vez que auxilia na manutenção das vias aéreas, melhora o fluxo expiratório e a complacência pulmonar, permite adequadas trocas gasosas, diminui a pressão do dióxido de carbono (PaCO<sub>2</sub>) e, com isso, minimiza o esforço ventilatório e os sinais de DR do paciente.<sup>(2,20)</sup>

A VNI proporciona melhora precoce na maioria dos pacientes com IRpA hipercápnica, e alguns estudos associam uma baixa pontuação da ECG, ausência de tosse, má adesão à VNI, presença de bronquiectasia e pneumonia como fatores preditivos para falha tardia e consequente intubação.<sup>(21)</sup> Em adultos, Holanda et al. realizaram um estudo com o objetivo de determinar a eficácia da VNI com pressão positiva (VNIPP) na IRpA e observaram sucesso em 62% dos pacientes avaliados. Além disso, os autores concluíram que a falha na VNIPP está associada à elevada mortalidade, principalmente em pacientes mais graves que não respondem como esperado ao uso da VNIPP.<sup>(12)</sup>

A presença de reintubação é frequentemente associada ao aumento da morbidade, custos hospitalares e riscos de readmissões hospitalares; sendo assim, o conhecimento dos fatores preditivos associados à falha da extubação deve ser investigado.<sup>(22)</sup> Neste estudo, a presença de taquipneia após 2 horas da colocação da VNI apresentou 4,8 vezes mais chances de necessidade de TOT em até 48 horas. Em um estudo longitudinal com crianças internadas em UTIP, suporte ventilatório de vida e escala de sedação Comfort < 26 foram fatores associados à falha na extubação.<sup>(22)</sup>

A taquipneia na faixa etária pediátrica indica a presença de dificuldade ou disfunção respiratória, sendo esse quadro presente nas condições de hipóxia

e hipercapnia e é um dos mais frequentes nos serviços de emergência.<sup>(23)</sup> A persistência da taquipneia, mesmo após a colocação da VNI, indica maior gravidade da doença e sugere uma falha desse recurso e necessidade de TOT.

A melhora dos parâmetros cardiorrespiratórios com a utilização da VNI deve-se à presença da pressão positiva nas vias aéreas, podendo ser feita com um ou dois níveis pressóricos, CPAP e BiPAP, respectivamente. A VNI pode melhorar a oxigenação, a capacidade residual funcional, a relação ventilação/perfusão, as trocas gasosas, a complacência pulmonar, o débito cardíaco, a fadiga e o trabalho respiratório, além de auxiliar na diminuição das áreas colapsadas.<sup>(2,6,24,25)</sup>

A utilização da VNI está cada vez mais frequente nas UTIPs em IRpA e IRpC e nas desordens neuromusculares, no entanto, para a obtenção do sucesso, é necessário haver equipamentos adequados, aceitação do paciente e uma equipe multiprofissional treinada e preparada.<sup>(26-30)</sup> Além disso, a VNI deve ser considerada uma opção para o tratamento precoce em crianças com risco da síndrome do desconforto respiratório agudo, desde que monitorada pela equipe multidisciplinar especializada 24 horas e em um ambiente apropriado.<sup>(27-31)</sup>

Como limitações do estudo, é possível citar que, apesar do grande número de pacientes avaliados, a quantidade de participantes que preencheram os critérios de inclusão e exclusão foi substancialmente menor, por se tratar de um serviço de referência, com ampla variabilidade de faixa etária e situações clínicas. Dessa forma, foi avaliada a utilização da VNI em diversas enfermidades, tais como BVA, fibrose cística, displasia broncopulmonar, síndrome de Down, entre outros. Ainda, apesar das diferenças estatisticamente significantes encontradas nos valores de FC e SpO<sub>2</sub> antes e depois da colocação da VNI, esses valores não são clinicamente significativos.

Outra limitação encontrada foi a diversidade de tamanhos e formatos de rostos dos participantes, o que prejudicou o ajuste e a adaptação adequada das interfaces e, conseqüentemente, acarretou falha da utilização da VNI. Mortamet et al. realizaram uma revisão com o objetivo de descrever os diferentes tipos de interface para a faixa etária pediátrica nas afecções agudas e concluíram que, apesar do aumento da utilização da VNI e da disponibilidade de interfaces, não existem recomendações para a escolha da mais adequada nessa população.<sup>(32)</sup>

A escolha da interface ideal ainda é considerada desafiadora, uma vez que o seu ajuste ao rosto da criança deve ser realizado de forma adequada, visando minimizar o escape e vazamento de ar, assegurar a

estabilidade e impedir movimentos e deslocamentos da interface, maximizando, assim, a sincronia do paciente com o ventilador e aumentando a chance de sucesso da VNI.<sup>(32)</sup>

Por fim, o estudo avaliou a resposta à VNI após 2 horas da sua colocação, no entanto é sugerida a realização de novos trabalhos para avaliar se a referida resposta aos parâmetros cardiorrespiratórios pode ocorrer em tempo menor ou maior ao obtido nesta pesquisa, assim como identificar qual é o melhor período para a realização das avaliações da resposta à VNI.

O período de 2 horas após a instalação da VNI é relatado dentro do conceito de “golden two hours”, sendo este descrito como primordial no monitoramento do paciente.<sup>(3)</sup> Crianças tratadas com VNI exigem uma observação muito cuidadosa durante as primeiras 2 horas, uma vez que necessitam da reavaliação contínua para verificar a indicação de manutenção ou interrupção da utilização da VNI, evitando-se, assim, protelar a intubação em casos da não melhora do quadro.<sup>(3)</sup>

Além disso, a avaliação da gasometria arterial periódica, apesar de citada na literatura, demonstra dificuldades para ser realizada na prática, situação bastante observada no serviço da UTIP estudada. A indicação para a primeira coleta da gasometria é sugerida dentro dos primeiros 30 minutos da instalação da VNI, e as próximas, a cada hora subsequente. Porém, na maioria dos casos, é feita a opção pela monitorização de sinais vitais e manutenção do paciente sem componentes dolorosos, os quais podem gerar confundimento nos dados coletados.<sup>(3)</sup>

É preciso ressaltar que existe uma precariedade de estudos que avaliaram a utilização da VNI na América do Sul, sendo que, em uma revisão sistemática, foram encontrados apenas cinco estudos na região.<sup>(7)</sup> Com isso, é enfatizada a importância da realização deste trabalho, com a aplicação da VNI na faixa etária pediátrica em um hospital público brasileiro, de referência e multidisciplinar, uma vez que os resultados são capazes de fornecer mais informações sobre esse tipo de suporte ventilatório para a população nas diferentes doenças estudadas.

Neste estudo, a conclusão é de que a utilização da VNI foi eficaz em lactentes, pré-escolares e escolares internados na UTIP, com taxa de sucesso de 69,2%, sendo a presença de taquipneia após a colocação da VNI um fator preditivo de falha na prevenção de TOT. Além disso, ao utilizar o conceito “golden two hours”, esse tempo seguro foi considerado para avaliar a sucesso ou falha da VNI, evitando-se, assim, conseqüências desfavoráveis para o paciente.

## REFERÊNCIAS

1. Barbas CS, Isola AM, Farias AM, Cavalcanti AB, Gama AM, Duarte AC, et al. Diretrizes Brasileiras de Ventilação Mecânica da Associação de Medicina Intensiva Brasileira (AMIB). Rev Bras Ter Intensiva. 2014;26(2):89-121. PMID:25028944.
2. Johnston C, Barbosa AP, Horigoshi NK, Zanetti NM, Melo APL, Barcellos PG, et al. Ventilação não invasiva com pressão positiva – VNIPP. In: I Consenso de Ventilação Pulmonar Mecânica em Pediatria/ Neonatal [Internet]; 2015; São Paulo. Anais. São Paulo: Associação de

- Medicina Intensiva Brasileira; 2015 [cited 22 jul 2019]. Available from: [https://www.sbp.com.br/fileadmin/user\\_upload/2015/02/CONSENSO-VENTILACAO-PULMONAR-MECANICA-EM-PEDIATRIA-VNIPP.pdf](https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/2015/02/CONSENSO-VENTILACAO-PULMONAR-MECANICA-EM-PEDIATRIA-VNIPP.pdf)
3. Viscusi CD, Pacheco GS. Pediatric emergency noninvasive ventilation. *Emerg Med Clin North Am.* 2018;36(2):387-400. <http://dx.doi.org/10.1016/j.emc.2017.12.007>. PMID:29622329.
  4. Ferreira S, Nogueira C, Conde S, Taveira N. Ventilação não invasiva. *Rev Port Pneumol.* 2009;15(4):655-67. [http://dx.doi.org/10.1016/S0873-2159\(15\)30162-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0873-2159(15)30162-8). PMID:19547897.
  5. Castro-Codesal ML, Featherstone R, Martinez Carrasco C, Katz SL, Chan EY, Bendiak GN, et al. Long-term non-invasive ventilation therapies in children: a scoping review protocol. *BMJ Open.* 2015;5(8):e008697. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2015-008697>. PMID:26270951.
  6. Morley SL. Non-invasive ventilation in paediatric critical care. *Paediatr Respir Rev.* 2016;20:24-31. <http://dx.doi.org/10.1016/j.prrv.2016.03.001>. PMID:27118355.
  7. Castro-Codesal ML, Dehaan K, Featherstone R, Bedi PK, Martinez Carrasco C, Katz SL, et al. Long-term non-invasive ventilation therapies in children: a scoping review. *Sleep Med Rev.* 2018;37:148-58. PMID:28410811.
  8. Schettino GPP, Reis MAS, Galas F, Park M, Franca S, Okamoto V. Ventilação mecânica não invasiva com pressão positiva em III Consenso Brasileiro de Ventilação Mecânica. *J Bras Pneumol.* 2007;33(2, Suppl 2):92-105. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132007000800004>.
  9. Loh LE, Chan YH, Chan I. Noninvasive ventilation in children: a review. *J Pediatr.* 2007;83(2, Suppl):S91-9. <http://dx.doi.org/10.2223/JPED.1613>. PMID:17486195.
  10. Amaddeo A, Moreau J, Frapin A, Khirani S, Felix O, Fernandez-Bolanos M, et al. Long term continuous positive airway pressure (CPAP) and noninvasive ventilation (NIV) in children: initiation criteria in real life. *Pediatr Pulmonol.* 2016;51(9):968-74. <http://dx.doi.org/10.1002/ppul.23416>. PMID:27111113.
  11. Keenan SP, Kernerman PD, Cook DJ, Martin CM, McCormack D, Sibald WJ. Effect of noninvasive positive pressure ventilation on mortality in patients admitted with acute respiratory failure: a meta-analysis. *Crit Care Med.* 1997;25(10):1685-92. <http://dx.doi.org/10.1097/00003246-199710000-00018>. PMID:9377883.
  12. Holanda MA, Oliveira CH, Rocha EM, Bandeira RM, Aguiar IV, Leal W, et al. Non-invasive positive pressure ventilation in patients with acute respiratory failure: factors associated with failure or success. *J Bras Pneumol.* 2001;27(6):301-9. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-35862001000600003>.
  13. Collins N, Gupta A, Wright S, Gauld L, Urquhart D, Bush A. Survey of the use of non-invasive positive pressure ventilation in U.K. and Australasian children with cystic fibrosis. *Thorax.* 2011;66(6):538-9. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2010.139063>. PMID:20817716.
  14. Balfour-Lynn RE, Marsh G, Gorayi D, Elahi E, LaRovere J. Non-invasive ventilation for children with acute respiratory failure in the developing world: literature review and an implementation example. *Paediatr Respir Rev.* 2014;15(2):181-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.prrv.2014.02.002>. PMID:24698765.
  15. Fonseca JG, Oliveira AMLS, Ferreira AR. Avaliação e manejo inicial da insuficiência respiratória aguda na criança. *Rev Med Minas Gerais.* 2013;23(2):196-203.
  16. Samuels M, Boit P. Noninvasive ventilation in children. *Paediatr Child Health.* 2007;17(5):167-73. <http://dx.doi.org/10.1016/j.paed.2007.02.009>.
  17. Amaddeo A, Frapin A, Fauroux B. Long-term non-invasive ventilation in children. *Lancet Respir Med.* 2016;4(12):999-1008. [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(16\)30151-5](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(16)30151-5). PMID:27423917.
  18. Najaf-Zadeh A, Leclerc F. Noninvasive positive pressure ventilation for acute respiratory failure in children: a concise review. *Ann Intensive Care.* 2011;1(1):15. <http://dx.doi.org/10.1186/2110-5820-1-15>. PMID:21906346.
  19. Abadesso C, Nunes P, Silvestre C, Matias E, Loureiro H, Almeida H. Non-invasive ventilation in acute respiratory failure in children. *Pediatr Rep.* 2012;4(2):e16. <http://dx.doi.org/10.4081/pr.2012.e16>. PMID:22802994.
  20. Combret Y, Prieur G, LE Roux P, Médriçal C. Non-invasive ventilation improves respiratory distress in children with acute viral bronchiolitis: a systematic review. *Minerva Anestesiol.* 2017;83(6):624-37. PMID:28192893.
  21. Çiledağ A, Kaya A, Erçen Diken Ö, Önen ZP, Şen E, Demir N. The risk factors for late failure of non-invasive mechanical ventilation in acute hypercapnic respiratory failure. *Tuberk Toraks.* 2014;62(3):177-82. PMID:25492814.
  22. Silva PSL, Reis ME, Fonseca TSM, Fonseca MCM. Predicting reintubation after unplanned extubations in children: art or science? *J Intensive Care Med.* 2018;33(8):467-74. <http://dx.doi.org/10.1177/0885066616675130>. PMID:29806510.
  23. Elia CD, Barbosa MCM. Abordagem na disfunção respiratória aguda. *J Pediatr.* 1999;75(2):168-76.
  24. Yañez LJ, Yunge M, Emilfork M, Lapadula M, Alcántara A, Fernández C, et al. A prospective, randomized, controlled trial of noninvasive ventilation in pediatric acute respiratory failure. *Pediatr Crit Care Med.* 2008;9(5):484-9. <http://dx.doi.org/10.1097/PCC.0b013e318184989f>. PMID:18679148.
  25. Silva DCB, Foronda FAK, Troster EJ. Ventilação não-invasiva em pediatria. *J Pediatr.* 2003;79(2):161-8. <http://dx.doi.org/10.2223/JPED.1092>.
  26. Maeda KM, Fernandes LT, Pancera CF, Storni JG, Carvalho NAA. Avaliação do conhecimento de profissionais da saúde sobre o uso da ventilação mecânica não invasiva em pediatria. *Med Reabil.* 2010;29(2):40-3.
  27. Essouri S, Carroll C. Noninvasive support and ventilation for pediatric acute respiratory distress syndrome: proceedings from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference Group. Pediatr Crit Care Med.* 2015;16(5):102-10. <http://dx.doi.org/10.1097/PCC.0000000000000437>.
  28. Jouvet P, Thomas NJ, Wilson DF, Erickson S, Khemani R, Zimmerman J, et al. Pediatric acute respiratory distress syndrome: consensus recommendations from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatr Crit Care Med.* 2015;16(5):428-39. <http://dx.doi.org/10.1097/PCC.0000000000000350>. PMID:25647235.
  29. Khemani RG, Smith LS, Zimmerman JJ, Erickson S. Pediatric acute respiratory distress syndrome: definition, incidence, and epidemiology: proceedings from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatr Crit Care Med.* 2015;16(5, Suppl 1):S23-40. <http://dx.doi.org/10.1097/PCC.0000000000000432>. PMID:26035358.
  30. Fedor KL. Noninvasive respiratory support in infants and children. *Respir Care.* 2017;62(6):699-717. <http://dx.doi.org/10.4187/respcare.05244>. PMID:28546373.
  31. Nørregaard O. Noninvasive ventilation in children. *Eur Respir J.* 2002;20(5):1332-42. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.02.00404802>. PMID:12449190.
  32. Mortamet G, Amaddeo A, Essouri S, Renolleau S, Emeriaud G, Fauroux B. Interfaces for noninvasive ventilation in the acute setting in children. *Paediatr Respir Rev.* 2017;23:84-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.prrv.2016.09.004>. PMID:27887916.



# Características clínicas e epidemiológicas de casos de infecção pulmonar por *Mycobacterium kansasii* no Rio de Janeiro, no período de 2006 a 2016

Telma Goldenberg<sup>1</sup> , Regina Gayoso<sup>1</sup> , Roberto Mogami<sup>2</sup> ,  
Maria Cristina Lourenço<sup>3</sup> , Jesus Paes Ramos<sup>1</sup> , Luciana Distasio de Carvalho<sup>4</sup> ,  
Margareth Pretti Dalcolmo<sup>1</sup> , Fernanda Carvalho de Queiroz Mello<sup>5</sup>

1. Centro de Referência Professor Hélio Fraga, Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
2. Serviço de Radiologia, Hospital Universitário Pedro Ernesto, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
3. Laboratório de Bacteriologia e Bioensaios, Instituto Nacional de Infectologia, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
4. Laboratório de Micobactérias, Centro de Referência Professor Hélio Fraga, Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
5. Instituto de Doenças do Tórax, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

Recebido: 07 outubro 2019.

Aprovado: 11 abril 2020.

Trabalho realizado no Ambulatório de Pesquisa Germano Gerhardt, Centro de Referência Professor Hélio Fraga, Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

## INTRODUÇÃO

Historicamente, infecções respiratórias pulmonares em seres humanos, causadas por micobactérias, davam-se quase que exclusivamente por *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb).<sup>(1)</sup> Inicialmente, as micobactérias não tuberculosas (MNT) eram vistas apenas como organismos do meio ambiente com limitada relevância clínica, ofuscadas pela *M. tuberculosis*. (Lake). A pandemia da AIDS destacou a doença disseminada causada por *M. avium* e *M. intracellulare* como germes oportunistas, o que chamou a atenção da comunidade médica.<sup>(2)</sup> As MNTs podem ser encontradas no solo, em águas tratadas ou não, frequentemente formando biofilmes, em esgotos e superfícies de animais, e em aerossóis gerados no meio ambiente.<sup>(3,4)</sup> Estes últimos sendo a mais frequente fonte de infecção para o homem, em especial, as formas que envolvem o aparelho respiratório, como descritas em 94% dos casos de MNT.<sup>(4)</sup> Embora o paradigma mais

## RESUMO

**Objetivo:** Avaliar características clínicas, tomográficas e microbiológicas dos pacientes com doença pulmonar causada pela *M. kansasii* (DPMK) atendidos em unidade ambulatorial no período 2006-2016. **Métodos:** Estudo descritivo, em que foram analisados 38 pacientes. Foram analisadas as características demográficas, clínico-radiológicas, laboratoriais e terapêuticas. **Resultados:** A média de idade foi 64 anos (DP=10,6; IIQ=57-72; mediana=65,0) e 22 (57,9%) eram pacientes do sexo masculino. Comorbidade pulmonar estava presente em 89,5%. A comorbidade mais frequente foi a bronquiectasia (78,9%). Tratamento anterior para tuberculose pulmonar (TBP) foi relatado em 65,9%. O esquema terapêutico mais utilizado foi rifampicina, isoniazida e etambutol (44,7%). A tomografia de tórax (TCT) mostrou bronquiectasia (94,1%), distorção arquitetural (76,5%), espessamento de septo (67,6%) e cavidades (64,7%). A doença foi bilateral em 85,2%. Houve 10,7% de resistência à rifampicina, 67,9% resistentes ao etambutol e sensibilidade à claritromicina. **Conclusão:** Em pacientes com doença pulmonar estrutural, é importante a busca de DPMNT, principal diagnóstico diferencial com TBP. TC de tórax demonstra diferentes padrões que se sobrepõem ao de doença estrutural causada por TBP ou outras enfermidades pulmonares. Destaca-se a resistência ao etambutol, fármaco componente do esquema preconizado.

**Descritores:** Micobactéria não tuberculosa; *Mycobacterium kansasii*; Epidemiologia; Tratamento.

aceito para a transmissão continue a ser a inalação de aerossóis gerados no meio ambiente, principalmente oriundos de chuva,<sup>(3-5)</sup> relatos conflitantes sugerem que a transmissão pode ocorrer de pessoa a pessoa.<sup>(4,6)</sup>

O *M. kansasii* (MK) é uma das seis espécies de MNT mais comumente isoladas em todo o mundo. A Europa Central é uma das localizações geográficas com maior isolamento de MK.<sup>(7)</sup> Sua presença estaria relacionada a sistemas de distribuição de água tratada e áreas altamente urbanizadas.<sup>(7,8)</sup> A doença apresenta-se como doença pulmonar fibrocavitária apical com grande semelhança à tuberculose pulmonar. A outra forma menos frequente é a nodular com bronquiectasias.<sup>(7)</sup>

Quatro principais categorias de pessoas suscetíveis à infecção por MNT foram descritas:<sup>(9)</sup> 1) com acometimento estrutural do parênquima pulmonar, como doença pulmonar obstrutiva crônica, fibrose cística, sequelas de tuberculose pulmonar (TBP), bronquiectasias; 2) pacientes em uso

## Endereço para correspondência:

Telma Goldenberg. Estrada de Curicica, 2000, CEP 22780-194, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Tel.: 021 2448-6818. E-mail: telmagold@hotmail.com

Apoio financeiro: Nenhum.

de imunobiológicos, com neoplasias, transplantes de órgãos; 3) pessoas infectadas pelo HIV, e 4) doenças genéticas com mutação em vias como interferon gama e interleucina 12. Outro grupo importante seria mulheres pós-menopausa, não fumantes, com fenótipo característico: baixo peso, escoliose, *pectus excavatum* e prolapso de válvula mitral.<sup>(9)</sup>

Nas duas últimas décadas, em países desenvolvidos, houve aumento da prevalência da doença causada por MNTs e queda na incidência da tuberculose. O controle da TB, o envelhecimento da população, a epidemia de HIV e o desenvolvimento de novas técnicas laboratoriais permitiram isolar e identificar novas espécies de micobactérias em material proveniente da árvore respiratória.<sup>(10,11)</sup>

No Brasil, a prevalência das infecções pulmonares por MNT (DPMNT) era desconhecida até a implantação do Sistema de Notificação e Vigilância de Tratamentos Especiais de Tuberculose (SITETB).<sup>(12)</sup> Em séries brasileiras com casos de DPMNT, a frequência de doença por *M. kansasii* variou de 16,0 a 33,9%, dependendo da região estudada.<sup>(13-15)</sup> Entre os anos de 2014 e 2017, no país, houve predomínio das infecções pelas MNT do Complexo *avium*, enquanto no estado do Rio de Janeiro predominou a doença pulmonar pelo *M. kansasii*.<sup>(12)</sup> Devido ao predomínio da infecção pelo MK no estado do Rio de Janeiro, este estudo tem por objetivo apresentar uma análise das infecções pulmonares por esta MNT em pacientes atendidos em nosso ambulatório, suas características demográficas, clínicas e laboratoriais, os esquemas terapêuticos utilizados e desfechos dos casos.

## MÉTODOS

Estudo descritivo, em que foram analisados os prontuários de pacientes atendidos em unidade ambulatorial com diagnóstico de doença pulmonar causada pela *M. kansasii*, no período compreendido entre janeiro de 2006 e dezembro de 2016. O local do estudo é uma referência para o tratamento e acompanhamento de casos de TBDR e MNT, para o qual são encaminhados pacientes provenientes de todo o estado do Rio de Janeiro, o Centro de Referência Professor Hélio Fraga (CRPHF/ENSP/FIOCRUZ). Foram incluídos os pacientes com crescimento na cultura e identificação da *M. kansasii* em duas amostras de escarro ou em uma amostra de lavado broncoalveolar.<sup>(16)</sup>

Foram analisadas as características demográficas, clínico-radiológicas, laboratoriais e terapêuticas dos pacientes envolvidos no estudo. Sexo, idade, município de residência, comorbidades pulmonares e não pulmonares, sintomas respiratórios (tosse, expectoração, hemoptise, dor torácica, dispneia) e sistêmicos (febre, sudorese, perda ponderal), número de tratamentos para TB, tratamento anterior para MK, espécime clínico, conversão da cultura, teste de sensibilidade, desfecho (favorável, desfavorável, abandono, óbito). Radiografia de tórax (presença de cavidade, se é unilateral ou bilateral), tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR).

Os exames de TCAR possuíam documentação dos cortes sequenciais em janela de parênquima e mediastino, e alta resolução, sem administração de meio de contraste venoso. As anormalidades foram analisadas segundo os critérios da Sociedade de Fleischner<sup>(17)</sup> e do Consenso Brasileiro sobre a terminologia da TCAR.<sup>(18)</sup> Foram utilizadas as seguintes variáveis: presença ou ausência de atelectasia, bolha, cavidade, enfisema, opacidade, espessamento de septo, bronquiectasia, aprisionamento aéreo, distorção arquitetural, padrão nodular centrolobular/árvore em brotamento, consolidação, alteração pleural, linfonodos e outras.

Os dados foram analisados com o programa de estatística "R". Para a análise descritiva de variáveis contínuas, foram utilizados, como medida de tendência central e dispersão, os valores de média, mediana e o intervalo interquartil (IIQ) e desvio padrão, respectivamente. Para as variáveis categóricas, foram fornecidos valores percentuais. O teste de Fisher foi utilizado para a avaliação das associações entre as variáveis: a) presença de tratamento anterior de TB e sexo, faixa etária, sintomas, comorbidades, desfecho, tipo de lesão e localização da lesão na TCAR, e TS; b) sexo do paciente e comorbidades, localização e tipo de lesão na TCAR.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital Universitário Clementino Fragas Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro (HUCFF/UFRJ) sob o número 213/08.

## RESULTADOS

Foram incluídos 38 pacientes com diagnóstico microbiológico de infecção respiratória por *M. kansasii*, que preencheram critérios definidos pela ATS (*American Thoracic Society*). Foram atendidos 22 pacientes do sexo masculino (57,9%), com a média de idade de 64 anos (DP=10,63; IIQ=57-72; mediana=65). A idade mínima foi 39 anos e 86,9% tinham 50 anos ou mais (Tabela 1). Os pacientes atendidos são provenientes da região metropolitana do Rio de Janeiro. Destes, 26 (68,42%) foram referidos do município do Rio de Janeiro e 12 pacientes (31,58%) são moradores da Baixada Fluminense (municípios adjacentes à cidade do Rio de Janeiro) (Tabela 1).

Todos os pacientes apresentavam algum tipo de comorbidade. Estas foram subdivididas em comorbidades pulmonares e não pulmonares. Comorbidade pulmonar estava presente em 34 (89,5%) pacientes, sendo a patologia mais frequente a bronquiectasia com 30 (78,9%) pacientes, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) com 21 (55,3%) pacientes, asma com seis (15,8%) pacientes e silicose com dois (5,3%) (Tabela 1). Relato de tabagismo em 23 (60,5%) pacientes. Em relação às comorbidades não pulmonares, a mais frequente foi refluxo gastroesofágico com nove (23,7%) pacientes (Tabela 1). Dividimos os sintomas mais frequentes em três grupos: respiratório, sistêmico e ambos os sintomas. A maioria dos pacientes (n=36, 94,7%) cursou com sintomas respiratórios e 17 (44,7%)

**Tabela 1.** Características clínicas e demográficas, pacientes com MNT e APGG, Rio de Janeiro, 2006 a 2016 (N=38).

	N (%)		N (%)
<b>Sexo</b>		<b>Tratamentos anteriores</b>	
Masculino	22 (57,9)	Tratamento anterior para <i>M. kansasii</i>	2 (5,3)
Feminino	16 (42,1)	Tratamento anterior para TB	25 (65,8)
<b>Faixa etária (anos)</b>		Está tratando TB	27 (71,1)
30 a 49	4 (10,5)	<b>Comorbidades</b>	
50 a 60	9 (23,7)	<b>Comorbidade Pulmonar</b>	
61 a 70	12 (31,6)	Bronquiectasia	30 (78,9)
71 a 80	12 (31,6)	Tabagismo	23 (60,5)
> 80	1 (2,6)	DPOC	21 (55,3)
<b>Local de residência</b>		Asma	6 (15,8)
Zona Norte	16 (42,1)	Silicose	2 (5,3)
Baixada Fluminense	13 (34,2)	<b>Outra comorbidade</b>	
Zona Oeste	5 (13,2)	RGE	9 (23,7)
Zona Sul	3 (7,9)	Diabetes	4 (10,5)
Centro	1 (2,6)	Alcoolista	5 (13,2)
<b>Sintomas</b>		Hepatite	5 (13,2)
<b>Respiratórios</b>		Uso de imunossupressor	4 (10,5)
Tosse	34 (89,5)	Usuário de drogas	1 (2,6)
Expectoração	33 (86,8)	Infecção HIV	1 (2,6)
Dispneia	21 (55,3)	<b>Espécime clínico</b>	
Hemoptise	12 (31,6)	Escarro	26 (68,4)
Dor torácica	13 (34,2)	LBA	12 (31,6)
<b>Sistêmicos</b>		<b>Radiografia de tórax</b>	
Perda ponderal	13 (34,2)	Bilateral cavitária	18 (47,4)
Febre	9 (23,7)	Unilateral cavitária	11 (28,9)
Sudorese	4 (10,5)	Bilateral não cavitária	6 (15,8)
<b>Sintomas respiratórios</b>		Unilateral não cavitária	2 (5,3)
Sim	36 (94,6)	Normal	1 (2,6)
Não	2 (5,3)	<b>RX cavidade</b>	
<b>Sintomas sistêmicos</b>		Sim	29 (76,3)
Sim	17 (44,7)		
Não	21 (55,3)		
<b>Ambos Sintomas</b>			
Sim	17 (44,7)		
Não	21 (55,3)		

MNT: Micobactéria Não Tuberculosa; APGG: Ambulatório de Pesquisa Germano Gerard; N: Número de Casos; TB: Tuberculose; DPOC: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica; LBA: Lavado Broncoalveolar; HIV: Vírus da Imunodeficiência Humana; RGE: Refluxo Gastroesofágico; RX: Raio-X.

pacientes apresentaram sintomas respiratórios e sistêmicos. Nenhum paciente apresentou somente sintoma sistêmico. Os sintomas respiratórios e sistêmicos foram: tosse (89,5%), expectoração (86,8%), dispneia (55,3%), dor torácica (34,2%), hemoptise (31,6%), perda ponderal (34,2%), febre (23,7%) e sudorese (10,5%) (Tabela 1).

A maioria dos pacientes relatou tratamento anterior para tuberculose pulmonar (TBP) ou estavam em tratamento. Destes, 25 (65,9%) pacientes relataram tratamento prévio para tuberculose pulmonar. A média de tratamentos anteriores foi 1,7 (mediana=2,0; DP=0,79; IIQ=1,0- 2,0). Dois pacientes trataram anteriormente doença pulmonar por *M. kansasii*. Vinte e sete (71,1%) pacientes estavam em uso de esquema terapêutico para tratamento de suposta TB pulmonar

quando diagnosticados com doença pulmonar por *M. kansasii*. Em relação aos esquemas terapêuticos utilizados, 17 (44,7%) pacientes usaram rifampicina (R), isoniazida (H) e etambutol (E). Destes, sete (18,4%) pacientes utilizaram rifampicina, isoniazida (H) e claritromicina (CLA), e outros sete (18,4%) pacientes usaram RHE e claritromicina (Tabela 2).

Em relação ao desfecho dos casos, por acompanharmos nossos pacientes regularmente, após alta do tratamento, tivemos duas recidivas (5,3%). Ocorreram dois óbitos (5,3%) por hemoptise após alta do esquema terapêutico. Três (7,9%) pacientes abandonaram o tratamento. Atualmente, 19 (50%) destes pacientes encontram-se em acompanhamento regular em nosso ambulatório.

Foram entregues duas amostras de escarro de 26 pacientes (68,4%) ou lavado broncoalveolar

**Tabela 2.** Resultado do teste de sensibilidade.

Medicamento	Testado		Não testado (%)
	Resistente (%)	Sensível (%)	
Clarithromicina	0	26 (100)	12 (31,6)
Rifampicina	3 (10,7)	25 (89,3)	10 (26,3)
Amicacina	0	26 (100)	12 (31,6)
Ciprofloxacina	17 (65,4)	9 (34,6)	12 (31,6)
Etambutol	19 (67,9)	9 (32,1)	10 (26,3)
Moxifloxacina	0	26 (100)	12 (31,6)
Trimetoprima-sulfametoxazol	25 (96,2)	1 (3,8)	12 (31,6)
Linezolida	1 (4,5)	21 (95,5)	16 (42,1)

**Tabela 3.** Localização das lesões na tomografia computadorizada (N=34).

	N (%)
<b>Pulmão direito</b>	33 (97,1)
<i>Lobo superior direito</i>	32 (94,1%)
Segmento anterior	23 (67,6)
Segmento apical	28 (82,4)
Segmento posterior	30 (88,2)
<i>Lobo médio</i>	19 (55,9%)
Segmento medial	18 (52,9)
Segmento lateral	18 (52,9)
<i>Lobo inferior direito</i>	23 (67,6%)
Segmento superior	18 (52,9)
Segmento basilar anterior	17 (50,0)
Segmento basilar medial	14 (41,2)
Segmento basilar lateral	17 (50,0)
Segmento basilar posterior	17 (50,0)
<b>Pulmão esquerdo</b>	30 (88,2)
<i>Lobo superior esquerdo</i>	29 (85,3%)
Segmento anterior	20 (58,8)
Segmento apicoposterior	26 (76,5)
Língua	26 (76,5)
<i>Lobo inferior esquerdo</i>	21 (61,8%)
Segmento superior	17 (50,0)
Segmento basilar anteromedial	17 (50,0)
Segmento basilar lateral	17 (50,0)
Segmento basilar posterior	18 (52,9)
<b>Doença bilateral</b>	29 (85,2)
<b>Doença pulmão direito (exclusivo)</b>	4 (11,8)
<b>Doença pulmão esquerdo (exclusivo)</b>	1(3,0)

**Tabela 4.** Frequência das lesões observadas na tomografia (N=34).

Tipo de lesão	N (%)
Bronquiectasia	32 (94,1)
Distorção arquitetural	26 (76,5)
Espessamento de septo	23 (67,6)
Cavidade	22 (64,7)
Opacidade	21 (61,8)
Nódulos centrolobulares/árvore em brotamento	20 (58,8)
Atelectasia	16 (52,9)
Enfisema	13 (38,2)
Aprisionamento aéreo	10 (29,4)
Bolha	7 (20,6)
Alterações pleurais	6 (17,6)
Linfonodomegalias	3 (8,8)

de 12 pacientes (31,6%). A média de dias para a negatização da cultura foi de 75 dias (mediana=62). Foram realizados 28 testes de sensibilidade (Tabela 2). Somente três testes (10,7%) apresentaram resistência à rifampicina, 19 (67,9%) testes detectaram resistência ao etambutol e todos os testes foram sensíveis a claritromicina, moxifloxacina e amicacina.

Todos os pacientes fizeram radiografia de tórax e o exame apontou 18 (47,4%) pacientes com lesão bilateral cavitária (BC), 11 (28,9%) pacientes com lesão unilateral cavitária (UC), seis (15,8%) pacientes com lesão bilateral não cavitária (BNC), dois (5,3%) pacientes com lesão unilateral não cavitária (UNC) e um (2,6%) com radiografia normal. É importante ressaltar que 29 (76,3%) pacientes apresentaram lesão escavada.

Foram analisadas 34 tomografias com enfoque na frequência das lesões observadas e na localização das mesmas no pulmão. As lesões localizaram-se preferencialmente nos lobos superiores (LSD: 94,1% e LSE: 85,3%) (Tabela 3). As lesões localizam-se preferencialmente no lobo superior direito (segmento posterior - 88,2%, segmento apical - 82,4% e no segmento anterior - 67,6%) e no lobo superior esquerdo (segmento apicoposterior - 76,5%, língua - 76,5% e segmento anterior - 58,8%). Por ordem de frequência, foram: bronquiectasias (94,1%), distorção arquitetural (76,5%), espessamento de septo (67,6%), cavidade (64,7%), opacidade (61,8%) e nódulos centrolobulares/árvore em brotamento (58,8%) (Tabela 4).

Não houve diferenças significativas entre as variáveis categóricas estudadas (Tabela 5). Nota-se uma possível associação entre tratamento anterior de TB e alterações pleurais na tomografia (p-valor=0,06 - limitrofe). Houve diferença estatisticamente significativa entre o sexo do paciente e a presença de lesão em lobo médio na TCAR (p=0,017). Não foi encontrada associação entre esquemas prévios para TB e resistência ao etambutol.

## DISCUSSÃO

Houve predomínio do sexo masculino (57,9%), com idade média de 64 anos, como encontrado por outros autores.<sup>(19-23)</sup> Supomos que o predomínio do sexo masculino encontrado nas diversas publicações possa estar relacionado a hábitos, como tabagismo,

**Tabela 5.** Teste de Fisher, variáveis com resultado p-valor <0,10.

Sexo do paciente	N(%)		p-valor
	Masculino	Feminino	
TCAR - lesão em lobo médio			0,017
sim	7 (36,8)	12 (63,2)	
não	12 (80,0)	3 (20,0)	
Tratamento anterior de TB			0,098
Sim	17 (68,0)	8 (32,0)	
Não	5 (38,5)	8 (61,5)	
<b>Tratamento anterior de TB</b>			
Sintomas sistêmicos			0,086
Sim	14 (82,3)	3 (17,7)	
Não	11 (52,4)	10 (47,6)	
Ambos os sintomas			0,086
Sim	14 (82,3)	3 (17,7)	
não	11 (52,4)	10 (47,6)	
TCAR - nódulos/árvore em brotamento			0,080
sim	15 (75,0)	5 (25,0)	
não	6 (42,9)	8 (57,1)	
TCAR - alteração pleural			0,062
sim	6 (100,0)	0	
não	15 (53,6)	13 (46,4)	
Resistência à rifampicina (N=28)			0,037
Resistente	0	3 (100,0)	
Sensível	18 (72,0)	7 (28,0)	

p-valor: Probabilidade de significância; TB: Tuberculose; TCAR: Tomografia Computadorizada de Alta Resolução.

à prevalência de comorbidades pulmonares, como DPOC, e tratamentos anteriores de TB, mais comuns no sexo masculino. A infecção pulmonar ocorreu principalmente em pessoas idosas, como encontrado por Bakula *et al.* (2018), contrastando com estudos de anos anteriores, nos quais os pacientes eram 10 a 20 anos mais novos.<sup>(19-21)</sup> A média de idade mais avançada encontrada pode estar relacionada à maior longevidade da população em geral e às comorbidades associadas. Na nossa população, pode haver atraso no diagnóstico, devido à carga de TB e às dificuldades no diagnóstico correto.

A maioria dos pacientes apresentava comorbidades pulmonares. Bronquiectasia foi o achado mais frequente, com maior ocorrência do que a relatada por outros autores.<sup>(8,19-23)</sup> Provavelmente, como o diagnóstico da infecção é tardio, as lesões pulmonares se apresentam mais graves ao exame radiológico. A prevalência da DPOC é alta e pode estar relacionada à carga tabágica encontrada (60,5%). Outros autores relatam variáveis prevalências de DPOC e tabagismo.<sup>(8,19-23)</sup> Existem relatos que associam a infecção por *M. kansasii* à seqüela de TBP, em regiões endêmicas para esta doença.<sup>(8)</sup> Trataram TBP, anteriormente, 65,8% dos pacientes e 71% deles estavam em uso de medicação para tratamento de TB no momento do diagnóstico de *M. kansasii*. Recente publicação polonesa também menciona que a metade dos pacientes possuía história de tratamento anterior para TBP.<sup>(8)</sup> Passado de TB e infecção pela *M. kansasii* são observados de maneira menos marcante em outros estudos, nos quais a prevalência de TBP foi menor.<sup>(19-22)</sup>

Podemos tentar explicar a alta frequência de tratamentos anteriores para TBP, nos casos de *M. kansasii*, pela alta prevalência de TBP no Rio de Janeiro, pela semelhança clínica e radiológica entre as duas patologias, e, finalmente, pela falta de recursos diagnósticos e de pessoal capacitado para diagnosticar MNT. Provavelmente, diversos casos de MNT são tratados com esquemas utilizados para tratamento de TB.

A comorbidade não pulmonar mais frequente foi o refluxo gastroesofágico, enfermidade que pode estar relacionada com a fisiopatogenia da bronquiectasia. Encontramos somente um trabalho que cita o refluxo gastroesofágico como comorbidade.<sup>(8)</sup> Em uma coorte estudando etiologia da bronquiectasia, o RGE foi encontrado em somente 2,0%, sendo mais frequente a causa pós-infecciosa (TBP e pneumonias).<sup>(24)</sup> O sintoma respiratório predominante foi a tosse com expectoração. Nas diversas publicações, o sintoma mais frequente foi tosse.<sup>(19-21,23)</sup> A hemoptise está citada em todas as séries estudadas com variadas frequências, provavelmente causada por erosão de vaso brônquico presente nas cavidades.<sup>(8,19-22)</sup> Os sintomas sistêmicos estão presentes em quase metade dos pacientes estudados.

A literatura descreve dois padrões tomográficos principais de lesões relacionadas às MNT: 1) fibrocavitário (semelhantes à tuberculose), com predileção pelos lobos superiores, e 2) nodular/bronquiectásico.<sup>(16)</sup> Houve predomínio de envolvimento pulmonar bilateral com predileção das lesões pelos lobos superiores,

especialmente o lobo superior direito, semelhante ao encontrado por Takahashi.<sup>(25)</sup> O diagnóstico tardio que ocorre nas infecções pela *M. kansasii* possivelmente se deu pela semelhança radiológica com a TBP e pode explicar o acentuado envolvimento bilateral encontrado. A frequência de bronquiectasias com predileção pelos lobos superiores e distorção arquitetural encontrada também pode estar relacionada com sequelas pulmonares causadas por tratamentos anteriores de TB. Em nossa amostra, houve predomínio de cavidades e do padrão de acometimento de pequenas e grandes vias, caracterizado por bronquiectasias e alterações por preenchimento de bronquíolos.

Mesmo com alta exposição a tratamentos anteriores para TB, não encontramos significativa resistência à rifampicina. A alta resistência ao etambutol observada pode ter determinantes genéticos semelhantes ao que ocorre na TB. Estudos são necessários para apontar as mutações específicas ou mecanismos que conferem resistência às drogas na infecção pela MK.<sup>(8)</sup> Mais da metade dos pacientes utilizou esquemas terapêuticos que continham etambutol. A combinação de drogas em esquemas que contenham rifampicina garante o sucesso do tratamento.<sup>(26)</sup> Apesar da alta resistência atribuída ao etambutol, o desfecho dos pacientes foi favorável.

Vale ressaltar a presença da associação entre sexo do paciente e lesão em lobo médio na TCAR. São necessários estudos mais robustos para melhor elucidar este achado.

Como o estudo foi realizado com dados de prontuários, pode ter ocorrido viés de informação. Sendo o estudo

retrospectivo, algumas informações podem não ter sido registradas, como comorbidades e resultados de exames. Mesmo sendo um estudo descritivo, devemos estar atentos à validade externa, pois os pacientes estudados provêm de uma população com alta carga de TB. O pequeno tamanho da amostra provavelmente influenciou nas poucas associações encontradas entre as variáveis.

Observamos doença pulmonar pela *M. kansasii* em pacientes mais idosos e com comorbidades pulmonares. Devemos estar atentos à doença por MNT em pacientes com idade mais avançada com sintomas respiratórios. A quase totalidade dos pacientes apresentava sintomas, principalmente a tosse. As lesões presentes na radiologia são semelhantes às aquelas encontradas na tuberculose, tornando os achados radiológicos muitas vezes indistinguíveis. A maioria dos pacientes apresentou sensibilidade à rifampicina, o que torna possível o uso desta droga nos esquemas de tratamento.

Em função da alta incidência de TB no nosso estado e da semelhança clínica e radiológica que encontramos entre a TBP e a DPMK, o diagnóstico tardio da doença é comum; assim, conseqüentemente, comprometimentos funcionais e estruturais pulmonares são frequentes. São necessários investimentos em novas tecnologias e formação de recursos humanos para agilizar o diagnóstico da DPMK.

## AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem às equipes do Ambulatório e Laboratório do Centro de Referência Hélio Fraga.

## REFERÊNCIAS

- Johnson MM, Odell JA. Nontuberculous mycobacterial pulmonary infections. *J Thorac Dis.* 2014;6(3):210-20. PMID:24624285.
- Lake MA, Ambrose LR, Lipman MCI, Lowe DM. "Why me, why now?". Using clinical immunology and epidemiology to explain who gets nontuberculous mycobacterial infection. *BMC Med.* 2016;14(1):54. <http://dx.doi.org/10.1186/s12916-016-0606-6>. PMID:27007918.
- Falkinham JO 3rd, Norton CD, LeChevallier MW. Factors influencing numbers of *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium intracellulare*, and other *Mycobacteria* in drinking water distribution systems. *Appl Environ Microbiol.* 2001;67(3):1225-31. <http://dx.doi.org/10.1128/AEM.67.3.1225-1231.2001>. PMID:11229914.
- McShane PJ, Glassroth J. Pulmonary disease due to nontuberculous mycobacteria: current state and new insights. *Chest.* 2015;148(6):1517-27. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.15-0458>. PMID:26225805.
- Prevots DR, Marras TK. Epidemiology of human pulmonary infection with nontuberculous mycobacteria: a review. *Clin Chest Med.* 2015;36(1):13-34. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccm.2014.10.002>. PMID:25676516.
- Bryant JM, Grogono DM, Greaves D, Foweraker J, Roddick I, Inns T, et al. Whole-genome sequencing to identify transmission of *Mycobacterium abscessus* between patients with cystic fibrosis: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2013;381(9877):1551-60. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60632-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60632-7). PMID:23541540.
- Thomson R, Tolson C, Huygens F, Hargreaves M. Strain variation amongst clinical and potable water isolates of *M. kansasii* using automated repetitive unit PCR. *Int J Med Microbiol.* 2014;304(3-4):484-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijmm.2014.02.004>. PMID:24636860.
- Bakula Z, Kościuch J, Safianowska A, Proboszcz M, Bielecki J, van Ingen J, et al. Clinical, radiological and molecular features of *Mycobacterium kansasii* pulmonary disease. *Respir Med.* 2018;139:91-100. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2018.05.007>. PMID:29858008.
- Mirsaedi M, Farshidpour M, Allen MB, Ebrahimi G, Falkinham JO. Highlight on advances in nontuberculous mycobacterial disease in North America. *BioMed Res Int.* 2014;2014:919474. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/919474>. PMID:25574470.
- Glassroth J. Pulmonary disease due to nontuberculous mycobacteria. *Chest.* 2008;133(1):243-51. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.07-0358>. PMID:18187749.
- Stout JE, Koh W-J, Yew WW. Update on pulmonary disease due to non-tuberculous mycobacteria. *Int J Infect Dis.* 2016;45:123-34. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2016.03.006>. PMID:26976549.
- Brasil. Ministério da Saúde. SITETB: Sistema de Informação de Tratamentos Especiais de Tuberculose [Internet]. 2019 [cited 2019 Aug 4]. Available from: <http://sitetb.saude.gov.br/>
- Mello KGC, Mello FCQ, Borgia L, Rolla V, Duarte RS, Sampaio EP, et al. Clinical and therapeutic features of pulmonary nontuberculous mycobacterial disease, Brazil, 1993-2011. *Emerg Infect Dis.* 2013;19(3):393-9. PMID:23745217.
- Carneiro MDS, Nunes LS, David SMMD, Dias CF, Barth AL, Unis G. Nontuberculous mycobacterial lung disease in a high tuberculosis incidence setting in Brazil. *J Bras Pneumol.* 2018;44(2):106-11. <http://dx.doi.org/10.1590/s1806-37562017000000213>. PMID:29791549.
- Matos ED, Santana MA, Santana MC, Mamede P, Bezerra BL, Panão ED, et al. Nontuberculosis mycobacteria at a multidisciplinary tuberculosis reference center in Bahia: clinical epidemiological aspects. *Braz J Infect Dis.* 2004;8(4):296-304. <http://dx.doi.org/10.1590/S1413-86702004000400005>. PMID:15565260.
- Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, Catanzaro A, Daley C, Gordin F, et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175(4):367-416. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200604-571ST>. PMID:17277290.
- Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, McLoud TC, Müller NL, Remy J. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology.*

- 2008;246(3):697-722. <http://dx.doi.org/10.1148/radiol.2462070712>. PMID:18195376.
18. Silva CIS, Marchiori E, Souza AS Jr, Müller NL. Illustrated Brazilian consensus of terms and fundamental patterns in chest CT scans. *J Bras Pneumol.* 2010;36(1):99-123. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132010000100016>. PMID:20209314.
  19. Maliwan N, Zvetina JR. Clinical features and follow up of 302 patients with *Mycobacterium kansasii* pulmonary infection: a 50 year experience. *Postgrad Med J.* 2005;81(958):530-3. <http://dx.doi.org/10.1136/pgmj.2004.026229>. PMID:16085747.
  20. Shitrit D, Peled N, Bishara J, Priess R, Pitlik S, Samra Z, et al. Clinical and radiological features of *Mycobacterium kansasii* infection and *Mycobacterium simiae* infection. *Respir Med.* 2008;102(11):1598-603. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2008.05.004>. PMID:18619826.
  21. Matveychuk A, Fuks L, Priess R, Hahim I, Shitrit D. Clinical and radiological features of *Mycobacterium kansasii* and other NTM infections. *Respir Med.* 2012;106(10):1472-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2012.06.023>. PMID:22850110.
  22. Moon SM, Park HY, Jeon K, Kim S-Y, Chung MJ, Huh HJ, et al. Clinical significance of *Mycobacterium kansasii* isolates from respiratory specimens. *PLoS One.* 2015;10(10):e0139621. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0139621>. PMID:26431540.
  23. Yusti G, Heres M, González A, Fielli M, Ceccato A, Zapata A. *Mycobacterium kansasii* as the primary etiology of pulmonare infections due to non-tuberculous *Mycobacterium* (NTM) in patients without Human immunodeficiency virus (HIV): experience from a Center in Buenos Aires, Argentina. *Univ Louisville J Respir Infect.* 2018;2(1):21-258. <http://dx.doi.org/10.18297/jri/vol2/iss1/5/>.
  24. Huang H-Y, Chung F-T, Lo C-Y, Lin H-C, Huang Y-T, Yeh C-H, et al. Etiology and characteristics of patients with bronchiectasis in Taiwan: a cohort study from 2002 to 2016. *BMC Pulm Med.* 2020;20(1):45. <http://dx.doi.org/10.1186/s12890-020-1080-7>. PMID:32070324.
  25. Takahashi M, Tsukamoto H, Kawamura T, Mochizuki Y, Ouchi M, Inoue S, et al. *Mycobacterium kansasii* pulmonary infection: CT findings in 29 cases. *Jpn J Radiol.* 2012;30(5):398-406. <http://dx.doi.org/10.1007/s11604-012-0061-z>. PMID:22396065.
  26. Park YS, Lee C-H, Lee S-M, Yang S-C, Yoo C-G, Kim YW, et al. Rapid increase of non-tuberculous mycobacterial lung diseases at a tertiary referral hospital in South Korea. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2010;14(8):1069-71. PMID:20626955.



# EBUS-TBNA versus mediastinoscopia cirúrgica no estadiamento linfonodal mediastinal do câncer de pulmão de células não pequenas potencialmente operável: revisão sistemática e meta-análise

Viviane Rossi Figueiredo<sup>1,2</sup>, Paulo Francisco Guerreiro Cardoso<sup>3</sup>,  
Marcia Jacomelli<sup>2</sup>, Lilia Maia Santos<sup>4</sup>, Mauricio Minata<sup>5</sup>,  
Ricardo Mingarini Terra<sup>1,3</sup>

1. Serviço de Cirurgia Torácica, Instituto do Câncer do Estado de São Paulo, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, BR.
2. Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração HCFMUSP, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, BR.
3. Divisão de Cirurgia Torácica, Instituto do Coração HCFMUSP, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, BR.
4. Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra EPE, Pneumologia, Coimbra, Portugal.
5. Divisão de Gastrocirurgia, Hospital das Clínicas HCFMUSP, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, BR.

**Recebido:** 24 julho 2019.

**Aprovado:** 1 maio 2020.

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

## RESUMO

**Objetivo:** O câncer de pulmão (CP) é uma das principais causas de morte no mundo. Um estadiamento mediastinal preciso é obrigatório para avaliação do prognóstico e seleção de pacientes para tratamento cirúrgico. EBUS-TBNA é um procedimento minimamente invasivo que permite a amostragem de linfonodos mediastinais. Alguns estudos sugerem que a EBUS-TBNA é preferível que a mediastinoscopia cirúrgica no estadiamento mediastinal do CP. O objetivo desta revisão sistemática e meta-análise foi comparar a eficácia da EBUS-TBNA e da mediastinoscopia no estadiamento linfonodal mediastinal do câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP) potencialmente operável.

**Métodos:** Foram pesquisados diversos bancos de dados. Estudos comparando a precisão da EBUS-TBNA e da mediastinoscopia no estadiamento linfonodal mediastinal em pacientes com CPCNP foram incluídos. Na meta-análise, foram calculadas sensibilidade e especificidade, bem como razões de verossimilhança positiva e negativa. A diferença de risco de complicações relatadas para cada procedimento também foi analisada.

**Resultados:** A pesquisa identificou 4.201 artigos, dos quais 5 foram selecionados para a meta-análise (total combinado de 532 pacientes). Não houve diferenças estatisticamente significativas entre EBUS-TBNA e mediastinoscopia: sensibilidade (81% vs. 75%), especificidade (100% para ambas), razão de verossimilhança positiva (101,03 vs. 95,70) e razão de verossimilhança negativa (0,21 vs. 0,23). A área sob a curva *summary*ROC para EBUS-TBNA e para mediastinoscopia foi de 0,9881 e 0,9895, respectivamente. Embora o número de complicações tenha sido maior para mediastinoscopia, não foi encontrada diferença significativa (diferença de risco: -0,03; IC95%: -0,07 to 0,01; I<sup>2</sup> = 76%).

**Conclusões:** EBUS-TBNA e mediastinoscopia apresentaram resultados semelhantes no estadiamento mediastinal do CPCNP. EBUS-TBNA pode ser o procedimento de primeira escolha no estadiamento linfonodal em pacientes com CPCNP.

**Descritores:** Neoplasias pulmonares/diagnóstico; Estadiamento de neoplasias; Neoplasias do mediastino/diagnóstico; Aspiração por agulha fina guiada por ultrassom endoscópico; Mediastinoscopia.

## INTRODUÇÃO

O câncer de pulmão é a principal causa de morte por câncer no mundo.<sup>(1)</sup> A sobrevida em cinco anos de pacientes com câncer de pulmão é de 17,7% após o diagnóstico, e 50% desses pacientes apresentam metástases mediastinais no momento do diagnóstico.<sup>(2,3)</sup>

Em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP) e sem metástases à distância, a informação prognóstica mais importante é o envolvimento neoplásico de linfonodos mediastinais. Portanto, um estadiamento mediastinal preciso é obrigatório para avaliação do prognóstico e planejamento do tratamento. Pacientes com metástase linfonodal mediastinal (doença

N2/N3) devem ser considerados para tratamento multimodal, o qual pode ou não incluir cirurgia.<sup>(3,4)</sup>

A TC e a PET/TC melhoraram o estadiamento radiológico do mediastino. No entanto, ambas apresentam sensibilidade e especificidade limitadas.<sup>(3-5)</sup> O estadiamento invasivo do mediastino é recomendado para todos os pacientes com CPCNP potencialmente ressecável, exceto pacientes com doença volumosa e sem metástase, bem como aqueles com tumor periférico em estágio clínico IA (sem envolvimento linfonodal na TC ou PET/TC), cujo estadiamento radiológico geralmente é suficiente.<sup>(6)</sup>

Entre os métodos de estadiamento cirúrgico do CPCNP, o estadiamento cirúrgico do mediastino por

### Endereço para correspondência:

Viviane Rossi Figueiredo, Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Universidade de São Paulo, Avenida Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44, bloco II, 5º andar, CEP 05403-904, São Paulo, SP, Brasil.

Tel.: 55 11 2661-5801. E-mail: vivianerossifigueiredo@gmail.com

Apoio financeiro: Nenhum.

mediastinoscopia era o padrão ouro até alguns anos atrás.<sup>(7)</sup> Embora a mediastinoscopia seja precisa, os custos e riscos inerentes à mediastinoscopia a tornam um procedimento de estadiamento menos ideal.<sup>(8-11)</sup> A introdução de técnicas baseadas em endoscopia, tais como EBUS-TBNA e *endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration* (EBUS-TBNA, punção aspirativa por agulha guiada por ultrassom endobrônquico) e *endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration* (EUS-FNA, aspiração por agulha fina guiada por ultrassom endoscópico), revolucionou a abordagem do estadiamento do câncer de pulmão, e essas técnicas são recomendadas como primeira escolha no estadiamento invasivo.<sup>(6)</sup> EBUS-TBNA e EUS-FNA podem acessar muitas estações linfonodais que são importantes no contexto do estadiamento do câncer de pulmão.<sup>(12)</sup>

A maioria das revisões sistemáticas disponíveis comparou a combinação de métodos endoscópicos (EBUS-TBNA e EUS-FNA) versus mediastinoscopia, a maioria sem separar os dados coletados por cada método endoscópico.<sup>(13,14)</sup>

A EBUS-TBNA permite a realização de biópsias em tempo real de linfonodos mediastinais, hilares e interlobares, que são estações relevantes no estadiamento do câncer de pulmão, enquanto a EUS-FNA é incapaz de acessar todas as estações linfonodais importantes do lado direito. No entanto, diferentemente da EBUS-TBNA, a EUS-FNA permite acesso aos linfonodos paraesofágicos, infradiafragmáticos e retroperitoneais inferiores, sendo que os dois últimos têm menor impacto clínico na estratégia terapêutica.<sup>(15)</sup>

Dong et al.,<sup>(16)</sup> em uma meta-análise, avaliaram a eficácia da EBUS-TBNA no estadiamento linfonodal mediastinal em CPCNP. No entanto, nenhum dos estudos selecionados comparou EBUS-TBNA com mediastinoscopia. Na maioria dos estudos selecionados, a mediastinoscopia não fez parte do estadiamento linfonodal.

Uma meta-análise realizada por Gu et al.<sup>(17)</sup> avaliou a eficácia da EBUS-TBNA no estadiamento linfonodal. Foram selecionados 11 estudos, dos quais 5 (45%) também incluíram a investigação diagnóstica da linfadenopatia e 4 (35%) não compararam EBUS-TBNA com mediastinoscopia. Além disso, alguns estudos que realizaram essa comparação não forneceram informações sobre quantos pacientes foram submetidos à mediastinoscopia.

Outros estudos compararam pacientes submetidos à EBUS-TBNA com aqueles submetidos à mediastinoscopia. Em uma meta-análise, Ge et al.<sup>(18)</sup> selecionaram estudos que utilizaram EBUS-TBNA e estudos que utilizaram mediastinoscopia no estadiamento do CPCNP. Dos 17 estudos selecionados, apenas 2 realmente compararam os dois métodos em suas amostras de pacientes.

Como a maioria dos estudos e meta-análises disponíveis constatou que a precisão da combinação de EBUS-TBNA e EUS-FNA no estadiamento mediastinal em pacientes com NSCLC potencialmente operável é equivalente à da mediastinoscopia,<sup>(19,20)</sup> a questão que

permanece sem resposta é se EBUS-TBNA isoladamente teria um rendimento diagnóstico semelhante.

## MÉTODOS

A presente revisão sistemática foi realizada de acordo com as recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*<sup>(21)</sup> e foi registrada no *International Prospective Register of Systematic Reviews* (Protocolo n. CRD42016046522).

### Critérios de elegibilidade

Os estudos selecionados consistiam em ensaios clínicos prospectivos randomizados e não randomizados avaliando a eficácia diagnóstica da EBUS-TBNA e da mediastinoscopia no estadiamento linfonodal mediastinal em pacientes com CPCNP potencialmente operável. Esta meta-análise utilizou apenas os estudos que forneceram direta ou indiretamente todos os dados necessários para o cálculo da sensibilidade, especificidade, razão de verossimilhança positiva (RV+) e razão de verossimilhança negativa (RV-). Estudos que avaliaram a combinação de EBUS-TBNA e EUS-FNA e não forneceram dados separados para EBUS-TBNA foram excluídos. Não houve restrições quanto ao idioma ou ano de publicação.

Os participantes selecionados consistiam em pacientes diagnosticados com CPCNP potencialmente ressecável, de acordo com critérios radiológicos, sem metástases à distância e sem evidências de doença volumosa. Não houve limitações em relação a características dos pacientes tais como sexo, idade e presença de comorbidades.

Os tipos de intervenção estudados foram EBUS-TBNA e mediastinoscopia. O padrão ouro para a comparação dos dois métodos foi o resultado da cirurgia de ressecção do tumor, com base na amostragem ou dissecação sistemática dos linfonodos mediastinais.

Os desfechos avaliados foram sensibilidade, especificidade, RV+ e RV- no estadiamento linfonodal mediastinal. Além disso, foi analisada a taxa de complicações de cada procedimento.

### Fontes de informação e estratégia de pesquisa

Foi realizada uma pesquisa sistemática em vários bancos de dados eletrônicos: MEDLINE, *Cochrane Central Register of Controlled Trials*, EMBASE, *Elton Bryson Stephens Company* (EBSCO), LILACS, Biblioteca Virtual em Saúde e Scopus desde seu início até 12 de fevereiro de 2018. A pesquisa na literatura cinzenta incluiu referências nos artigos selecionados e aquelas incluídas na coleção da biblioteca da Universidade de São Paulo. Foram utilizadas estratégias de pesquisa específicas para cada banco de dados. MEDLINE: ("Pulmonary Neoplasms" OU "Neoplasms, Lung" OU "Lung Neoplasm" OU "Neoplasm Lung" OU "Neoplasms Pulmonary" OU "Neoplasm, Pulmonary" OU "Pulmonary Neoplasm" OU "Lung Cancer" OU "Cancer Lung" OU "Cancers Lung" OU "Lung Cancers" OU "Pulmonary

Cancer" OU "Cancer Pulmonary" OU "Cancers Pulmonary" OU "Pulmonary Cancers" OU "Cancer of the Lung" OU "Cancer of Lung" OU "Non small cell cancer" OU "Non small cell carcinoma") E ("EBUS-TBNA" OU "Endobronchial Ultrasound" OU "Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration") E ("Mediastinoscopies" OU "Mediastinoscopic Surgical Procedures" OU "Mediastinoscopic Surgical Procedure" OU "Procedure, Mediastinoscopic Surgical" OU "Procedures, Mediastinoscopic Surgical" OU "Surgical Procedure, Mediastinoscopic" OU "Surgery, Mediastinoscopic" OU "Surgical Procedures, Mediastinoscopic" OU "Mediastinoscopic Surgery" OU "Mediastinoscopic Surgeries" OU "Surgeries, Mediastinoscopic" OU "Surgery"). *Cochrane Central Register of Controlled Trials*, EMBASE, EBSCO, LILACS, Biblioteca Virtual em Saúde e Scopus: ("Lung Cancer" OU "Pulmonary Neoplasms" OU "Lung Neoplasm" OU "Cancer Lung" OU "Pulmonary Cancer") E ("EBUS-TBNA" OU "Endobronchial Ultrasound" OU "Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration") E ("Mediastinoscopy" OU "Surgery").

### Seleção dos estudos

A pesquisa por artigos foi realizada de forma padronizada por dois especialistas independentes. Os artigos foram inicialmente selecionados por título e resumo. Para a meta-análise, cada estudo foi incluído ou excluído com base na avaliação do texto completo. Resumos e artigos retrospectivos não foram utilizados na revisão sistemática.

### Coleta de dados e itens de dados

Números absolutos foram coletados diretamente do texto e separados em verdadeiros positivos, verdadeiros negativos, falsos positivos e falsos negativos. Foram incluídos apenas os estudos que continham todos os dados necessários e preencheram os critérios utilizados na meta-análise. Foram considerados apenas os dados publicados. Foram considerados os mesmos critérios de positividade para os métodos utilizados nos estudos selecionados. As seguintes intervenções foram comparadas: EBUS-TBNA e mediastinoscopia, ambas seguidas de ressecção cirúrgica e amostragem ou dissecação sistemática dos linfonodos. O número total de complicações relatadas também foi considerado na análise.

### Risco de viés

Dois revisores independentes analisaram a qualidade dos estudos utilizando critérios pré-definidos. Foi utilizada a versão revisada da *Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies* (QUADAS-2) para avaliar o risco de viés e de questões de aplicabilidade na seleção dos pacientes, bem como para avaliar o risco de viés de fluxo e *timing* dos testes.<sup>(22)</sup> Estudos prospectivos randomizados homogêneos foram considerados elegíveis. O risco de viés e de questões de aplicabilidade foi considerado alto quando os pacientes selecionados não apresentavam suspeita de CPCNP ou tinham diagnóstico confirmado de CPCNP.

Estudos *crossover* nos quais EBUS-TBNA foi realizada e seguida de mediastinoscopia foram considerados elegíveis. Além disso, se o intervalo entre os testes foi curto, assumiu-se um risco baixo de viés.

### Síntese dos resultados e análise

As análises quantitativas foram realizadas com o software *Review Manager*, versão 5.3 (RevMan 5; Cochrane Collaboration, Oxford, Inglaterra). A meta-análise foi realizada por meio do programa Meta-Disc, versão 1.4 (Unit of Clinical Biostatistics, Ramon y Cajal Hospital, Madri, Espanha).<sup>(23)</sup> A sensibilidade, especificidade, RV+ e RV- foram calculadas e representadas em *forest plots*. Foram construídas curvas *summary ROC* (sROC), e foram calculadas as áreas sob as curvas. Todas as variáveis foram analisadas por paciente. A heterogeneidade foi avaliada por meio do coeficiente  $I^2$ . O modelo de efeito fixo de Mantel-Haenszel foi utilizado na meta-análise. O modelo de efeitos aleatórios DerSimonian-Laird foi utilizado para o cálculo em casos de alta heterogeneidade entre os estudos ( $I^2 > 50\%$ ). O modelo linear de Moses-Littenberg foi utilizado na construção das curvas sROC.

As complicações foram classificadas como eventos adversos intraprocedimento maiores e menores. As complicações maiores foram óbito; intoxicação por lidocaína com necessidade de intervenção especial; insuficiência respiratória com necessidade de outras intervenções que não a administração de oxigênio; lesão traqueal, nervosa ou vascular; lesões parenquimatosas adjacentes às grandes vias aéreas; pneumonia; mediastinite; pericardite; outras complicações infecciosas; febre por mais de 24 h; pneumotórax com necessidade de repouso no leito ou drenagem torácica; broncoespasmo prolongado; hemorragia não responsiva à aplicação tópica de adrenalina ou solução salina fria e com necessidade de intervenção adicional; e paralisia das pregas vocais. As complicações menores foram hemorragia que não a descrita acima; laringoespasmo temporário; broncoespasmo; dessaturações durante o procedimento; e febre por até 24 h.<sup>(24,25)</sup>

As complicações associadas a cada procedimento foram consideradas como dados dicotômicos em *forest plot*. A diferença de risco foi determinada por meio do modelo de efeito fixo de Mantel-Haenszel. No caso de alta heterogeneidade, foi realizada uma análise de sensibilidade para identificar estudos *outliers*.

### Desfechos primários e secundários

O desfecho primário da presente revisão sistemática e meta-análise foi determinar a precisão da EBUS-TBNA no estadiamento linfonodal mediastinal em pacientes com CPCNP potencialmente operável. Os desfechos secundários foram utilizados para comparar a eficácia da EBUS-TBNA com a da mediastinoscopia.

## RESULTADOS

A pesquisa na literatura resultou em 1.423 registros no MEDLINE e 2.778 nos outros bancos de dados. Portanto, 4,201 registros eram candidatos a inclusão nesta

revisão sistemática. Após a seleção inicial, 30 artigos foram incluídos para avaliação do texto completo. Oito estudos prospectivos comparativos foram selecionados para a revisão sistemática.<sup>(26-33)</sup> Um ensaio clínico foi incluído apesar do uso da combinação de EBUS e EUS, pois foi possível obter dados separados sobre EBUS para a análise.<sup>(31)</sup> Dois ensaios clínicos controlados randomizados foram excluídos porque não foi possível obter dados separados sobre EBUS-TBNA para a análise.<sup>(29,33)</sup> Outro ensaio clínico foi excluído porque o desenho do estudo (retrospectivo ou prospectivo) não foi claramente definido.<sup>(32)</sup> Um ensaio clínico relatou os dados em formato de análise por lesão, inviabilizando assim o cálculo dos valores separados de verdadeiros positivos, falsos positivos, verdadeiros negativos e falsos negativos em uma análise por paciente.<sup>(30)</sup> Para fins da meta-análise, 5 estudos foram considerados para a análise de complicações<sup>(26-28,30,31)</sup>; no entanto, apenas 4 incluíam desfechos diagnósticos (Figura 1).<sup>(26-28,31)</sup>

Entre os estudos selecionados para extração e análise de dados, foram encontrados 5 estudos clínicos prospectivos sequenciais, os quais foram incluídos na meta-análise. Esses 5 estudos incluíam pacientes diagnosticados com CPCNP potencialmente ressecável, de acordo com critérios radiológicos, sem metástases

à distância e sem evidências de doença volumosa. Os resultados de sensibilidade e especificidade foram apresentados em forma de fração em 4 dos estudos incluídos. As características dos estudos são apresentadas na Tabela 1.

### Risco de viés nos estudos

Avaliamos os estudos por meio de análise qualitativa de acordo com os critérios QUADAS-2 (Tabela 2). A maioria dos artigos foi considerada de baixo risco de viés em todos os domínios.

### Resultados em estudos individuais

Quatro estudos utilizaram análise por paciente. A sensibilidade da EBUS-TBNA e da mediastinoscopia foi de 81% (IC95%: 75-86%,  $I^2 = 46,5\%$ ) e 75% (IC95%: 69-81%;  $I^2 = 84,7\%$ ), respectivamente (Figura 2). A especificidade tanto da EBUS-TBNA quanto da mediastinoscopia foi de 100% (IC95%: 99-100%;  $I^2 = 0,0\%$ ). A RV+ da EBUS-TBNA e da mediastinoscopia foi de 101,03 (IC95%: 25,71-397,04;  $I^2 = 0,0\%$ ) e 95,70 (IC95%: 23,94-382,58;  $I^2 = 0,0\%$ ), respectivamente. A RV- da EBUS-TBNA e da mediastinoscopia foi de 0,21 (IC95%: 0,16-0,28;  $I^2 = 44,5\%$ ) e 0,23 (IC95%: 0,11-0,47;  $I^2 = 83,5\%$ ), respectivamente (Figura 3).

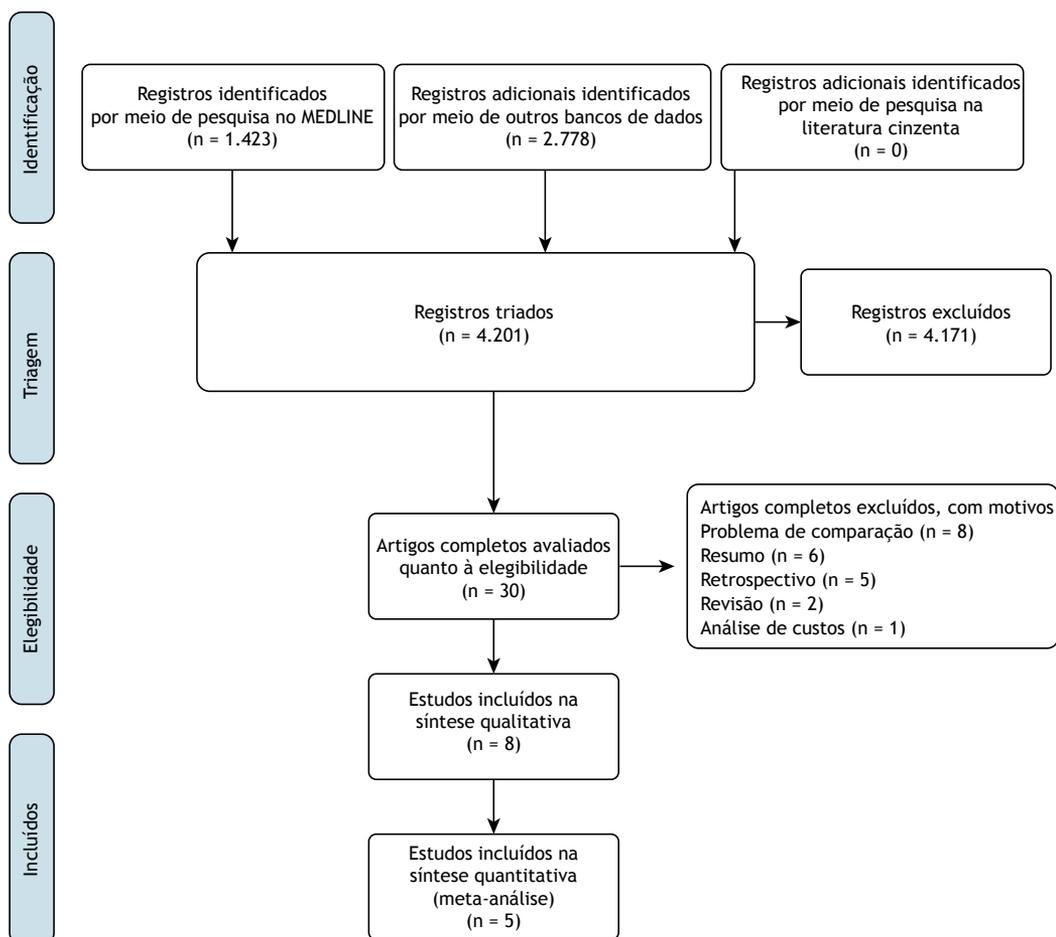


Figura 1. Diagrama de fluxo do processo de seleção de estudos.

**Tabela 1.** Características dos estudos selecionados que foram incluídos e excluídos da meta-análise.

Estudos	Pacientes (n)	Padrão ouro	Intervalo	Desenho do estudo	Crítérios de inclusão	Método de teste
<b>Incluídos</b>						
Ernst et al. <sup>(30)</sup>	60	Estadiamento cirúrgico	Abordagem sequencial ou testes realizados com até 1 semana de intervalo	Prospectivo cruzado	CPCNP suspeito, potencialmente ressecável	EBUS-TBNA vs. mediastinoscopia cervical
Yasufuku et al. <sup>(28)</sup>	153	Estadiamento cirúrgico	Abordagem sequencial	Prospectivo cruzado	CPCNP confirmado ou suspeito	EBUS-TBNA vs. mediastinoscopia cervical
Zhang et al. <sup>(27)</sup>	26	Estadiamento cirúrgico e mediastinoscopia	Abordagem sequencial	Prospectivo cruzado	CPCNP confirmado ou suspeito	EBUS + TBNA vs. mediastinoscopia transcervical videoassistida
Liberman et al. <sup>(31)</sup>	166	Estadiamento cirúrgico e mediastinoscopia	Abordagem sequencial	Prospectivo cruzado	CPCNP potencialmente ressecável	EBUS vs. EUS vs. EBUS + EUS vs. ECM (mediastinoscopia cervical e mediastinostomia anterior se necessário)
Um et al. <sup>(26)</sup>	127	Estadiamento cirúrgico e mediastinoscopia	Testes realizados com até 3 semanas de intervalo	Prospectivo cruzado	CPCNP potencialmente ressecável	EBUS-TBNA vs. mediastinoscopia (cervical e VAM)
<b>Não incluídos</b>						
Annema et al. <sup>(29)</sup>	241	Estadiamento cirúrgico	Incerto	ECR	CPCNP potencialmente ressecável	Estadiamento cirúrgico vs. endossonografia (combinação de EBUS-TBNA e EUS-FNA) e estadiamento cirúrgico
Sharples et al. <sup>(33)</sup>	241	Estadiamento cirúrgico	Incerto	ECR	CPCNP confirmado ou suspeito, potencialmente ressecável	Estadiamento cirúrgico vs. endossonografia (combinação de EBUS-TBNA e EUS-FNA) e estadiamento cirúrgico
Dziedzic et al. <sup>(32)</sup>	1,841	Estadiamento cirúrgico	Abordagem sequencial ou incerto	Revisão retrospectiva de prontuários	CPCNP suspeito ou comprovado	EBUS-TBNA vs. mediastinoscopia cervical

CPCNP: câncer de pulmão de células não pequenas; EBUS-TBNA: *endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration* (punção aspirativa por agulha guiada por ultrassom endobrônquico); EUS-FNA: *endoscopic ultrasound with fine needle aspiration* (aspiração por agulha fina guiada por ultrassom endoscópico); ECM: estadiamento cirúrgico do mediastino; VAM: *video-assisted mediastinoscopy* (mediastinoscopia videoassistida); e ECR: ensaio clínico randomizado.

**Tabela 2.** Risco de viés em estudos individuais.

Estudo	Seleção de pacientes	Teste índice	Padrão de referência	Fluxo e timing	Seleção de pacientes	Teste índice	Padrão de referência
Ernst et al. <sup>(30)</sup>	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Yasufuku et al. <sup>(28)</sup>	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Zhang et al. <sup>(27)</sup>	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Liberman et al. <sup>(31)</sup>	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Um et al. <sup>(26)</sup>	Baixo	Baixo	Baixo	Alto	Baixo	Baixo	Baixo

Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os métodos em relação a sensibilidade, especificidade, RV+ e RV-. A área sob a curva sROC foi de 0,9881 para EBUS-TBNA (Figura 4) e de 0,9895 para mediastinoscopia (Figura 5).

O número total de complicações foi maior no grupo mediastinoscopia. No entanto, não foi encontrada diferença significativa na meta-análise (diferença de risco: -0,03, IC95%: -0,07 a 0,01;  $I^2 = 76\%$ ; Figura 6). Utilizou-se um modelo de efeito aleatório em razão da alta heterogeneidade, a qual permaneceu mesmo após a exclusão dos *outliers*.

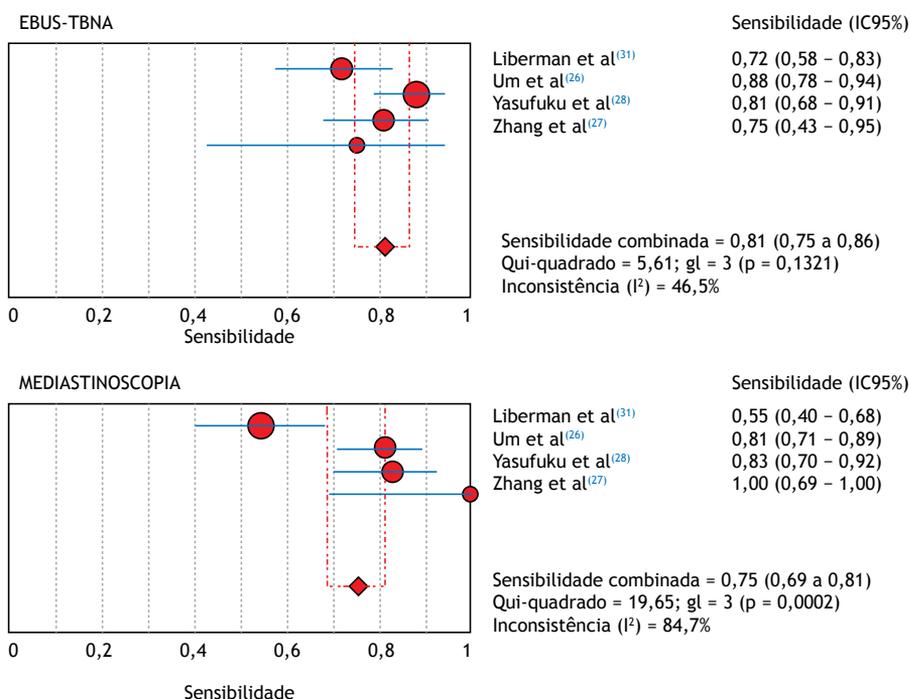
## DISCUSSÃO

Um estadiamento preciso do CPCNP potencialmente operável é obrigatório para a determinação do prognóstico e definição do tratamento adequado. Embora a TC e a PET/TC sejam frequentemente utilizadas na triagem primária, esses métodos não são capazes de estabelecer a presença de malignidade e requerem diagnóstico definitivo do tecido por meio de EBUS-TBNA ou mediastinoscopia para a confirmação dos resultados.<sup>(6,7)</sup>

Yasufuku et al.<sup>(28)</sup> não relataram diferenças significativas entre EBUS-TBNA e mediastinoscopia no estadiamento linfonodal mediastinal do CPCNP. Quando realizada por especialistas experientes, a EBUS-TBNA pode substituir a mediastinoscopia no estadiamento mediastinal preciso do câncer de pulmão potencialmente ressecável.

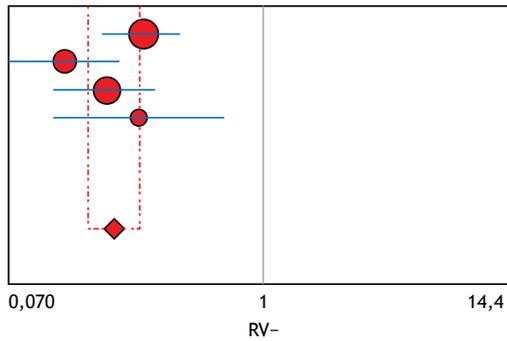
Algumas meta-análises foram realizadas na última década para determinar a eficácia da EBUS-TBNA no estadiamento linfonodal do CPCNP. Ge et al.<sup>(18)</sup> compararam *video-assisted mediastinoscopy* (VAM, mediastinoscopia videoassistida) e EBUS-TBNA no estadiamento mediastinal em uma meta-análise e incluíram dois grupos diferentes. O primeiro grupo incluiu 10 estudos com um total de 999 pacientes submetidos à EBUS-TBNA, mas apenas 2 estudos compararam EBUS-TBNA com mediastinoscopia. O segundo grupo incluiu 7 estudos com um total de 915 pacientes submetidos a VAM (mas não a EBUS-TBNA). A sensibilidade combinada da VAM e a da EBUS-TBNA não foram significativamente diferentes. No entanto, mais complicações relacionadas ao procedimento e menos falsos negativos foram encontrados no grupo VAM do que no grupo EBUS-TBNA. VAM e EBUS-TBNA exibiram precisão diagnóstica igualmente alta no estadiamento mediastinal do câncer de pulmão.<sup>(18)</sup>

A presente meta-análise selecionou apenas estudos nos quais os pacientes foram submetidos à EBUS-TBNA seguida de mediastinoscopia e, se não houvesse evidências de doença N2 ou N3, os pacientes foram submetidos à ressecção cirúrgica do tumor e amostragem ou dissecação nodal sistemática.<sup>(26-28,31)</sup> Na maioria dos estudos, os pacientes foram submetidos a ambos os procedimentos em sequência.<sup>(27,28,31)</sup> Em um ensaio clínico, os pacientes foram submetidos a ambas as intervenções com intervalo de até uma semana.<sup>(28)</sup> Em outro estudo, os pacientes foram submetidos a ambos os procedimentos com intervalo de até três semanas, o que representou viés de fluxo e *timing*.<sup>(26)</sup>



**Figura 2.** Sensibilidade da *endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration* (EBUS-TBNA, punção aspirativa por agulha guiada por ultrassom endobrônquico) e da mediastinoscopia. gl: grau(s) de liberdade.

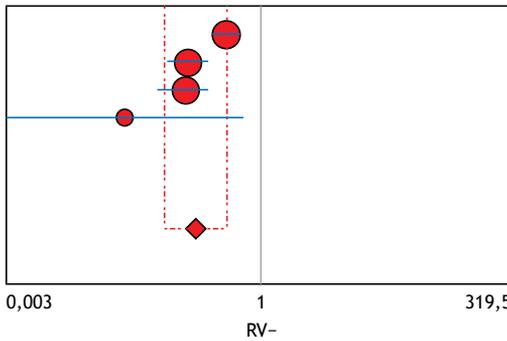
EBUS-TBNA



	RV- (IC95%)
Liberman et al <sup>(31)</sup>	0,29 (0,19 – 0,44)
Um et al <sup>(26)</sup>	0,13 (0,07 – 0,23)
Yasufuku et al <sup>(28)</sup>	0,20 (0,11 – 0,34)
Zhang et al <sup>(27)</sup>	0,28 (0,11 – 0,69)

Modelo de efeitos fixos  
 RV- combinado = 0,21 (0,16 a 0,28)  
 Q-Cochran = 5,41; gl = 3 (p = 0,1443)  
 Inconsistência (I<sup>2</sup>) = 44,5%

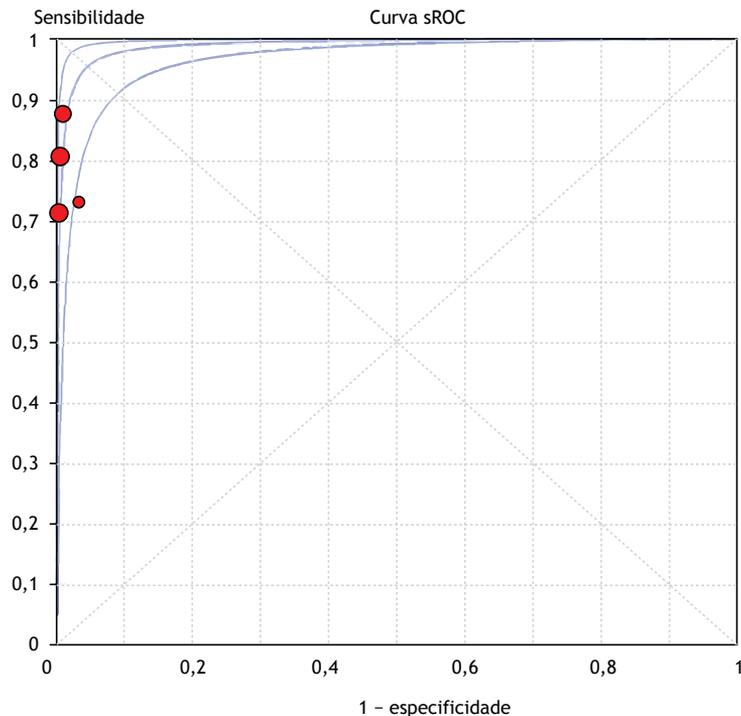
MEDIASTINOSCOPIA



	RV- (IC95%)
Liberman et al <sup>(31)</sup>	0,46 (0,34 – 0,61)
Um et al <sup>(26)</sup>	0,19 (0,12 – 0,31)
Yasufuku et al <sup>(28)</sup>	0,18 (0,10 – 0,31)
Zhang et al <sup>(27)</sup>	0,05 (0,00 – 0,71)

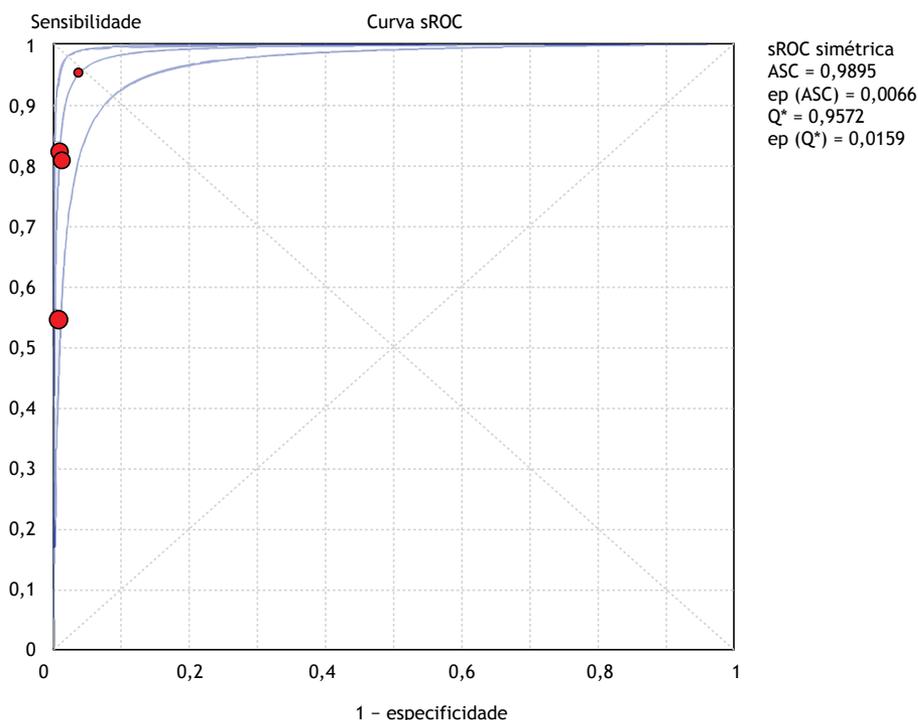
Modelo de efeitos aleatórios  
 RV- combinado = 0,23 (0,11 a 0,47)  
 Q-Cochran = 18,18; gl = 3 (p = 0,0004)  
 Inconsistência (I<sup>2</sup>) = 83,5%  
 Tau-quadrado = 0,3632

**Figura 3.** Razão de verossimilhança negativa (RV-) da *endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration* (EBUS-TBNA, punção aspirativa por agulha guiada por ultrassom endobrônquico) e da mediastinoscopia. gl: grau(s) de liberdade.

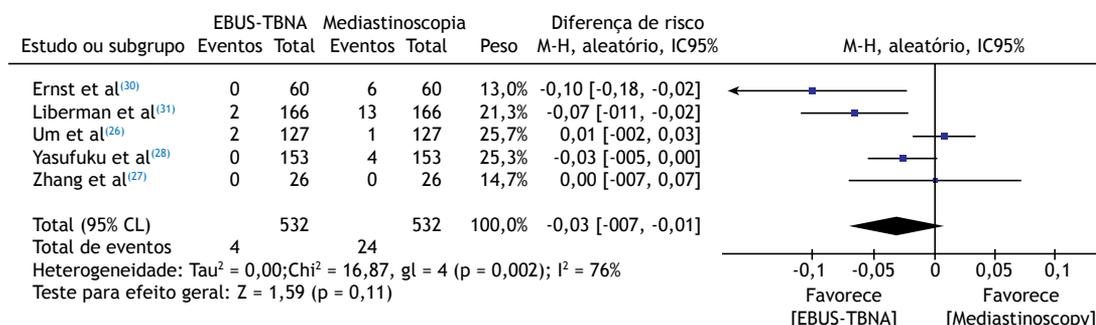


sROC simétrica  
 ASC = 0,9881  
 ep (ASC) = 0,0071  
 Q\* = 0,9540  
 ep (Q\*) = 0,0162

**Figura 4.** Curva *summary ROC* (sROC) para *endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration* (EBUS-TBNA, punção aspirativa por agulha guiada por ultrassom endobrônquico). ASC: área sob a curva; e Q\*: ponto no qual a sensibilidade e a especificidade são iguais, que é o ponto da curva mais próximo do canto superior esquerdo.



**Figura 5.** Curva *summary* ROC (sROC) para mediastinoscopia. ASC: área sob a curva; e Q\*: ponto no qual a sensibilidade e a especificidade são iguais, que é o ponto da curva mais próximo do canto superior esquerdo.



**Figura 6.** Eventos adversos (complicações) durante *endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration* (EBUS-TBNA, punção aspirativa por agulha guiada por ultrassom endobrônquico) e durante a mediastinoscopia. M-H: Mantel-Haenszel; e gl: grau(s) de liberdade.

A *European Society of Gastrointestinal Endoscopy*, em cooperação com a *European Respiratory Society* e a *European Society of Thoracic Surgeons*, publicou uma diretriz<sup>(34)</sup> sugerindo que a combinação de EBUS-TBNA e EUS-FNA é preferível ao uso de um desses procedimentos isoladamente (recomendação de grau C). No entanto, se a combinação de EBUS-TBNA e EUS-FNA não estiver disponível, EBUS-TBNA isoladamente é aceitável (também uma recomendação de grau C).

Várias meta-análises relataram o desempenho da EBUS-TBNA/EUS-FNA no estadiamento mediastinal do câncer de pulmão. Sehgal et al.<sup>(20)</sup> compararam endossonografia (EBUS-TBNA e EUS-FNA) com mediastinoscopia no estadiamento do câncer de pulmão. Dos 5 estudos selecionados, apenas 2 apresentaram resultados separados para EBUS-TBNA. A capacidade da endossonografia (EBUS-TBNA e EUS-FNA) para realizar

a amostragem de múltiplas estações com sensibilidade e valor preditivo negativo maiores em comparação com a mediastinoscopia a torna a primeira escolha no estadiamento invasivo.<sup>(20)</sup> A presente meta-análise selecionou estudos que compararam EBUS-TBNA com mediastinoscopia,<sup>(26-28)</sup> e houve apenas 1 estudo que avaliou o uso da combinação de EBUS e EUS; no entanto, dados separados sobre EBUS estavam disponíveis.<sup>(31)</sup>

A EUS-FNA permite acesso aos linfonodos paraesofágicos e infradiaphragmáticos (estações 8 e 9), que não são acessíveis por meio da EBUS-TBNA. Para analisar o impacto dessas estações no estadiamento linfonodal, foi realizado um estudo multicêntrico com dados de 1.421 ressecções cirúrgicas em pacientes com CPCNP. Na amostra total, 736 pacientes (52%) foram submetidos à amostragem das estações linfonodais 8 e 9, e, desses, apenas 12 (1,6%) apresentavam linfonodos

metastáticos apenas nessas estações, sendo que não foi encontrada diferença estatisticamente significativa na sobrevida entre 12 pacientes e os outros 724.<sup>(15)</sup> Na presente revisão sistemática, buscamos evidências de que a EBUS-TBNA é o único procedimento capaz de realizar eficazmente o estadiamento linfonodal mediastinal em pacientes com CPCNP.

Nossos resultados não mostraram diferenças significativas na sensibilidade e especificidade entre EBUS-TBNA e mediastinoscopia. No entanto, 1 estudo concluiu que a EBUS-TBNA poderia substituir a mediastinoscopia com base na semelhança dos resultados entre os dois procedimentos (91%;  $\kappa = 0,8$ ),<sup>(28)</sup> enquanto outro ensaio clínico concluiu que os resultados da EBUS-TBNA foram superiores aos da mediastinoscopia.<sup>(31)</sup>

A EBUS-TBNA não pode substituir a mediastinoscopia em todos os cenários. Czarnicka-Kujawa et al.,<sup>(35)</sup> em um estudo de custo-efetividade, compararam várias modalidades de estadiamento mediastinal para CPCNP e constataram que é improvável que o estadiamento mediastinal invasivo seja custo-efetivo em pacientes N0 clínicos se a probabilidade de N2 for menor do que 2,5%. No entanto, a EBUS-TBNA é a única modalidade de estadiamento que é custo-efetiva em pacientes com probabilidade de metástase mediastinal variando entre 2,5% e 57%. Em pacientes com resultados de EBUS-TBNA negativos e probabilidade de N2 > 57%, deve-se considerar a realização de mediastinoscopia confirmatória.<sup>(35)</sup>

A mediastinoscopia foi por muito tempo considerada o padrão ouro no estadiamento do CPCNP. Ela apresenta sensibilidade de 83% e valor preditivo negativo de 90%.<sup>(6)</sup> A desvantagem da mediastinoscopia é a taxa de complicações, que varia de 1,7% a 2,5%.<sup>(12)</sup>

A literatura atual sustenta que a EBUS-TBNA é um procedimento minimamente invasivo seguro. Asano et al.,<sup>(36)</sup> investigando 7.345 pacientes submetidos a EBUS-TBNA em 210 instituições, relataram uma taxa de complicações de 1,23% (IC95%: 0,97-1,48%). As complicações mais frequentes foram hemorragia, em 50 pacientes (0,68%); complicações infecciosas, em 14 (0,19%); e pneumotórax, em 2 (0,03%).

Verdial et al.<sup>(25)</sup> investigaram 30.570 pacientes — 15.097 (49%) submetidos à EBUS-TBNA e 15.473 (51%) submetidos à mediastinoscopia. Os autores relataram que eventos adversos graves, tais como pneumotórax, hemotórax, lesões vasculares/das vias aéreas e óbito, foram raros e foram semelhantes nos grupos EBUS-TBNA e mediastinoscopia (0,3% vs. 0,4%;  $p = 0,189$ ). No entanto, a taxa de lesões dos grandes vasos foi menor no grupo EBUS-TBNA do que no grupo mediastinoscopia (1,4% vs. 2,2%;  $p < 0,001$ ), bem como a taxa de paralisia das pregas vocais (0,02% vs. 0,1%;  $p = 0,003$ ). A EBUS-TBNA foi associada a menor risco ajustado de eventos adversos graves (OR = 0,42; IC95%: 0,32-0,55) e de paralisia das pregas vocais (OR = 0,57; IC95%: 0,54-0,60).<sup>(25)</sup>

Na presente revisão sistemática, a taxa de complicações da EBUS-TBNA foi menor do que a da mediastinoscopia; no entanto, não foi encontrada diferença estatisticamente significativa. Os eventos adversos relacionados à EBUS-TBNA e ao procedimento cirúrgico foram analisados em 5 estudos.<sup>(27-31)</sup> Não houve mortalidade nem eventos adversos maiores relacionados à EBUS-TBNA ou à mediastinoscopia. Os eventos adversos mais comuns foram sangramento menor, em 16 pacientes; infecção da ferida pós-operatória, em 3; e lesão de nervo recorrente à esquerda, em 3.

Um estudo<sup>(31)</sup> envolvendo 166 pacientes mostrou um maior número de eventos adversos maiores e menores intraprocedimento associados a EBUS-TBNA e mediastinoscopia. Eventos adversos maiores durante a mediastinoscopia ocorreram em 2,4% dos pacientes (lesão traqueal com necessidade de cobertura com retalho muscular, lesão da veia jugular externa com necessidade de ligadura de vaso, lesão de nervo recorrente à esquerda resultando em paralisia das pregas vocais, e paresia da prega vocal esquerda que durou quatro meses), enquanto eventos adversos maiores durante a EBUS-TBNA ocorreram em 1,2% dos pacientes (laceração do brônquio fonte esquerdo com necessidade de reparo cirúrgico e hemoptise maciça controlada com intervenções endoscópicas). Nenhum evento adverso menor ocorreu durante a EBUS-TBNA, enquanto, durante a mediastinoscopia, houve sangramento menor, em 7 pacientes; bradicardia, em 1; e arritmia, em 1.

Algumas diferenças entre os estudos selecionados vieram à tona durante nossa análise. Um fator importante que pode ter contribuído para maior heterogeneidade de complicações associadas à mediastinoscopia é a presença de 1 estudo<sup>(27)</sup> com uma pequena (26 pacientes) quando comparado aos outros estudos incluídos (amostras com mais de 100 pacientes). Além do mais, o estudo com o maior número de pacientes mostrou um maior número de complicações.<sup>(31)</sup> Uma diferença significativa poderia ter sido notada se houvesse uma amostra maior ou um número maior de estudos, o que poderia ter resultado em menor heterogeneidade. Outra questão é a variabilidade entre os diversos centros em relação a aspectos técnicos, seleção de pacientes e períodos de acompanhamento. Por exemplo, Zhang et al.<sup>(27)</sup> não relataram complicações, mas o período de acompanhamento foi incerto. No entanto, Liberman et al.<sup>(31)</sup> forneceram uma descrição muito precisa do período de acompanhamento e da estratégia para detectar complicações após a alta do paciente, o que contribuiu para a detecção de um maior número de complicações. Os autores realizaram uma análise secundária de efeitos fixos considerando apenas complicações maiores, mostrando baixa heterogeneidade ( $I^2 = 24\%$ ) e não mostrando diferenças significativas (diferença de risco =  $-0,01$ ; IC95%:  $-0,02$  a  $0,00$ ).

Alta heterogeneidade nos resultados da EBUS-TBNA estava presente em algumas das análises e pode ser decorrente da experiência individual do examinador,

do número de passagens da agulha e da expertise do patologista. Outros aspectos não abordados na presente revisão sistemática foram a combinação de EBUS-TBNA e EUS-FNA no estadiamento linfonodal, *rapid on-site evaluation* (avaliação rápida no local) e o uso da elastografia.

Uma das vantagens da EBUS-TBNA sobre a mediastinoscopia é sua capacidade de fornecer concomitantemente o diagnóstico preciso e o estadiamento mediastinal do câncer de pulmão durante o mesmo procedimento se a lesão for central ou se houver suspeita de envolvimento linfonodal mediastinal ou hilar. Os espécimes citológicos obtidos por EBUS-TBNA também são suficientes para fornecer um diagnóstico histopatológico preciso, permitindo o teste molecular (rendimento diagnóstico de 95%) e o estadiamento do câncer de pulmão. Portanto, EBUS-TBNA reduz o tempo para se chegar à decisão sobre o tratamento em comparação com outras técnicas convencionais de diagnóstico e estadiamento.<sup>(37)</sup>

Na presente revisão sistemática, a taxa de complicações da EBUS-TBNA foi menor do que a da mediastinoscopia, embora não tenha havido diferença estatisticamente significativa. O ponto forte desta revisão sistemática inclui a ampla pesquisa por estudos prospectivos. A limitação é o pequeno número de artigos incluídos. No entanto, a qualidade dos estudos pode ser considerada satisfatória, e o risco de viés pode ser considerado baixo. As características dos estudos e o tamanho das amostras causam certo grau de heterogeneidade. Seria interessante ter mais ensaios randomizados comparando essas intervenções no futuro.

Em conclusão, EBUS-TBNA e mediastinoscopia alcançaram resultados semelhantes no estadiamento mediastinal do câncer de pulmão. A EBUS-TBNA apresentou desempenho e perfil de segurança bons o suficiente para substituir a mediastinoscopia no estadiamento mediastinal em pacientes com CPCNP potencialmente ressecável.

## REFERÊNCIAS

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(1):7-30. <https://doi.org/10.3322/caac.21387>
2. National Institutes of Health. National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (SEER) [homepage on the Internet]. Bethesda: SEER [updated 2016 Sep 12; cited 2019 Jul 1]. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2013 [about 6 screens]. Available from: [https://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2013/](https://seer.cancer.gov/csr/1975_2013/)
3. Simoff MJ, Lally B, Slade MG, Goldberg WG, Lee P, Michaud GC, et al. Symptom management in patients with lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2013;143(5 Suppl):e455S-e497S. <https://doi.org/10.1378/chest.12-2366>
4. Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, Akerley W, Bauman J, Chirieac LR, et al. Non-Small Cell Lung Cancer, Version 5.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2017;15(4):504-535. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2017.0050>
5. Counts SJ, Kim AV. Diagnostic Imaging and Newer Modalities for Thoracic Diseases: PET/Computed Tomographic Imaging and Endobronchial Ultrasound for Staging and Its Implication for Lung Cancer. *Surg Clin North Am.* 2017;97(4):733-750. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2017.03.012>
6. Silvestri GA, Gonzalez AV, Jantz MA, Margolis ML, Gould MK, Tanoue LT, et al. Methods for staging non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2013;143(5 Suppl):e211S-e250S. <https://doi.org/10.1378/chest.12-2355>
7. Rivera MP, Mehta AC, Wahidi MM. Establishing the diagnosis of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2013;143(5 Suppl):e142S-e165S. <https://doi.org/10.1378/chest.12-2353>
8. Fiala JJ, Molins L, Simon C, Perez J, Vidal G. The yield of mediastinoscopy with respect to lymph node size, cell type, and the location of the primary tumor. *J Thorac Oncol.* 2006;1(5):430-433. <https://doi.org/10.1097/01243894-200606000-00009>
9. Dillemans B, Deneffe G, Verschakelen J, Decramer M. Value of computed tomography and mediastinoscopy in preoperative evaluation of mediastinal nodes in non-small cell lung cancer. A study of 569 patients. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1994;8(1):37-42. [https://doi.org/10.1016/1010-7940\(94\)90131-7](https://doi.org/10.1016/1010-7940(94)90131-7)
10. Hammoud ZT, Anderson RC, Meyers BF, Guthrie TJ, Roper CL, Cooper JD, et al. The current role of mediastinoscopy in the evaluation of thoracic disease. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1999;118(5):894-899. [https://doi.org/10.1016/S0022-5223\(99\)70059-0](https://doi.org/10.1016/S0022-5223(99)70059-0)
11. Coughlin M, Deslauriers J, Beaulieu M, Fournier B, Piroux M, Rouleau J, et al. Role of mediastinoscopy in pretreatment staging of patients with primary lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 1985;40(6):556-560. [https://doi.org/10.1016/S0003-4975\(10\)60348-7](https://doi.org/10.1016/S0003-4975(10)60348-7)
12. Hegde PV, Liberman M. Mediastinal Staging: Endosonographic Ultrasound Lymph Node Biopsy or Mediastinoscopy. *Thorac Surg Clin.* 2016;26(3):243-249. <https://doi.org/10.1016/j.thorsurg.2016.04.005>
13. Dhooria S, Aggarwal AN, Gupta D, Behera D, Agarwal R. Utility and Safety of Endoscopic Ultrasound With Bronchoscope-Guided Fine-Needle Aspiration in Mediastinal Lymph Node Sampling: Systematic Review and Meta-Analysis. *Respir Care.* 2015;60(7):1040-1050. <https://doi.org/10.4187/respcare.03779>
14. Zhang R, Ying K, Shi L, Zhang L, Zhou L. Combined endobronchial and endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for mediastinal lymph node staging of lung cancer: a meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2013;49(8):1860-1867. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2013.02.008>
15. Evison M, Edwards T, Balata H, Tempowski A, Teng B, Bishop P, et al. Prevalence of nodal metastases in lymph node stations 8 & 9 in a large UK lung cancer surgical centre without routine pre-operative EUS nodal staging. *Lung Cancer.* 2018;115:127-130. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2017.11.023>
16. Dong X, Qiu X, Liu Q, Jia J. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in the mediastinal staging of non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Ann Thorac Surg.* 2013;96(4):1502-1507. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2013.05.016>
17. Gu P, Zhao YZ, Jiang LY, Zhang W, Xin Y, Han BH. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for staging of lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2009;45(8):1389-1396. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2008.11.043>
18. Ge X, Guan W, Han F, Guo X, Jin Z. Comparison of Endobronchial Ultrasound-Guided Fine Needle Aspiration and Video-Assisted Mediastinoscopy for Mediastinal Staging of Lung Cancer. *Lung.* 2015;193(5):757-766. <https://doi.org/10.1007/s00408-015-9761-3>
19. Micames CG, McCrory DC, Pavey DA, Jowell PS, Gress FG. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration for non-small cell lung cancer staging: A systematic review and metaanalysis. *Chest.* 2007;131(2):539-548. <https://doi.org/10.1378/chest.06-1437>
20. Sehgal IS, Dhooria S, Aggarwal AN, Behera D, Agarwal R. Endosonography Versus Mediastinoscopy in Mediastinal Staging of Lung Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Thorac Surg.* 2016;102(5):1747-1755. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2016.05.110>
21. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ.* 2009;339:b2700. <https://doi.org/10.1136/bmj.b2700>

- org/10.1136/bmj.b2700
22. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med.* 2011;155(8):529-536. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-155-8-201110180-00009>
  23. Zamora J, Abraira V, Muriel A, Khan K, Coomarasamy A. Meta-DiSc: a software for meta-analysis of test accuracy data. *BMC Med Res Methodol.* 2006;6:31. <https://doi.org/10.1186/1471-2288-6-31>
  24. Çağlayan B, Yılmaz A, Bilaçeroğlu S, Cömert SŞ, Demirci NY, Salepci B. Complications of Convex-Probe Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration: A Multi-Center Retrospective Study. *Respir Care.* 2016;61(2):243-248. <https://doi.org/10.4187/respcare.03838>
  25. Verdial FC, Berfield KS, Wood DE, Mulligan MS, Roth JA, Francis DO, et al. Safety and Costs of Endobronchial Ultrasound-Guided Nodal Aspiration and Mediastinoscopy. *Chest.* 2020;157(3):686-693. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.09.021>
  26. Um SW, Kim HK, Jung SH, Han J, Lee KJ, Park HY, et al. Endobronchial ultrasound versus mediastinoscopy for mediastinal nodal staging of non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2015;10(2):331-337. <https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000388>
  27. Zhang R, Mietchen C, Krüger M, Wiegmann B, Golpon H, Dettmer S, et al. Endobronchial ultrasound guided fine needle aspiration versus transcervical mediastinoscopy in nodal staging of non small cell lung cancer: a prospective comparison study. *J Cardiothorac Surg.* 2012;7:51. <https://doi.org/10.1186/1749-8090-7-51>
  28. Yasufuku K, Pierre A, Darling G, de Perrot M, Waddell T, Johnston M, et al. A prospective controlled trial of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration compared with mediastinoscopy for mediastinal lymph node staging of lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;142(6):1393-400.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2011.08.037>
  29. Annema JT, van Meerbeeck JP, Rintoul RC, Dooms C, Deschepper E, Dekkers OM, et al. Mediastinoscopy vs endosonography for mediastinal nodal staging of lung cancer: a randomized trial. *JAMA.* 2010;304(20):2245-2252. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.1705>
  30. Ernst A, Anantham D, Eberhardt R, Krasnik M, Herth FJ. Diagnosis of mediastinal adenopathy-real-time endobronchial ultrasound guided needle aspiration versus mediastinoscopy. *J Thorac Oncol.* 2008;3(6):577-582. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e3181753b5e>
  31. Liberman M, Sampalis J, Duranceau A, Thiffault V, Hadjeres R, Ferraro P. Endosonographic mediastinal lymph node staging of lung cancer. *Chest.* 2014;146(2):389-397. <https://doi.org/10.1378/chest.13-2349>
  32. Dziedzic D, Peryt A, Szolkowska M, Langfort R, Orłowski T. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in the staging of lung cancer patients. *SAGE Open Med.* 2015;3:2050312115610128. <https://doi.org/10.1177/2050312115610128>
  33. Sharples LD, Jackson C, Wheaton E, Griffith G, Annema JT, Dooms C, et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of endobronchial and endoscopic ultrasound relative to surgical staging in potentially resectable lung cancer: results from the ASTER randomised controlled trial. *Health Technol Assess.* 2012;16(18):1-iv. <https://doi.org/10.3310/hta16180>
  34. Vilmann P, Clementsen PF, Colella S, Siemsen M, De Leyn P, Dumonceau JM, et al. Combined endobronchial and oesophageal endosonography for the diagnosis and staging of lung cancer. European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline, in cooperation with the European Respiratory Society (ERS) and the European Society of Thoracic Surgeons (ESTS). *Eur Respir J.* 2015;46(1):40-60. <https://doi.org/10.1183/09031936.00064515>
  35. Czarnecka-Kujawa K, Rochau U, Siebert U, Atenafu E, Darling G, Waddell TK, et al. Cost-effectiveness of mediastinal lymph node staging in non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2017;153(6):1567-1578. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2016.12.048>
  36. Asano F, Aoe M, Ohsaki Y, Okada Y, Sasada S, Sato S, et al. Complications associated with endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: a nationwide survey by the Japan Society for Respiratory Endoscopy. *Respir Res.* 2013;14(1):50. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-14-50>
  37. Navani N, Nankivell M, Lawrence DR, Lock S, Makker H, Baldwin DR, et al. Lung cancer diagnosis and staging with endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration compared with conventional approaches: an open-label, pragmatic, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2015;3(4):282-289. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(15\)00029-6](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00029-6)



# Ultrassonografia diafragmática: uma revisão de seus aspectos metodológicos e usos clínicos

Pauliane Vieira Santana<sup>1,2</sup>, Leticia Zumpano Cardenas<sup>1,2</sup>,  
André Luis Pereira de Albuquerque<sup>1,3</sup>, Carlos Roberto Ribeiro de Carvalho<sup>1</sup>,  
Pedro Caruso<sup>1,2</sup>

1. Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração – InCor – Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
2. Unidade de Terapia Intensiva, A.C. Camargo Cancer Center, São Paulo (SP) Brasil.
3. Hospital Sírio-Libanês, São Paulo (SP) Brasil.

**Recebido:** 2 março 2020.  
**Aprovado:** 30 maio 2020.

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

## RESUMO

O diafragma é o principal músculo da respiração e age de forma contínua e ininterrupta para mantê-la. Muitas patologias podem causar disfunção diafragmática, que é geralmente subdiagnosticada na prática clínica em virtude de sua apresentação inespecífica. Embora várias técnicas tenham sido usadas na avaliação da função diafragmática, o diagnóstico de disfunção diafragmática ainda é problemático. A ultrassonografia diafragmática ganhou importância em virtude de suas muitas vantagens: não é invasiva, não expõe os pacientes à radiação, está amplamente disponível, fornece resultados imediatos, é altamente precisa e é repetível à beira do leito. Vários autores descreveram técnicas ultrassonográficas para avaliar a excursão e o espessamento diafragmático na zona de aposição. Estudos recentes propuseram a padronização dos métodos. Este artigo de revisão analisa a utilidade da ultrassonografia na avaliação da função diafragmática, abordando os detalhes da técnica, os principais achados e as aplicações clínicas.

**Descritores:** Ultrassonografia; Diafragma/diagnóstico por imagem; Músculos respiratórios; Estado terminal; Doenças respiratórias; Doenças neuromusculares.

## INTRODUÇÃO

Os músculos respiratórios, que compreendem o diafragma, os músculos intercostais, os músculos abdominais e os músculos acessórios (incluindo os músculos esternocleidomastoideo e escaleno), são a força motriz da ventilação.<sup>(1,2)</sup> O diafragma é o principal músculo da respiração. Anatomicamente, é uma estrutura em forma de cúpula dividida em duas partes: o tendão central e a porção muscular periférica. Funcionalmente, a porção muscular divide-se em duas partes<sup>(1-4)</sup>: a porção crural, que é medial e provém das vértebras lombares (L2-L4) e ligamentos associados; a porção costal maior, que é lateral e aposta ao aspecto interno das seis costelas inferiores, constituindo a região de aposição à caixa torácica, denominada zona de aposição (ZA). Durante a respiração tranquila, a contração diafragmática tem vários efeitos: a cúpula central abaixa em virtude da contração das fibras musculares da ZA, levando a uma diminuição da pressão pleural; o rebaixamento da cúpula central aumenta a pressão abdominal, levando a parede abdominal anterior a mover-se para fora; as fibras musculares da porção costal do diafragma levantam a caixa torácica inferior (força de inserção), causando movimentos para frente (isto é, de braço de bomba) e para fora (isto é, de alça de balde). Consequentemente, durante a contração, o diafragma se move em direção caudal, aumentando a dimensão craniocaudal da cavidade

torácica e, assim, gerando pressão intratorácica negativa para insuflar os pulmões.<sup>(1-5)</sup>

O diafragma é innervado pelos nervos frênicos que provêm das raízes nervosas em C3-C5.<sup>(5)</sup> Para que os músculos inspiratórios desencadeiem a respiração espontânea, é preciso que recebam produção adequada dos centros cerebrais e que apresentem integridade anatômica e dos nervos frênicos.<sup>(6)</sup> A função diafragmática pode ser afetada por doenças que danifiquem o próprio diafragma ou por doenças que afetem o eixo neuromuscular (centros cerebrais, nervo frênico ou transmissão neuromuscular).<sup>(6)</sup> Para manter a respiração contínua, rítmica e ininterrupta, as fibras musculares do diafragma devem ser resistentes à fadiga. No diafragma humano adulto, aproximadamente 55% das fibras musculares são do tipo I (fibras de contração lenta cuja resistência à fadiga é alta), ao passo que 21% são do tipo IIA (fibras oxidativas de contração rápida cuja resistência à fadiga é intermediária) e 24% são do tipo IIB (fibras glicolíticas de contração rápida cuja resistência à fadiga é baixa).<sup>(3)</sup>

A disfunção diafragmática (DD) é a perda parcial (fraqueza) ou completa (paralisia) da força muscular, levando à diminuição da capacidade inspiratória e da resistência dos músculos respiratórios.<sup>(4)</sup> A fraqueza ou paralisia diafragmática pode afetar os dois hemidiafragmas ou apenas um deles.<sup>(7)</sup> Em virtude de sua apresentação inespecífica, a DD é subdiagnosticada na prática clínica.<sup>(6)</sup>

## Endereço para correspondência:

Pauliane Vieira Santana. Avenida Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 45, 5º andar, Bloco 2, Sala 1, CEP 05403-900, São Paulo, SP, Brasil.  
Tel./Fax: 55 11 2661-5990. E-mail: paulivisa@gmail.com

Apoio financeiro: Este estudo recebeu apoio financeiro da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP; Processo n. 2012/18404-8, concedido ao Grupo de Estudo de Músculos Respiratórios, Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo). A instituição responsável pelo apoio financeiro não teve nenhum papel no desenho do estudo, na coleta, análise e interpretação dos dados ou na redação do manuscrito.

A DD unilateral é frequentemente assintomática e seu diagnóstico é um achado incidental. Em casos raros, pacientes com DD unilateral se queixam de dispneia que se intensifica na posição supina. No entanto, pacientes com DD bilateral ou com DD unilateral e doença pulmonar de base podem apresentar não só dispneia aos esforços, mas também distúrbios respiratórios do sono, pior desempenho durante o exercício e qualidade de vida reduzida.<sup>(6)</sup> Em geral suspeita-se de DD quando se observa elevação do diafragma em uma radiografia de tórax solicitada para investigar dispneia ou outro sintoma respiratório.<sup>(4,6)</sup> A suspeita de DD pode ser investigada por meio de diversos exames selecionados com base em sua disponibilidade, utilidade e grau de invasão. O [Material Suplementar](#) apresenta uma breve descrição dos exames usados na avaliação da função diafragmática (isto é, além da ultrassonografia).

## ULTRASSONOGRAFIA DIAFRAGMÁTICA

### Aspectos técnicos

A ultrassonografia diafragmática é uma técnica útil para avaliar a anatomia e função do diafragma, especificamente a excursão e o espessamento diafragmático. A Tabela 1 descreve algumas características da técnica.<sup>(8-22)</sup> O equipamento necessário para realizar a ultrassonografia diafragmática é simples e está amplamente disponível nas instituições médicas. O aparelho de ultrassonografia deve estar equipado com um transdutor convexo de 2,5-5,0 MHz e um transdutor linear de 7,5-10,0 MHz. Pode-se encontrar na literatura uma breve descrição dos transdutores e técnicas de imagem,<sup>(23)</sup> e a Figura 1 ilustra alguns aspectos dessas técnicas. Em virtude da portabilidade do equipamento, a ultrassonografia diafragmática é um procedimento que pode ser facilmente realizado ambulatorialmente ou à beira do leito na enfermaria, UTI ou pronto-socorro. Como há menos variabilidade e maior reprodutibilidade na posição supina, esta é a posição preferida para a realização da ultrassonografia diafragmática.

### Aparência ecográfica do diafragma

Na ultrassonografia, o diafragma pode ser explorado através de duas janelas acústicas: sobre a região subcostal, como mostram as Figuras 2 e 3, e sobre a ZA, como mostra a Figura 4. Através da janela subcostal, o ultrassom mostra o diafragma como uma estrutura curvada profunda que separa o tórax do abdome (Figura 2B).<sup>(8,9,24)</sup> Através da janela da ZA, pode-se identificar o diafragma como uma estrutura de três camadas (Figura 4),<sup>(25)</sup> isto é, uma camada muscular interna hipocóica circundada por duas membranas externas hiperecóicas (o peritônio e a pleura).<sup>(24-27)</sup> Durante a contração diafragmática em indivíduos saudáveis, a ultrassonografia pela janela subcostal mostra o diafragma descendo na direção craniocaudal (isto é, em direção ao transdutor),<sup>(8,9,24)</sup> ao passo que a ultrassonografia pela janela da ZA mostra o encurtamento e espessamento do músculo.<sup>(27,28)</sup> Portanto, a ultrassonografia permite a medição da

mobilidade e espessura diafragmática. Para quantificar a mobilidade e o espessamento diafragmático de maneira objetiva, é preciso avaliar pelo menos três imagens e calcular a média dos valores.<sup>(8,24,25,29)</sup>

### Mobilidade diafragmática

A mobilidade diafragmática é medida pela visualização dos hemidiafragmas pela via subcostal anterior (o método preferido), subcostal posterior ou subxifoide, no modo bidimensional (B) ou no modo unidimensional (M).<sup>(8,9)</sup> Independentemente da técnica escolhida, a mobilidade diafragmática é medida em três momentos (Figura 2D): durante a respiração tranquila, durante a respiração profunda no momento da inspiração máxima e durante a manobra conhecida como *sniffing* (fungada voluntária).

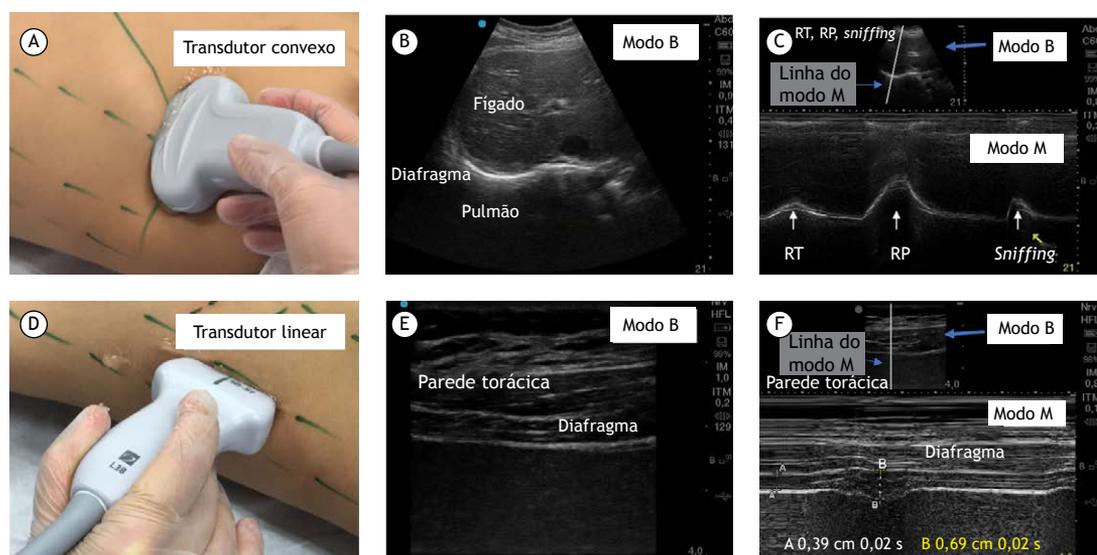
A via subcostal posterior (Figura S1 do [Material Suplementar](#)) é geralmente empregada com o paciente sentado. Um transdutor convexo de baixa frequência é colocado sobre a região subcostal posterior, que é avaliada no plano sagital direito ou esquerdo e no modo B, e o operador procura os hemidiafragmas individuais através da janela hepática ou esplênica.<sup>(30)</sup> A amplitude da mobilidade diafragmática craniocaudal é então medida no modo M. Como é preciso que os pacientes fiquem nessa posição específica, a via subcostal posterior é geralmente inviável em pacientes que estejam em estado crítico ou que estejam recebendo ventilação mecânica (VM).

A via subxifoide é particularmente útil em crianças e em adultos delgados. Um transdutor convexo de baixa frequência é colocado abaixo do apêndice xifoide em sentido transversal, angulado cranial e dorsalmente em direção aos hemidiafragmas posteriores.<sup>(31)</sup> No modo B, os hemidiafragmas direito e esquerdo podem ser vistos, o que permite uma comparação qualitativa de sua excursão.<sup>(32)</sup> No modo M, a excursão de cada hemidiafragma pode ser medida objetivamente.

Testa et al.<sup>(9)</sup> apresentaram uma descrição detalhada do uso da via subcostal anterior. Resumidamente, um transdutor convexo de baixa frequência é colocado sobre a região subcostal anterior, entre as linhas hemiclavicular e axilar anterior (Figura 2A). Os hemidiafragmas direito e esquerdo podem ser avaliados pelas janelas hepática e esplênica, respectivamente. No modo B, realiza-se a varredura transversal, passando pelo fígado em busca da veia cava inferior no lado direito da tela e da vesícula biliar no meio da tela. O hemidiafragma direito aparece como uma linha hiperecóica curvada e espessa (Figuras 2B e 2D). O transdutor é direcionado medialmente, cranialmente e dorsalmente, de modo que o feixe de ultrassom atinja o terço posterior do hemidiafragma direito.<sup>(8,9)</sup> Deve-se manter o transdutor firme no lugar e pedir ao paciente que execute as manobras de respiração tranquila, respiração profunda e *sniffing* (Figura 2D e, no [Material Suplementar](#), Vídeo S1). No modo M, a linha do modo M é posicionada o mais perpendicular possível, para que se obtenha excursão máxima (Figuras 2C e 2D).<sup>(8,9,24)</sup> A amplitude da excursão diafragmática

**Tabela 1.** Ultrassonografia diafragmática.

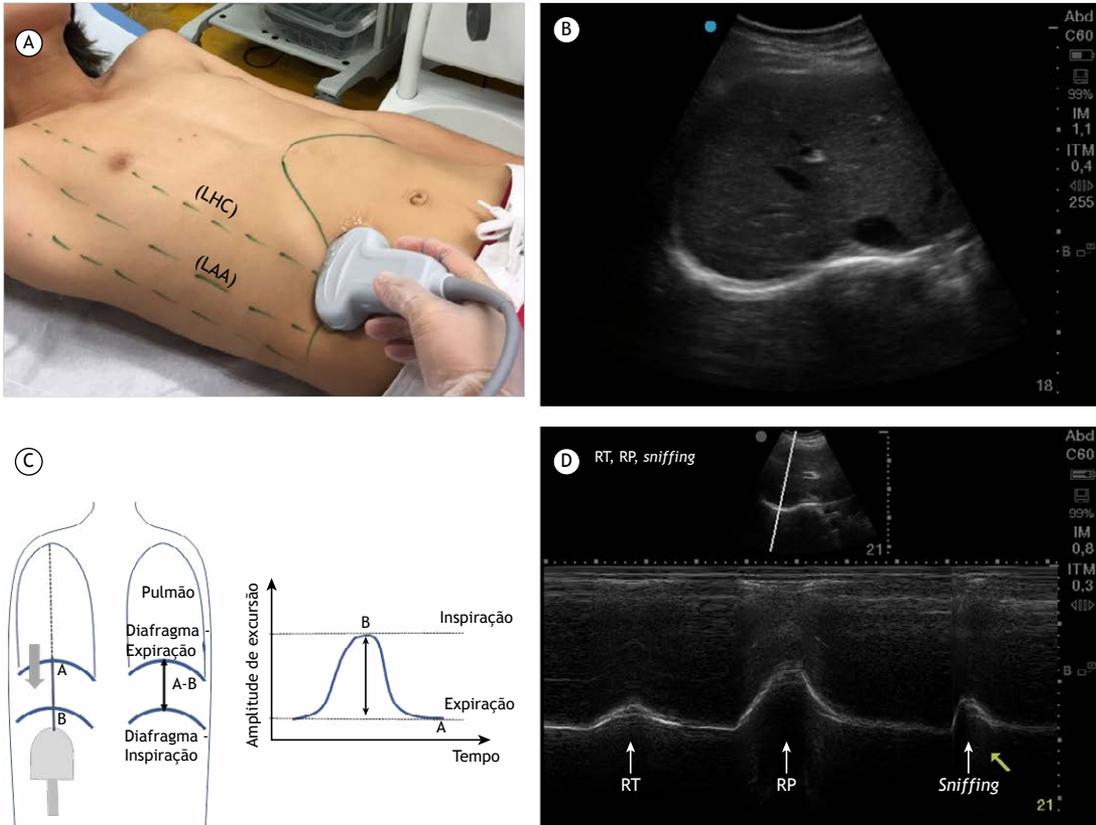
Vantagens	
Segurança	- Não invasiva - Não expõe os pacientes a radiação ionizante. <sup>(8)</sup>
Viabilidade	- Pode ser realizada em menos de 15 min <sup>(9)</sup> ou até mesmo em cerca de 5 min. <sup>(8)</sup> - Avaliação à beira do leito, o paciente não precisa ser transportado - Possibilidade de várias repetições
Disponibilidade	- Exige apenas equipamento ultrassonográfico básico, de modo geral amplamente disponível.
Precisão	- Alta resolução temporal, <sup>(8,9)</sup> alta reprodutibilidade e alta precisão, com coeficientes de correlação intraclasse de 0,876 a 0,999 para a concordância intraobservador e de 0,56 a 0,989 para a concordância interobservadores <sup>(10-18)</sup> - Apresenta alta concordância intraobservador e interobservadores <sup>(8)</sup> quanto à excursão diafragmática <sup>(9)</sup> e à espessura do diafragma. <sup>(10)</sup> - É superior à fluoroscopia no diagnóstico de disfunção diafragmática. <sup>(19)</sup>
Desvantagens	
Disponibilidade	- Embora seja necessário apenas o equipamento ultrassonográfico básico, não está disponível em todos os serviços. - É preciso que haja na equipe médicos que tenham sido treinados para usar a técnica.
Precisão	- Pode ser difícil visualizar o hemidiafragma esquerdo, particularmente em pacientes obesos. <sup>(20)</sup> - A excursão diafragmática depende do esforço inspiratório voluntário máximo dos pacientes e é influenciada pela posição do paciente. <sup>(21)</sup> - A excursão diafragmática é afetada pela pressão e conteúdo abdominal, que limitam o deslocamento do diafragma. <sup>(22)</sup>



**Figura 1.** Um transdutor convexo (A) usa uma frequência mais baixa, permitindo uma penetração profunda e um amplo campo de visão. Em um transdutor convexo, os cristais estão dispostos ao longo de uma forma curva (A). Os feixes de ultrassom emitidos pelos aspectos laterais do transdutor resultam em diminuição da resolução lateral e em uma imagem em forma de torta na tela (B e parte superior de C). Os transdutores convexas são usados principalmente para exames abdominais em virtude de sua vista mais ampla e mais profunda. Um transdutor linear (D) emite um feixe com alta frequência (6-12 MHz), proporcionando melhor resolução e menos penetração, o que o torna ideal para a criação de imagens de estruturas superficiais. Os cristais estão dispostos linearmente no interior de uma cabeça plana e produzem ondas sonoras em linha reta. A imagem produzida é de forma retangular (E) com alta resolução lateral. Os modos de imagem são demonstrados em B, C, E e F. O diafragma visto em modo B, também conhecido como imagem em tempo real (B e E). A ultrassonografia em modo B apresenta um corte bidimensional de uma estrutura tridimensional, proporcionando uma vista transversal. O diafragma visto em modo M (C e F), que mostra a movimentação de uma determinada estrutura ao longo do tempo através da colocação de uma linha vertical (exploratória, modo M) no plano direcionado do transdutor, durante a respiração tranquila (RT), a respiração profunda (RP) e a manobra de *sniffing* (fungada voluntária). A linha do modo M está ancorada na parte superior e central da tela, embora sua orientação e direção possam ser ajustadas lateralmente. Na tela, a movimentação da estrutura é representada no eixo y, e o tempo, no eixo x, em segundos. A ultrassonografia em modo M permite alta resolução de tempo.

é medida por meio de paquímetros colocados na parte inferior e superior da curva inspiratória diafragmática (Figuras 2C e 2D).

Existem diferenças regionais entre as partes do diafragma quanto à mobilidade.<sup>(33)</sup> As porções média e posterior do diafragma apresentam a maior excursão



**Figura 2.** Em A, medição da excursão do hemidiafragma direito em vista subcostal anterior com a sonda convexa abaixo do rebordo costal entre a linha hemiclavicular (LHC) e a linha axilar anterior (LAA). Em B, aspecto ultrassonográfico do hemidiafragma direito na região subcostal entre a LHC e a LAA. Em C, representação esquemática da medida da excursão diafragmática: à esquerda, colocação da sonda na região subcostal para exibir o diafragma no modo B e colocação da linha exploratória demonstrando a excursão da expiração à inspiração (pontos A-B). Em D, medida da excursão diafragmática no modo M. A parte superior da figura mostra o diafragma direito normal no modo B, e a parte inferior mostra a ultrassonografia em modo M da excursão diafragmática durante respiração tranquila (RT), respiração profunda (RP) e manobra de *sniffing* (fungada voluntária).

craniocaudal durante a respiração espontânea.<sup>(33)</sup> Na ultrassonografia em modo B, é fundamental observar a direção da excursão diafragmática, isto é, em direção ao transdutor (descendente = normal) ou para longe dele (paradoxal = anormal).

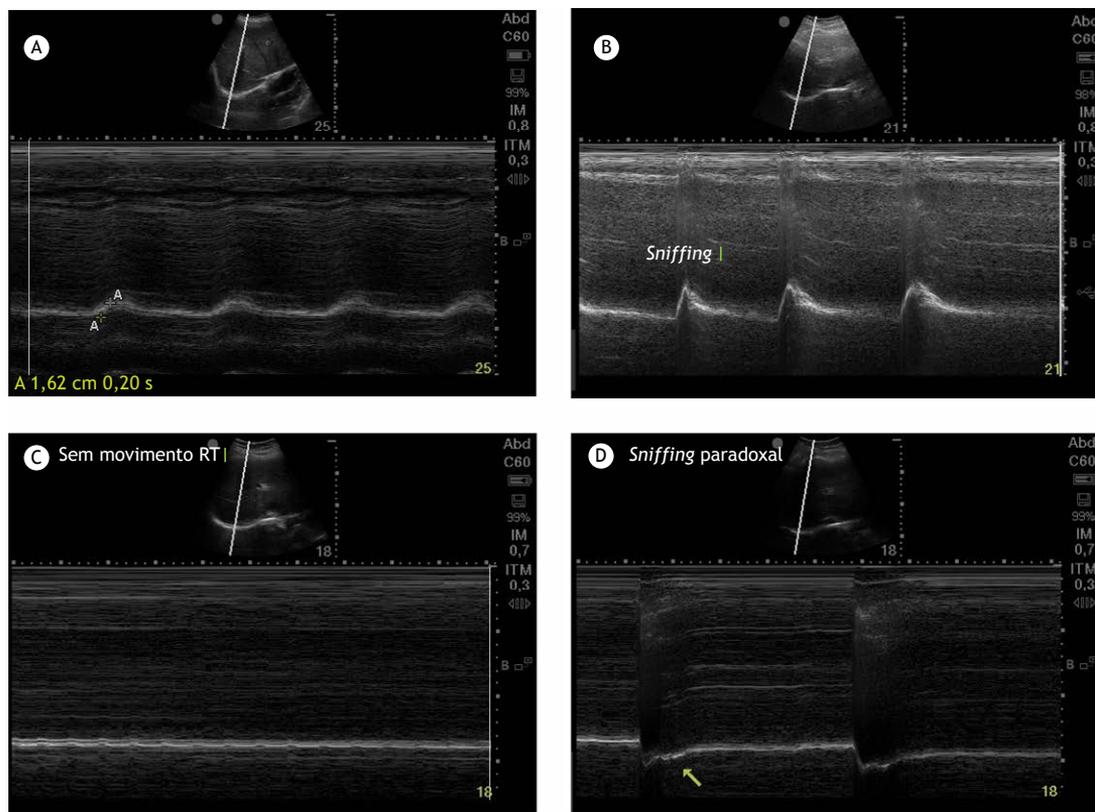
A quantificação da mobilidade do hemidiafragma esquerdo pode ser problemática em virtude da menor janela acústica do baço e da interposição de gás no estômago. Quando há suspeita de paralisia diafragmática esquerda, existem estratégias que podem facilitar a observação e medição da excursão diafragmática (Figura S2 do [Material Suplementar](#)).

O diagnóstico de DD pode ser feito por meio da medida ultrassonográfica da mobilidade diafragmática. A paralisia diafragmática pode ser diagnosticada por meio da identificação da ausência de mobilidade durante a respiração tranquila e a respiração profunda, com movimento paradoxal durante a respiração profunda ou *sniffing* (Figuras 3C e 3D).<sup>(34,35)</sup> A fraqueza diafragmática pode ser diagnosticada por meio da identificação de mobilidade reduzida durante a respiração profunda, com ou sem movimento paradoxal durante *sniffing* (Figura 3D).<sup>(8,36)</sup>

### Espessura do diafragma e fração de espessamento

Para avaliar a atrofia e contração do diafragma, é necessário avaliar a espessura do diafragma (Tdi) e a fração de espessamento (FE), respectivamente.<sup>(26,28)</sup> Um transdutor linear de alta frequência (7-13 MHz) é colocado sobre a ZA, entre o oitavo e o nono espaço intercostal, geralmente 0,5-2,0 cm abaixo do ângulo costofrênico, entre a linha axilar anterior e a linha axilar média (Figura 4A).<sup>(25,29)</sup> A uma profundidade de 1,5 a 3 cm, o diafragma é identificado como a camada muscular interna hipocóica delimitada por duas membranas hiperecóicas (Figura 4B), a pleura (linha superficial) e o peritônio (linha mais profunda).<sup>(25-27)</sup> A Tdi é medida desde o centro da linha pleural até o centro da linha peritoneal, no fim da expiração (Tdi-exp) (Figura 4B) e, em seguida, no fim da inspiração (Tdi-insp), nos modos B e M (Figura 4C e, no [Material Suplementar](#), Vídeo S2). A FE é calculada da seguinte forma:

$$FE = \frac{Tdi-insp - Tdi-exp}{Tdi-exp} \times 100$$



**Figura 3.** Medida da excursão diafragmática. Na parte superior de todos os painéis, observam-se imagens em modo B mostrando a posição da sonda, ao passo que na parte inferior de cada painel, as imagens em modo M mostram a excursão diafragmática (A e B), a ausência de excursão (C) e a excursão paradoxal (D). O painel A mostra a excursão diafragmática durante a respiração tranquila (RT), e o painel B mostra a excursão diafragmática durante a manobra de *sniffing* (fungada voluntária). Os painéis C e D mostram o traço de um diafragma paralisado. Em C, a excursão diafragmática está ausente durante a RT. O painel D mostra o movimento paradoxal durante a manobra de *sniffing*.

O diagnóstico de DD pode ser feito por meio da medição da Tdi com ultrassom. Um diafragma cronicamente paralisado é fino, atrófico e não se torna espesso durante a inspiração.<sup>(26)</sup> No entanto, na paralisia diafragmática aguda ou subaguda, a Tdi pode ser normal, porém a capacidade de espessamento será reduzida.<sup>(37,38)</sup> A Tabela 2 mostra diversos estudos nos quais a ultrassonografia diafragmática foi usada para medir a mobilidade e espessura diafragmática em indivíduos saudáveis.<sup>(8-10,25,27,29,33,36,39)</sup>

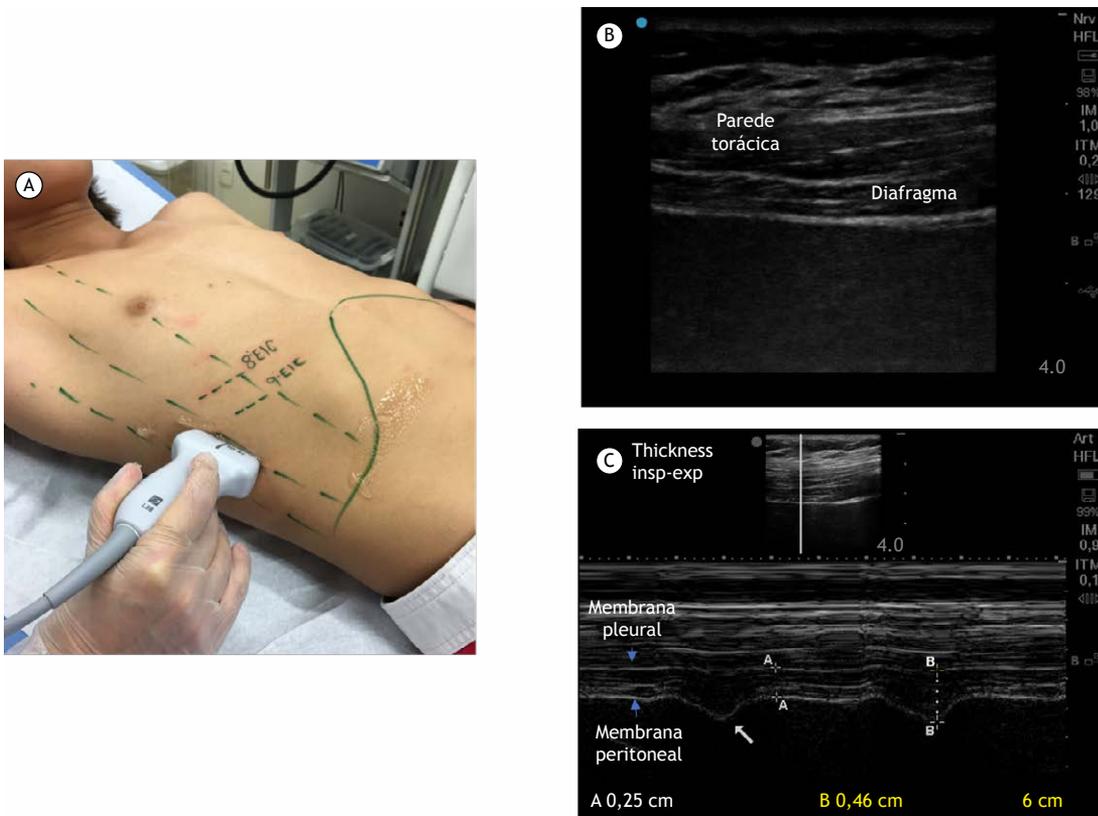
## USOS CLÍNICOS DA ULTRASSONOGRAFIA DIAFRAGMÁTICA

### Cuidados intensivos

Pacientes em estado crítico são especialmente vulneráveis à DD, em virtude de vários fatores potencialmente miotóxicos.<sup>(40,41)</sup> Em pacientes em estado crítico, a DD é altamente prevalente, mesmo no início da internação na UTI,<sup>(42)</sup> principalmente em pacientes com insuficiência respiratória que necessitam de VM.<sup>(40,43)</sup> Estudos mostram que existe uma relação entre DD e desfechos adversos, tais como desmame malsucedido,<sup>(13,40,43)</sup> VM prolongada,<sup>(44)</sup> permanência prolongada na UTI<sup>(40)</sup> e aumento da mortalidade.<sup>(40,42,44,45)</sup>

A função diafragmática raramente é monitorada em pacientes em estado crítico, principalmente porque é difícil empregar as ferramentas necessárias para fazê-lo. Recentemente, a ultrassonografia diafragmática contribuiu significativamente para a avaliação da função diafragmática nesse contexto.<sup>(12,13,16,18,43,46)</sup> Um estudo propôs uma abordagem racional ao uso da ultrassonografia diafragmática em pacientes que estejam recebendo cuidados intensivos, para diversos fins<sup>(47)</sup>: diagnosticar DD, avaliar o trabalho respiratório, identificar atrofia do diafragma e prever os desfechos do desmame.

A ultrassonografia diafragmática pode ser usada para diagnosticar DD no momento da internação ou durante a VM, contanto que não estejam sendo usados bloqueadores neuromusculares e que o ventilador seja acionado pelo esforço do paciente (modos de ventilação assistida). A mobilidade diafragmática anormal (movimento reduzido, ausente ou paradoxal) pode indicar a presença de DD.<sup>(48)</sup> A excursão diafragmática < 10 mm é o critério mais usado para o diagnóstico de DD em pacientes em estado crítico.<sup>(13,49)</sup> A DD diagnosticada por meio de ultrassonografia diafragmática está relacionada com desfechos adversos (maior tempo



**Figura 4.** Em A, medição da espessura do hemidiafragma direito por meio da colocação do transdutor linear sobre a zona de aposição (ZA) no nono espaço intercostal, entre as linhas axilar anterior e axilar média. Em B, aspecto ultrassonográfico do hemidiafragma esquerdo na ZA entre o nono e o décimo espaço intercostal, durante a respiração tranquila, em capacidade residual funcional. Em C, medição da espessura do diafragma: a parte superior da figura mostra a ZA de um diafragma normal, no modo B; a parte inferior mostra, no modo M, a espessura do diafragma no fim da expiração (exp), ou distância A-A, e a espessura do diafragma no fim da inspiração (insp), ou distância B-B.

de VM e desmame, além de maior mortalidade). Lu et al.<sup>(50)</sup> relataram uma prevalência de DD de 34% em pacientes em VM durante longos períodos. Lerolle et al.<sup>(14)</sup> demonstraram que a excursão diafragmática < 25 mm (durante a melhor manobra de excursão) identificou com precisão a DD em pacientes em VM durante longos períodos após cirurgia cardíaca.

O trabalho respiratório também pode ser avaliado por meio de ultrassonografia diafragmática. Estudos recentes mostram que a FE se correlaciona com o produto pressão-tempo diafragmático e o produto pressão-tempo esofágico.<sup>(16,17)</sup>

A ultrassonografia diafragmática também pode ser usada para identificar atrofia do diafragma por meio da medida da Tdi-exp.<sup>(15,18,51,52)</sup> Em um estudo anterior, a Tdi-exp diminuiu 6,0-7,5% por dia de VM e o nível de suporte ventilatório apresentou relação linear com a incidência de atrofia do diafragma.<sup>(18)</sup>

A ultrassonografia diafragmática também pode ser usada para prever o desfecho do desmame. Durante testes de respiração espontânea, verificou-se que valores de corte de excursão diafragmática < 14 mm<sup>(53,54)</sup> e < 11 mm<sup>(13)</sup> previram desmame malsucedido, assim como o fizeram valores de FE < 20%,<sup>(43)</sup> < 30 %<sup>(46)</sup> e < 36%.<sup>(11)</sup>

A utilidade da ultrassonografia diafragmática na previsão dos desfechos do desmame continua a ser extensivamente investigada e debatida. No entanto, há considerável heterogeneidade entre os estudos, em virtude dos seguintes aspectos metodológicos: a definição de desmame malsucedido empregada; os critérios de inclusão (o momento de realização da ultrassonografia diafragmática durante o teste de respiração espontânea, por exemplo); a técnica de ultrassonografia diafragmática escolhida; a posição do paciente; diferenças entre as populações de pacientes; os parâmetros de ultrassonografia diafragmática avaliados para prever o desmame (excursão diafragmática, FE ou vários parâmetros combinados). Essa acentuada heterogeneidade entre os estudos torna difícil chegar a conclusões gerais sobre a utilidade da ultrassonografia diafragmática na previsão dos desfechos do desmame, o que poderia explicar a falta de diretrizes. Estudos recentes de alta qualidade, incluindo uma revisão sistemática,<sup>(47)</sup> três meta-análises<sup>(55-57)</sup> e uma revisão narrativa,<sup>(58)</sup> sintetizaram o conhecimento disponível sobre esse tema. Embora uma revisão completa de todos esses estudos esteja além do escopo do presente estudo, há evidências convincentes de que a ultrassonografia diafragmática é uma técnica viável e promissora para

**Tabela 2.** Ultrassonografia diafragmática para medir a mobilidade e espessura diafragmática em indivíduos saudáveis.

Referência	n	Posição do paciente Posição da sonda Orientação da sonda	Medida	Valores de referência
Harris et al. <sup>(33)</sup>	50	Supina Subcostal LHC e longitudinal	Mobilidade RP	Terço anterior: 4,0 ± 1,6 cm Terço médio e posterior: 4,8 ± 1,6 cm 4,0 ± 1,2 cm (F); 5,4 ± 1,7 cm (M)
Gerscovich et al. <sup>(36)</sup>	23	Supina Semicoronal longitudinal Subcostal ou intercostal inferior entre LHC e LAM	Mobilidade RT	Hemidiafragma direito - RT: 1,5 cm; RP: 5,7 cm; <i>sniffing</i> : 1,7 cm Hemidiafragma esquerdo - RT: 1,6 cm; RP: 6,7 cm; <i>sniffing</i> : 1,8 cm
Kantarci et al. <sup>(39)</sup>	160	Supina Plano coronal Intercostal anterior inferior, subcostal ou ambas	Mobilidade RP	RP Direito: 4,7 ± 1,0 (F) vs. 5,3 ± 1,1 cm (M) Esquerdo: 4,8 ± 0,3 (F) vs. 5,4 ± 1,3 cm (F)
Boussuges et al. <sup>(8)</sup>	210	Em pé Subcostal direita entre LHC e LAA Espaços intercostais inferiores esquerdos ou subcostal, entre LAA e LAM	Mobilidade RT RP	RT - Direito: 1,6 ± 0,3 cm (F); 1,8 ± 0,3 cm (M) - Esquerdo: 1,6 ± 0,4 cm (F); 1,8 ± 0,4 cm (M) RP - Direito: 5,7 ± 1,0 cm (F); 7,0 ± 1,1 cm (M) - Esquerdo: 6,4 ± 1,0 cm (F); 7,5 ± 0,9 cm (M) <i>Sniffing</i> - Direito: 2,6 ± 0,5 cm (F); 2,9 ± 0,6 cm (M) - Esquerdo: 2,7 ± 0,5 cm (F); 3,1 ± 0,6 cm (M)
Testa et al. <sup>(9)</sup>	40	Supina, recostada a 45° Subcostal anterior na LHC Sonda em sentido transversal em direção cranial	Mobilidade RT RP	RT - Operador experiente: 1,8 ± 0,8 cm - Operador inexperiente: 2,2 ± 0,9 cm RP - Operador experiente: 6,9 ± 1,4 cm - Operador inexperiente: 7,9 ± 1,3 cm
Ueki et al. <sup>(27)</sup>	13	Sentada ZA	Espessura	Tdi-exp: 1,7 ± 0,2 mm Tdi-insp: 4,5 ± 0,9 mm
Baldwin et al. <sup>(10)</sup>	13	Recostada a 45° ZA, nono espaço intercostal	Espessura Tdi-exp	Tdi-exp: 1,7 [1,1-3,0] mm
Boon et al. <sup>(25)</sup>	150	Supina Oitavo ou nono espaço intercostal, imediatamente anterior à LAA	Espessura Tdi-exp Taxa de espessamento	Tdi-exp: 2,7 ± 1 mm (F); 3,8 ± 1,5 mm (M) - LIN Tdi-exp: 1,4-1,7 mm - LIN taxa de espessamento: 1,2-1,3%
Carrillo-Esper et al. <sup>(29)</sup>	109	Supina ZA, em CRF	Espessura Tdi-exp	Tdi-exp: 1,6 ± 0,4 mm 1,4 ± 0,3 mm (F); 1,9 ± 0,4 mm (M)
Cardenas et al. <sup>(24)</sup>	64	Recostada a 45° Mobilidade: anterior direita, região subcostal Espessura do diafragma: ZA entre LAA e LAM, em CRF e em CPT	Mobilidade RT RP Espessura Tdi-exp Tdi-insp FE	Mobilidade RT: 1,5 ± 0,4 cm RP: 6,41 ± 1,02 cm (F); 7,79 ± 0,82 cm (M) LIN mobilidade RP: 4,37 cm (F); 6,15 cm (M) Tdi-exp: 1,9 ± 0,3 mm (M) LIN em CRF: 1,2 mm (F); 1,3 mm (M) Tdi-insp: 4,81 ± 0,95 mm (F); 5,6 ± 0,9 mm (M) FE: 169 ± 43% (F); 204 ± 61% (M)

LHC: linha hemiclavicular; RP: respiração profunda; F: (sexo) feminino; M: (sexo) masculino; LAM: linha axilar média; RT: respiração tranquila; LAA: linha axilar anterior; ZA: zona de aposição; Tdi-exp: espessura do diafragma no fim da expiração; Tdi-insp: espessura do diafragma no fim da inspiração; LIN: limite inferior da normalidade; CRF: capacidade residual funcional; e FE: fração de espessamento.

uso em cuidados intensivos, especialmente em pacientes com insuficiência respiratória.<sup>(12,13,16,18,43,45,46,52)</sup> No entanto, ainda existem resultados conflitantes quanto

à eficiência da técnica na previsão dos desfechos do desmame.<sup>(59,60)</sup> A Tabela 3 resume os estudos relevantes sobre esse tema.<sup>(12-15,18,40,43-46,48-50,52-54,61-64)</sup>

**Tabela 3.** Estudos relevantes sobre o uso da ultrassonografia diafragmática nos cuidados intensivos.

Autores	n	Cenário	Medida	Ponto de corte/Correlato
			Previsão do desfecho do desmame – FE	
DiNino et al. <sup>(46)</sup>	63	UTI clínica	FE durante TRE [VPS (5) ou tubo T]	Ponto de corte da FE: > 30%
Jung et al. <sup>(43)</sup>	33	UTI clínica e cirúrgica	FE durante TRE [VPS (5) ou tubo T] Somente pacientes com FAUTI	Ponto de corte da FE: > 20%
Dres et al. <sup>(40)</sup>	76	UTI clínica	FE durante TRE em VPS	Ponto de corte da FE: > 29%
Blumhof et al. <sup>(61)</sup>	56	UTI clínica	FE durante TRE em VPS (5,10 e 15)	Ponto de corte da FE: > 20%
Farghaly et al. <sup>(62)</sup>	54	UTI respiratória	FE durante TRE em VPS (8)	Ponto de corte da FE: > 34%
Dres et al. <sup>(63)</sup>	76	UTI clínica	FE e PtrEstim alguns minutos antes do TRE TRE em VPS (7), ZEEP	Ponto de corte da FE: > 25,8% PtrEstim > 7,2 cm
Previsão do desfecho do desmame – ED				
Jiang et al. <sup>(53)</sup>	55	UTI clínica	ED durante TRE em VPS ou tubo T	Ponto de corte da ED: 1,1 cm
Kim et al. <sup>(13)</sup>	82	UTI clínica	ED durante TRE em VPS ou tubo T	Ponto de corte da ED: 1,0 cm
Spadaro et al. <sup>(54)</sup>	51	UTI clínica	ED durante TRE (não está claro)	Ponto de corte da ED: 1,4 cm
Dres et al. <sup>(40)</sup>	76	UTI clínica	ED durante TRE em VPS	Ponto de corte da ED: 0,95 cm
Farghaly et al. <sup>(62)</sup>	54	UTI respiratória	ED durante TRE em VPS	Ponto de corte da ED: 1,05 cm
Avaliação de atrofia durante VM				
Grosu et al. <sup>(52)</sup>	7	UTI clínica	Tdi-exp medida diariamente desde a intubação	Tdi-exp ↓ 6%/dia de VM
Goligher et al. <sup>(12)</sup>	107	UTI clínica	Tdi-exp e FE medidas diariamente desde a intubação até 72 h de VM -Tdi-exp ↓ = redução da Tdi-exp > 10% - Tdi-exp ↑ = aumento da Tdi-exp > 10%	Tdi-exp ↓ em 44%; Tdi-exp ↑ em 12% FE baixa correlacionou-se com ↓ da Tdi-exp FE alta correlacionou-se com ↑ da Tdi-exp. FE ↓ com ↑ pressão motriz e VMC
Schepens et al. <sup>(15)</sup>	54	UTI clínica	Tdi-exp medida durante as primeiras 24 h de VM e, então, diariamente	Tdi-exp ↓ ≈32% no ponto mais baixo (nadir) Relação entre tempo de VM e atrofia
Zambon et al. <sup>(18)</sup>	40	UTI clínica	Tdi-exp medida diariamente desde a intubação durante RE ou CPAP VPS alta (5-12) VPS baixa (> 12): VMC	Tdi-exp ↓ ≈7,5%/dia em VMC Tdi-exp ↓ ≈5,3%/dia em VPS alta Tdi-exp ↓ ≈1,5%/ dia em VPS baixa Tdi-exp ↑ ≈2,3%/dia em RE/CPAP
Goligher et al. <sup>(64)</sup>	211	UTI clínica	Tdi-exp e FE medidas diariamente desde a intubação até 72 h de VM Esforço inspiratório → FE Tdi-exp ↓ = redução da Tdi-exp > 10% Tdi-exp ↑ = aumento da Tdi-exp > 10%	Tdi-exp ↓ em 41%; Tdi-exp ↑ em 24% Tdi-exp ↓ relacionada com ↑ VM, ↑ admissão na UTI e ↑ risco de complicações Tdi-exp ↑ previu ↑ VM. ↓ Tdi-exp correlacionou-se com esforço inspiratório baixo. ↑ Tdi-exp relacionou-se com esforço excessivo. FE (15-30%) → o menor tempo de VM
Avaliação de DD				
Lerolle et al. <sup>(14)</sup>	28	UTI cardiológica de adultos	ED, Pdi e índice de Gilbert DD grave = melhor ED < 25 cm VM > 7 dias	Melhor ED < 25 correlacionou-se com índice de Gilbert < 0

FE: fração de espessamento; VPS: ventilação em pressão de suporte (os números em parênteses/colchetes estão em cmH<sub>2</sub>O); TRE: teste de respiração espontânea; FAUTI: fraqueza adquirida na UTI; PtrEstim: pressão traqueal em resposta à estimulação do nervo frênico; ZEEP: *zero end-expiratory pressure* (pressão expiratória final zero); ED: excursão diafragmática; Tdi-exp: espessura do diafragma no fim da expiração; VM: ventilação mecânica; VMC: ventilação mecânica controlada; RE: respiração espontânea; CPAP: *continuous positive airway pressure* (pressão positiva contínua nas vias aéreas); DD: disfunção diafragmática; Pdi: pressão transdiafragmática; IRA: insuficiência respiratória aguda; e VAC: ventilação assistida-controlada.

**Tabela 3.** Continuação...

Autores	n	Cenário	Medida	Ponto de corte/Correlato
Kim et al. <sup>(13)</sup>	82	UTI clínica	Durante TRE em VPS ou tubo T VM > 48 h	DD em 24 (29%) ED < 1,0 cm previu o desfecho do desmame.
Valette et al. <sup>(48)</sup>	10	UTI clínica	ED durante a respiração não assistida DD = excursão paradoxal ou ausente, ou ED < 1,0 cm	DD em 10 pacientes Alta taxa de mortalidade (60%) de pacientes com DD e IRA
Mariani et al. <sup>(49)</sup>	34	UTI clínica	ED durante TRE em tubo T DD = ED < 1,0 cm VM > 7 dias e apto(a) para TRE	DD em 13 (38%) DD bilateral em 8 DD unilateral (esquerda/direita) = 3/2
Lu et al. <sup>(50)</sup>	41	UTI clínica	FE durante TRE em VPS somente pacientes com VM prolongada DD = FE < 20%	Prevalência de DD em 14 (34,1%) ED < 1,0 cm previu o desfecho do desmame.
Dubé et al. <sup>(45)</sup>	112	UTI clínica	PtrEstim, FE e ED medidas durante as primeiras 24 h de VM ou durante VAC ou na mudança para VPS DD = PtrEstim < 11 cmH <sub>2</sub> O	FE e ED correlacionaram-se com PtrEstim na mudança para VPS, mas não no início da VM. FE < 29% identificou DD. FE < 29% relacionou-se com ↑ tempo de permanência na UTI, ↑ tempo de VM e ↑ mortalidade.

FE: fração de espessamento; VPS: ventilação em pressão de suporte (os números em parênteses/colchetes estão em cmH<sub>2</sub>O); TRE: teste de respiração espontânea; FAUTI: fraqueza adquirida na UTI; PtrEstim: pressão traqueal em resposta à estimulação do nervo frênico; ZEEP: zero end-expiratory pressure (pressão expiratória final zero); ED: excursão diafragmática; Tdi-exp: espessura do diafragma no fim da expiração; VM: ventilação mecânica; VMC: ventilação mecânica controlada; RE: respiração espontânea; CPAP: continuous positive airway pressure (pressão positiva contínua nas vias aéreas); DD: disfunção diafragmática; Pdi: pressão transdiafragmática; IRA: insuficiência respiratória aguda; e VAC: ventilação assistida-controlada.

### Paralisia diafragmática

Em pacientes com paralisia diafragmática bilateral, a inspiração se dá pela contração dos músculos intercostais e acessórios inspiratórios, a qual diminui a pressão pleural e expande a caixa torácica. Durante a inspiração, o diafragma paralisado se move cranialmente e não se torna espesso.<sup>(4)</sup> A ultrassonografia diafragmática tem sido explorada como ferramenta para o diagnóstico de paralisia diafragmática.

Gottesman et al.<sup>(26)</sup> mediram a Tdi em 30 indivíduos (5 com paralisia diafragmática bilateral, 7 com paralisia diafragmática unilateral, 3 com fraqueza inspiratória e 15 saudáveis). A Tdi-exp e a Tdi-insp foram medidas. A FE também foi calculada. Os autores mostraram que, em pacientes com paralisia unilateral, a Tdi-exp e a FE foram significativamente mais baixas no hemidiafragma paralisado do que no hemidiafragma normal e nos hemidiafragmas dos voluntários saudáveis, e que apenas pacientes com paralisia diafragmática apresentaram Tdi-exp < 20 mm e FE < 20%.<sup>(26)</sup> Os autores concluíram que a ultrassonografia diafragmática pode ser usada para diagnosticar paralisia diafragmática por meio da identificação da característica ausência de espessamento. É importante notar que a FE dos hemidiafragmas paralisados apresentou valores negativos (média:  $-8 \pm 13\%$  vs.  $65 \pm 26\%$  para os hemidiafragmas normais). Os autores atribuíram esse resultado ao alongamento passivo do diafragma paralisado, como mostrado anteriormente em um relato de caso.<sup>(37)</sup>

Na paralisia diafragmática aguda, a Tdi-exp pode permanecer inalterada, pois é possível que ainda não

tenha ocorrido atrofia. Além disso, estudos recentes indicam que os valores de Tdi-exp em indivíduos saudáveis são mais baixos do que se pensava (limite inferior de normalidade = 1,2 mm em mulheres e 1,3 mm em homens).<sup>(24)</sup>

A medida da mobilidade diafragmática também foi estudada como meio de diagnosticar a paralisia diafragmática. Lloyd et al.<sup>(35)</sup> descreveram o uso da ultrassonografia diafragmática em 10 pacientes adultos encaminhados para avaliação de suspeita de paralisia diafragmática. O diafragma paralisado apresentou ausência de mobilidade inspiratória (caudal) na ultrassonografia diafragmática em modo M e mobilidade paradoxal anormal, principalmente durante a manobra de *sniffing*. Esses achados foram confirmados recentemente por outros autores.<sup>(7,34)</sup> Boussuges et al.<sup>(34)</sup> avaliaram a mobilidade diafragmática em modo M durante a respiração tranquila, a respiração profunda e a manobra de *sniffing* em 26 pacientes com paralisia diafragmática unilateral. Em todos os pacientes avaliados, os autores observaram mobilidade anormal do hemidiafragma paralisado, caracterizada por imobilidade ou deslocamento paradoxal fraco durante a respiração tranquila; mobilidade paradoxal durante a manobra de *sniffing* e mobilidade paradoxal durante a respiração profunda. Caleffi-Pereira et al.<sup>(7)</sup> avaliaram o movimento diafragmático e a Tdi durante a respiração tranquila, a respiração profunda e a manobra de *sniffing* em 27 pacientes com paralisia diafragmática unilateral. Os autores constataram que tanto a mobilidade (durante a respiração tranquila e a respiração profunda) como a espessura (Tdi-exp, Tdi-insp e FE)

**Tabela 4.** Principais achados e possíveis implicações clínicas da ultrassonografia diafragmática.

Pacientes em estado crítico com insuficiência respiratória em ventilação mecânica	
Principais achados	Possíveis implicações clínicas
1. Para diagnosticar DD ED < 1,0 cm <sup>(13,48,49)</sup> FE < 20-29% <sup>(45,50)</sup>	DD (ED < 1,0 cm) relacionou-se com alta taxa de mortalidade (60%) em pacientes com DD e IRA <sup>(48)</sup> , e previu o desfecho do desmame <sup>(13,50)</sup> ; DD (FE < 29%) relacionou-se com maior tempo de permanência na UTI, VM prolongada e aumento da mortalidade. <sup>(45)</sup>
2. Para avaliar atrofia do diafragma durante a VM Tdi-exp diminui 6,0-7,5%/dia de VM (especialmente em VMC). <sup>(18,28,52)</sup> Tdi-exp reduz mais que 10% em 44% dos pacientes e permanece inalterada em 44%. <sup>(12)</sup>	Atrofia do diafragma (Tdi-exp ↓ > 10%) relacionada com ↑ VM, <sup>(15,64)</sup> ↑ admissão na UTI e ↑ risco de complicações <sup>(64)</sup> Hipertrofia do diafragma (Tdi-exp ↑ > 10%) relacionada com aumento do tempo de VM <sup>(39)</sup>
3. Para prever o desmame da VM ED < 1,0-1,4 cm <sup>(13,40,53,54,62)</sup> FE < 20-30% <sup>(40,43,46,61-63)</sup>	Ultrassonografia diafragmática e previsão do desmame ED < 1 cm e FE < 20-30% relacionadas com aumento de desmame malsucedido
Paralisia diafragmática	
Principais achados	Possíveis implicações clínicas
1. Paralisia crônica Atrofia: Tdi-exp < 0,11-0,12 cm (LIN) <sup>(7)</sup> FE < 20%, até mesmo negativa <sup>(26)</sup> ED ausente ou fraca/paradoxal durante RT <sup>(34,35)</sup> ED reduzida, ausente ou paradoxal durante RP e <i>sniffing</i> <sup>(34)</sup>	Em caso de suspeita de paralisia diafragmática: ED reduzida, ausente ou paradoxal apoia o diagnóstico. Tdi-exp reduzida (< 0,11 cm) e FE reduzida (< 20%) apoiam o diagnóstico de paralisia diafragmática crônica. ED reduzida, ausente ou paradoxal e FE reduzida < 20% apoiam o diagnóstico de paralisia diafragmática aguda/subaguda (a Tdi-exp pode permanecer inalterada). A ultrassonografia diafragmática pode acompanhar a recuperação da paralisia diafragmática. <sup>(38)</sup>
2. Paralisia aguda ou subaguda Tdi-exp inalterada (Tdi-exp > 0,15 cm) com FE anormal (FE < 20% ou mesmo negativa) <sup>(37)</sup>	
Fibrose cística	
Principais achados	Possíveis implicações clínicas
1. Aumento da Tdi-exp (efeito do treinamento do diafragma) <sup>(67,68)</sup> 2. Redução da Tdi-exp na doença pulmonar grave e massa magra baixa <sup>(69)</sup>	Aumento da Tdi-exp (em virtude do efeito do treinamento do diafragma) ou redução da Tdi-exp (em virtude de efeitos deletérios na função muscular respiratória)
DPOC	
Principais achados	Possíveis implicações clínicas
1. Mobilidade diafragmática reduzida, <sup>(70,71)</sup> que se correlacionou inversamente com aprisionamento aéreo <sup>(71)</sup> e dispneia, <sup>(70)</sup> e positivamente com a DTC6 <sup>(70)</sup> 2. Tdi-exp e FE semelhantes às do grupo controle <sup>(72)</sup> 3. Tdi-exp e FE correlacionaram-se inversamente com aprisionamento aéreo <sup>(73)</sup> 4. Durante a exacerbação aguda da DPOC: DD (FE < 20%) relacionou-se com piores desfechos (VNI malsucedida, maior tempo de permanência na UTI, VM prolongada, necessidade de traqueostomia). <sup>(74)</sup> ED previu VNI malsucedida. <sup>(76)</sup>	O aprisionamento aéreo correlacionou-se com redução da mobilidade, espessura e espessamento diafragmático. A redução da mobilidade diafragmática correlacionou-se com aumento da dispneia aos esforços. A redução da FE (< 20%) e da mobilidade durante a exacerbação aguda da DPOC correlaciona-se com piores desfechos. A ED previu falha precoce da VNI. A ED foi maior nos casos de VNI bem-sucedida do que nos de VNI malsucedida.
Doenças pulmonares intersticiais	
Principais achados	Possíveis implicações clínicas
1. A redução da mobilidade diafragmática durante a RP correlacionou-se com a função pulmonar. <sup>(78-80)</sup> 2. O aumento da Tdi-exp é um efeito do treinamento do diafragma. <sup>(78,80)</sup> 3. A redução da mobilidade e do espessamento durante a RP correlacionou-se positivamente com função pulmonar, tolerância ao exercício e QVRS, e negativamente com dispneia. <sup>(80)</sup>	A restrição pulmonar (volumes pulmonares reduzidos) reduz a mobilidade e o espessamento diafragmático. A mobilidade e o espessamento diafragmático máximo relacionam-se com parâmetros clinicamente relevantes (tolerância ao exercício, QVRS e dispneia).

DD: disfunção diafragmática; ED: excursão diafragmática; FE: fração de espessamento; IRA: insuficiência respiratória aguda; VM: ventilação mecânica; Tdi-exp: espessura do diafragma no fim da expiração; VMC: ventilação mecânica controlada; LIN: limite inferior da normalidade; RT: respiração tranquila; RP: respiração profunda; SNIP: *sniff nasal inspiratory pressure* (pressão inspiratória nasal durante o fungar); VNI: ventilação não invasiva; QVRS: qualidade de vida relacionada à saúde; ELA: esclerose lateral amiotrófica; e VC: volume corrente.

**Tabela 4.** Continuação...

Doenças neuromusculares	
Principais achados	Possíveis implicações clínicas
1. Redução da Tdi-exp e do espessamento em pacientes com ELA com capacidade vital < 80% do previsto <sup>(85)</sup> e naqueles com ELA de início bulbar <sup>(86)</sup> 2. O espessamento com a inspiração correlacionou-se com SNIP e PEmáx <sup>(84)</sup> e função pulmonar. <sup>(83)</sup> 3. A excursão máxima correlacionou-se com a CVF. <sup>(87)</sup> 4. A relação Tdi em VC/Tdi em CPT indica fraqueza e pode prever o início de VNI na ELA. <sup>(88)</sup> 5. Distrofia muscular de Duchenne e distrofia miotônica tipo 1: Mobilidade reduzida durante a RP e <i>sniffing</i> <sup>(89)</sup> A excursão durante a RP correlacionou-se com valores de CVF. <sup>(89)</sup>	A espessura e excursão diafragmática diminuem e correlacionam-se com a função pulmonar na ELA. O espessamento diafragmático pode estar relacionado com a força muscular respiratória na ELA. A relação Tdi em VC/Tdi em CPT pode sugerir a presença de fraqueza e prever o início de VNI na ELA. A mobilidade diafragmática durante a RP e <i>sniffing</i> pode estar relacionada com SNIP e função pulmonar na distrofia muscular de Duchenne e distrofia miotônica tipo 1.

DD: disfunção diafragmática; ED: excursão diafragmática; FE: fração de espessamento; IRA: insuficiência respiratória aguda; VM: ventilação mecânica; Tdi-exp: espessura do diafragma no fim da expiração; VMC: ventilação mecânica controlada; LIN: limite inferior da normalidade; RT: respiração tranquila; RP: respiração profunda; SNIP: *sniff nasal inspiratory pressure* (pressão inspiratória nasal durante o fungar); VNI: ventilação não invasiva; QVRS: qualidade de vida relacionada à saúde; ELA: esclerose lateral amiotrófica; e VC: volume corrente.

foram significativamente menores no hemidiafragma paralisado do que no hemidiafragma normal. Com base nesses achados, a paralisia diafragmática pode ser diagnosticada por meio da identificação de ausência de excursão durante a respiração tranquila, a respiração profunda e a manobra de *sniffing* ou excursão paradoxal durante a respiração profunda e a manobra de *sniffing*. A fraqueza diafragmática é diagnosticada por meio da identificação de excursão diafragmática reduzida durante a respiração tranquila e a respiração profunda, com ou sem movimento paradoxal durante a manobra de *sniffing*.

A ultrassonografia diafragmática também pode ser útil no acompanhamento de pacientes com DD. Summerhill et al.<sup>(38)</sup> estudaram 16 pacientes com paralisia diafragmática (bilateral em 6 e unilateral em 10), acompanhando-os por até 60 meses. A FE diafragmático foi medida inicialmente e durante as consultas subsequentes. Os autores observaram que 7 pacientes recuperaram sua função diafragmática (média de tempo de recuperação de 14,9 ± 6,1 meses), ao passo que os demais pacientes não a recuperaram. No pós-operatório de cirurgia cardíaca, a DD pode levar a complicações. Lerolle et al.<sup>(14)</sup> estudaram 28 pacientes que necessitaram de VM durante um longo tempo (> 7 dias) após a cirurgia cardíaca, comparando-os com um grupo controle de 20 pacientes sem complicações no pós-operatório. Os autores mediram a pressão transdiafragmática (Pdi) durante o esforço inspiratório máximo e calcularam o índice de Gilbert (a razão entre a amplitude da pressão gástrica no pico de inspiração e a amplitude da Pdi durante a inspiração), que avalia a contribuição do diafragma para as oscilações da pressão respiratória (um índice de Gilbert > 0,30 indica função diafragmática normal, ao passo que um valor ≤ 0 indica DD grave). Os autores usaram a ultrassonografia diafragmática para medir a mobilidade diafragmática durante o esforço inspiratório máximo. Eles constataram que a Pdi esteve abaixo do normal em 27 dos 28 pacientes

que necessitaram de VM durante um longo tempo. Em 8 pacientes, o índice de Gilbert foi ≤ 0, indicando DD grave, e esses pacientes apresentaram menor mobilidade diafragmática durante o esforço inspiratório máximo do que aqueles cujo índice de Gilbert foi > 0. Além disso, uma excursão diafragmática < 25 mm durante o esforço inspiratório máximo foi considerada um preditor preciso de um índice de Gilbert ≤ 0 (área sob a curva ROC de 0,93, razão de verossimilhança positiva de 6,7 e razão de verossimilhança negativa de 0). A excursão diafragmática durante o esforço inspiratório máximo foi > 25 mm em todos os pacientes que não apresentaram complicações.

A ultrassonografia diafragmática também tem sido usada para identificar DD após a dissecação cervical.<sup>(65)</sup> Imediatamente após a dissecação cervical, apenas alguns (8,9%) dos diafragmas em risco apresentaram imobilidade, com força inspiratória diminuída que retornou aos valores pré-operatórios após um mês. No entanto, um mês após a dissecação, a Tdi diminuiu, indicando atrofia do diafragma.<sup>(65)</sup>

## ULTRASSONOGRAFIA DIAFRAGMÁTICA EM DOENÇAS RESPIRATÓRIAS

A ultrassonografia diafragmática tem sido usada na avaliação de diversas doenças respiratórias, incluindo asma, fibrose cística, DPOC e doença pulmonar intersticial (DPI). A Tabela 4 resume os principais achados e possíveis implicações clínicas do uso da ultrassonografia diafragmática em pacientes com doenças respiratórias.

### Asma

Em 1997, de Bruin et al.<sup>(66)</sup> examinaram a utilidade da ultrassonografia diafragmática em 9 pacientes de meia-idade com asma, hiperinsuflação pulmonar leve e força muscular periférica preservada. Os autores observaram força muscular inspiratória moderadamente comprometida e espessura ligeiramente aumentada do diafragma costal, indicando hipertrofia muscular.

### Fibrose cística

Considerando que doenças respiratórias crônicas podem afetar a função diafragmática, Pinet et al.<sup>(67)</sup> avaliaram pacientes com fibrose cística que apresentavam comprometimento respiratório grave e desnutrição. Os autores mostraram que, embora os pacientes apresentassem fraqueza diafragmática, não apresentavam atrofia muscular; o diafragma e os músculos abdominais dos pacientes eram mais espessos do que os dos indivíduos do grupo controle, indicando hipertrofia em virtude de treinamento muscular respiratório. Dufresne et al.<sup>(68)</sup> ressaltaram esses achados, mostrando que os pacientes com fibrose cística apresentavam diafragma mais espesso e maior força muscular inspiratória do que os indivíduos do grupo controle. Além disso, a massa magra e a resistência das vias aéreas foram preditores independentes da Tdi; a inflamação sistêmica, entretanto, não o foi, o que sugere que, na fibrose cística, o treinamento diafragmático ocorreu não obstante a presença de inflamação sistêmica. No entanto, pacientes com doenças respiratórias crônicas podem apresentar, além do treinamento, muitos fatores que influenciam a função muscular respiratória, tais como inflamação, estado nutricional alterado, mau condicionamento físico e uso de corticosteroides.

Enright et al.<sup>(69)</sup> estudaram 40 adultos com fibrose cística e 30 indivíduos saudáveis emparelhados pela idade. No estudo, os pacientes com fibrose cística com doença pulmonar grave e baixa massa magra apresentaram pior função muscular inspiratória e Tdi-exp reduzida em comparação com os pacientes com fibrose cística com massa magra normal. Os pacientes com fibrose cística com massa magra normal apresentaram função muscular inspiratória e valores de Tdi-exp semelhantes aos dos indivíduos saudáveis emparelhados pela idade.

### DPOC

A ultrassonografia tem sido usada para avaliar o diafragma na DPOC. Em um estudo com 54 pacientes com DPOC e 20 indivíduos saudáveis, Paulin et al.<sup>(70)</sup> tentaram determinar se a mobilidade diafragmática poderia influenciar a tolerância ao exercício e a dispneia. Os pacientes com DPOC apresentaram menor mobilidade diafragmática do que os indivíduos do grupo controle. Além disso, a mobilidade diafragmática correlacionou-se positivamente com a distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos e negativamente com a dispneia aos esforços.

Dos Santos Yamaguti et al.<sup>(71)</sup> investigaram a influência da função pulmonar na mobilidade diafragmática em pacientes com DPOC. Os autores constataram que esses pacientes apresentavam mobilidade diafragmática reduzida relacionada principalmente com aprisionamento aéreo e não influenciada pela força inspiratória ou pela hiperinsuflação pulmonar.

Baria et al.<sup>(72)</sup> avaliaram a Tdi-exp e a taxa de espessamento (a Tdi-insp dividida pela Tdi-exp) em 50 pacientes com DPOC e os compararam com um

banco de dados a respeito de 150 indivíduos saudáveis (grupo controle). Os autores observaram que os valores de Tdi-exp e taxa de espessamento nos pacientes com DPOC e nos indivíduos do grupo controle foram comparáveis.

Smargiassi et al.<sup>(73)</sup> avaliaram a correlação entre a Tdi, a função respiratória e a composição corporal em 32 pacientes com DPOC. Os autores mostraram que houve relação entre a massa magra e a Tdi em diferentes volumes pulmonares, principalmente no fim da expiração (Tdi-exp). Os autores também mostraram uma relação inversa entre o espessamento diafragmático e a hiperinsuflação (quanto maior a hiperinsuflação, menor o espessamento diafragmático) e sugeriram que a ultrassonografia diafragmática poderia ser útil para avaliar a hiperinsuflação pulmonar e a perda de massa magra em pacientes com DPOC.

Antenora et al.<sup>(74)</sup> estudaram 41 pacientes com DPOC com exacerbação, internados na UTI para ventilação não invasiva (VNI), e investigaram o uso da ultrassonografia diafragmática para identificar e avaliar a prevalência de DD (definida como FE < 20% durante a respiração espontânea), para determinar seu impacto nos desfechos nesses pacientes. Os autores identificaram DD em 10 pacientes (24,3%). A DD relacionou-se com o uso de corticosteroides e com desfechos piores, incluindo VNI malsucedida, maior tempo de permanência na UTI, VM prolongada, necessidade de traqueostomia e mortalidade na UTI. O estudo supracitado foi expandido pelo estudo recente de Marchioni et al.,<sup>(75)</sup> que investigaram os desfechos em 75 pacientes com exacerbação da DPOC que necessitavam de VNI e apresentavam DD (definida como FE < 20%). A DD relacionou-se com piores desfechos clínicos, tais como VNI malsucedida, VM prolongada, maiores taxas de traqueostomia, maior tempo de permanência na UTI e maiores taxas de mortalidade na UTI, mortalidade hospitalar e mortalidade geral em 90 dias.

Cammarota et al.<sup>(76)</sup> estudaram 21 pacientes com DPOC admitidos no pronto-socorro em virtude de exacerbação e investigaram a viabilidade da ultrassonografia diafragmática para avaliar a excursão diafragmática, a Tdi e a FE, antes da VNI, bem como após as duas primeiras horas de tratamento, na tentativa de determinar se essas variáveis seriam capazes de prever falha precoce da VNI. Ao comparar os sucessos e fracassos da VNI, os autores constataram que a excursão diafragmática (porém não a Tdi-exp nem a FE) foi significativamente maior no primeiro grupo antes da VNI ( $p = 0,02$ ), após a primeira hora de tratamento ( $p = 0,007$ ) e após a segunda hora de tratamento ( $p = 0,008$ ). Verificou-se que, durante uma exacerbação aguda da DPOC, a excursão diafragmática foi capaz de prever falha precoce da VNI.

### DPI

Poucos estudos usaram a ultrassonografia diafragmática para avaliar a função diafragmática em pacientes com DPI. He et al.<sup>(77)</sup> avaliaram a mobilidade do diafragma durante a respiração tranquila

e a respiração profunda em uma amostra mista, com pacientes com fibrose pulmonar e enfisema, pacientes com fibrose pulmonar idiopática, pacientes com DPOC e indivíduos saudáveis (grupo controle). A mobilidade diafragmática durante a respiração tranquila e a respiração profunda foi semelhante nos pacientes com DPI e no grupo controle. Mais recentemente, Santana et al.<sup>(78)</sup> relataram redução da mobilidade diafragmática durante a respiração profunda e da FE, bem como um aumento da Tdi-exp, em 40 pacientes com DPI emparelhados com indivíduos saudáveis (grupo controle). Além disso, a mobilidade diafragmática reduzida durante a respiração profunda relacionou-se com volumes pulmonares na DPI. Esses resultados foram recentemente confirmados por Boccatonda et al.,<sup>(79)</sup> que mostraram redução da mobilidade diafragmática durante a respiração profunda e correlação positiva entre redução da CVF e mobilidade diafragmática em pacientes com DPI. Em outro estudo, Santana et al.<sup>(80)</sup> buscaram determinar se a mobilidade e a espessura diafragmática se correlacionavam com parâmetros clínicos e funcionais (incluindo dispneia, tolerância ao exercício, qualidade de vida e função pulmonar) em pacientes com DPI. Os autores mostraram que a mobilidade e o espessamento diafragmático durante a respiração profunda apresentaram correlação positiva com função pulmonar, tolerância ao exercício e qualidade de vida relacionada à saúde, e negativa com dispneia. Além disso, a FE esteve abaixo do normal em 70% dos pacientes com DPI.

## DOENÇAS NEUROMUSCULARES

As doenças neuromusculares (DNM) podem afetar os músculos inspiratórios e expiratórios, resultando em fraqueza e fadiga,<sup>(81)</sup> e evoluir de comprometimento leve (hipoventilação alveolar leve e padrão pulmonar restritivo, principalmente na posição supina) para insuficiência respiratória crônica.<sup>(82)</sup> Pacientes com DNM podem ser encaminhados a um pneumologista para avaliação muscular respiratória. Os testes iniciais são espirometria e avaliação volitiva da força muscular respiratória global, isto é, PImáx, PEmáx e *sniff nasal inspiratory pressure* (SNIP, pressão inspiratória nasal durante o fungar), embora esses testes apresentem limitações em virtude de motivação reduzida do paciente, declínio cognitivo e fraqueza da musculatura orofacial, que pode causar vazamentos de ar que resultam em testes imprecisos. Os testes não volitivos da força muscular respiratória são invasivos, caros e raramente empregados. A ultrassonografia diafragmática pode ser uma ferramenta diagnóstica útil em pacientes com DNM.

A ultrassonografia diafragmática tem sido amplamente explorada na esclerose lateral amiotrófica (ELA). Fantini et al.<sup>(83)</sup> estudaram 41 pacientes com ELA, usando a ultrassonografia diafragmática para medir a Tdi em volume corrente (VC) e em CPT e calculando a razão entre as duas. Quando essa razão se aproxima de 1, o esforço inspiratório máximo se torna incapaz de contrair mais o diafragma a partir do VC, o que

sugere fraqueza diafragmática. Os autores observaram que a razão entre a Tdi em VC e a Tdi em CPT foi a variável que se correlacionou melhor com a função pulmonar.<sup>(83)</sup> Pinto et al.<sup>(84)</sup> estudaram 42 pacientes com ELA (25% com início bulbar), a maioria (76%) sem sintomas respiratórios e com testes respiratórios normais. Os autores observaram que a Tdi-insp apresentou correlação positiva significativa com o potencial de ação muscular composto do diafragma e a força respiratória (quantificada pela SNIP e PEmáx),<sup>(84)</sup> embora a Tdi não tenha se correlacionado com os resultados dos testes de função pulmonar no subgrupo de pacientes com ELA de início bulbar. Hiwatani et al.<sup>(85)</sup> empregaram a ultrassonografia diafragmática para avaliar 36 pacientes com ELA emparelhados pela idade com 19 indivíduos saudáveis (grupo controle). Os autores observaram que a Tdi-exp, a Tdi-insp e a taxa de espessamento foram significativamente menores nos pacientes com capacidade vital < 80% do valor previsto do que naqueles com capacidade vital ≥ 80% do valor previsto e nos indivíduos saudáveis. A Tdi-exp, a Tdi-insp e a taxa de espessamento correlacionaram-se positivamente com a capacidade vital e negativamente com a PaCO<sub>2</sub>.<sup>(85)</sup> Em um estudo com 20 pacientes com ELA emparelhados pela idade com indivíduos saudáveis (grupo controle), Sartucci et al.<sup>(86)</sup> observaram que a Tdi-exp e a FE foram menores nos pacientes. Os autores também observaram que, nos pacientes com ELA de início bulbar, os volumes pulmonares correlacionaram-se fortemente com a Tdi-exp e a FE. Carrié et al.<sup>(87)</sup> investigaram as relações entre mobilidade diafragmática e volumes pulmonares em 45 pacientes com ELA ou distrofia miotônica. Os autores observaram uma correlação significativa entre CVF e mobilidade diafragmática durante a respiração profunda. Segundo os autores, a medida da mobilidade diafragmática poderia ser uma ferramenta confiável para identificar função respiratória comprometida (CVF < 50% do previsto) em pacientes com ELA ou distrofia miotônica. Em um estudo mais recente, Fantini et al.<sup>(88)</sup> observaram que, em pacientes com ELA, a relação Tdi em VC/Tdi em CPT > 0,75 (indicativa de fraqueza diafragmática) aumentou o risco de necessidade de VNI (razão de risco = 5,6; p = 0,001) e o risco de morte (razão de risco = 3,7; p = 0,0001), e concluíram que a ultrassonografia diafragmática é um método preciso para prever a necessidade de VNI na ELA.

Em uma amostra mista composta por 89 pacientes com DNM, principalmente distrofia muscular de Duchenne e distrofia miotônica tipo 1, a mobilidade diafragmática durante *sniffing* na ultrassonografia relacionou-se significativamente com a SNIP e previu com precisão a CVF < 60% (área sob a curva ROC = 0,93; p < 0,0001).<sup>(89)</sup> Além disso, a mobilidade diafragmática durante *sniffing* e respiração profunda foi menor nos pacientes com DNM do que em um grupo controle formado por indivíduos saudáveis. Outros estudos nos quais foi empregada a ultrassonografia diafragmática mostraram que a Tdi-exp é menor em pacientes com miopatia ou neuropatia do que em

indivíduos saudáveis.<sup>(90,91)</sup> Em pacientes com lesão medular alta e neuropatia, a quantificação da mobilidade diafragmática por ultrassom pode ser uma ferramenta útil para o diagnóstico de DD.<sup>(19,35,36)</sup> A Tabela 4 resume os principais achados e possíveis implicações clínicas do uso da ultrassonografia diafragmática em pacientes com DNM.

## LIMITAÇÕES DA ULTRASSONOGRAFIA DIAFRAGMÁTICA

A ultrassonografia diafragmática tem algumas limitações. Primeiro, os aparelhos de ultrassonografia têm limites de resolução inerentes (geralmente 0,1 mm) que podem corresponder a 5-10% da espessura normal do diafragma. Além disso, a avaliação do hemidiafragma esquerdo pode ser problemática. No entanto, precauções extras durante o exame de ultrassonografia diafragmática (colocar o paciente na posição supina e girar o transdutor, por exemplo) podem ajudar a superar essas limitações. Além disso, como a ultrassonografia é um exame que depende do operador, o treinamento pode melhorar a precisão. A ultrassonografia diafragmática mostrou boa confiabilidade para medir a Tdi (coeficiente de correlação intraclasse = 0,990; IC95%: 0,918-0,998) e quantificar a excursão diafragmática (análise de correlação) durante a respiração tranquila ( $r = 0,95$ ) e a respiração profunda ( $r = 0,94$ ).<sup>(10,34)</sup> Além disso, embora se tenha demonstrado que a curva de aprendizado da ultrassonografia diafragmática é acentuada quando a técnica é aplicada em indivíduos saudáveis,<sup>(8,9)</sup> poucos estudos avaliaram como desenvolver as habilidades apropriadas. Um estudo, com uma população pediátrica, mostrou que 4 h de treinamento prático de ultrassonografia diafragmática com foco no reconhecimento de movimentos diafragmáticos normais e anormais resultaram em alta concordância entre os achados da ultrassonografia diafragmática relatados por um médico em treinamento e os relatados por um médico intensivista pediátrico.<sup>(92)</sup> Outro estudo, com indivíduos adultos, mostrou que três a cinco sessões de treinamento de ultrassonografia diafragmática, cada uma com 10-15 min de duração, permitiram que os alunos identificassem o diafragma e medissem sua espessura.<sup>(46)</sup> Mais recentemente, Garofalo et al.<sup>(93)</sup> observaram que um módulo teórico seguido de treinamento prático é uma abordagem mais eficaz para tornar os alunos capazes de obter medidas precisas de ultrassonografia diafragmática. Segundo os autores, 25 exames supervisionados seriam suficientes para aprender a realizar a ultrassonografia diafragmática adequadamente, de modo semelhante à ultrassonografia pulmonar à beira do leito.<sup>(94)</sup> Embora o treinamento possa

garantir que se aprenda a realizar a ultrassonografia diafragmática adequadamente, isso não implica que os alunos realizariam com sucesso uma avaliação ultrassonográfica diafragmática não supervisionada na prática clínica, na qual fatores de confusão podem dificultar a avaliação ultrassonográfica diafragmática.<sup>(93)</sup> Portanto, a ultrassonografia diafragmática deve ser realizada apenas por médicos devidamente treinados e dedicados à assistência clínica.

A ultrassonografia diafragmática ainda não é amplamente usada na avaliação da função diafragmática na prática diária. Isso provavelmente ocorre em virtude da falta de conhecimento sobre o comprometimento diafragmático em vários contextos clínicos e sobre a utilidade e possíveis implicações clínicas da ultrassonografia na avaliação do diafragma. São publicados cada vez mais estudos sobre a ultrassonografia diafragmática, principalmente no que tange aos cuidados intensivos, produzindo achados clinicamente relevantes que devem ressaltar a utilidade da ultrassonografia na avaliação da função diafragmática.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A ultrassonografia diafragmática possui vantagens consideráveis sobre outras técnicas usadas para avaliar a função diafragmática, tais como o fato de que não é invasiva e não emprega radiação ionizante, além de ser viável, reproduzível, repetível e financeiramente acessível. Além disso, há na literatura evidências convincentes sobre a utilidade da ultrassonografia na avaliação da função diafragmática em diversos contextos clínicos. É razoável supor que, em um futuro próximo, a ultrassonografia diafragmática será amplamente usada por pneumologistas e intensivistas e terá novas aplicações no diagnóstico e monitoramento de doenças e intervenções, tais como a reabilitação.

## AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a todos os pesquisadores do Grupo de Pesquisa em Músculos Respiratórios da Divisão de Pneumologia do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo sua participação e contribuição.

## CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

PVS, LZC, ALPA, CRRC e PC participaram da concepção e desenho do estudo (análise formal e metodologia). PVS e PC participaram da redação do manuscrito. PVS, LZC, ALPA, CRRC e PC participaram da redação, revisão e correção do manuscrito. Todos os autores aprovaram a versão final do manuscrito.

## REFERÊNCIAS

- Green M, Moxham J. The respiratory muscles. Clin Sci (Lond). 1985;68(1):1-10. <https://doi.org/10.1042/cs0680001>
- Roussos C. Function and fatigue of respiratory muscles. Chest. 1985;88(2 Suppl):124S-132S. [https://doi.org/10.1378/chest.88.2\\_Supplement.124S](https://doi.org/10.1378/chest.88.2_Supplement.124S)
- Granssee HM, Mantilla CB, Sieck GC. Respiratory muscle plasticity. Compr Physiol. 2012;2(2):1441-1462. <https://doi.org/10.1002/cphy.c110050>

4. Gibson GJ. Diaphragmatic paresis: pathophysiology, clinical features, and investigation. *Thorax*. 1989;44(11):960-970. <https://doi.org/10.1136/thx.44.11.960>
5. Loring SH, Mead J. Action of the diaphragm on the rib cage inferred from a force-balance analysis. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*. 1982;53(3):756-760. <https://doi.org/10.1152/jappl.1982.53.3.756>
6. McCool FD, Tzelepis GE. Dysfunction of the diaphragm [published correction appears in *N Engl J Med*. 2012 May 31;366(22):2138]. *N Engl J Med*. 2012;366(10):932-942. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1007236>
7. Caleffi-Pereira M, Pletsch-Assunção R, Cardenas LZ, Santana PV, Ferreira JG, Iamonti VC, et al. Unilateral diaphragm paralysis: a dysfunction restricted not just to one hemidiaphragm. *BMC Pulm Med*. 2018;18(1):126. <https://doi.org/10.1186/s12890-018-0698-1>
8. Bousuges A, Gole Y, Blanc P. Diaphragmatic motion studied by m-mode ultrasonography: methods, reproducibility, and normal values. *Chest*. 2009;135(2):391-400. <https://doi.org/10.1378/chest.08-1541>
9. Testa A, Soldati G, Giannuzzi R, Berardi S, Portale G, Gentiloni Silveri N. Ultrasound M-mode assessment of diaphragmatic kinetics by anterior transverse scanning in healthy subjects. *Ultrasound Med Biol*. 2011;37(1):44-52. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2010.10.004>
10. Baldwin CE, Paratz JD, Bersten AD. Diaphragm and peripheral muscle thickness on ultrasound: intra-rater reliability and variability of a methodology using non-standard recumbent positions. *Respirology*. 2011;16(7):1136-1143. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2011.02005.x>
11. Ferrari G, De Filippi G, Elia F, Panero F, Volpicelli G, Aprà F. Diaphragm ultrasound as a new index of discontinuation from mechanical ventilation. *Crit Ultrasound J*. 2014;6(1):8. <https://doi.org/10.1186/2036-7902-6-8>
12. Goligher EC, Fan E, Herridge MS, Murray A, Vorona S, Brace D, et al. Evolution of Diaphragm Thickness during Mechanical Ventilation. Impact of Inspiratory Effort. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192(9):1080-1088. <https://doi.org/10.1164/rccm.201503-0620OC>
13. Kim WY, Suh HJ, Hong SB, Koh Y, Lim CM. Diaphragm dysfunction assessed by ultrasonography: influence on weaning from mechanical ventilation. *Crit Care Med*. 2011;39(12):2627-2630. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3182266408>
14. Lerolle N, Guérot E, Dimassi S, Zegdi R, Faisy C, Fagon JY, et al. Ultrasonographic diagnostic criterion for severe diaphragmatic dysfunction after cardiac surgery. *Chest*. 2009;135(2):401-407. <https://doi.org/10.1378/chest.08-1531>
15. Schepens T, Verbrugge W, Dams K, Corthouts B, Parizel PM, Jorens PG. The course of diaphragm atrophy in ventilated patients assessed with ultrasound: a longitudinal cohort study. *Crit Care*. 2015;19:422. <https://doi.org/10.1186/s13054-015-1141-0>
16. Umbrello M, Formenti P, Longhi D, Galimberti A, Piva I, Pezzi A, et al. Diaphragm ultrasound as indicator of respiratory effort in critically ill patients undergoing assisted mechanical ventilation: a pilot clinical study. *Crit Care*. 2015;19(1):161. <https://doi.org/10.1186/s13054-015-0894-9>
17. Vivier E, Dessap AM, Dimassi S, Vargas F, Lyazidi A, Thille AV, et al. Diaphragm ultrasonography to estimate the work of breathing during non-invasive ventilation. *Intensive Care Med*. 2012;38(5):796-803. <https://doi.org/10.1007/s00134-012-2547-7>
18. Zambon M, Beccaria P, Matsuno J, Gemma M, Frati E, Colombo S, et al. Mechanical Ventilation and Diaphragmatic Atrophy in Critically Ill Patients: An Ultrasound Study. *Crit Care Med*. 2016;44(7):1347-1352. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000001657>
19. Houston JG, Fleet M, Cowan MD, McMillan NC. Comparison of ultrasound with fluoroscopy in the assessment of suspected hemidiaphragmatic movement abnormality. *Clin Radiol*. 1995;50(2):95-98. [https://doi.org/10.1016/S0009-9260\(05\)82987-3](https://doi.org/10.1016/S0009-9260(05)82987-3)
20. Sarwal A, Walker FO, Cartwright MS. Neuromuscular ultrasound for evaluation of the diaphragm. *Muscle Nerve*. 2013;47(3):319-329. <https://doi.org/10.1002/mus.23671>
21. Wait JL, Nahormek PA, Yost WT, Rochester DP. Diaphragmatic thickness-lung volume relationship in vivo. *J Appl Physiol* (1985). 1989;67(4):1560-1568. <https://doi.org/10.1152/jappl.1989.67.4.1560>
22. Houston JG, Angus RM, Cowan MD, McMillan NC, Thomson NC. Ultrasound assessment of normal hemidiaphragmatic movement: relation to inspiratory volume. *Thorax*. 1994;49(5):500-503. <https://doi.org/10.1136/thx.49.5.500>
23. Alerhand S, Graumann O, Nelson B. Physics and basic principles. In: Laursen CB, Rahman NM, Volpicelli G, editors. *Thoracic Ultrasound* (ERS Monograph). Sheffield: European Respiratory Society; 2018. p.1-13. <https://doi.org/10.1183/2312508X.10006017>
24. Cardenas LZ, Santana PV, Caruso P, Ribeiro de Carvalho CR, Pereira de Albuquerque AL. Diaphragmatic Ultrasound Correlates with Inspiratory Muscle Strength and Pulmonary Function in Healthy Subjects. *Ultrasound Med Biol*. 2018;44(4):786-793. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2017.11.020>
25. Boon AJ, Harper CJ, Ghaifarokhi LS, Strommen JA, Watson JC, Sorenson EJ. Two-dimensional ultrasound imaging of the diaphragm: quantitative values in normal subjects. *Muscle Nerve*. 2013;47(6):884-889. <https://doi.org/10.1002/mus.23702>
26. Gottesman E, McCool FD. Ultrasound evaluation of the paralyzed diaphragm. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;155(5):1570-1574. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.155.5.9154859>
27. Ueki J, De Bruin PF, Pride NB. In vivo assessment of diaphragm contraction by ultrasound in normal subjects. *Thorax*. 1995;50(11):1157-1161. <https://doi.org/10.1136/thx.50.11.1157>
28. Cohn D, Benditt JO, Eveloff S, McCool FD. Diaphragm thickening during inspiration. *J Appl Physiol* (1985). 1997;83(1):291-296. <https://doi.org/10.1152/jappl.1997.83.1.291>
29. Carrillo-Esper R, Pérez-Calatayud ÁA, Arch-Tirado E, Díaz-Carrillo MA, Garrido-Aguirre E, Tapia-Velazco R, et al. Standardization of Sonographic Diaphragm Thickness Evaluations in Healthy Volunteers. *Respir Care*. 2016;61(7):920-924. <https://doi.org/10.4187/respcare.03999>
30. Fedullo AJ, Lerner RM, Gibson J, Shayne DS. Sonographic measurement of diaphragmatic motion after coronary artery bypass surgery. *Chest*. 1992;102(6):1683-1686. <https://doi.org/10.1378/chest.102.6.1683>
31. Nason LK, Walker CM, McNealey MF, Burivong W, Fligner CL, Godwin JD. Imaging of the diaphragm: anatomy and function. *Radiographics*. 2012;32(2):E51-E70. <https://doi.org/10.1148/rgr.322115127>
32. Chavhan GB, Babyn PS, Cohen RA, Langer JC. Multimodality imaging of the pediatric diaphragm: anatomy and pathologic conditions. *Radiographics*. 2010;30(7):1797-1817. <https://doi.org/10.1148/rgr.307105046>
33. Harris RS, Giovannetti M, Kim BK. Normal ventilatory movement of the right hemidiaphragm studied by ultrasonography and pneumotachography. *Radiology*. 1983;146(1):141-144. <https://doi.org/10.1148/radiology.146.1.6849035>
34. Bousuges A, Brégeon F, Blanc P, Gil JM, Poinette L. Characteristics of the paralyzed diaphragm studied by M-mode ultrasonography. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2019;39(2):143-149. <https://doi.org/10.1111/cpf.12549>
35. Lloyd T, Tang YM, Benson MD, King S. Diaphragmatic paralysis: the use of M mode ultrasound for diagnosis in adults. *Spinal Cord*. 2006;44(8):505-508. <https://doi.org/10.1038/sj.sc.3101889>
36. Gerscovich EO, Cronan M, McGahan JP, Jain K, Jones CD, McDonald C. Ultrasonographic evaluation of diaphragmatic motion. *J Ultrasound Med*. 2001;20(6):597-604. <https://doi.org/10.7863/jum.2001.20.6.597>
37. Santana PV, Prina E, Caruso P, Carvalho CR, Albuquerque AL. Dyspnea of unknown cause. Think about diaphragm. *Ann Am Thorac Soc*. 2014;11(10):1656-1659. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201404-181CC>
38. Summerhill EM, El-Sameed YA, Glidden TJ, McCool FD. Monitoring recovery from diaphragm paralysis with ultrasound. *Chest*. 2008;133(3):737-743. <https://doi.org/10.1378/chest.07-2200>
39. Kantarci F, Mihmanli I, Demirel MK, Harmanci K, Akman C, Aydogan F, et al. Normal diaphragmatic motion and the effects of body composition: determination with M-mode sonography. *J Ultrasound Med*. 2004;23(2):255-260. <https://doi.org/10.7863/jum.2004.23.2.255>
40. Dres M, Dubé BP, Mayaux J, Delemazure J, Reuter D, Brochard L, et al. Coexistence and Impact of Limb Muscle and Diaphragm Weakness at Time of Liberation from Mechanical Ventilation in Medical Intensive Care Unit Patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(1):57-66. <https://doi.org/10.1164/rccm.201602-0367OC>
41. Jaber S, Petrof BJ, Jung B, Chanques G, Berthet JP, Rabuel C, et al. Rapidly progressive diaphragmatic weakness and injury during mechanical ventilation in humans. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(3):364-371. <https://doi.org/10.1164/rccm.201004-0670OC>

42. Demoule A, Jung B, Prodanovic H, Molinari N, Chanques G, Coirault C, et al. Diaphragm dysfunction on admission to the intensive care unit. Prevalence, risk factors, and prognostic impact—a prospective study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(2):213-219. <https://doi.org/10.1164/rccm.201209-1668OC>
43. Jung B, Moury PH, Mahul M, de Jong A, Galia F, Prades A, et al. Diaphragmatic dysfunction in patients with ICU-acquired weakness and its impact on extubation failure. *Intensive Care Med*. 2016;42(5):853-861. <https://doi.org/10.1007/s00134-015-4125-2>
44. Demoule A, Molinari N, Jung B, Prodanovic H, Chanques G, Matecki S, et al. Patterns of diaphragm function in critically ill patients receiving prolonged mechanical ventilation: a prospective longitudinal study. *Ann Intensive Care*. 2016;6(1):75. <https://doi.org/10.1186/s13613-016-0179-8>
45. Dubé BP, Dres M, Mayaux J, Demiri S, Similowski T, Demoule A. Ultrasound evaluation of diaphragm function in mechanically ventilated patients: comparison to phrenic stimulation and prognostic implications. *Thorax*. 2017;72(9):811-818. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-209459>
46. DiNino E, Gartman EJ, Sethi JM, McCool FD. Diaphragm ultrasound as a predictor of successful extubation from mechanical ventilation. *Thorax*. 2014;69(5):423-427. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2013-204111>
47. Zambon M, Greco M, Bocchino S, Cabrini L, Beccaria PF, Zangrillo A. Assessment of diaphragmatic dysfunction in the critically ill patient with ultrasound: a systematic review. *Intensive Care Med*. 2017;43(1):29-38. <https://doi.org/10.1007/s00134-016-4524-z>
48. Valette X, Seguin A, Daubin C, Brunet J, Sauneuf B, Terzi N, et al. Diaphragmatic dysfunction at admission in intensive care unit: the value of diaphragmatic ultrasonography. *Intensive Care Med*. 2015;41(3):557-559. <https://doi.org/10.1007/s00134-014-3636-6>
49. Mariani LF, Bedel J, Gros A, Lerolle N, Milojevic K, Laurent V, et al. Ultrasonography for Screening and Follow-Up of Diaphragmatic Dysfunction in the ICU: A Pilot Study. *J Intensive Care Med*. 2016;31(5):338-343. <https://doi.org/10.1177/0885066615583639>
50. Lu Z, Xu Q, Yuan Y, Zhang G, Guo F, Ge H. Diaphragmatic Dysfunction Is Characterized by Increased Duration of Mechanical Ventilation in Subjects With Prolonged Weaning. *Respir Care*. 2016;61(10):1316-1322. <https://doi.org/10.4187/respcare.04746>
51. Goligher EC, Laghi F, Detsky ME, Farias P, Murray A, Brace D, et al. Measuring diaphragm thickness with ultrasound in mechanically ventilated patients: feasibility, reproducibility and validity. *Intensive Care Med*. 2015;41(4):642-649. <https://doi.org/10.1007/s00134-015-3687-3>
52. Grosu HB, Lee YI, Lee J, Eden E, Eikermann M, Rose KM. Diaphragm muscle thinning in patients who are mechanically ventilated. *Chest*. 2012;142(6):1455-1460. <https://doi.org/10.1378/chest.11-1638>
53. Jiang JR, Tsai TH, Jerng JS, Yu CJ, Wu HD, Yang PC. Ultrasonographic evaluation of liver/spleen movements and extubation outcome. *Chest*. 2004;126(1):179-185. [https://doi.org/10.1016/S0012-3692\(15\)32912-3](https://doi.org/10.1016/S0012-3692(15)32912-3)
54. Spadaro S, Grasso S, Mauri T, Dalla Corte F, Alvisi V, Ragazzi R, et al. Can diaphragmatic ultrasonography performed during the T-tube trial predict weaning failure? The role of diaphragmatic rapid shallow breathing index. *Crit Care*. 2016;20(1):305. <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1479-y>
55. Li C, Li X, Han H, Cui H, Wang G, Wang Z. Diaphragmatic ultrasonography for predicting ventilator weaning: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(22):e10968. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000010968>
56. Llamas-Álvarez AM, Tenza-Lozano EM, Latour-Pérez J. Diaphragm and Lung Ultrasound to Predict Weaning Outcome: Systematic Review and Meta-Analysis. *Chest*. 2017;152(6):1140-1150. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.08.028>
57. Qian Z, Yang M, Li L, Chen Y. Ultrasound assessment of diaphragmatic dysfunction as a predictor of weaning outcome from mechanical ventilation: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2018;8(9):e021189. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-021189>
58. Turton P, ALAidarous S, Welters I. A narrative review of diaphragm ultrasound to predict weaning from mechanical ventilation: where are we and where are we heading?. *Ultrasound J*. 2019;11(1):2. <https://doi.org/10.1186/s13089-019-0117-8>
59. Carrie C, Gisbert-Mora C, Bonnardel E, Gauche B, Biais M, Vargas F, et al. Ultrasonographic diaphragmatic excursion is inaccurate and not better than the MRC score for predicting weaning-failure in mechanically ventilated patients. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2017;36(1):9-14. <https://doi.org/10.1016/j.accpm.2016.05.009>
60. Vivier E, Muller M, Putegnat JB, Steyer J, Barrau S, Boissier F, et al. Inability of Diaphragm Ultrasound to Predict Extubation Failure: A Multicenter Study. *Chest*. 2019;155(6):1131-1139. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.03.004>
61. Blumhof S, Wheeler D, Thomas K, McCool FD, Mora J. Change in Diaphragmatic Thickness During the Respiratory Cycle Predicts Extubation Success at Various Levels of Pressure Support Ventilation. *Lung*. 2016;194(4):519-525. <https://doi.org/10.1007/s00408-016-9911-2>
62. Farghaly S, Hasan AA. Diaphragm ultrasound as a new method to predict extubation outcome in mechanically ventilated patients. *Aust Crit Care*. 2017;30(1):37-43. <https://doi.org/10.1016/j.aucc.2016.03.004>
63. Dres M, Goligher EC, Dubé BP, Morawiec E, Dangers L, Reuter D, et al. Diaphragm function and weaning from mechanical ventilation: an ultrasound and phrenic nerve stimulation clinical study. *Ann Intensive Care*. 2018;8(1):53. <https://doi.org/10.1186/s13613-018-0401-y>
64. Goligher EC, Dres M, Fan E, Rubenfeld GD, Scales DC, Herridge MS, et al. Mechanical Ventilation-induced Diaphragm Atrophy Strongly Impacts Clinical Outcomes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(2):204-213. <https://doi.org/10.1164/rccm.201703-0536OC>
65. Santana AFSG, Caruso P, Santana PV, Porto GCLM, Kowalski LP, Vartanian JG. Inspiratory muscle weakness, diaphragm immobility and diaphragm atrophy after neck dissection. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2018;275(5):1227-1234. <https://doi.org/10.1007/s00405-018-4923-6>
66. de Bruin PF, Ueki J, Watson A, Pride NB. Size and strength of the respiratory and quadriceps muscles in patients with chronic asthma. *Eur Respir J*. 1997;10(1):59-64. <https://doi.org/10.1183/09031936.97.10010059>
67. Pinet C, Cassart M, Scilla P, Lamotte M, Knoop C, Casimir G, et al. Function and bulk of respiratory and limb muscles in patients with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168(8):989-994. <https://doi.org/10.1164/rccm.200303-398OC>
68. Dufresne V, Knoop C, Van Muylem A, Malfroot A, Lamotte M, Opdekamp C, et al. Effect of systemic inflammation on inspiratory and limb muscle strength and bulk in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180(2):153-158. <https://doi.org/10.1164/rccm.200802-232OC>
69. Enright S, Chatham K, Ionescu AA, Unnithan VB, Shale DJ. The influence of body composition on respiratory muscle, lung function and diaphragm thickness in adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2007;6(6):384-390. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2007.02.006>
70. Paulin E, Yamaguti WP, Chammas MC, Shiba S, Stelmach R, Cukier A, et al. Influence of diaphragmatic mobility on exercise tolerance and dyspnea in patients with COPD. *Respir Med*. 2007;101(10):2113-2118. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2007.05.024>
71. Dos Santos Yamaguti WP, Paulin E, Shiba S, Chammas MC, Salge JM, Ribeiro M, et al. Air trapping: The major factor limiting diaphragm mobility in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Respirology*. 2008;13(1):138-144. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2007.01194.x>
72. Baria MR, Shahgholi L, Sorenson EJ, Harper CJ, Lim KG, Strommen JA, et al. B-mode ultrasound assessment of diaphragm structure and function in patients with COPD. *Chest*. 2014;146(3):680-685. <https://doi.org/10.1378/chest.13-2306>
73. Smargiassi A, Inchingolo R, Tagliaboschi L, Di Marco Berardino A, Valente S, Corbo GM. Ultrasonographic assessment of the diaphragm in chronic obstructive pulmonary disease patients: relationships with pulmonary function and the influence of body composition - a pilot study. *Respiration*. 2014;87(5):364-371. <https://doi.org/10.1159/000358564>
74. Antenora F, Fantini R, Iattoni A, Castaniere I, Sdanganelli A, Livrieri F, et al. Prevalence and outcomes of diaphragmatic dysfunction assessed by ultrasound technology during acute exacerbation of COPD: A pilot study. *Respirology*. 2017;22(2):338-344. <https://doi.org/10.1111/resp.12916>
75. Marchioni A, Castaniere I, Tonelli R, Fantini R, Fontana M, Tabbi L, et al. Ultrasound-assessed diaphragmatic impairment is a predictor of outcomes in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease undergoing noninvasive ventilation. *Crit Care*. 2018;22(1):109. <https://doi.org/10.1186/s13054-018-2033-x>
76. Cammarota G, Sguazzotti I, Zanoni M, Messina A, Colombo D, Vignazia GL, et al. Diaphragmatic Ultrasound Assessment in Subjects With Acute Hypercapnic Respiratory Failure Admitted to the Emergency Department. *Respir Care*. 2019;64(12):1469-1477.

- <https://doi.org/10.4187/respcare.06803>
77. He L, Zhang W, Zhang J, Cao L, Gong L, Ma J, et al. Diaphragmatic motion studied by M-mode ultrasonography in combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Lung*. 2014;192(4):553-561. <https://doi.org/10.1007/s00408-014-9594-5>
  78. Santana PV, Prina E, Albuquerque AL, Carvalho CR, Caruso P. Identifying decreased diaphragmatic mobility and diaphragm thickening in interstitial lung disease: the utility of ultrasound imaging. *J Bras Pneumol*. 2016;42(2):88-94. <https://doi.org/10.1590/S1806-37562015000000266>
  79. Bocatonda A, Decorato V, Cocco G, Marinari S, Schiavone C. Ultrasound evaluation of diaphragmatic mobility in patients with idiopathic lung fibrosis: a pilot study. *Multidiscip Respir Med*. 2018;14:1. <https://doi.org/10.1186/s40248-018-0159-y>
  80. Santana PV, Cardenas LZ, de Albuquerque ALP, de Carvalho CRR, Caruso P. Diaphragmatic ultrasound findings correlate with dyspnea, exercise tolerance, health-related quality of life and lung function in patients with fibrotic interstitial lung disease. *BMC Pulm Med*. 2019;19(1):183. <https://doi.org/10.1186/s12890-019-0936-1>
  81. Benditt JO, Boitano LJ. Pulmonary issues in patients with chronic neuromuscular disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(10):1046-1055. <https://doi.org/10.1164/rccm.201210-1804CI>
  82. Fromageot C, Lofaso F, Annane D, Falaize L, Lejaille M, Clair B, et al. Supine fall in lung volumes in the assessment of diaphragmatic weakness in neuromuscular disorders. *Arch Phys Med Rehabil*. 2001;82(1):123-128. <https://doi.org/10.1053/apmr.2001.18053>
  83. Fantini R, Mandrioli J, Zona S, Antenora F, lattoni A, Monelli M, et al. Ultrasound assessment of diaphragmatic function in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Respirology*. 2016;21(5):932-938. <https://doi.org/10.1111/resp.12759>
  84. Pinto S, Alves P, Pimentel B, Swash M, de Carvalho M. Ultrasound for assessment of diaphragm in ALS. *Clin Neurophysiol*. 2016;127(1):892-897. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2015.03.024>
  85. Hiwatani Y, Sakata M, Miwa H. Ultrasonography of the diaphragm in amyotrophic lateral sclerosis: clinical significance in assessment of respiratory functions. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2013;14(2):127-131. <https://doi.org/10.3109/17482968.2012.729595>
  86. Sartucci F, Pelagatti A, Santin M, Bocci T, Dolciotti C, Bongioanni P. Diaphragm ultrasonography in amyotrophic lateral sclerosis: a diagnostic tool to assess ventilatory dysfunction and disease severity. *Neurol Sci*. 2019;40(10):2065-2071. <https://doi.org/10.1007/s10072-019-03938-9>
  87. Carrié C, Bonnardel E, Vally R, Revel P, Marthan R, Marthan R. Vital Capacity Impairment due to Neuromuscular Disease and its Correlation with Diaphragmatic Ultrasound: A Preliminary Study. *Ultrasound Med Biol*. 2016;42(1):143-149. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2015.09.020>
  88. Fantini R, Tonelli R, Castaniere I, Tabbi L, Pellegrino MR, Cerri S, et al. Serial ultrasound assessment of diaphragmatic function and clinical outcome in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *BMC Pulm Med*. 2019;19(1):160. <https://doi.org/10.1186/s12890-019-0924-5>
  89. Faysoil A, Nguyen LS, Ogn A, Stojkovic T, Meng P, Mompoint D, et al. Diaphragm sniff ultrasound: Normal values, relationship with sniff nasal pressure and accuracy for predicting respiratory involvement in patients with neuromuscular disorders. *PLoS One*. 2019;14(4):e0214288. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0214288>
  90. Boon AJ, Sekiguchi H, Harper CJ, Strommen JA, Ghahfarokhi LS, Watson JC, et al. Sensitivity and specificity of diagnostic ultrasound in the diagnosis of phrenic neuropathy. *Neurology*. 2014;83(14):1264-1270. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000841>
  91. O'Gorman CM, O'brien TG, Boon AJ. Utility Of diaphragm ultrasound in myopathy. *Muscle Nerve*. 2017;55(3):427-429. <https://doi.org/10.1002/mus.25429>
  92. Sanchez de Toledo J, Munoz R, Landsittel D, Shiderly D, Yoshida M, Komarlu R, et al. Diagnosis of abnormal diaphragm motion after cardiothoracic surgery: ultrasound performed by a cardiac intensivist vs. fluoroscopy. *Congenit Heart Dis*. 2010;5(6):565-572. <https://doi.org/10.1111/j.1747-0803.2010.00431.x>
  93. Garofalo E, Bruni A, Pelaia C, Landoni G, Zangrillo A, Antonelli M, et al. Comparisons of two diaphragm ultrasound-teaching programs: a multicenter randomized controlled educational study. *Ultrasound J*. 2019;11(1):21. <https://doi.org/10.1186/s13089-019-0137-4>
  94. Rouby JJ, Arbelot C, Gao Y, Zhang M, Lv J, An Y, et al. Training for Lung Ultrasound Score Measurement in Critically Ill Patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198(3):398-401. <https://doi.org/10.1164/rccm.201802-0227LE>



# Treinamento de membros superiores e atividades da vida diária em pacientes com DPOC: revisão sistemática de ensaios controlados randomizados

Christos Karagiannis<sup>1</sup>, Christos Savva<sup>1</sup>, Ioannis Mamais<sup>1</sup>,  
Tonia Adamide<sup>2</sup>, Andreas Georgiou<sup>2</sup>, Theodoros Xanthos<sup>3</sup>

1. Department of Health Sciences, European University of Cyprus School of Sciences, Nicosia, Cyprus.
2. Respiratory Clinic, Nicosia General Hospital, Nicosia, Cyprus.
3. European University of Cyprus School of Medicine, Nicosia, Cyprus

**Recebido:** 14 novembro 2019.  
**Aprovado:** 1 janeiro 2020.

Trabalho realizado na European University of Cyprus School of Sciences, Department of Health Sciences, Nicosia, Cyprus.

## RESUMO

**Objetivo:** Investigar a eficácia do treinamento de membros superiores (MMSS) na melhora na execução de atividades da vida diária (AVD) que envolvem os MMSS em pacientes com DPOC. **Métodos:** Nesta revisão sistemática foram utilizadas as diretrizes do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*. Os bancos de dados PubMed e EBSCOhost foram pesquisados para identificar ensaios controlados randomizados envolvendo adultos com DPOC submetidos a treinamento de MMSS, comparados àqueles submetidos a outros tipos de exercício ou a nenhum exercício, a fim de avaliar a execução de AVD que envolvem os MMSS. A qualidade metodológica dos estudos selecionados foi avaliada por meio da escala do *Physiotherapy Evidence Database*. **Resultados:** Cinco estudos, com uma amostra total de 173 indivíduos, preencheram os critérios de inclusão. Os resultados dos estudos selecionados mostraram que o treinamento de MMSS é seguro e pode melhorar significativamente a execução de AVD que envolvem os MMSS em pacientes com DPOC. No entanto, houve inconsistências nos resultados, especialmente em relação à percepção de sintomas durante as AVD. O pequeno número de estudos incluídos e a qualidade metodológica desses estudos não permitem conclusões firmes. **Conclusões:** Os achados desta revisão revelaram que o treinamento de MMSS é uma abordagem terapêutica segura e pode melhorar a execução de AVD que envolvem os MMSS em pacientes com DPOC, mas os resultados não são claros. São necessárias mais investigações, por meio de ensaios aleatorizados bem desenhados, para determinar a eficácia do treinamento de MMSS na melhora na execução de AVD que envolvem os MMSS em pacientes com DPOC.

**Descritores:** Extremidade superior; Doença pulmonar obstrutiva crônica; Atividades cotidianas; Terapia por exercício.

## INTRODUÇÃO

A DPOC é uma doença respiratória crônica que apresenta altas taxas de mortalidade e morbidade.<sup>(1)</sup> A dispneia é um dos principais sintomas dos pacientes com DPOC, limitando sua atividade física e afetando sua capacidade de realizar atividades da vida diária (AVD).<sup>(2)</sup> Mais especificamente, atividades que exigem elevação dos membros superiores (MMSS) acima da altura dos ombros podem interromper a respiração normal e causar hiperinsuflação,<sup>(3)</sup> que é associada à ocorrência de dispneia.<sup>(2)</sup> Nesses pacientes, foi demonstrado que tarefas de AVD utilizando os MMSS aumentam os custos metabólicos e ventilatórios, avaliados pela relação consumo de oxigênio/consumo máximo de oxigênio (expressa em porcentagem), pela relação ventilação minuto/ventilação voluntária máxima (expressa em porcentagem) e pelo pulso de oxigênio. Esses incrementos podem explicar o cansaço e estar associados ao aumento da percepção de dispneia, o que leva à limitação das AVD.<sup>(4)</sup> Além disso, algumas alterações musculares patológicas (tais

como fraqueza e perda de massa) que podem ocorrer em pacientes com DPOC<sup>(5)</sup> também contribuem para o aumento da dispneia e fadiga precoce.<sup>(6,7)</sup> Por todos esses motivos, pacientes com DPOC têm falta de ar durante AVD quando utilizam os MMSS,<sup>(8-10)</sup> tais como ao cozinhar ou dirigir, e podem tentar evitar essas AVD para evitar a dispneia.

Foi demonstrado que programas de reabilitação pulmonar, incluindo o treinamento físico, são capazes de reduzir a dispneia e a fadiga em pacientes com DPOC e melhorar sua capacidade de exercício e qualidade de vida.<sup>(11)</sup> No entanto, diretrizes recentes para reabilitação pulmonar não são claras sobre se exercícios de MMSS devem ser realizados como parte do treinamento físico.<sup>(11,12)</sup>

A melhora na execução de AVD deve ser um dos objetivos mais importantes da reabilitação, pois pode afetar a capacidade de autocuidado dos pacientes. Por esse motivo, o presente estudo realizou uma revisão sistemática de ensaios controlados aleatorizados para investigar se o treinamento de MMSS pode melhorar

### Endereço para correspondência:

Christos Karagiannis. 12 Isthmion Street, 3083, Limassol, Cyprus.  
Tel.: 357-2255-9562. E-mail: c.karagiannis@euc.ac.cy or xristos\_fys@hotmail.com  
Apoio financeiro: Nenhum.

a execução de AVD em pacientes com DPOC e se o treinamento de MMSS é seguro para esses pacientes.

## MÉTODOS

O processo de seleção de artigos foi realizado de acordo com as diretrizes do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses guidelines*<sup>(13,14)</sup> na presente revisão sistemática. Foram pesquisados os seguintes bancos de dados eletrônicos (desde seu início até maio de 2019): PubMed e EBSCOhost (CINAHL Plus e SPORTDiscus). A pesquisa foi limitada à literatura escrita em inglês. Os descritores selecionados tinham relação com DPOC ("COPD"; "chronic obstructive pulmonary disease"; "chronic obstructive lung disease"; "chronic obstructive airway disease"; "emphysema"; "chronic airflow limitation"; e "chronic airway obstruction"), MMSS ("arm"; "upper extremity"; e "upper limb"), exercício ("exercise therapy"; "exercise"; "respiratory rehabilitation"; "pulmonary rehabilitation"; "physical exercise"; "physiotherapy"; "physical therapy"; "training"; "exercise capacity"; "exercise test"; e "exercise endurance") e sintomas ("dyspnea" e "fatigue"). Os artigos obtidos foram examinados em busca de outras referências relevantes.

O fruto da pesquisa foi inicialmente avaliado por dois revisores independentes para exclusão de duplicatas e para análise dos títulos e resumos dos artigos potencialmente relevantes. O texto completo dos artigos foi obtido quando o título ou o resumo não fornecia informações suficientes para justificar a inclusão dos artigos. Em casos de discordância, chegou-se a um consenso por meio de discussão, e, se necessário, um terceiro revisor tomou a decisão quanto à inclusão/exclusão dos artigos.

Para serem incluídos em nossa revisão sistemática, os artigos tinham que preencher critérios desenvolvidos de acordo com a abordagem PICOS — acrônimo para **P**opulação de interesse, **I**ntervenção, **C**omparação, **O**utcome (desfecho) e **S**tudy design (desenho do estudo). Na presente revisão, os critérios foram os seguintes: **P** = homens e mulheres com mais de 18 anos de idade, diagnosticados com DPOC (independentemente da gravidade); **I** = qualquer forma de programa de treinamento de MMSS; **C** = três tipos de comparação (treinamento de MMSS vs. nenhum treinamento de MMSS; treinamento de MMSS e treinamento de membros inferiores vs. apenas treinamento de membros inferiores; e comparação entre dois tipos de treinamento de MMSS); **O** = execução de AVD; e **S** = ensaios controlados randomizados.

Vale ressaltar que o desfecho primário da presente revisão foi a execução de AVD que envolvem os MMSS. A capacidade de realizar diversas AVD é influenciada pelos sintomas de dispneia e fadiga em pacientes com DPOC. Por esse motivo, a percepção desses sintomas foi um desfecho secundário nesta revisão. A segurança do treinamento de MMSS também foi um desfecho secundário, sendo que os estudos incluídos foram examinados quanto à presença de relatos de eventos adversos relacionados ao programa de exercícios.

Uma pasta de trabalho Excel personalizada foi utilizada para a extração de dados com base em uma recente revisão sistemática sobre treinamento de MMSS na DPOC,<sup>(15)</sup> incluindo métodos (desenho do estudo, duração total do estudo, detalhes sobre qualquer período de *run-in*, número de centros de estudo e respectivas localizações, local do estudo, perdas e data do estudo); participantes (número, média de idade, sexo, gravidade da DPOC, critérios diagnósticos, função pulmonar inicial, histórico de tabagismo, critérios de inclusão e critérios de exclusão); intervenções (intervenções e grupos de comparação); desfechos (desfechos primários e secundários e momentos relatados); resultados dos desfechos avaliados; e observações (financiamento e conflitos de interesse).

A qualidade e o risco de viés dos estudos foram avaliados com base em alguns critérios metodológicos e estatísticos (por exemplo, randomização, cegamento, comparação dos dados antes e após a intervenção e entre os grupos, etc.). A qualidade metodológica de cada estudo foi avaliada de forma independente por dois investigadores utilizando a escala do *Physiotherapy Evidence Database* (PEDro), que é baseada nos critérios da Lista de Delphi<sup>(16)</sup> e considerada válida e confiável.<sup>(17,18)</sup> Um estudo com pontuação  $\geq 7$  na escala PEDro é considerado de alta qualidade metodológica, enquanto os com pontuação entre 4 e 6 e os com pontuação  $\leq 3$ , respectivamente, são considerados de qualidade metodológica intermediária e ruim.

## RESULTADOS

Durante a pesquisa inicial nos bancos de dados eletrônicos, foram encontrados 201 artigos. Apenas cinco estudos preencheram todos os critérios de inclusão mencionados acima e possuíam os dados necessários para a investigação da eficácia do treinamento de MMSS em pacientes com DPOC (Figura 1).<sup>(19-23)</sup>

De acordo com a escala PEDro, a qualidade metodológica dos estudos era moderada (dois estudos) a alta (três estudos), com pontuações variando de 4 a 9 (Tabela 1). Todos os estudos se referiram à comparação dos desfechos avaliados entre os grupos. Em dois dos ensaios, não houve qualquer forma de cegamento (nem para os participantes, nem para os pesquisadores ou examinadores).

O tamanho total da amostra de cada estudo variou de 22 a 50 pacientes, com o número de participantes por grupo variando de 6 a 25. Os cinco estudos juntos envolveram 173 pacientes. A maioria dos pacientes nos estudos era do sexo masculino. Em um dos estudos, todos os participantes eram homens.<sup>(20)</sup> A média geral de idade dos participantes foi de 66 anos. Em um dos estudos, o sexo e a idade dos pacientes não estavam disponíveis.<sup>(19)</sup> As características dos participantes são apresentadas na Tabela 2.

No geral, os pacientes apresentavam DPOC moderada a muito grave segundo os critérios da *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*.<sup>(24)</sup> Em todos os estudos, apresentar DPOC estável foi critério de inclusão,

enquanto a presença de exacerbação três semanas a dois meses antes do estudo foi considerada critério de exclusão na maioria dos estudos.<sup>(20-23)</sup>

Dos cinco estudos, quatro relataram que o diagnóstico da DPOC foi baseado nos resultados da espirometria, e um não especificou como a DPOC foi diagnosticada.<sup>(19)</sup> Além disso, dois dos estudos também incluíram a presença de dispnéia ou fadiga durante AVD como critério de inclusão.<sup>(22,23)</sup>

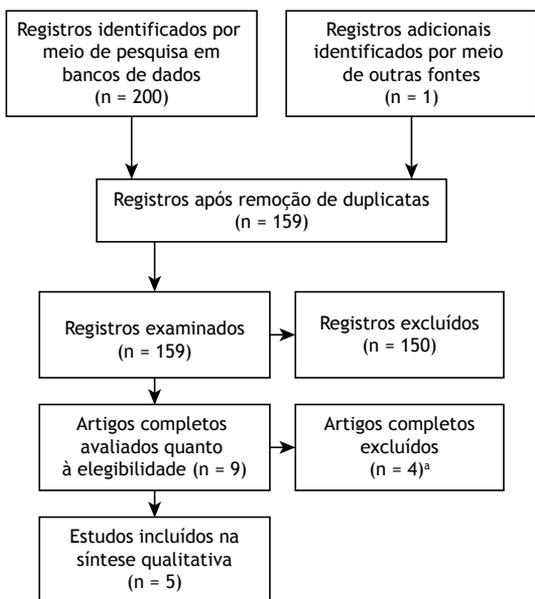
Em todos os estudos, as amostras foram divididas em grupos, dos quais pelo menos um grupo seguiu o programa de treinamento de MMSS. As amostras foram divididas em dois grupos em três estudos<sup>(21-23)</sup> e em três grupos em dois estudos.<sup>(19,20)</sup> O grupo intervenção realizou exercício de resistência de MMSS não sustentados (ou seja, utilizando diversos pesos, tais como halteres e pesos de mão) em todos os estudos.<sup>(19-23)</sup> Os grupos controle realizaram exercícios de

respiração,<sup>(23)</sup> higiene respiratória,<sup>(20)</sup> ou participaram de um programa de reabilitação pulmonar sem treinamento de MMSS.<sup>(19,21)</sup> Em um dos estudos, o grupo controle realizou exercícios simulados de MMSS que incluíam exercícios de flexibilidade e alongamento.<sup>(22)</sup>

A duração total dos programas de treinamento variou de três a oito semanas. Na maioria dos estudos, houve três sessões de treinamento por semana.<sup>(20,22,23)</sup> Em um estudo, a duração total do programa de treinamento foi de três semanas (cinco sessões de treinamento por semana).<sup>(21)</sup> Em outro estudo, a primeira semana de treinamento consistiu em uma sessão diária, seguida por duas sessões diárias durante as semanas seguintes.<sup>(19)</sup> A maioria dos programas de treinamento era de programas supervisionados; no entanto, os participantes foram supervisionados "aproximadamente uma vez por semana" em um estudo.<sup>(19)</sup>

Diversos parâmetros foram utilizados para determinar a intensidade do exercício. Nos programas de treinamento de força, a intensidade do exercício foi determinada pela carga de pesos (em libras)<sup>(19)</sup> e pelo número de séries e repetições.<sup>(20-23)</sup> Em um dos estudos, eles também utilizaram o número de movimentos de braços por expiração para determinar a intensidade do exercício.<sup>(19)</sup> Em todos os estudos, houve aumento gradual da intensidade do exercício levando em consideração a capacidade dos pacientes de completar todo o programa (séries e repetições) sem interrupção.<sup>(19)</sup> A intensidade do exercício foi aumentada com base na ausência de dispnéia, fadiga ou dor muscular em três estudos.<sup>(21-23)</sup> Por fim, em um dos estudos, a carga de treinamento foi ajustada com base no teste de dez repetições máximas no meio do programa.<sup>(20)</sup> As características dos programas de treinamento são apresentadas na Tabela 3.

Embora a perda de seguimento tenha sido relatada em quatro dos estudos,<sup>(19,20,22,23)</sup> o abandono do programa de treinamento foi mencionado apenas em dois (1 paciente cada).<sup>(19,22)</sup> Os motivos do abandono e dos eventos adversos relatados em cada estudo foram investigados para avaliar a segurança do treinamento de MMSS em pacientes com DPOC. O total de desistentes foi de 35 pacientes: 2 apresentaram exacerbação<sup>(22,23)</sup> durante



**Figura 1.** Fluxograma do processo de seleção dos registros. <sup>a</sup>O grupo intervenção realizou exercícios de membros superiores e inferiores, e não houve grupo controle.

**Tabela 1.** Avaliação da qualidade metodológica dos estudos com base na escala do *Physiotherapy Evidence Database*.

Autor	Critério											Pontuação total
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
Ries et al. <sup>(19)</sup>	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1	1	4
Marrara et al. <sup>(20)</sup>	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1	1	4
Costi et al. <sup>(21)</sup>	1	1	1	1	0	0	1	1	1	1	1	8
Janaudis-Ferreira et al. <sup>(22)</sup>	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	9
Calik-Kutukcu et al. <sup>(23)</sup>	1	1	1	1	0	0	1	1	0	1	1	7

Critérios: 1: os critérios de elegibilidade foram especificados (não incluído na pontuação total); 2: alocação aleatória dos participantes para os grupos; 3: a alocação foi cega; 4: os grupos eram semelhantes no início do estudo em relação aos indicadores de prognóstico mais importantes; 5: todos os indivíduos foram cegados; 6: todos os terapeutas que administraram a terapia foram cegados; 7: todos os avaliadores que mediram pelo menos um resultado importante foram cegados; 8: medições dos principais desfechos foram obtidas de mais de 85% dos indivíduos inicialmente alocados para os grupos; 9: os dados referentes a pelo menos um desfecho principal foram analisados por "intenção de tratamento"; 10: foram realizadas comparações estatísticas entre os grupos; e 11: foram fornecidas medidas pontuais e medições de variabilidade para pelo menos um desfecho principal.

**Tabela 2.** Características dos participantes.

Autor	Participantes (sexo M/F), n	Gravidade da DPOC	Grupo de estudo (n)
Ries et al. <sup>(19)</sup>	28 (N/A) <sup>a</sup>	Moderada a muito grave	EMSNS+RG (8) EMSNS+FNP (9) Controle (11)
Marrara et al. <sup>(20)</sup>	22 (22/0)	Moderada a grave	EMSNS (8) EMI (8) Controle (6)
Costi et al. <sup>(21)</sup>	50 (33/17) <sup>a</sup>	Moderada a muito grave	EMSNS (25) Controle (25)
Janaudis-Ferreira et al. <sup>(22)</sup>	31 (N/A)	Moderada a muito grave	TRMS (13) Controle (18)
Calik-Kutukcu et al. <sup>(23)</sup>	42 (27/15)	Moderada a grave	TRMS (21) Controle (21)

M/F: masculino/feminino; EMSNS: exercício de membros superiores não sustentados; RG: resistência da gravidade; FNP: facilitação neuromuscular proprioceptiva; EMI: exercício de membros inferiores; e TRMS: treinamento de resistência de membros superiores. <sup>a</sup>Todos os participantes foram submetidos à reabilitação pulmonar.

**Tabela 3.** Características dos programas de treinamento físico.

Autor	Tipo de treinamento de MMSS	Intensidade	Frequência	Duração	Intervenções adicionais	Grupo controle
Ries et al. <sup>(19)</sup>	Ergometria de braço & treinamento resistido (pesos de mão)	RG: 1-2 séries × 10 reps (1-5 lb) FNP: 3 séries × 4-10 reps (1-5 lb)	1-2 × dia	6 semanas	Ergometria de braço; RP	RP (sem treinamento de MMSS)
Marrara et al. <sup>(20)</sup>	Treinamento resistido (pesos livres)	3 séries × 10 reps 1 <sup>a</sup> : 50% 10 RM 2 <sup>a</sup> : 75% 10 RM 3 <sup>a</sup> : 100% 10 RM	3 × semana	6 semanas	Alongamento de MMSS e MMII; higiene brônquica	Exercícios respiratórios; higiene brônquica; alongamento
Costi et al. <sup>(21)</sup>	Treinamento resistido (halteres)	3 séries × 10-15 reps 50% 1 RM	5 × semana	3 semanas	RP; cicloergometria; calistenia; exercício resistido	RP; cicloergometria; calistenia; exercício resistido
Janaudis-Ferreira et al. <sup>(22)</sup>	Treinamento resistido (pesos livres)	Cargas equivalentes a 10-12 RM	3 × semana	6 semanas	Caminhada; treinamento de força de MMII e MMSS; exercícios respiratórios; educação de autogestão	Exercícios de flexibilidade e alongamento de MMSS
Calik-Kutukcu et al. <sup>(23)</sup>	Treinamento resistido (pesos livres)	3 séries × 8-12 reps 40-50% 1 RM	3 × semana	8 semanas	Ergometria de braço e exercícios de alongamento para aquecimento e relaxamento; exercícios respiratórios	Exercícios respiratórios

MMSS: membros superiores; RG: resistência da gravidade, reps: repetições; FNP: facilitação neuromuscular proprioceptiva; RP: reabilitação pulmonar; RM: repetição(ões) máxima(s); e MMII: membros inferiores.

o programa de treinamento (a qual foi relatada como não relacionada ao programa de treinamento em 1)<sup>(22)</sup>; 13 desistiram por motivos médicos não relacionados à DPOC ou ao programa de treinamento, tais como câncer de próstata (em 1),<sup>(23)</sup> e 1 apresentou dor nas costas, provavelmente relacionada ao programa de

treinamento<sup>(19)</sup>; 9 desistiram por motivos não médicos (sendo 2 casos de não aderência); 3 não puderam participar da avaliação final<sup>(23)</sup>; e 7 tiveram perda de seguimento (sem maiores informações).<sup>(20)</sup> Além disso, 3 apresentaram queixa de dor ou dispnéia grave (no entanto, não ficou claro se essas queixas estavam

ou não relacionadas ao programa de treinamento; entretanto, nenhum deles interrompeu o programa, que foi adaptado a suas necessidades).<sup>(22)</sup>

A execução de AVD que envolvem os MMSS foi um desfecho avaliado em quatro estudos.<sup>(19-21,23)</sup> A avaliação da execução de AVD incluiu apagar a lousa,<sup>(19-21,23)</sup> lavar a louça,<sup>(19,21,23)</sup> guardar as compras em prateleiras ou levantar peso<sup>(19-21,23)</sup> e trocar lâmpadas.<sup>(21,23)</sup> Solicitou-se aos pacientes que realizassem as atividades em um determinado intervalo de tempo<sup>(20,21,23)</sup> ou registrou-se o tempo necessário para completar as tarefas de AVD.<sup>(19)</sup> Em um estudo, o teste de AVD Glittre<sup>(25,26)</sup> também foi utilizado para avaliar a execução de AVD.<sup>(23)</sup> A escala de Borg foi utilizada para determinar a percepção de dispneia ou fadiga antes, durante e após as simulações. Dois estudos utilizaram ferramentas específicas para a avaliação de atividades de MMSS, tais como a Escala de AVD Milliken<sup>(23)</sup> e uma versão modificada do *Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand questionnaire*,<sup>(22)</sup> para avaliar as AVD. Por fim, em um estudo, solicitou-se aos pacientes que classificassem sua percepção de dispneia durante as simulações utilizando o domínio dispneia do *Chronic Respiratory Disease Questionnaire*.<sup>(22)</sup> Em um dos estudos, houve redução significativa do tempo necessário para completar o teste de AVD, sendo observada maior redução no grupo treinamento de MMSS submetido à facilitação neuromuscular proprioceptiva.<sup>(19)</sup> Além disso, dois estudos<sup>(21,23)</sup> que utilizaram um teste de AVD semelhante ao do estudo acima<sup>(19)</sup> mostraram aumento significativo do número de ciclos completados no grupo treinamento de MMSS em comparação com o grupo controle<sup>(21)</sup> ou o com momento inicial.<sup>(23)</sup> Outro estudo avaliou a resposta metabólica durante os testes de AVD e revelou que a relação ventilação minuto/ventilação voluntária máxima e a relação consumo de oxigênio/consumo máximo de oxigênio diminuíram durante a limpeza da lousa no grupo treinamento de MMSS.<sup>(20)</sup> Um estudo mostrou melhora significativa das pontuações obtidas na Escala de AVD Milliken no grupo treinamento de MMSS.<sup>(23)</sup> No entanto, não foram encontradas alterações significativas nos resultados do teste de AVD Glittre<sup>(23)</sup> ou nas pontuações obtidas no *Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand questionnaire*.<sup>(22)</sup>

Em três estudos a percepção de dispneia não mostrou alterações significativas nas simulações de AVD relacionadas aos MMSS.<sup>(19,20,23)</sup> Em apenas um estudo a percepção de dispneia melhorou significativamente em ambos os grupos.<sup>(21)</sup> Em outro estudo, houve redução significativa da percepção de dispneia durante o teste de AVD Glittre no grupo treinamento de MMSS.<sup>(23)</sup> Por fim, a percepção de dispneia durante os testes de AVD alterou-se significativamente em ambos os grupos em um estudo.<sup>(22)</sup>

A fadiga durante a avaliação de AVD não apresentou alterações significativas em dois estudos.<sup>(19,23)</sup> Apenas em um estudo a fadiga de MMSS apresentou melhora significativa durante a simulação de AVD no grupo intervenção.<sup>(21)</sup> Os resultados dos grupos treinamento de MMSS são apresentados na Tabela 4.

## DISCUSSÃO

O objetivo da presente revisão sistemática foi investigar a potencial eficácia do treinamento de MMSS na melhora na execução de AVD que envolvem os MMSS em pacientes com DPOC. Nossos resultados indicam que o treinamento de MMSS é uma abordagem terapêutica segura para esses pacientes. Além disso, melhoras significativas na execução de AVD que envolvem os MMSS foram encontradas no grupo treinamento de MMSS em comparação com o momento inicial<sup>(20,23)</sup> ou com o grupo controle.<sup>(21)</sup> No entanto, o treinamento de MMSS apresenta resultados contraditórios na percepção de sintomas durante AVD que envolvem os MMSS.

As AVD, especialmente as atividades envolvendo os MMSS, ficam comprometidas em pacientes com DPOC. Os resultados de quatro dos estudos que examinaram o efeito do treinamento de MMSS em simulações de AVD relacionadas aos MMSS mostraram que o treinamento de MMSS pode proporcionar melhoras significativas (Tabela 4).<sup>(19-21,23)</sup> Em um estudo, houve redução significativa do tempo total gasto para completar as tarefas de AVD.<sup>(19)</sup> Esse achado também foi observado em dois outros estudos, nos quais houve aumento significativo do número de ciclos completados durante a simulação de AVD em um período de dez minutos no grupo treinamento de MMSS.<sup>(21,23)</sup> Por fim, em outro estudo, observou-se redução significativa da demanda metabólica e ventilatória durante a limpeza da lousa apenas no grupo treinamento de MMSS.<sup>(20)</sup>

Embora melhoras significativas tenham sido observadas nos grupos intervenção, houve alguns achados contraditórios em alguns desses estudos. Em um dos estudos, no qual houve diferença significativa na interação grupo-tempo no tempo total gasto para completar as tarefas de AVD, não houve efeito significativo dos fatores grupo e tempo.<sup>(19)</sup> Esse achado pode ser atribuído ao fato de que o tempo gasto para completar o teste de AVD no momento inicial foi maior no grupo submetido à facilitação neuromuscular proprioceptiva do que nos outros grupos; no entanto, não foram encontradas diferenças significativas.<sup>(19)</sup> Em outro estudo, houve aumento significativo do número de ciclos completados durante a simulação de AVD tanto no grupo intervenção quanto no grupo controle.<sup>(23)</sup>

A percepção de sintomas pode explicar a melhora na execução das AVD durante os testes. Sabe-se bem que a ocorrência de sintomas de dispneia e fadiga pode restringir as atividades de MMSS.<sup>(9)</sup> Um estudo relatou que melhora na percepção de sintomas se correlacionou com melhora na execução de AVD.<sup>(21)</sup> No entanto, em um estudo, nenhuma melhora significativa na percepção de dispneia ou fadiga durante as simulações de AVD foi relatada, embora o número de ciclos completados durante os testes tenha aumentado significativamente nos grupos intervenção e controle.<sup>(23)</sup> Esse fenômeno pode ser atribuído aos exercícios respiratórios que ambos os grupos realizaram.<sup>(27)</sup> Sabe-se bem que o uso dos MMSS pode causar hiperinsuflação,<sup>(3,10)</sup> que é associada a ocorrência de dispneia<sup>(2)</sup> e disfunção

**Tabela 4.** Resultados do treinamento de membros superiores (antes e após a intervenção ou entre os grupos intervenção e controle).

Autor	Simulação de AVD relacionadas aos MMSS	Questionários de AVD relacionadas aos MMSS	Dispneia durante AVD	Fadiga durante AVD	EA relacionados ao treinamento de MMSS
Ries et al. <sup>(19)</sup>	Redução do tempo gasto para completar o teste de AVD*		NS	NS	Dor nas costas (n = 1)
Marrara et al. <sup>(20)</sup>	Redução da $V_E/V_{MV}$ e da $VO_2/VO_{2m\acute{a}x}$ durante a limpeza da lousa*		NS		Nenhum EA relatado
Costi et al. <sup>(21)</sup>	Aumento do número de ciclos de AVD em 10 min*†		Redução significativa*	Redução significativa*†	Nenhum EA relatado
Janaudis-Ferreira et al. <sup>(22)</sup>		NS na pontuação obtida no DASH modificado	Redução significativa*		Dor no cotovelo (n = 1) Dor no pescoço (n = 1) Dispneia grave (n = 1)
Calik-Kutukcu et al. <sup>(23)</sup>	Aumento do número de ciclos de AVD em 10 min  Melhora na pontuação integrada obtida na MAS para limpeza da casa e lavagem de roupas*  NS no teste de AVD Glittre	Melhora na pontuação obtida na MAS*	Redução significativa durante o teste de AVD Glittre*	NS	Nenhum EA relatado

MMSS: membros superiores; AVD: atividades da vida diária, EA: eventos adversos; NS: não significativo;  $V_E$ : ventilação minuto;  $MVV$ : ventilação voluntária máxima;  $VO_2$ : consumo de oxigênio,  $VO_{2m\acute{a}x}$ : consumo máximo de oxigênio, DASH: (questionário) *disabilities of the arm, shoulder and hand* (deficiências do braço, ombro e mão); e MAS: *Milliken ADL scale* (escala de AVD Milliken). \* $p < 0,05$  no grupo treinamento de MMSS antes e após a intervenção. † $p < 0,05$  entre o grupo treinamento de MMSS e o grupo controle.

das propriedades contráteis intrínsecas dos músculos respiratórios.<sup>(28)</sup> No entanto, a hiperinsuflação não é a única causa de dispneia. Diversos estudos mostram claramente que a dispneia é um sintoma complexo e é desencadeada por muitos fatores, tais como emoções, cognição, contexto e fisiopatologia.<sup>(29)</sup> De acordo com esses achados, parece lógico que o treinamento de MMSS e exercícios respiratórios possam melhorar a hiperinsuflação e a função pulmonar durante atividades de MMSS sem necessariamente melhorar a percepção de dispneia. Essa suposição parece ser confirmada em um dos estudos incluídos nesta revisão, no qual houve redução da demanda metabólica e ventilatória durante a limpeza da lousa, mas nenhuma mudança significativa na percepção de dispneia no grupo treinamento de MMSS.<sup>(20)</sup>

Em alguns casos, as AVD foram avaliadas por meio de testes ou questionários. Em um estudo, o teste de AVD Glittre foi utilizado, mas não foram encontradas alterações significativas dentro ou entre os grupos.<sup>(23)</sup> Esse teste requer sair de uma cadeira, andar dez metros, subir e descer uma escada carregando uma mochila pesada e mover objetos em uma estante.<sup>(25,26)</sup> A ausência de resultados significativos com o uso desse teste pode ser atribuída ao fato de que ele requer a execução de atividades que envolvem os membros inferiores (tal como caminhar); exercícios envolvendo os membros inferiores não foram incluídos no treinamento de MMSS no estudo mencionado.<sup>(23)</sup> No entanto, atividades como

limpar a casa e lavar roupa apresentaram alterações significativas de acordo com as pontuações obtidas no questionário de AVD.<sup>(23)</sup> Contudo, questionários têm a desvantagem de fornecer respostas subjetivas que nem sempre são reais.

Embora melhoras significativas tenham sido encontradas em alguns dos estudos incluídos na presente revisão, os achados mencionados acima não podem ser generalizados em razão de algumas limitações quantitativas e qualitativas desses estudos. O número de estudos incluídos foi pequeno (apenas cinco), o que não parece suficiente para proporcionar resultados claros. Além disso, de acordo com a escala PEDro, a qualidade metodológica dos estudos era moderada, em dois estudos, e alta, em três estudos, e não houve cegamento dos pesquisadores em dois estudos.<sup>(19,20)</sup> Nesses casos, crenças pessoais a favor ou contra uma intervenção podem alterar os resultados (viés de informação).<sup>(30,31)</sup>

Na maioria dos estudos incluídos nesta revisão, o tamanho da amostra não foi determinado por meio de análise de poder estatístico, e, em alguns casos, o número de participantes em cada grupo foi menor que 11 pacientes (estudos piloto). Além disso, a maioria das amostras era composta por homens. A gravidade da DPOC, segundo os critérios da *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*, variou de moderada a muito grave; nenhum paciente com DPOC leve foi incluído em qualquer um dos ensaios.

Além das limitações no desenho metodológico, houve várias diferenças em relação ao treinamento de MMSS entre os estudos selecionados, tais como a frequência das sessões de treinamento de MMSS (de três vezes por semana a duas vezes ao dia), a duração total do programa (variando de três a oito semanas), a duração das sessões, o tipo de exercício e a intensidade do exercício. Além disso, as atividades propostas para os grupos controle eram diferentes. Outra limitação envolve a avaliação das AVD. Quatro estudos utilizaram simulações não validadas para avaliar as AVD.<sup>(19-21,23)</sup> Além do mais, houve diferenças nos métodos de avaliação e nos desfechos utilizados para avaliar as AVD, sendo que o número de tarefas de AVD foi de duas tarefas em um ensaio,<sup>(20)</sup> três em outro ensaio<sup>(19)</sup> e quatro em dois ensaios.<sup>(21,23)</sup> Por fim, o desfecho avaliado nas simulações de AVD foi o tempo, medido em segundos, em um estudo,<sup>(19)</sup> ou o número de ciclos completados em dez minutos, em dois estudos.<sup>(21,23)</sup> Todas essas limitações impedem a generalização dos achados dos estudos. Em razão dessas discrepâncias, não se pôde realizar uma meta-análise.

Três revisões sistemáticas anteriores investigaram o treinamento de MMSS e a capacidade de realizar AVD que envolvem os MMSS em pacientes com DPOC.<sup>(15,32,33)</sup> O número de ensaios incluídos nas revisões foi menor que o número de ensaios em nosso estudo, variando de um a três. O desfecho avaliado foi a execução de AVD ou sintomas durante AVD. Uma das três revisões concluiu que o treinamento de MMSS não deve ser recomendado,<sup>(32)</sup> e duas concluíram que não havia evidências clínicas para apoiar a eficácia do treinamento de MMSS na melhora dos sintomas durante AVD,<sup>(15,33)</sup> uma das quais relatou melhora geral da dispneia mas não durante AVD.<sup>(15)</sup> Os ensaios incluídos nas revisões mencionadas<sup>(15,32,33)</sup> também foram incluídos na presente revisão sistemática, com a adição de outros dois

estudos. Nossa revisão demonstrou que, em quatro dos cinco estudos incluídos, a execução de AVD que envolvem os MMSS no grupo treinamento de MMSS melhorou significativamente em comparação com o momento inicial<sup>(19,20,23)</sup> ou com o grupo controle.<sup>(21)</sup> Redução da percepção de dispneia durante AVD no grupo treinamento de MMSS foi relatada em três estudos,<sup>(21-23)</sup> enquanto redução significativa da fadiga no grupo treinamento de MMSS, em comparação com o grupo controle, foi relatada em apenas um estudo.<sup>(21)</sup>

O treinamento de MMSS pode ser considerado seguro para pacientes com DPOC, pois nenhuma deterioração da doença ou quaisquer outros efeitos adversos graves, que poderiam levar à internação ou morte, foram relatados.

Um dos principais objetivos da reabilitação pulmonar, especialmente do treinamento de MMSS, é a melhora na execução de AVD em pacientes com DPOC. Os achados desta revisão revelaram que o treinamento de MMSS é seguro e pode melhorar significativamente a execução de AVD que envolvem os MMSS nesses pacientes. No entanto, as limitações dos estudos selecionados e seus resultados contraditórios referentes aos sintomas de dispneia e fadiga durante AVD que envolvem os MMSS trazem incerteza quanto aos resultados. São necessárias mais pesquisas, por meio de ensaios controlados randomizados bem desenhados, para definir a eficácia do treinamento de MMSS e os parâmetros adequados para esse tipo de treinamento em pacientes com DPOC.

## CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

Todos os autores contribuíram para a preparação do manuscrito (desenho do estudo, interpretação dos achados e esboço, redação e revisão do manuscrito) e leram e aprovaram a versão final para submissão.

## REFERÊNCIAS

- Vestbo J, Hurd SS, Agusti AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(4):347-365. <https://doi.org/10.1164/rccm.201204-0596PP>
- O'Donnell DE, Laveneziana P. Dyspnea and activity limitation in COPD: mechanical factors. *COPD*. 2007;4(3):225-236. <https://doi.org/10.1080/15412550701480455>
- Gigliotti F, Coli C, Bianchi R, Grazzini M, Stendardi L, Castellani C, et al. Arm exercise and hyperinflation in patients with COPD: effect of arm training. *Chest*. 2005;128(3):1225-1232. <https://doi.org/10.1378/chest.128.3.1225>
- Velloso M, Stella SG, Cendon S, Silva AC, Jardim JR. Metabolic and ventilatory parameters of four activities of daily living accomplished with arms in COPD patients. *Chest*. 2003;123(4):1047-1053. <https://doi.org/10.1378/chest.123.4.1047>
- 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-e62. <https://doi.org/10.1164/rccm.201402-0373ST>
- Kobayashi A, Yoneda T, Yoshikawa M, Ikuno M, Takenaka H, Fukuoka A, et al. The relation of fat-free mass to maximum exercise performance in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Lung*. 2000;178(2):119-127. <https://doi.org/10.1007/s004080000014>
- Gea J, Orozco-Levi M, Barreiro E, Ferrer A, Broquetas J. Structural and functional changes in the skeletal muscles of COPD patients: the "compartments" theory. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2001;56(3):214-224.
- Tangri S, Woolf CR. The breathing pattern in chronic obstructive lung disease during the performance of some common daily activities. *Chest*. 1973;63(1):126-127. <https://doi.org/10.1378/chest.63.1.126>
- Breslin EH. Dyspnea-limited response in chronic obstructive pulmonary disease: reduced unsupported arm activities. *Rehabil Nurs*. 1992;17(1):12-20. <https://doi.org/10.1002/j.2048-7940.1992.tb01254.x>
- Lima VP, Iamonti VC, Velloso M, Janaudis-Ferreira T. Physiological Responses to Arm Activity in Individuals With Chronic Obstructive Pulmonary Disease Compared With Healthy Controls: A SYSTEMATIC REVIEW. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2016;36(6):402-412. <https://doi.org/10.1097/HCR.000000000000190>
- Bolton CE, Bevan-Smith EF, Blakey JD, Crowe P, Elkin SL, Garrod R, et al. British Thoracic Society guideline on pulmonary rehabilitation in adults. *Thorax*. 2013;68 Suppl 2:ii1-ii30. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2013-203808>
- Spruit MA, Singh SJ, 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 [published correction appears in *Am J Respir Crit Care Med*. 2014 Jun 15;189(12):1570]. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(8):e13-e64.

13. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche 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>
14. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement [published correction appears in *Int J Surg.* 2010;8(8):658]. *Int J Surg.* 2010;8(5):336-341. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2010.02.007>
15. McKeough ZJ, Velloso M, Lima VP, Alison JA. Upper limb exercise training for COPD. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;11(11):CD011434. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011434.pub2>
16. Verhagen AP, de Vet HC, de Bie RA, Kessels AG, Boers M, Bouter LM, et al. The Delphi list: a criteria list for quality assessment of randomized clinical trials for conducting systematic reviews developed by Delphi consensus. *J Clin Epidemiol.* 1998;51(12):1235-1241. [https://doi.org/10.1016/S0895-4356\(98\)00131-0](https://doi.org/10.1016/S0895-4356(98)00131-0)
17. Maher CG, Sherrington C, Herbert RD, Moseley AM, Elkins M. Reliability of the PEDro scale for rating quality of randomized controlled trials. *Phys Ther.* 2003;83(8):713-721. <https://doi.org/10.1093/ptj/83.8.713>
18. de Morton NA. The PEDro scale is a valid measure of the methodological quality of clinical trials: a demographic study. *Aust J Physiother.* 2009;55(2):129-133. [https://doi.org/10.1016/S0004-9514\(09\)70043-1](https://doi.org/10.1016/S0004-9514(09)70043-1)
19. Ries AL, Ellis B, Hawkins RW. Upper extremity exercise training in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest.* 1988;93(4):688-692. <https://doi.org/10.1378/chest.93.4.688>
20. Marrara KT, Marino DM, de Held PA, de Oliveira Junior AD, Jamami M, Di Lorenzo VA. Different physical therapy interventions on daily physical activities in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med.* 2008;102(4):505-511. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2007.12.004>
21. Costi S, Crisafulli E, Degli Antoni F, Beneventi C, Fabbri LM, Cini EM. Effects of unsupported upper extremity exercise training in patients with COPD: a randomized clinical trial. *Chest.* 2009;136(2):387-395. <https://doi.org/10.1378/chest.09-0165>
22. Janaudis-Ferreira T, Hill K, Goldstein RS, Robles-Ribeiro P, Beauchamp MK, Dolmage TE, et al. Resistance arm training in patients with COPD: A Randomized Controlled Trial. *Chest.* 2011;139(1):151-158. <https://doi.org/10.1378/chest.10-1292>
23. Calik-Kutukcu E, Arikan H, Saglam M, Vardar-Yagli N, Oksuz C, Inalince D, et al. Arm strength training improves activities of daily living and occupational performance in patients with COPD. *Clin Respir J.* 2017;11(6):820-832. <https://doi.org/10.1111/crj.12422>
24. Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report. GOLD Executive Summary. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195(5):557-582. <https://doi.org/10.1164/rccm.201701-0218PP>
25. Skumlien S, Hagelund T, Bjørtuft O, Ryg MS. A field test of functional status as performance of activities of daily living in COPD patients. *Respir Med.* 2006;100(2):316-323. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2005.04.022>
26. Dechman G, Scherer SA. Outcome Measures in Cardiopulmonary Physical Therapy: Focus on the Glittre ADL-Test for People with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Cardiopulm Phys Ther J.* 2008;19(4):115-118. <https://doi.org/10.1097/01823246-200819040-00003>
27. Borge CR, Hagen KB, Mengshoel AM, Omenaas E, Moum T, Wahl AK. Effects of controlled breathing exercises and respiratory muscle training in people with chronic obstructive pulmonary disease: results from evaluating the quality of evidence in systematic reviews. *BMC Pulm Med.* 2014;14:184. <https://doi.org/10.1186/1471-2466-14-184>
28. O'Donnell DE, Webb KA, Neder JA. Lung hyperinflation in COPD: applying physiology to clinical practice. *COPD Research Pract.* 2015;1:4. <https://doi.org/10.1186/s40749-015-0008-8>
29. Hayen A, Herigstad M, Pattinson KT. Understanding dyspnea as a complex individual experience. *Maturitas.* 2013;76(1):45-50. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2013.06.005>
30. Karanicolas PJ, Farrokhkar F, Bhandari M. Practical tips for surgical research: blinding: who, what, when, why, how?. *Can J Surg.* 2010;53(5):345-348.
31. Schulz KF, Grimes DA. Blinding in randomised trials: hiding who got what. *Lancet.* 2002;359(9307):696-700. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)07816-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)07816-9)
32. Costi S, Di Bari M, Pillastrini P, D'Amico R, Crisafulli E, Arletti C, et al. Short-term efficacy of upper-extremity exercise training in patients with chronic airway obstruction: a systematic review. *Phys Ther.* 2009;89(5):443-455. <https://doi.org/10.2522/ptj.20070368>
33. Pan L, Guo YZ, Yan JH, Zhang WX, Sun J, Li BW. Does upper extremity exercise improve dyspnea in patients with COPD? A meta-analysis. *Respir Med.* 2012;106(11):1517-1525. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2012.08.002>



## Novo achado tomográfico (sinal do alvo) em três pacientes com pneumonia por COVID-19

Rosane Rodrigues Martins<sup>1</sup>, Vanessa Garcia Santana<sup>1</sup>, Daniel Lima Souza<sup>1</sup>, Juliana Cavalcanti de Freitas Reinaux<sup>1</sup>

### AO EDITOR,

Em dezembro de 2019, a cidade de Wuhan, na província de Hubei, China, tornou-se o epicentro de um surto de pneumonia causada por um novo coronavírus, posteriormente denominado SARS-Cov-2 pela Organização Mundial da Saúde, sendo a doença por ele causada denominada COVID-19. A COVID-19 foi declarada emergência global em saúde pública pela Organização Mundial da Saúde em 30 de janeiro de 2020.<sup>(1)</sup> Para o diagnóstico da doença tem-se utilizado RT-PCR com coleta de amostra de aspirado de nasofaringe ou de secreção de vias aéreas inferiores (escarro, lavado traqueal ou lavado broncoalveolar). Contudo, devido à demora do resultado de RT-PCR ou mesmo da possibilidade de falsos negativos, a TC de tórax tornou-se uma importante ferramenta de auxílio diagnóstico, sendo fortemente recomendada em casos suspeitos.<sup>(2)</sup>

Os pacientes com COVID-19 têm expressão clínica variável, podendo ser divididos em casos com apresentação leve, moderada, grave ou crítica. O quadro clínico inicial inclui febre e sintomas gripais, podendo evoluir gradativamente (de 7 a 14 dias) para dispneia e falência respiratória.<sup>(3)</sup>

Os achados vistos na TC de tórax já estão bem estabelecidos e acompanham a expressão clínica, com espectro de achados variáveis, compatíveis com a progressão temporal da doença.<sup>(4,5)</sup> Na fase inicial da doença os achados de TC mais comumente relatados na literatura são áreas de opacidade em vidro fosco, de formato nodular ou em retalhos, única ou múltipla, com distribuição periférica e peribroncovascular, associadas a espessamento intersticial intralobular ou interlobular, com padrão de pavimentação em mosaico. Na fase progressiva o número de lesões aumenta, assim como sua extensão e densidade, geralmente coexistindo com opacidades em vidro fosco e consolidações, podendo ocorrer também bronquiectasias e atelectasias. Na fase grave ocorre o comprometimento de todos os segmentos pulmonares com atelectasias associadas. Na fase de cura (ou dissipativa) ocorre o surgimento de opacidade em faixa (*cord-like*), indicativas de fibrose. Pode ocorrer um curso clínico curto, e os achados de imagem progredem rapidamente da fase inicial para a fase dissipativa.

Foram descritos alguns sinais vistos à TC de tórax em pacientes acometidos pela pneumonia por COVID-19,<sup>(6)</sup> como o sinal da asa de morcego (*bat wing sign*), representando opacidades peri-hilares bilaterais; sinal do pulmão branco (*white lung sign*), com acometimento difuso

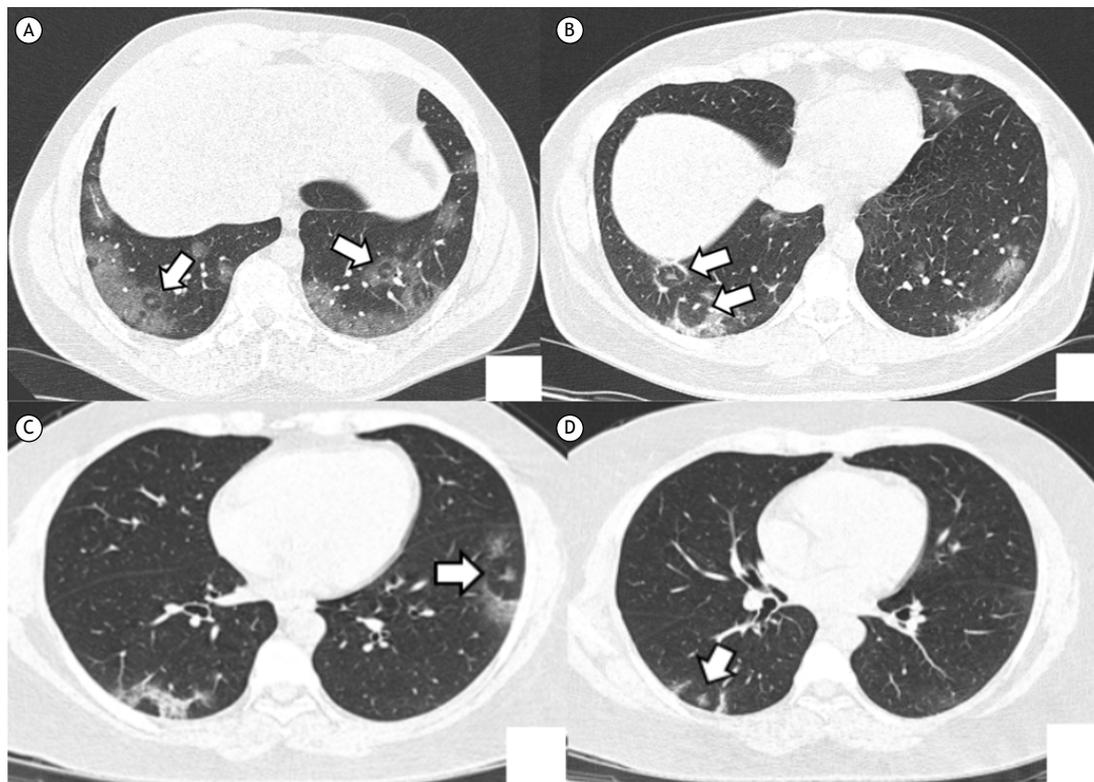
dos pulmões por opacidades de alta densidade; sinal da rosa roxburghuii (*rosa roxburghuii sign*), representando opacidades em vidro fosco nodulares focais; sinal do gesso (*gypsum sign*), representando consolidações em retalhos em ambos os pulmões apresentando densidade variável; e o sinal do halo invertido, com área de opacidade em vidro fosco central circundada por anel de consolidação, o qual já foi descrito em vários processos infecciosos e não infecciosos<sup>(7)</sup> inclusive em pneumonias virais.<sup>(8)</sup>

Nós detectamos na TCAR de três pacientes com COVID-19, confirmada por RT-PCR, realizadas em nosso serviço, opacidades em vidro fosco ou consolidativas anelares periféricas no lóbulo pulmonar secundário, associadas a discreto foco de opacidade central, correspondendo a um padrão perilobular associado a um acometimento central no lóbulo pulmonar secundário, perivascular, envolvendo a arteríola centrolobular, com aspecto de imagem compatível com a de um alvo.

O primeiro paciente, homem de 36 anos, foi admitido com quadro de dispneia intensa, e a TCAR foi realizada 11 dias após o início dos sintomas, mostrando opacidades em vidro fosco e opacidades em forma de alvo nos lobos inferiores (Figura 1A). A segunda paciente, mulher de 43 anos, foi admitida com queixa de tosse seca e calafrios havia 8 dias. A TCAR realizada 10 dias após o início dos sintomas também evidenciou lesões em forma de alvo bilaterais nos lobos inferiores (Figura 1B). A terceira paciente, mulher de 42 anos, admitida com queixa de tosse produtiva, rinorreia e odinofagia havia 7 dias também apresentou na TCAR lesões em forma de alvo nos lobos inferiores (Figuras 1C e 1D).

Esse achado de opacidade perilobular associado a opacidade central no lóbulo pulmonar secundário foi denominado em um estudo<sup>(9)</sup> como sinal do alvo (*target sign*) em junho de 2020, e até então não havia sido descrito anteriormente na literatura sobre TC de tórax em pacientes com COVID-19. Segundo os autores,<sup>(9)</sup> o padrão puramente perilobular ou o sinal do halo invertido vistos na COVID-19 correspondem à pneumonia em organização e provavelmente esse sinal do alvo também represente pneumonia em organização em sua porção periférica, sendo que a porção central poderia refletir inflamação vascular e perivascular ou aumento focal da artéria pulmonar. Outra possibilidade por nós aventada seria a de pneumonia em organização comprometendo tanto a periferia como a porção central do lóbulo pulmonar secundário, uma vez que a pneumonia em organização pode ter também um padrão de acometimento peribroncovascular.<sup>(10)</sup>

1. Programa de Residência Médica em Radiologia, Hospital Santa Marta, Brasília (DF) Brasil.



**Figura 1.** TCAR de pacientes com pneumonia por COVID-19 em cortes axiais, mostrando opacidades em vidro fosco bilaterais e lesões de permeio nas bases pulmonares (sinal do alvo, setas).

As opacidades com aspecto em alvo ainda não tinham sido descritas em outras patologias pulmonares, como em outras viroses ou infecções bacterianas, pelo que se tem conhecimento até agora, podendo representar uma marca registrada da pneumonia por COVID-19 no contexto clínico adequado. No entanto,

para se estabelecer se o sinal do alvo poderia ser um achado-chave nessa doença, serão necessários estudos comparativos de aspectos tomográficos da pneumonia por COVID-19 e outras pneumonias virais e bacterianas, assim como de outras doenças que possam cursar com pneumonia em organização.

## REFERÊNCIAS

1. World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization; c2020 [updated 2020 Jan 30; cited 2020 Jul 23]. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Situation Report - 10. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>
2. Jin YH, Cai L, Cheng ZS, Cheng H, Deng T, Fan YP, et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). *Mil Med Res.* 2020;7(1):4. <https://doi.org/10.1186/s40779-020-0233-6>
3. Li K, Fang Y, Li W, Pan C, Qin P, Zhong Y, et al. CT image visual quantitative evaluation and clinical classification of coronavirus disease (COVID-19). *Eur Radiol.* 2020;30(8):4407-4416. <https://doi.org/10.1007/s00330-020-06817-6>
4. Salehi S, Abedi A, Balakrishnan S, Gholamrezaezhad A. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review of Imaging Findings in 919 Patients. *AJR Am J Roentgenol.* 2020;215(1):87-93. <https://doi.org/10.2214/AJR.20.23034>
5. Li M, Lei P, Zeng B, Li Z, Yu P, Fan B, et al. Coronavirus Disease (COVID-19): Spectrum of CT Findings and Temporal Progression of the Disease. *Acad Radiol.* 2020;27(5):603-608. <https://doi.org/10.1016/j.acra.2020.03.003>
6. Wang K, Kang S, Tian R, Zhang X, Zhang X, Wang Y. Imaging manifestations and diagnostic value of chest CT of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the Xiaogan area. *Clin Radiol.* 2020;75(5):341-347. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2020.03.004>
7. Marchiori E, Zanetti G, Escuissato DL, Souza ASS Jr, Meirelles GSP, Fagundes J, et al. Reversed halo sign: high-resolution CT scan findings in 79 patients. *Chest.* 2012;141(5):1260-1266. <https://doi.org/10.1378/chest.11-1050>
8. Farias LPG, Strabelli DG, Sawamura MVY. COVID-19 pneumonia and the reversed halo sign. *J Bras Pneumol.* 2020;46(2):e20200131. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20200131>
9. Muller CIS, Muller NL. Chest CT target sign in a couple with COVID-19 pneumonia. *Radiol Bras.* 2020;53(4):252-254. <https://doi.org/10.1590/0100-3984.2020.0089>
10. American Thoracic Society; European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001 [published correction appears in *Am J Respir Crit Care Med.* 2002 Aug 1;166(3):426]. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165(2):277-304. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.165.2.ats01>



## Será o sinal do alvo um achado tomográfico específico de pneumonia por COVID-19?

Edson Marchiori<sup>1</sup>, Jéssica Albuquerque Marques Silva<sup>2</sup>,  
Viviane Brandão Amorim<sup>2,3</sup>, Gláucia Zanetti<sup>1</sup>

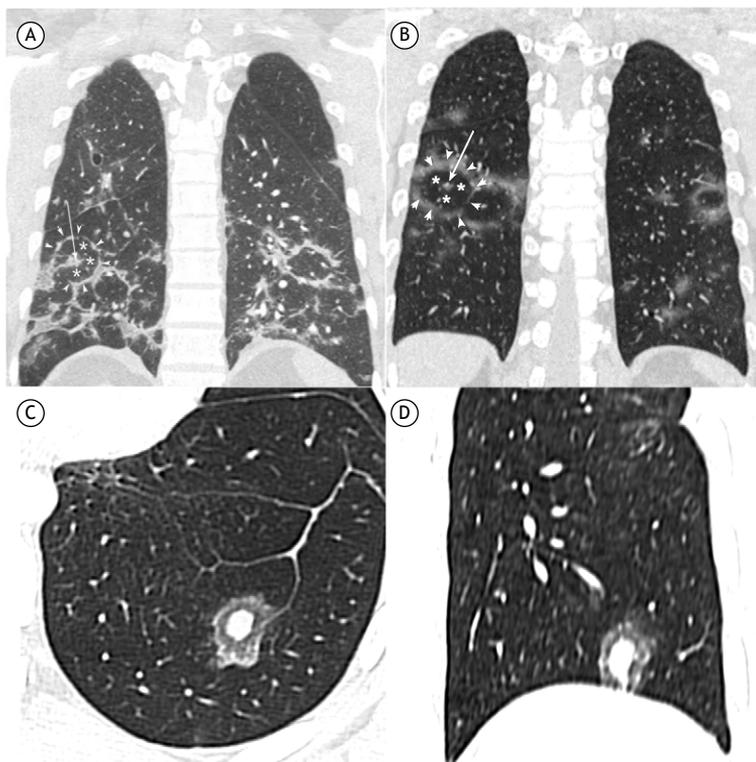
Lemos com interesse a carta ao editor de Martins et al.,<sup>(1)</sup> que relataram os casos de três pacientes com pneumonia por COVID-19, confirmada por RT-PCR, e que apresentavam na TC de tórax um sinal recentemente descrito e associado a COVID-19, denominado sinal do alvo.

Uma série de artigos, publicados quase que simultaneamente,<sup>(2-5)</sup> descreveram esse padrão tomográfico, observado em pacientes com COVID-19, caracterizando-o como um novo sinal formado por um anel periférico denso envolvendo uma opacidade nodular central. O sinal recebeu diferentes designações pelos diversos autores, sendo chamado de sinal do alvo,<sup>(2,4)</sup> sinal do duplo halo<sup>(3)</sup> e sinal do olho de boi.<sup>(5)</sup> Contudo, nos parece que o termo mais adequado e que tem sido mais aceito na literatura<sup>(2,4,6)</sup> é sinal do alvo, devido à sua morfologia peculiar, que lembra um alvo de tiro.

A análise cuidadosa dos aspectos tomográficos de pacientes com pneumonia por COVID-19 que apresentam

o sinal do alvo mostra que esse sinal corresponde basicamente a uma opacidade nodular central, com densidade variável (de partes moles ou atenuação em vidro fosco), circundada por um anel menos denso (de parênquima normal ou em vidro fosco), e um novo anel periférico mais denso (com atenuação em vidro fosco ou de partes moles). Em alguns casos, novas camadas concêntricas se somam a essas primeiras.<sup>(6)</sup>

A revisão dos casos previamente publicados<sup>(1-4)</sup> mostra que a densidade de cada componente do halo é variável de caso para caso; em alguns casos, o centro tem atenuação de partes moles, e, em outros, em vidro fosco. Outro aspecto importante que foi assinalado em um estudo<sup>(5)</sup> é o fato de que pode haver também uma camada intermediária de parênquima normal entre o nódulo central e a camada periférica densa, a qual os autores denominaram como "anel de ar". O mesmo aspecto foi observado em alguns de nossos casos (Figuras 1A e 1B).



**Figura 1.** Em A e B, TC com cortes coronais de dois pacientes diferentes, ambos com COVID-19 confirmada. Os cortes evidenciam opacidades perlobulares e imagens compatíveis com o sinal do alvo, caracterizadas por uma opacidade nodular central (setas), um anel periférico denso (cabeças de seta) e uma camada intermediária com densidade sugestiva de parênquima pulmonar normal (asteriscos). Em C e D, paciente com metástase pulmonar de osteossarcoma mostrando aspecto semelhante, com opacidade nodular central, circundada por duas camadas concêntricas menos densas.

1. Departamento de Radiologia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.  
2. Departamento de Radiologia, Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva – INCA – Rio de Janeiro (RJ) Brasil.  
3. Departamento de Radiologia, Grupo Fleury., Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

O sinal do alvo tem sido confundido com o sinal do halo invertido (SHI), embora algumas características morfológicas permitam sua diferenciação. O SHI, também observado em pacientes com COVID-19, é pouco específico, sendo descrito em uma série de doenças infecciosas e não infecciosas.<sup>(7)</sup> Um estudo recente<sup>(8)</sup> mostrou que, em pacientes com COVID-19, esse sinal pode se apresentar com duas características morfológicas diferentes: o SHI tradicional, definido como uma área arredondada focal de opacidade em vidro fosco e circundada por um halo completo ou incompleto de consolidação,<sup>(9)</sup> e o SHI reticular, caracterizado por áreas de baixa atenuação dentro do halo, com ou sem reticulação, sugestivo de infarto pulmonar.<sup>(10)</sup>

Embora por uma questão de rigor científico seja importante diferenciar e definir objetivamente esses dois sinais, para efeitos práticos em pacientes com COVID-19, eles têm o mesmo significado: representam formas diferentes de apresentação de pneumonia em organização.<sup>(11)</sup>

Martins et al.<sup>(1)</sup> reportaram que as opacidades com aspecto em alvo, pelo que se tem conhecimento até o momento, ainda não tinham sido descritas em outras afecções pulmonares, como em outras viroses ou infecções bacterianas, podendo representar uma marca registrada da pneumonia por COVID-19 no contexto clínico adequado. Alertaram também que, para se estabelecer se o sinal do alvo poderia ser um achado-chave nessa doença, seriam necessários

estudos comparativos de aspectos tomográficos da pneumonia por COVID-19 e de outras pneumonias virais e bacterianas, assim como os de outras doenças que possam cursar com pneumonia em organização.

Dentro dessa linha de raciocínio, gostaríamos de relatar o caso de um paciente que apresentou na TC de tórax um típico sinal do alvo, sem nenhuma relação com COVID-19 ou pneumonia em organização. Tratava-se de um menino de 16 anos, admitido com uma tumoração no fêmur direito. O tumor foi ressecado, e o diagnóstico histopatológico foi de osteossarcoma. O paciente foi submetido à quimioterapia. Após 3 meses, a doença progrediu, com o aparecimento de múltiplas opacidades nodulares nos pulmões; uma delas, no lobo inferior esquerdo, era um nódulo com densidade de partes moles, circundado por duas camadas concêntricas menos densas, caracterizando o sinal do alvo (Figuras 1C e 1D). Uma nova TC, realizada 2 meses depois, mostrou aumento dos diâmetros do nódulo, com persistência do aspecto de alvo. A ressecção de uma das lesões mostrou tratar-se de metástase de osteossarcoma. O paciente evoluiu mal, com progressão das lesões, morrendo 13 meses após a descoberta do tumor no fêmur.

Desta forma, nosso objetivo foi relatar que o sinal do alvo não é específico de COVID-19, podendo ser observado em condições outras que pneumonia em organização, como metástases de osteossarcoma.

## REFERÊNCIAS

1. Martins RR, Santana VG, Souza DL, Reinaux JCF. New CT finding (the target sign) in three patients with COVID-19 pneumonia. *J Bras Pneumol.* 2020;46(6):e20200413. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20200413>
2. Müller CIS, Müller NL. Chest CT target sign in a couple with COVID-19 pneumonia. *Radiol Bras.* 2020;53(4):252-254. <https://doi.org/10.1590/0100-3984.2020.0089>
3. Poerio A, Sartoni M, Lazzari G, Valli M, Morsiani M, Zompatori M. Halo, Reversed Halo, or Both? Atypical Computed Tomography Manifestations of Coronavirus Disease (COVID-19) Pneumonia: The "Double Halo Sign". *Korean J Radiol.* 2020;21(10):1161-1164. <https://doi.org/10.3348/kjr.2020.0687>
4. Shaghghi S, Daskareh M, Irannejad M, Shaghghi M, Kamel IR. Target-shaped combined halo and reversed-halo sign, an atypical chest CT finding in COVID-19. *Clin Imaging.* 2020;69:72-74. <https://doi.org/10.1016/j.clinimag.2020.06.038>
5. McLaren TA, Gruden JF, Green DB. The bullseye sign: A variant of the reverse halo sign in COVID-19 pneumonia. *Clin Imaging.* 2020;68:191-196. <https://doi.org/10.1016/j.clinimag.2020.07.024>
6. Farias LPG, Souza FHC, Teles GBS. The Target Sign and Its Variant in COVID-19 Pneumonia. *Radiol Cardiothorac Imaging* 2020;2(4). <https://doi.org/10.1148/ryct.2020200435>
7. Godoy MC, Viswanathan C, Marchiori E, Truong MT, Benveniste MF, Rossi S, et al. The reversed halo sign: update and differential diagnosis. *Br J Radiol.* 2012;85(1017):1226-1235. <https://doi.org/10.1259/bjr/54532316>
8. Marchiori E, Nobre LF, Hochhegger B, Zanetti G. The reversed halo sign: Considerations in the context of the COVID-19 pandemic. *Thromb Res.* 2020;195:228-230. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.08.001>
9. Farias LPG, Strabelli DG, Sawamura MVY. COVID-19 pneumonia and the reversed halo sign. *J Bras Pneumol.* 2020;46(2):e20200131. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20200131>
10. Mançano AD, Rodrigues RS, Barreto MM, Zanetti G, Moraes TC, Marchiori E. Incidence and morphological characteristics of the reversed halo sign in patients with acute pulmonary embolism and pulmonary infarction undergoing computed tomography angiography of the pulmonary arteries. *J Bras Pneumol.* 2019;45(1):e20170438. <https://doi.org/10.1590/1806-3713/e20170438>
11. Marchiori E, Penha D, Nobre LF, Hochhegger B, Zanetti G. Double Halo Sign, Target Sign and the Reversed Halo Sign in COVID-19. *Korean J Radiol.* Forthcoming 2020. <https://doi.org/10.1590/1806-3713/e20180335>



## Câncer de pulmão na era da COVID-19: o que devemos esperar?

Jose de Arimateia Batista Araujo-Filho<sup>1,2</sup>, Paulo Garcia Normando<sup>3</sup>,  
Marcelo Dantas Tavares de Melo<sup>3</sup>, André Nathan Costa<sup>1,2</sup>,  
Ricardo Mingarini Terra<sup>1,4</sup>

### AO EDITOR,

No Brasil, o câncer de pulmão é a neoplasia maligna mais letal e a terceira mais comum entre homens,<sup>(1,2)</sup> sendo ainda associado a elevadas morbidade e mortalidade apesar dos recentes avanços em seu tratamento. Estima-se que 70% dos casos de câncer de pulmão no país sejam diagnosticados em estágios avançados ou metastáticos (estágios III e IV, respectivamente), enquanto menos de 9% sejam diagnosticados no estágio I, número menor do que o aferido em alguns países desenvolvidos.<sup>(3)</sup> Sabemos que atrasos no diagnóstico da doença podem contribuir para a ocorrência de desfechos adversos (como rápida progressão da doença e morte), o que poderia estar parcialmente relacionado à disponibilidade limitada de procedimentos diagnósticos como biópsias (percutâneas ou cirúrgicas), mediastinoscopias e broncoscopias no nosso sistema público de saúde.<sup>(4)</sup> Nos últimos anos, a demora no diagnóstico tem sido um dos principais desafios enfrentados no manejo de pacientes com câncer de pulmão no Brasil.<sup>(2)</sup>

Mais recentemente, a pandemia por COVID-19 impôs ao sistema de saúde brasileiro novos desafios logísticos para lidar com a vertiginosa demanda de pacientes infectados com necessidade de internação hospitalar. Na tentativa de reduzir a disseminação da doença, consultas e atendimentos de urgência foram limitados em um primeiro momento, o que tornou o manejo de outras patologias uma tarefa desafiadora para médicos e pacientes. Soma-se a isso a imediata suspensão de procedimentos eletivos e cirúrgicos, incluindo diversos procedimentos oncológicos, bem como a realocação prioritária dos recursos disponíveis, contribuindo para a maior crise de saúde da nossa história recente.

Nesse contexto, estudos populacionais avaliando o impacto da corrente pandemia na prática clínica oncológica registraram atrasos no manejo de pacientes com diferentes tipos de câncer, inclusive câncer de pulmão,<sup>(5-7)</sup> o que poderia levar a um aumento no número de mortes evitáveis por câncer em um futuro próximo. Interessantemente, um desses estudos salientou uma especial preocupação com pacientes mais jovens, cujo risco de infecção hospitalar durante uma eventual internação não justifica qualquer atraso no tratamento, mesmo que durante poucas semanas.<sup>(6)</sup> Embora haja uma crescente preocupação na comunidade médica e científica internacional sobre o assunto, nenhum estudo dessa natureza foi realizado no Brasil até o presente momento.

A partir de dados epidemiológicos disponíveis nas plataformas de informação do Sistema Único de Saúde

brasileiro,<sup>(8,9)</sup> fizemos uma análise observacional do número de internações hospitalares (IH) e procedimentos diagnósticos intervencionistas (biópsias pulmonares percutâneas ou cirúrgicas e broncoscopias), ambulatoriais e hospitalares, relacionados à neoplasia pulmonar (CID-10; códigos C33-C34) entre março e maio de 2020. Para a análise comparativa, usamos como referência os valores obtidos no mesmo período no ano de 2019 e os valores projetados por métodos de regressão linear para o corrente ano a partir das séries temporais do mesmo período entre 2016 e 2019 (Figura 1). Tal análise revelou que o número de IH por neoplasia pulmonar (traqueia, brônquios e pulmões) no período avaliado em 2020 foi 7% menor em relação ao mesmo período de 2019 (6.106 IH vs. 6.601 IH, respectivamente) e diferiu significativamente da tendência estimada para o corrente ano (6.879 IH;  $p = 0,02$ ). No mesmo período de análise comparativa, os números de biópsias pulmonares e de broncoscopias realizadas pelo Sistema Único de Saúde diminuíram 13% (1.219 biópsias em 2020 vs. 1.399 biópsias em 2019) e 35% (6.423 broncoscopias vs. 9.952 broncoscopias), respectivamente, com diferença significativa ( $p = 0,002$ ) para o número de broncoscopias estatisticamente projetado para 2020. Essa queda abrupta no número de broncoscopias pode estar relacionada ao fato de o procedimento estar potencialmente associado a um alto índice de contaminação da equipe assistencial, o que justificou a recomendação de suspensão dos procedimentos eletivos pela Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia durante o mês de março deste ano.

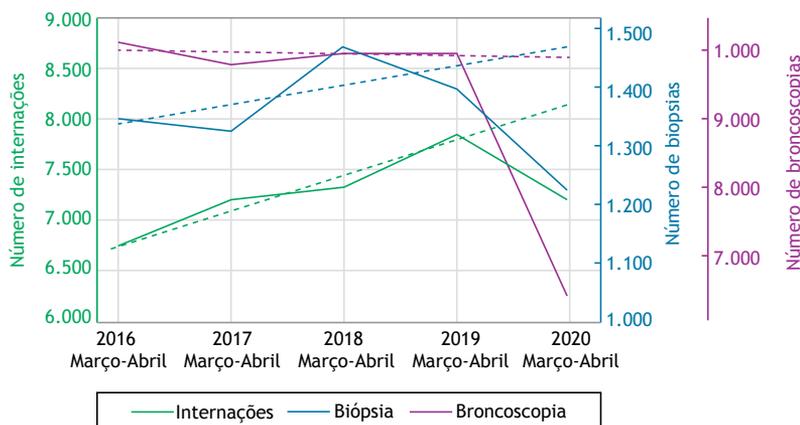
Tais dados precisam ser lidos com cuidado, sobretudo considerando-se o caráter observacional de nossa análise e o curto período de tempo avaliado. Não sabemos ainda como o sistema de saúde lidará com o retorno do fluxo de atendimento aos níveis pré-pandemia, principalmente se considerada a possibilidade de sobrecarga pela demanda represada de atendimentos. No entanto, eles reforçam a necessidade urgente de que sejam discutidas ações direcionadas à manutenção de um fluxo prioritário e organizado para pacientes com câncer de pulmão suspeito ou confirmado. Isso envolveria não apenas a conscientização da população de risco (sobretudo grandes fumantes) sobre a necessidade de manter os programas de triagem, como também o combate à insegurança e ao pânico que podem comprometer o adequado tratamento de alguns pacientes durante a pandemia. Além disso, dados epidemiológicos confiáveis e evidências científicas devem guiar o planejamento de programas públicos de saúde focados nessa nova realidade. Após a consolidação

1. Hospital Sírio-Libanês, São Paulo (SP) Brasil.

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

3. Faculdade de Medicina, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa (PB) Brasil.

4. Instituto do Câncer do Estado de São Paulo – ICESP – Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.



**Figura 1.** Análise comparativa do número de internações hospitalares relacionadas a câncer de pulmão, número de biópsias pulmonares e número de broncoscopias realizadas pelo Sistema Único de Saúde entre março e abril dos últimos cinco anos. As linhas tracejadas representam as tendências projetadas por métodos de regressão linear a partir das séries temporais dos anos anteriores.

de um número maior de dados, novos estudos com maior tempo de seguimento e correlações com dados de mortalidade serão necessários.

### CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Todos os autores contribuíram igualmente na concepção, redação, revisão e aprovação do manuscrito.

### REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) [homepage on the Internet]. Rio de Janeiro: INCA; c2019 [cited 2020 Aug 1]. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil. [Adobe Acrobat document, 122p.]. Available from: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/medias/document/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>
2. Mathias C, Prado GF, Mascarenhas E, Ugalde PA, Gelatti ACZ, Carvalho ES, et al. Lung Cancer in Brazil. *J Thorac Oncol.* 2020;15(2):170-175. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.07.028>
3. Araujo LH, Baldotto C, Castro G Jr, Katz A, Ferreira CG, Mathias C, et al. Lung cancer in Brazil. *J Bras Pneumol.* 2018;44(1):55-64. <https://doi.org/10.1590/s1806-37562017000000135>
4. Tsukazan MTR, Terra RM, Detterbeck F, Santoro IL, Hochhegger B, Meirelles GSP, et al. Management of lung nodules in Brazil—assessment of realities, beliefs and attitudes: a study by the Brazilian Society of Thoracic Surgery (SBCT), the Brazilian Thoracic Society (SBPT) and the Brazilian College of Radiology (CBR). *J Thorac Dis.* 2018;10(5):2849-2856. <https://doi.org/10.21037/jtd.2018.05.23>
5. Maringe C, Spicer J, Morris M, Purushotham A, Nolte E, Sullivan R, et al. The impact of the COVID-19 pandemic on cancer deaths due to delays in diagnosis in England, UK: a national, population-based, modelling study. *Lancet Oncol.* 2020;21(8):1023-1034. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30388-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30388-0)
6. Sud A, Torr B, Jones ME, Broggio J, Scott S, Loveday C, et al. Effect of delays in the 2-week-wait cancer referral pathway during the COVID-19 pandemic on cancer survival in the UK: a modelling study. *Lancet Oncol.* 2020;21(8):1035-1044. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30392-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30392-2)
7. Sud A, Jones ME, Broggio J, Loveday C, Torr B, Garrett A, et al. Collateral damage: the impact on outcomes from cancer surgery of the COVID-19 pandemic. *Ann Oncol.* 2020;31(8):1065-1074. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.05.009>
8. Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do SUS (DATASUS) [homepage on the Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; c2020 [cited 2020 Jul 31]. Sistema de Informação Hospitalar Descentralizado. Available from: <http://sihd.datasus.gov.br/>
9. Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do SUS (DATASUS) [homepage on the Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; c2020 [cited 2020 Jul 31]. Sistema de Informações Ambulatoriais de Saúde (SIASUS). Available from: <http://sia.datasus.gov.br/>



## Câncer de pulmão e espaços aéreos císticos: uma nova apresentação radiológica do câncer de pulmão

Diana Penha<sup>1</sup>, Erique Pinto<sup>1</sup>, Luís Taborda-Barata<sup>1</sup>, Klaus Irion<sup>2</sup>,  
Edson Marchiori<sup>3</sup>

### AO EDITOR,

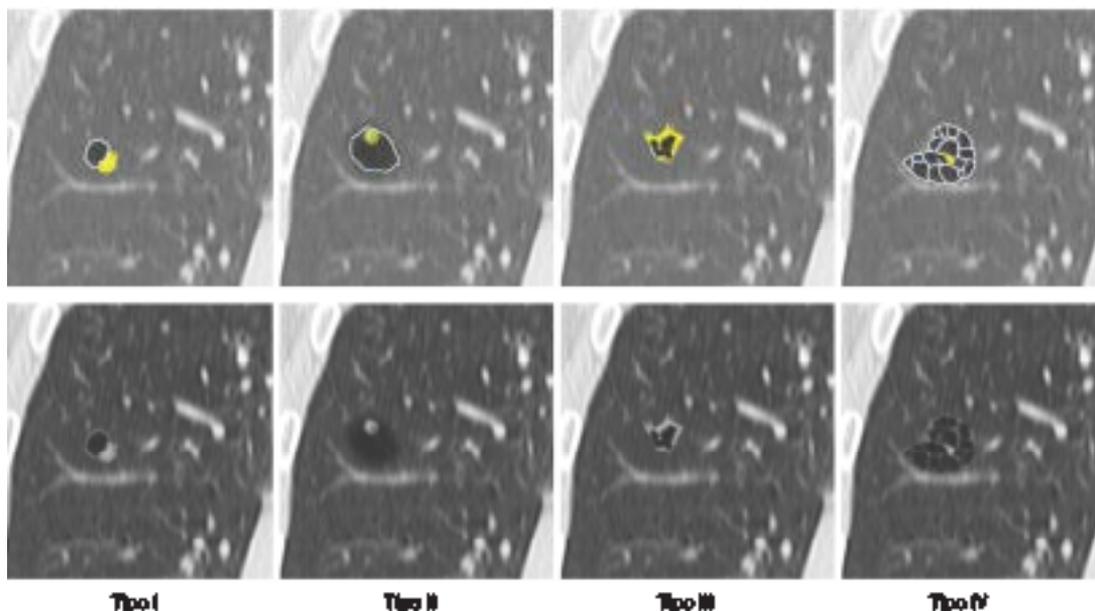
Já se acreditou que a associação entre câncer de pulmão e espaços aéreos císticos, também conhecida como câncer de pulmão cístico ou pericístico, fosse uma apresentação rara de doença pulmonar maligna; entretanto, nos últimos anos, essas formas têm sido mais comumente reconhecidas,<sup>(1)</sup> provavelmente em virtude da maior disponibilidade da TC de tórax com cortes finos contíguos para acompanhamento de pacientes com doenças respiratórias em geral e da introdução de programas de rastreamento de câncer de pulmão.<sup>(1)</sup>

O câncer de pulmão cístico/pericístico geralmente é diagnosticado tardiamente e pode corresponder a até 22% dos cânceres de pulmão que não são identificados nos programas de rastreamento. Isso provavelmente ocorre porque radiologistas e clínicos não estão familiarizados com esse subtipo morfológico.<sup>(1,2)</sup> As atuais diretrizes de manejo de nódulos pulmonares consideram diferenças entre nódulos sólidos e subsólidos, mas não apresentam uma proposta de manejo de cânceres de pulmão císticos e pericísticos.<sup>(2)</sup>

O espessamento da parede do cisto ou nodularidade na interface entre o parênquima pulmonar normal e o fibrótico/enfisematoso, bem como o espessamento progressivo da parede do cisto ou nodularidade adjacente a um espaço aéreo cístico devem levantar a suspeita de câncer de pulmão cístico/pericístico.<sup>(2)</sup>

A classificação morfológica do câncer de pulmão cístico/pericístico foi proposta em 2006 e atualizada em 2015.<sup>(3,4)</sup> De acordo com a classificação atual, uma lesão do tipo I é um espaço aéreo cístico com um componente sólido exoftítico, ao passo que uma lesão do tipo II é um espaço aéreo cístico com um componente sólido endoftítico. Uma lesão do tipo III apresenta-se em forma de espessamento assimétrico ou circunferencial da parede do cisto. Uma lesão do tipo IV é uma lesão cística multilocular com tecido sólido interposto ou um componente em vidro fosco (Figura 1).<sup>(3-5)</sup> Ainda não foram estabelecidas as diferenças entre esses tipos, bem como sua taxa de crescimento, comportamento biológico e prognóstico.

Inicialmente pensava-se que essas lesões eram provenientes de cistos congênitos; entretanto, estudos recentes não conseguiram encontrar evidências



**Figura 1.** Classificação morfológica das lesões pulmonares císticas/pericísticas. Os desenhos na primeira fileira de imagens simulam os diferentes tipos de lesões pulmonares císticas/pericísticas na TC: tipo I: lesão nodular fora da parede do cisto; tipo II: lesão nodular dentro da parede do cisto; tipo III: espessamento da parede do cisto sem nódulo focal; tipo IV: nódulo focal no interior de uma lesão multicística complexa.

1. Universidade da Beira Interior, Covilhã, Portugal.

2. Manchester University NHS Foundation Trust, Manchester, United Kingdom.

3. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

histopatológicas que apoiassem essa teoria.<sup>(5)</sup> Atualmente, as duas mais aceitas teorias baseadas em evidências são a de que existe um espaço aéreo cístico preexistente no qual se desenvolve a doença maligna e a de que há formação de um cisto por um “mecanismo valvular” em virtude de uma lesão maligna pequena que só se torna visível após o crescimento.<sup>(2,5)</sup>

Qualquer que seja a patogênese inicial, a histologia do câncer de pulmão cístico/pericístico difere da do câncer pulmonar cavitário, que é mais conhecido. A cavitação geralmente ocorre em virtude de necrose pós-tratamento, formação de cisto interno ou descamação interna de células tumorais seguida de liquefação.<sup>(5)</sup> O tipo histológico mais comum de câncer pulmonar cavitário é o carcinoma pulmonar de células não pequenas, especialmente o carcinoma de células escamosas, ao passo que o tipo histológico mais comum de câncer de pulmão cístico/pericístico é o adenocarcinoma.<sup>(2,5)</sup>

O diagnóstico demora em virtude da sobreposição significativa de características radiológicas de doenças malignas císticas/pericísticas e lesões inflamatórias ou infecciosas. Os diagnósticos diferenciais comuns são lesões cavitárias, tais como as observadas na tuberculose, carcinoma de células escamosas, aspergiloma e nódulos reumatóides, bem como imitadores raros, tais como nódulos amiloides e metástases pulmonares císticas. O câncer cístico/pericístico pode ser incorretamente diagnosticado como

uma forma grave de doença enfisematosa, aumento das vias aéreas distais ou fibrose.<sup>(5)</sup>

Quando se suspeita de doença maligna cística/pericística, a confirmação histológica e a avaliação da atividade metabólica são problemáticas por causa do risco de resultados negativos falsos, que podem prejudicar o paciente. A tomografia por emissão de pósitrons com 18F fluordesoxiglicose geralmente é útil apenas se o componente sólido da lesão cística for maior que 10 mm. Caso contrário, a atividade metabólica será equivocadamente considerada leve ou mesmo ausente. É difícil obter uma amostra representativa de tecido da parede espessa focal ou do componente nodular pequeno. Em nossa experiência, lesões císticas/pericísticas em que a tomografia por emissão de pósitrons/TC ou a biópsia não diagnóstica revelam possíveis armadilhas devem ser discutidas em uma reunião multidisciplinar a fim de tomar uma decisão pelo acompanhamento ou ressecção cirúrgica com base no estado clínico do paciente e na expertise da equipe cirúrgica local.

Nosso objetivo aqui foi chamar a atenção de radiologistas e pneumologistas para o câncer de pulmão cístico/pericístico e ressaltar a importância do diagnóstico oportuno e preciso. À medida que avançamos em direção a programas de detecção precoce e rastreamento de câncer de pulmão, mais estudos sobre esses tipos de lesões são essenciais para aumentar o conhecimento e melhorar o desempenho do diagnóstico e tratamento.

## REFERÊNCIAS

1. Gottumukkala RV, Fintelmann FJ, Keane FK, Shepard JO. Cystic Lesions on Lung Cancer Screening Chest Computed Tomography: When Should We Be Concerned? *Ann Am Thorac Soc*. 2018;15(2):263-265. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201708-683CC>
2. Sheard S, Moser J, Sayer C, Stefanidis K, Devaraj A, Vlahos I. Lung Cancers Associated with Cystic Airspaces: Underrecognized Features of Early Disease. *Radiographics*. 2018;38(3):704-717. <https://doi.org/10.1148/rg.2018170099>
3. Maki D, Takahashi M, Murata K, Sawai S, Fujino S, Inoue S. Computed tomography appearances of bronchogenic carcinoma associated with bullous lung disease. *J Comput Assist Tomogr*. 2006;30(3):447-452. <https://doi.org/10.1097/00004728-200605000-00016>
4. Mascalchi M, Attinà D, Bertelli E, Falchini M, Vella A, Pegna AL, et al. Lung cancer associated with cystic airspaces. *J Comput Assist Tomogr*. 2015;39(1):102-108. <https://doi.org/10.1097/RCT.000000000000154>
5. Mets OM, Schaefer-Prokop CM, de Jong PA. Cyst-related primary lung malignancies: an important and relatively unknown imaging appearance of (early) lung cancer. *Eur Respir Rev*. 2018;27(150):180079. <https://doi.org/10.1183/16000617.0079-2018>



## Carinectomia por cirurgia robótica: uma abordagem segura para casos selecionados

Erlon de Avila Carvalho<sup>1</sup> , Daniel Oliveira Bonomi<sup>2</sup> ,  
Astunaldo Júnior Macedo Pinho<sup>2</sup> , Márcio Oliveira Lucas<sup>3</sup> ,  
Marina Varela Braga de Oliveira<sup>4</sup> , Carolina Otoni Salemi<sup>2</sup> 

### AO EDITOR,

A incidência de tumores traqueais é inferior a 0,2/100.000 habitantes por ano e têm prevalência de 1 pessoa para cada 15.000 autopsias.<sup>(1)</sup> Levando em conta todas as mortes por câncer, esse tumor corresponde apenas a 0,1%.<sup>(2)</sup> No grupo de tumores traqueais, a incidência do carcinoma adenoide cístico varia de 18% a 59%, sendo o segundo tipo histológico mais frequente. Além disso, ele apresenta igual distribuição entre os sexos e não se relaciona com o tabagismo.<sup>(2,3)</sup> Sua sintomatologia é inespecífica, e o diagnóstico habitualmente é tardio.<sup>(4)</sup> O tratamento de eleição é a ressecção cirúrgica.<sup>(4)</sup>

Devido à raridade dessa lesão, poucas instituições têm tido a oportunidade de adquirir experiência sobre esse tipo de neoplasia, e, consequentemente, seu tratamento fica restrito a alguns centros médicos especializados. Dessa forma, a ressecção cirúrgica de tumores traqueais ainda é um desafio para o cirurgião torácico. A maioria dos procedimentos é realizada por toracotomia ou esternotomia mediana. Alguns centros específicos são capazes de abordagens por videotoracoscopia.

Como alternativa para a realização dessa cirurgia complexa, a robótica se apresenta como uma modalidade de cirurgia minimamente invasiva que propicia vários avanços tecnológicos, tais como visão tridimensional para o cirurgião, maior amplitude de movimentos dos instrumentos cirúrgicos, maior precisão dos movimentos e menor lesão tecidual. Tais avanços possibilitam uma cirurgia mais segura, precisa e eficiente. Podemos citar os seguintes benefícios da cirurgia robótica: menor tempo de recuperação no pós-operatório; menor dor no pós-operatório; menor tempo de internação; menor risco de sangramento e infecções; incisões menores; e preservação da ergonomia do cirurgião.<sup>(5)</sup>

Gostaríamos de apresentar o caso de um paciente do sexo masculino, 70 anos, que em fevereiro de 2018 apresentou um episódio de infarto agudo do miocárdio. Durante a internação o paciente apresentou pneumonia hospitalar. A TC de tórax identificou uma lesão dentro da luz carinal como um achado incidental. Foi realizada broncoscopia rígida com a excisão da lesão na cidade de origem do paciente. O resultado do exame anatomopatológico foi de carcinoma adenoide cístico.

O paciente foi então encaminhado para a cidade de Belo Horizonte (MG), onde se realizou broncoscopia flexível com visualização da lesão vegetante residual na carina.

Optou-se por carinectomia e linfadenectomia mediastinal robóticas, com reconstrução de neocarina.

O paciente foi intubado com tubo orotraqueal simples fino guiado por endoscopia e colocado no brônquio principal esquerdo. Havia a disponibilidade de oxigenação extracorpórea por membrana caso fosse necessário.

Utilizou-se o sistema robótico Da Vinci Xi (Intuitive, Sunnyvale, CA, EUA). Foi realizado bloqueio intercostal e passagem de quatro portais robóticos. O portal da ótica foi posicionado ao nível do 8º espaço intercostal na linha axilar anterior direita, enquanto o braço anterior foi posicionado ao nível do 6º espaço intercostal na linha hemiclavicular anterior direita. Os demais braços foram posicionados de modo triangular em relação à ótica, distando 7 cm da mesma. Iniciou-se a cirurgia com linfadenectomia da cadeia linfonodal mediastinal número 7 para exposição da carina, dissecação da veia ázigos (Figura 1A) e grampeamento da mesma. A traqueia foi liberada com o intuito de proporcionar maior liberdade de movimento para a confecção da broncoplastia. Procedeu-se a broncotomia do brônquio principal esquerdo (Figura 1B), sendo identificada a lesão neoplásica por visualização direta. Houve a ressecção da carina, com margens livres confirmadas por exame histológico de corte e congelamento. A seguir, foi realizada a reconstrução da traqueia e a confecção de neocarina com sutura contínua com fio polidioxanona 3-0 farpado (Figuras 1C e 1D), associado a *patch* de pericárdio bovino e cola biológica.

O paciente apresentou boa evolução e recebeu alta hospitalar no terceiro dia de pós-operatório. Duas semanas após a alta apresentou dor torácica moderada. Foi identificado pneumotórax laminar e realizada drenagem torácica. À broncoscopia foi identificada uma microfístula broncopleural. Optou-se por tratamento conservador com cinco dias de dreno torácico com resolução do quadro. O acompanhamento clínico e o controle endoscópico demonstraram cicatrização brônquica adequada. O resultado do exame anatomopatológico foi carcinoma adenoide cístico sem linfonodos mediastinais acometidos e margens cirúrgicas livres de acometimento neoplásico.

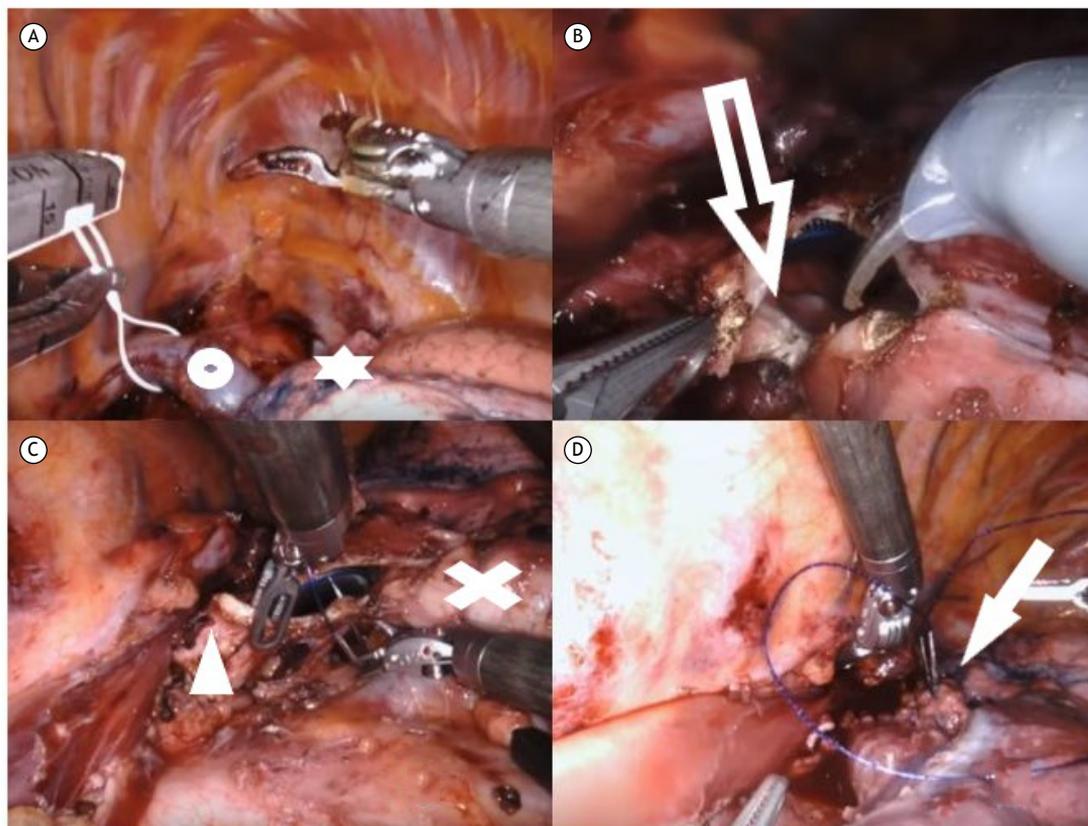
A cirurgia robótica tem uma série de vantagens em relação a outros métodos: é minimamente invasiva, proporcionando menor dor, menor tempo de internação e rápido retorno às atividades diárias em comparação com a cirurgia aberta; em comparação com outros acessos minimamente invasivos, os braços robóticos simulam os

1. Instituto Mário Penna, Belo Horizonte (MG) Brasil.

2. Hospital Mater Dei, Belo Horizonte (MG) Brasil.

3. Hospital Américas, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

4. Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte (MG) Brasil.



**Figura 1.** Em A, dissecação e reparo da veia ázigos (círculo) para secção e visualização de lobo superior direito (estrela). Em B, abertura da carina principal para a ressecção do tumor traqueal (seta). Em C, confecção da neocarina com sutura contínua, visualizando-se o brônquio principal direito (X) e brônquio principal esquerdo (cabeça de seta). Em D, término de sutura e neocarina completa (seta).

movimentos da mão humana, com uma dissecação mais precisa; a visão tridimensional magnifica os detalhes das estruturas anatômicas, tornando a cirurgia mais

segura; e, conforme demonstrado aqui, é plenamente factível para casos bem selecionados, como na ressecção de tumores pequenos sem extensão mediastinal.

## REFERÊNCIAS

1. Pearson FG, Cardoso P, Keshavjee S. Primary tumors of the upper airway. In: Pearson FG, Deslauries J, Ginsberg RJ, editors. Thoracic surgery. 1st ed. New York: Churchill & Livingstone, 1995. p.285-299.
2. Sato K, Takeyama Y, Kato T, Kato T, Hashimoto H, Fukui Y, Gonda H, et al. Tracheal adenoid cystic carcinoma treated by repeated bronchoscopic argon plasma coagulation as a palliative therapy. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;20 Suppl:602-605. <https://doi.org/10.5761/atcs.cr.12.02156>
3. Suemitsu R, Okamoto T, Maruyama R, Wataya H, Seto T, Ichinose Y. A long-term survivor after aggressive treatment for tracheal adenoid cystic carcinoma: a case report. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;13(5):335-337.
4. Caiado A, Moura e Sá J. Tracheal tumors review—a clinical case of adenoid cystic carcinoma [Article in Portuguese]. *Rev Port Pneumol.* 2008;14(4):527-534. [https://doi.org/10.1016/S0873-2159\(15\)30257-9](https://doi.org/10.1016/S0873-2159(15)30257-9)
5. Bodner J, Wykypiel H, Wetscher G, Schmid T. First experiences with the da Vinci operating robot in thoracic surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2004;25(5):844-851. <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2004.02.001>



## A reabilitação pulmonar diminui os níveis de miostatina plasmática em pacientes com DPOC?

Cintia Laura Pereira de Araujo<sup>1</sup> , Ivy Reichert Vital da Silva<sup>2</sup> ,  
Pedro Dal Lago<sup>1</sup> 

### AO EDITOR,

A miostatina, membro da superfamília TGF- $\beta$ , é um regulador negativo do desenvolvimento e crescimento da musculatura esquelética.<sup>(1)</sup> Os níveis musculares e circulantes de miostatina encontram-se aumentados em pacientes com DPOC.<sup>(2-4)</sup> A miostatina parece ser um marcador de capacidade reduzida de regeneração muscular.<sup>(2)</sup>

A reabilitação pulmonar (RP) é um tratamento bem estabelecido que aumenta a força muscular e a capacidade de exercício, reduzindo assim o impacto da DPOC. Sendo assim, aventamos a hipótese de que os níveis de miostatina diminuiriam após a RP em pacientes com DPOC. Na prática clínica, é mais fácil avaliar a miostatina plasmática do que a muscular, pois esta requer biópsia muscular. No entanto, o efeito da RP sobre os níveis de miostatina plasmática é desconhecido. Os mecanismos de depleção muscular e alterações musculares após a RP seriam melhor compreendidos com mais conhecimento do efeito que a RP exerce sobre os níveis de miostatina plasmática. Sendo assim, nosso objetivo foi investigar os efeitos da RP sobre os níveis de miostatina plasmática em pacientes com DPOC.

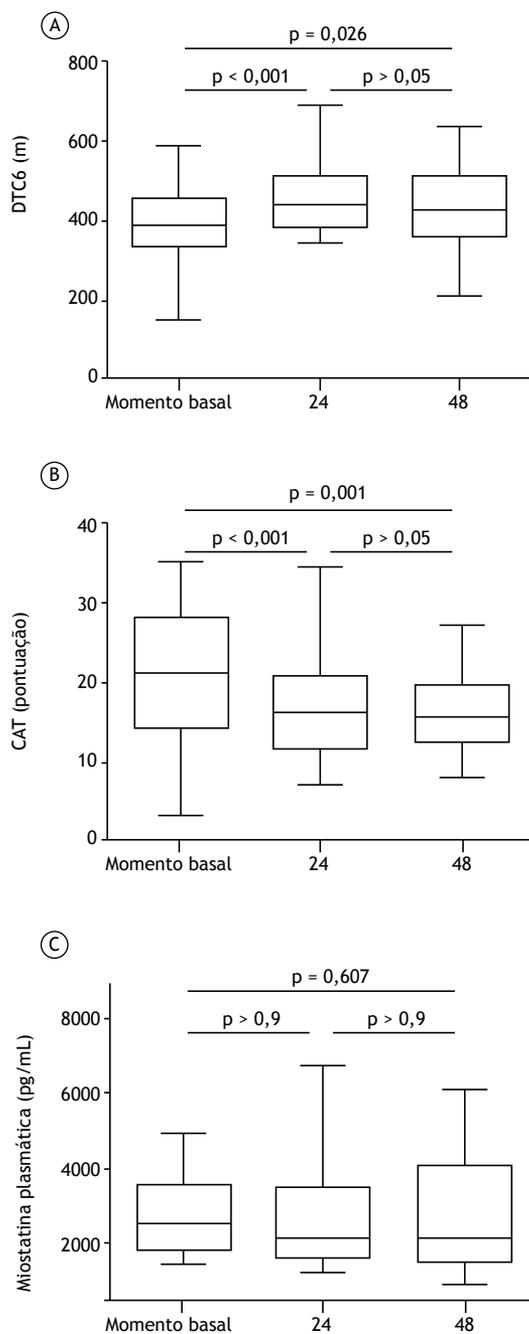
O estudo incluiu pacientes com DPOC confirmada por espirometria (estágios II a IV da *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*) que estavam clinicamente estáveis há pelos menos quatro semanas antes da realização do protocolo. Os critérios adicionais foram não fumar há  $\geq 6$  meses, apresentar carga tabágica  $\geq 20$  anos-maço e ter  $\geq 40$  anos de idade. Foram excluídos os pacientes em uso de corticosteroides orais, os que haviam participado de qualquer programa de exercícios no último ano, os que apresentavam outra doença pulmonar que não a DPOC e os que apresentavam qualquer distúrbio musculoesquelético ou neurológico que pudesse comprometer sua capacidade de realizar qualquer um dos exercícios de RP ou avaliações do estudo. Em uma amostra de pacientes sem caquexia, Vogiatzis et al.<sup>(5)</sup> relataram redução da expressão do RNAm da miostatina no músculo após treinamento de resistência (tamanho do efeito: 1,28;  $\alpha$  bicaudal: 0,05). Sendo assim, seriam necessários 8 pacientes para alcançar um poder de 80%. Antevendo a desistência de pacientes e maior variabilidade nos níveis de miostatina plasmática, triplicamos o tamanho da amostra ( $N = 24$ ). O tamanho da amostra foi calculado por meio do programa estatístico gratuito G\*Power, versão 3.1.9.2.

Os níveis de miostatina plasmática, a capacidade de exercício — quantificada pelo teste de caminhada de seis minutos (TC6) e pela distância percorrida no TC6 (DTC6)<sup>(6)</sup> — e o impacto da RP sobre a DPOC — determinado com o *COPD Assessment Test* (CAT)<sup>(7)</sup> — foram avaliados no momento basal, após 24 sessões de RP e após 48 sessões de RP. Cada sessão de RP incluiu treinamento aeróbico, treinamento de força de membros inferiores, treinamento de resistência de membros superiores, educação e orientação nutricional. O treinamento aeróbico foi realizado em esteira por 30 min (inicialmente a 60% da velocidade média do TC6). A intensidade foi aumentada progressivamente de acordo com o nível de dispnéia relatado pelo paciente (pontuação na escala de Borg CR10: 4-6). O treinamento de membros inferiores envolveu os músculos quadríceps e tríceps sural com pesos livres ou utilizando uma cadeira extensora (duas séries de 10-15 repetições). O treinamento de membros superiores foi realizado em eixos diagonais com pesos livres ou faixas elásticas. Cada diagonal foi realizada em duas séries de 2 min cada. As primeiras 24 sessões ocorreram três vezes por semana, e as últimas 24, duas vezes por semana. As amostras de sangue foram coletadas e centrifugadas, e o plasma foi então armazenado a  $-20^{\circ}\text{C}$  até a análise. A miostatina plasmática total foi determinada por ELISA (kit de Imunoensaio de GDF-8/Miostatina Quantikine® [DGDF80]; R&D System Inc., Minneapolis, MN, EUA) de acordo com as instruções do fabricante. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, na cidade de Porto Alegre (RS), sob o número de referência 836.248.

Os dados são apresentados como médias  $\pm$  desvios-padrão. As correlações foram analisadas com o teste de Spearman. Equações de estimativas generalizadas, considerando modelo Gamma, e o teste *post hoc* de Bonferroni foram utilizados para a comparação dos três momentos (momento basal, após 24 sessões de RP e após 48 sessões de RP) em termos de níveis de miostatina plasmática, DTC6 e pontuações no CAT. A significância estatística adotada foi de  $p < 0,05$ . Os dados foram analisados por meio do programa IBM SPSS Statistics, versão 20.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, EUA).

No momento basal, os níveis de miostatina plasmática não apresentaram correlação com idade ( $r = -0,294$ ;  $p = 0,184$ ), índice de massa corporal ( $r = 0,272$ ;  $p = 0,221$ ),  $\text{VEF}_1$  ( $r = -0,037$ ;  $p = 0,869$ ), pontuação no CAT ( $r = 0,207$ ;  $p = 0,367$ ) ou DTC6 ( $r = -0,059$ ;

1. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSA), Porto Alegre, Brasil.  
2. Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Brasil.



**Figura 1.** Resultados da reabilitação pulmonar (RP). Em A, distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos (DTC6) no momento basal ( $392,0 \pm 92,8$  m), após 24 sessões de RP ( $463 \pm 82$  m) e após 48 sessões de RP ( $442 \pm 111$  m). Em B, pontuação no *COPD Assessment Test* (CAT) no momento basal ( $5,04 \pm 1,80$ ), após 24 sessões de RP ( $3,78 \pm 0,80$ ) e após 48 sessões de RP ( $3,93 \pm 1,10$ ). Em C, níveis de miostatina plasmática no momento basal ( $3.346 \pm 2.228$  pg/mL), imediatamente antes da 24ª sessão de RP ( $2.997 \pm 2.049$  pg/mL) e imediatamente antes da 48ª sessão de RP ( $2.813 \pm 1.580$  pg/mL).

$p = 0,793$ ). Dos 24 pacientes incluídos no estudo, 22 (13 homens) completaram 24 sessões de RP. Entre esses 22 pacientes, a média de idade foi de  $64,8 \pm$

7,9 anos, a média da relação  $VEF_1/CVF$  foi de  $0,48 \pm 0,1$ , a média do  $VEF_1$  foi de  $34,4 \pm 13,8\%$  do valor previsto, e a média do índice de massa corporal foi de  $27,2 \pm 5,1$  kg/m<sup>2</sup>. Apenas 16 dos 24 pacientes completaram todas as 48 sessões de RP.

Embora a capacidade de exercício e o impacto da DPOC tenham melhorado após as primeiras 24 sessões, não houve melhora adicional após a conclusão de todas as 48 sessões de RP (Figuras 1A e 1B). Além disso, não foram encontradas alterações significativas nos níveis de miostatina plasmática após 24 ou 48 sessões de RP (Figura 1C).

Sabe-se que a expressão do RNAm de miostatina no quadríceps correlaciona-se inversamente com a força do quadríceps, a DTC6, a atividade física e a resistência do quadríceps.<sup>(3)</sup> No entanto, no presente estudo, os níveis de miostatina plasmática não se correlacionaram com a DTC6 ou com a pontuação no CAT. A miostatina plasmática se correlaciona positivamente com a expressão de RNAm de miostatina muscular em controles saudáveis mas não em pacientes com diabetes tipo 2.<sup>(8)</sup> Ainda não se sabe se a miostatina plasmática reflete a expressão de RNAm de miostatina muscular em pacientes com DPOC.

Estudos anteriores investigaram o efeito do treinamento físico sobre a miostatina muscular em pacientes com DPOC.<sup>(5,9,10)</sup> Lewis et al.<sup>(9)</sup> não encontraram alterações na abundância de RNAm de miostatina muscular após treinamento de resistência, administração de testosterona ou uma combinação desses. Troosters et al.<sup>(10)</sup> observaram que, entre os pacientes hospitalizados com exacerbação da DPOC, os níveis de expressão de RNAm de miostatina eram menores naqueles que foram submetidos a treinamento resistido de quadríceps do que naqueles que não o foram. Por outro lado, Vogiatzis et al.<sup>(5)</sup> constataram que a miostatina muscular se encontrava reduzida em nível de RNAm e proteína após treinamento em cicloergômetro de alta intensidade, embora apenas nos pacientes sem caquexia. Os autores constataram que a área de secção transversa média das fibras musculares aumentou nos pacientes com e sem caquexia, embora o aumento tenha sido significativamente menor nos pacientes caquéticos. Além disso, os pacientes de ambos os grupos apresentaram diminuição da proporção de fibras do tipo IIB e aumento da relação capilar/fibra, sem diferenças significativas entre os dois grupos.

Embora não haja consenso quanto ao efeito que o treinamento físico exerce sobre a miostatina muscular, sabe-se menos ainda sobre seu efeito sobre a miostatina plasmática. Um estudo relatou que os níveis de miostatina plasmática diminuíram aproximadamente 20% após 10 semanas de treinamento resistido de alta intensidade em homens saudáveis.<sup>(11)</sup> Até onde sabemos, este é o primeiro estudo a investigar o efeito do treinamento físico sobre a miostatina circulante em pacientes com DPOC. Em contraste com estudos anteriores, nosso estudo avaliou o impacto da RP que combina exercício resistido e aeróbico.

Uma ressalva crucial na quantificação da miostatina é que os métodos atuais não conseguem distinguir entre suas formas ativa e inativa. Na verdade, a abundância de miostatina talvez não reflita necessariamente atividade de miostatina. É preciso determinar se a relação proporcional entre as duas formas pode se alterar após o treinamento físico. Além disso, a abundância de inibidores endógenos da miostatina ou o grau de interação entre eles e a miostatina talvez seja afetado pelo treinamento físico.

Nosso estudo apresenta algumas limitações. Em primeiro lugar, dada a falta de um grupo controle, não conseguimos investigar o comportamento da miostatina plasmática em pacientes com DPOC que não foram submetidos à RP. Em segundo lugar, informações sobre a expressão de RNAm muscular, a força muscular e o volume muscular enriqueceriam a interpretação dos dados. No entanto, informações sobre a resposta da miostatina plasmática ao exercício são novidades, enquanto a determinação da miostatina plasmática é mais fácil e menos invasiva do que as biópsias musculares na prática clínica.

Em resumo, embora a RP tenha melhorado a capacidade funcional e reduzido o impacto da DPOC

nesta amostra de pacientes, os níveis de miostatina plasmática permaneceram estáveis. Há a necessidade de mais estudos que investiguem a relação entre miostatina muscular e plasmática, bem como suas interações com seus inibidores.

### APOIO FINANCEIRO

Este estudo recebeu apoio financeiro do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq; CHAMADA UNIVERSAL MCTI/CNPq no. 14/2014).

### CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

Araujo CLP — concepção da pesquisa, metodologia, análise formal, investigação, recursos, curadoria de dados, redação do texto original, administração do projeto, aquisição de financiamento e aprovação da versão final. Silva IRV — metodologia da pesquisa, análise formal, investigação, recursos, redação do texto original e aprovação da versão final. Dal Lago P — concepção da pesquisa, metodologia, curadoria de dados, investigação, recursos, redação do texto original, revisão, edição, supervisão, administração do projeto, aquisição de financiamento e aprovação da versão final.

## REFERÊNCIAS

- McPherron AC, Lawler AM, Lee SJ. Regulation of skeletal muscle mass in mice by a new TGF-beta superfamily member. *Nature*. 1997;387(6628):83-90. <https://doi.org/10.1038/387083a0>
- Plant PJ, Brooks D, Faughnan M, Bayley T, Bain J, Singer L, et al. Cellular markers of muscle atrophy in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2010;42(4):461-471. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2008-0382OC>
- Man WD, Natanek SA, Riddoch-Contreras J, Lewis A, Marsh GS, Kemp PR, et al. Quadriceps myostatin expression in COPD. *Eur Respir J*. 2010;36(3):686-688. <https://doi.org/10.1183/09031936.00032510>
- Ju CR, Chen RC. Serum myostatin levels and skeletal muscle wasting in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*. 2012;106(1):102-108. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2011.07.016>
- Vogiatzis I, Simoes DC, Stratakos G, Kourepini E, Terzis G, Manta P, et al. Effect of pulmonary rehabilitation on muscle remodelling in cachectic patients with COPD. *Eur Respir J*. 2010;36(2):301-310. <https://doi.org/10.1183/09031936.00112909>
- Holland AE, Spruit MA, Troosters T, Puhan MA, Pepin V, Saey D, et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society technical standard: field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur Respir J*. 2014;44(6):1428-1446. <https://doi.org/10.1183/09031936.00150314>
- Silva GP, Morano MT, Viana CM, Magalhães CB, Pereira ED. Portuguese-language version of the COPD Assessment Test: validation for use in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2013;39(4):402-408. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132013000400002>
- Brandt C, Nielsen AR, Fischer CP, Hansen J, Pedersen BK, Plomgaard P. Plasma and muscle myostatin in relation to type 2 diabetes. *PLoS One*. 2012;7(5):e37236. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0037236>
- Lewis MI, Fournier M, Storer TW, Bhasin S, Porszasz J, Ren SG, et al. Skeletal muscle adaptations to testosterone and resistance training in men with COPD. *J Appl Physiol* (1985). 2007;103(4):1299-1310. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00150.2007>
- Troosters T, Probst VS, Crul T, Pitta F, Gayan-Ramirez G, Decramer M, et al. Resistance training prevents deterioration in quadriceps muscle function during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181(10):1072-1077. <https://doi.org/10.1164/rccm.200908-1203OC>
- Walker KS, Kambadur R, Sharma M, Smith HK. Resistance training alters plasma myostatin but not IGF-1 in healthy men. *Med Sci Sports Exerc*. 2004;36(5):787-793. <https://doi.org/10.1249/01.MSS.0000126384.04778.29>



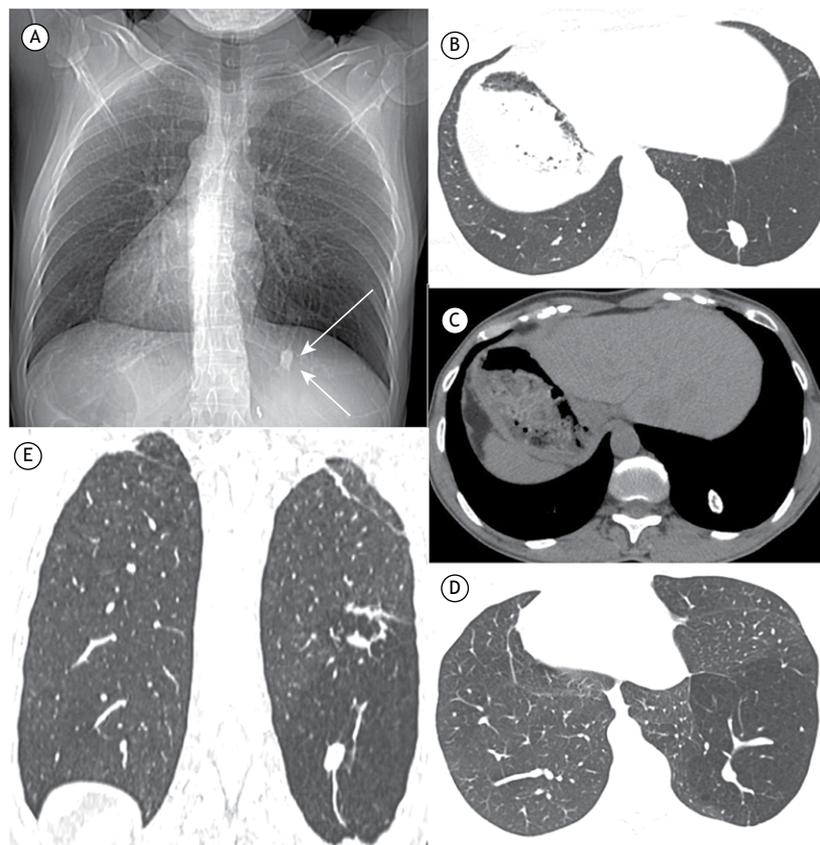
## Atresia brônquica com broncocele com calcificação

Edson Marchiori<sup>1</sup>, Bruno Hochhegger<sup>2</sup>, Gláucia Zanetti<sup>1</sup>

Mulher de 59 anos de idade, com *situs inversus totalis*, foi internada para exploração de um nódulo pulmonar denso observado em radiografia de tórax (Figura 1A). O exame físico e os resultados dos exames laboratoriais foram normais. As imagens de TC de tórax demonstraram lesão nodular ramificada e parcialmente calcificada no lobo inferior esquerdo com hipoatenuação adjacente (Figuras 1B a 1E). O diagnóstico final foi de atresia brônquica, dada a ausência de histórico de infecção, ramificação da formação nodular (broncocele) e hiperinsuflação do parênquima adjacente.

A atresia brônquica é uma anormalidade congênita caracterizada por interrupção focal de um brônquio

lobar, segmentar ou subsegmentar, associada a impactação mucoide periférica (broncocele ou mucocele) e hiperinsuflação do segmento pulmonar obstruído. A maioria dos adultos com essa condição é assintomática. Na TC de tórax, a atresia brônquica está associada a uma tríade de achados que é patognomônica dessa condição: broncocele, visível como uma área ramificada tubular ou ovoide de atenuação aumentada; hiperinsuflação do segmento pulmonar obstruído em razão da ventilação colateral; e hipovascularização pulmonar. O tratamento para pacientes assintomáticos é conservador.<sup>(1,2)</sup> A broncocele com calcificação no contexto da atresia brônquica é um achado extremamente incomum.<sup>(1)</sup>



**Figura 1.** Radiografia de tórax (em A) mostrando opacidade nodular no hemitórax inferior esquerdo (setas) com hiperinsuflação adjacente. Imagens de TC de tórax em reconstrução axial (em B, C e D) e coronal (em E) demonstrando lesão ramificada e parcialmente calcificada no lobo inferior esquerdo (broncocele). O parênquima pulmonar adjacente encontrava-se hiperinsuflado com vascularização esparsa. Observe que a paciente apresenta *situs inversus totalis*.

### REFERÊNCIAS

1. Primetis E, Koureas A, Dalakidis A, Prantzos T, Palialexis K, Athanasios G. Congenital bronchial atresia with a calcified mucocele. *Respiration*. 2011;81(6):511-512. <https://doi.org/10.1159/000324270>
2. Garcia-Reina S, Fernández E, Martínez-Barenys C, López de Castro P. Incidental diagnosis of bronchial atresia after chest trauma. *Arch Bronconeumol*. 2019;55(1):53-54. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2018.03.018>

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.



## Tradução e adaptação cultural do questionário *Sleep Apnea Clinical Score* para utilização no Brasil

Oswaldo Jesus Rodrigues da Motta<sup>1,2</sup>

Em um artigo publicado no Jornal Brasileiro de Pneumologia, Lapas et al.<sup>(1)</sup> realizaram a tradução do questionário *Sleep Apnea Clinical Score* (SACS) para a língua portuguesa do Brasil, adaptando-o a nossa cultura e validando-o como método de rastreio para a realização de polissonografia, concluindo que essa ferramenta pode ser utilizada para avaliar o risco de síndrome da apneia obstrutiva do sono no Brasil.<sup>(1)</sup>

Além de afetar definitivamente o diagnóstico, a falta de meios formais e objetivos também leva à indefinição de tratamento e planos de intervenção, podendo acarretar prejuízos na eficácia e eficiência do tratamento oferecido. Aspectos como a cultura, a semântica, a tecnologia, o conteúdo, padrões e conceitos são alicerces para que a comparação mantenha a equivalência nos diferentes níveis mencionados. Ademais, é necessário verificar se o instrumento realmente é categórico em sua proposta.

Algumas considerações devem ser feitas acerca do instrumento traduzido proposto. Não obstante a notável argumentação dos autores e a fundamental importância do SACS, a avaliação das equidades na adaptação cultural requer equipolência conceitual (exploração do construto de interesse com a finalidade de se verificar se os conceitos são relevantes no contexto aos quais estão sendo adaptados), de itens (avaliação da pertinência dos itens de acordo com cada domínio do instrumento), semântica (capacidade de transferência de sentido dos conceitos contidos no instrumento original para a versão adaptada) e operacional (comparação entre os aspectos de utilização do instrumento nas populações alvo e fonte),

além da mensuração (investigação das propriedades psicométricas do instrumento), conforme adaptado por Reichenheim e Moraes.<sup>(2)</sup>

Limitações como a dificuldade de comparação dos resultados, considerando a variação de abordagem em diferentes culturas (apontando para as diferenças culturais e a pouca difusão do formulário entre os profissionais de saúde, considerando-se o escasso tempo disponível dos profissionais de saúde, que, por via de regra, trabalham em diversos serviços de saúde) e o fato de a metodologia utilizada não citar a necessidade do treinamento dos examinadores antes da utilização do teste podem corroborar vieses indesejáveis. O universo reduzido de pacientes (n = 20) também deve ser considerado. Beaton et al.<sup>(3)</sup> apontam a necessidade de apreciação dos predicados psicométricos, da confiabilidade e da validade para a análise de retenção de conteúdo da ferramenta original.

Considera-se temerária a aplicação do questionário com os valores de acurácia de 57,0% (IC95%: 45,8-67,6%) e sensibilidade de 45,3% (IC95%: 32,8-58,2%), conforme demonstrado por Lapas et al.,<sup>(1)</sup> uma vez que, nas análises depreendidas, verifica-se um número pequeno de pacientes submetidos ao questionário (dados demográficos restritos), bem como se infere ao longo do texto a ausência da necessidade de treinamento dos profissionais para a aplicação do importante instrumento proposto (com conseqüente entendimento semântico, cultural, tecnológico, conceitual e de padrões e conteúdo do instrumento, aspectos supracitados aqui).

### REFERÊNCIAS

1. Lapas VSC, Faria AC, Rufino RL, Costa CHD. Translation and cultural adaptation of the Sleep Apnea Clinical Score for use in Brazil. *J Bras Pneumol.* 2020;46(5):e20190230. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20190230>
2. Reichenheim ME, Moraes CL. Operationalizing the cross-cultural adaptation of epidemiological measurement instruments [Article in Portuguese]. *Rev Saude Publica.* 2007;41(4):665-673. <https://doi.org/10.1590/s0034-89102006005000035>
3. Beaton DE, Bombardier C, Guillemin F, Ferraz MB. Guidelines for the process of cross-cultural adaptation of self-report measures. *Spine (Phila Pa 1976).* 2000;25(24):3186-3191. <https://doi.org/10.1097/00007632-200012150-00014>

## Resposta dos autores

Verônica Sobral Camara Lapas<sup>1</sup>, Anamelia Costa Faria<sup>1</sup>, Rogério Lopes Rufino Alves<sup>1</sup>,  
Cláudia Henrique da Costa<sup>1</sup>

A síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS) tem prevalência alta e necessita de polissonografia de noite inteira para ser adequadamente diagnosticada.<sup>(1,2)</sup> Para orientar quais pacientes devem ser priorizados para esse encaminhamento, vários instrumentos têm sido largamente utilizados.<sup>(2)</sup> Obviamente, todos apresentam algumas falhas, pois se houvesse correlação total com a polissonografia, esse exame ficaria obsoleto e poderia ser substituído pelo questionário em questão. Dentre as ferramentas mais utilizadas está o SACS,<sup>(3)</sup> que foi originalmente construído para ser respondido pelo paciente (sem interferência de técnicos ou médicos), seguido da mensuração da circunferência do pescoço, que deve ser feita por um profissional treinado. O questionário é formado por três perguntas bastante simples: a primeira visa estabelecer se o paciente tem hipertensão arterial sistêmica, e as outras duas questionam se ele apresenta ronco ou pausas respiratórias durante o sono. Devido à natureza e simplicidade das questões, a adaptação cultural ficou facilitada. Ao aplicarmos a versão traduzida aos pacientes, notamos que as questões do SACS não envolvem situações que possam ser interpretadas de formas diferentes devido a peculiaridades culturais. A confiabilidade do SACS foi estudada por meio da análise de consistência interna e o coeficiente alfa de Cronbach foi calculado em 0,82 (limite inferior do IC95%: 0,67), confirmando que o material traduzido poderia ser utilizado em pacientes com suspeita de SAOS.

A versão brasileira (SACS-BR) aplicada em 86 pacientes que realizaram polissonografia no laboratório de sono demonstrou sensibilidade de 45,3% (IC95%:

32,8-58,2%), especificidade de 90,9% (IC95%: 70,8-98,9%), valor preditivo positivo de 93,5% (IC95%: 79,0-98,2%), valor preditivo negativo de 36,4% (IC95%: 30,6-42,5%) e acurácia de 57,0% (IC95%: 45,8-67,6%). Esses valores estão de acordo com as avaliações feitas pelos autores do artigo original.<sup>(3)</sup> A presença de hipertensão arterial e a circunferência de pescoço são variáveis independentes altamente preditoras do risco de SAOS, e essa ferramenta inclui as duas na sua análise. Dessa forma, fica claro que esse instrumento pode estabelecer alta especificidade quando o paciente apresenta uma pontuação  $\geq 15$ . Essa característica foi reconhecida pelos autores do SACS, que o consideram como uma ferramenta com alto valor preditivo positivo para o diagnóstico de SAOS.<sup>(3)</sup> No entanto, como comentamos, das três questões, uma pergunta se o paciente ronca, e outra pergunta se ele apresenta pausas respiratórias. Se o paciente dorme sozinho, existe uma tendência a responder que ele não apresenta esses sintomas mesmo que eles ocorram. Esse fato contribui para a queda da sensibilidade e acurácia do SACS. Essa característica já havia sido pontuada pelos autores do artigo original<sup>(3)</sup> e foi novamente avaliada no SACS-BR, sugerindo que se trata de uma característica da ferramenta em si e não da tradução ou da adaptação do material. Assim, concluímos que o SACS-BR, assim como a versão original do SACS, apresenta alta especificidade na seleção de pacientes que devem realizar polissonografia, mas que deve ser interpretado de forma cautelosa especialmente em indivíduos que dormem desacompanhados e que, até o momento, não existem dados que orientem o diagnóstico de SAOS sem a realização da polissonografia.

### REFERÊNCIAS

1. Kapur VK, Auckley DH, Chowdhuri S, Kuhlmann DC, Mehra R, Ramar K, et al. Clinical Practice Guideline for Diagnostic Testing for Adult Obstructive Sleep Apnea: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med*. 2017;13(3):479-504. <https://doi.org/10.5664/jcsm.6506>
2. Prasad KT, Sehgal IS, Agarwal R, Nath Aggarwal A, Behera D, Dhoria S. Assessing the likelihood of obstructive sleep apnea: a comparison of nine screening questionnaires. *Sleep Breath*. 2017;21(4):909-917. <https://doi.org/10.1007/s11325-017-1495-4>
3. Flemons WW, Whitelaw WA, Brant R, Remmers JE. Likelihood ratios for a sleep apnea clinical prediction rule. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;150(5 Pt 1):1279-1285. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.150.5.7952553>

1. Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.



## Relação de revisores do volume 46 (1-6) 2020

**Adelmir Souza-Machado** - Universidade Federal da Bahia - Salvador - BA  
**Adrian Ceccato** - Hospital Nacional Profesor Alejandro Posadas - Buenos Aires, Argentina  
**Adriana Carvalho** - Universidade Federal de Uberlândia - Uberlândia - MG  
**Adriana Hora** - Universidade Federal de São Paulo - São Paulo - SP  
**Adriana Lunardi** - Universidade Cidade de São Paulo - São Paulo - SP  
**Alberto Kukier** - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP  
**Alberto DelaVega** - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP  
**Alberto Guimaraes** - Hospital Federal do Anadaraí - Rio de Janeiro - RJ  
**Alberto José de Araújo** - Universidade Federal do Rio de Janeiro - Rio de Janeiro - RJ  
**Aldo Agra de Albuquerque Neto** - Universidade Federal de São Paulo - São Paulo - SP  
**Alexandre Amaral** - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP  
**Alexandre Dias Mançano** - Hospital Anchieta - Taguatinga - DF  
**Alexandre Kawassaki** - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP  
**Alfredo Nicodemos Cruz Santana** - HRAN da Faculdade de Medicina da ESCS - Brasília - DF  
**Alice Muller** - Faculdade Anhanguera em Porto Alegre - Porto Alegre - RS  
**Altay de Souza** - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP  
**Ana Hortense** - Universidade de São Paulo - Ribeirão Preto - SP  
**Ana Paula Santos** - Fundação Oswaldo Cruz - Rio de Janeiro - RJ  
**Anabela Marques** - Hospital CUF Descobertas - Lisboa - Portugal  
**Anderson José** - Universidade Nove de Julho - São Paulo - SP  
**André Nathan Costa** - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP  
**Anna Carvalho** - Fundação Oswaldo Cruz - Rio de Janeiro - RJ  
**Annemarie Lee** - University of Melbourne - Australia  
**Antenor Rodrigues** - Universidade Estadual de Londrina - Londrina - PR  
**Antoni Torres** - Hospital Clínic Barcelona - Espanha  
**Antonio Nassar Junior** - A.C. Camargo Cancer Center - São Paulo - SP  
**Arthur Soares Souza Júnior** - Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto - São José do Rio Preto - SP  
**Beatriz Herrero-Cortina** - San Jorge University - Zaragoza - Espanha  
**Benoit Bibas** - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP  
**Bianca Bianco** - Faculdade de Medicina do ABC | FMABC-FUABC - Santo André - SP  
**Bruno do Valle Pinheiro** - Universidade Federal de Juiz de Fora - Juiz de Fora - MG  
**Bruno Guedes Baldi** - Universidade de São Paulo, São Paulo, SP  
**Bruno Hochegger** - Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Porto Alegre - RS  
**Carla Malaguti** - Universidade Federal de Juiz de Fora - Juiz de Fora - MG  
**Carlos Alberto de Castro Pereira** - Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP  
**Carlos Ananias Aparecido Resende** - Universidade Federal de São João del-Rei - Divinópolis - MG  
**Carlos Camillo** - Universidade Estadual de Londrina - Londrina - PR  
**Carlos Roberto Ribeiro de Carvalho** - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP  
**Carmen Sílvia Valente Barbas** - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP  
**Carmen Sílvia Valente Barbas** - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP  
**Cristiane Moran** - Universidade Federal de Santa Catarina - Florianópolis - SC  
**Cristino Oliveira** - Universidade Federal de Juiz de Fora - Juiz de Fora - MG  
**Daniela Blanco** - Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Porto Alegre - RS  
**Daniilo Cortozi Berton** - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS  
**Dannuey Cardoso** - Universidade de Santa Cruz do Sul - Santa Cruz do Sul - RS  
**Dante Luiz Escuisato** - Universidade Federal do Rio de Janeiro - Rio de Janeiro - RJ  
**David Bennett** - Hospital Universitario de Siena - Itália  
**Débora Chong e Silva** - Universidade Federal do Paraná - Curitiba - PR  
**Denise Rodrigues** - Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo - São Paulo - SP  
**Denise Rossato Silva** - Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Porto Alegre - RS  
**Diana Penha** - Liverpool Heart and Chest Hospital - Liverpool - Reino Unido  
**Diego Brandenburg** - Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Porto Alegre - RS  
**Diego Queiroz** - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" - Botucatu - SP  
**Dirceu Solé** - Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP  
**Edson Marchiori** - Universidade Federal Fluminense, Niterói, RJ  
**Edson Martinez** - Universidade de São Paulo - Ribeirão Preto - SP  
**Eduardo Algranti** - Fundacentro - São Paulo - SP  
**Eduardo Costa** - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP  
**Eduardo De Capitani** - Universidade Estadual de Campinas - Campinas - SP  
**Élcio dos Santos Oliveira Vianna** - Universidade de São Paulo - Ribeirão Preto - SP  
**Eliseu Waldman** - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP  
**Erich Carvalho** - Universidade Federal de Juiz de Fora - Juiz de Fora - MG  
**Erika Treptow** - Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP  
**Erique Guedes Pinto** - Aintree University Hospital Radiology - Liverpool  
**Érique Miranda** - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP  
**Fabiano Di Marco** - University of Milan, Italy  
**Fabio Arimura** - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP

**Fabio Kuschnir** - Universidade do Estado do Rio de Janeiro - Rio de Janeiro - RJ  
**Fábio Pitta** - Universidade Estadual de Londrina - Londrina - PR  
**Felipe Machado** - Universidade Estadual de Londrina - Londrina - PR  
**Fernanda Carvalho de Queiroz Mello** - Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ  
**Fernando Augusto Dais e Sanches** - Universidade Federal do Rio de Janeiro - Rio de Janeiro - RJ  
**Fernando Augusto Lima Marson** - Universidade Estadual de Campinas - Campinas - SP  
**Fernando Luiz Cavalcanti Lundgren** - Universidade Federal de Pernambuco - Recife - PE  
**Fernando Wehrmeister** - Universidade Federal de Pelotas - Pelotas - RS  
**Flavia Fernandes** - Escola Superior de Ciências da Saúde - ESCS - Brasília - DF  
**Flávio Arbex** - Universidade Federal de São Paulo - São Paulo - SP  
**Frederico Leon Arrabal Fernandes** - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP  
**Gabriel Pacini** - Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre - Porto Alegre - RS  
**Gabriele Forte** - Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Porto Alegre - RS  
**Gaetano Rea** - Monaldi Hospital Audiology - Napoli - Itália  
**Gilberto Castro Junior** - Instituto Brasileiro de Controle do Câncer - São Paulo- SP  
**Giovanni Battista Migliori** - Director WHO Collaborating Centre for TB and Lung Diseases, Fondazione S. Maugeri, Care and Research Institute, Tradate, Italy  
**Giovanni Sotgiu** - Universita degli Studi di Sassari - Sassari - Italy  
**Glauber Brandão** - Universidade Federal da Bahia - Salvador - BA  
**Gláucia Zanetti** - Universidade Federal do Rio de Janeiro - Rio de Janeiro - RJ  
**Graciele Sbruzzi** - Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Porto Alegre - RS  
**Guilherme Schettino** - Hospital Israelita Albert Einstein- São Paulo - SP  
**Gustavo Fortunato** - Cirtórax - Pituba - BA  
**Gustavo Wandalsen** - Universidade Federal de São Paulo - São Paulo - SP  
**Igor Benedetto** - Hospital de Clínicas de Porto Alegre - Porto Alegre - RS  
**Igor Morbeck** - Hospital Sírio-Libanês - São Paulo - SP  
**Ilka Santoro** - Universidade Federal de São Paulo - São Paulo - SP  
**Irma de Godoy** - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" - Botucatu - SP  
**Israel Maia** - Hospital Nereu Ramos - Florianópolis - SC  
**James Stoller** - Cleveland Clinic Education Institute - Ohio - United States  
**Jefferson Gross** - A.C. Camargo Câncer Center - São Paulo - SP  
**João Marcos Salge** - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP  
**Joice de Oliveira** - Universidade Norte do Paraná - Londrina - PR  
**Jorge Afune** - Instituto Clemente Ferreira - São Paulo - SP  
**Jorge Lascano** - University of Florida Health - United States  
**José Angelo Rizzo** - Universidade Federal de Pernambuco - Recife - PE  
**José Antônio Baddini Martínez** - Universidade Federal de São Paulo - São Paulo - SP  
**José Eduardo Delfini Caçado** - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP  
**Juan Wisnivesky** - Mount Sinai Health System Medicine - New York - United States  
**Juliana Carvalho Ferreira** - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP  
**Juliana Trindade** - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP  
**Julio Cesar Abreu Oliveira** - Universidade Federal de Juiz de Fora - Juiz de Fora - MG  
**Klaus Irion** - School of Biological Sciences, The University of Manchester, United Kingdom  
**Lia D`Ambrosio** - Salvatore Maugeri Foundation, Italy  
**Liana Coelho** - Universidade Estadual Paulista "Julio de Mesquita Filho" - Botucatu - SP  
**Lídia Maria Carneiro Fonseca** - Universidade Federal de Juiz de Fora - Juiz de Fora - MG  
**Lígia Devoglio** - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" - Botucatu - SP  
**Luciana Chiavegato** - Universidade Cidade de São Paulo - São Paulo - SP  
**Luigi Vetrugno** - University of Udine - Italy  
**Luiz Hirotohi Ota** - Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP  
**Luiz Nobre** - Universidade Federal de Santa Catarina - Florianópolis - SC  
**Luiz Pereira** - Universidade Católica de Santos - Santos - SP  
**M Angels Cebria i Iranzo** - Universidad Valencia - Valencia - Espanha  
**Marcel Koenigkham Santos** - Universidade de São Paulo - Ribeirão Preto - SP  
**Marceli Rocha Leite** - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP  
**Marcelo Basso Gazzana** - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS  
**Marcia Jacomelli** - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP  
**Márcia Margaret Menezes Pizzichini** - Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, SC  
**Márcia Pizzichini** - Universidade Federal de Santa Catarina - Florianópolis - SC  
**Márcio Sawamura** - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP  
**Marcos Abdo Arbex** - Universidade Federal de São Paulo - São Paulo - SP  
**Marcos Minicucci** - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" - Botucatu - SP  
**Marcos Ribeiro** - Universidade Estadual de Londrina - Londrina - PR  
**Marcos Samano** - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP  
**Marcus Conde** - Universidade Federal do Rio de Janeiro - Rio de Janeiro - RJ  
**Margareth Dalcolmo** - Fundação Oswaldo Cruz - Rio de Janeiro - RJ  
**Mariana Araujo** - Universidade Federal do Paraná - Curitiba - PR  
**Mariane Borba Monteiro** - Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Porto Alegre - RS  
**Marina Buarque de Almeida** - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP  
**Mark Wanderley** - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP  
**Matheus Mourão** - Hospital Sírio-Libanês - São Paulo - SP  
**Mônica Pereira** - Universidade Estadual de Campinas - Campinas - SP  
**Murilo Carlos Amorim de Britto** - Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira - Recife - PE  
**Nadia Gerova** - Wythenshawe Hospital Radiology - Manchester, England.  
**Nicolau Guerreiro** - Hospital Sírio-Libanês - São Paulo - SP  
**Nikolaos Chynkiamis** - Northumbria University - United Kingdom

**Olivia Meira Dias** - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP  
**Otávio Tavares Ranzani** - Barcelona Global Health Institute - ISGlobal, Barcelona, Espanha  
**Patrício Maskin** - Center for Medical Education and Clinical Research "Norberto Quirno" - Buenos Aires  
**Paula Cristina Almeida** - Universidade Federal da Bahia - Salvador - BA  
**Paulo de Tarso Dalcin** - Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Porto Alegre - RS  
**Paulo Scordamaglio** - Hospital Israelita Albert Einstein - São Paulo - SP  
**Pedro Togni-Filho** - Faculdade de Medicina de Catanduva - Catanduva - SP  
**Pedro Henrique Scheidt Figueiredo** - Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri - Diamantina - MG  
**Pedro Olivo Neto** - Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Porto Alegre - RS  
**Pedro Paulo Teixeira e Silva Torres** - Multimagem Diagnósticos - Goiânia - GO  
**Pedro Reck dos Santos** - University of Pittsburgh - Pennsylvania - United States  
**Pedro Rodrigues Genta** - Universidade de São Paulo, São Paulo, SP  
**Rafael Futoshi Mizutani** - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP  
**Raquel Pastrello Hirata** - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP  
**Rebecca Prevots** - National Institute of Allergy and Infectious Diseases - Maryland, EUA  
**Regina Carvalho** - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP  
**Renata Ferrari** - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" - Botucatu - SP  
**Ricardo de Amorim Côrrea** - Universidade Federal de Minas Gerais - Belo Horizonte - MG  
**Ricardo Gass** - Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Porto Alegre - RS  
**Ricardo Mingarini Terra** - Universidade de São Paulo, São Paulo, SP  
**Roberta Pulcheri Ramos** - Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP  
**Roberta Sales** - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP  
**Robson Prudente** - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" - Botucatu - SP  
**Rodrigo Chate** - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP  
**Rogério de Souza** - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP  
**Rosemeri Maurici** - Universidade Federal de Santa Catarina - Florianópolis - SC  
**Rui Haddad** - Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro - Rio de Janeiro - RJ  
**Sérgio Duarte Dortas Junior** - Universidade Federal do Rio de Janeiro - Rio de Janeiro - RJ  
**Sérgio Paiva** - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" - Botucatu - SP  
**Sergio Trindade** - Universidade de São Paulo - Bauru - SP  
**Silvana Spíndola Miranda** - Universidade Federal de Minas Gerais - Belo Horizonte - MG  
**Silvia Vidal Campos** - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP  
**Simone Dal Corso** - Universidade Nove de Julho, São Paulo, SP  
**Steven Malin** - University of New Jersey - New Brunswick, United States  
**Suzana Erico Tanni** - Universidade Estadual Paulista "Julio de Mesquita Filho" - Botucatu - SP  
**Teresa Takagaki** - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP  
**Thulio Marquez Cunha** - Universidade Federal de Uberlândia - Uberlândia - MG  
**Ubiratan de Paula Santos** - Universidade de São Paulo, São Paulo, SP  
**Vanessa Tuono Jardim** - Instituto Federal de Educação Ciência e Tecnologia de Santa Catarina - Florianópolis - SC  
**Wanderley José Mantovani Bittencourt** - Universidade Federal de Lavras - Lavras - MG  
**William Lorenzi** - Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Porto Alegre - RS  
**William Salibe Filho** - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP  
**Zafeiris Louvaris** - University Hospitals Leuven, Leuven, Belgium



**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](http://www.jornaldepneumologia.com.br), ISSN-1806-3756) todos os artigos serão disponibilizados tanto em língua latina como em inglês. A impressão de figuras coloridas é opcional e os custos relativos a esse processo serão transferidos aos autores. Favor entrar em contato com a secretaria do Jornal para esclarecimentos adicionais.

O Jornal Brasileiro de Pneumologia apóia as políticas para registro de ensaios clínicos da Organização Mundial da Saúde (OMS) e do *International Committee of Medical Journal Editors* (ICMJE), reconhecendo a importância dessas iniciativas para o registro e divulgação internacional de informações sobre estudos clínicos em acesso aberto. Sendo assim, somente serão aceitos para publicação ensaios clínicos que tenham recebido um número de identificação em um dos Registros de Ensaios Clínicos validados pelos critérios estabelecidos pela OMS e ICMJE. O número de identificação deverá ser registrado ao final do resumo.

### Apresentação e submissão dos manuscritos

Os manuscritos deverão ser obrigatoriamente encaminhados via eletrônica a partir da própria *home-page* do Jornal. As instruções estão disponíveis no endereço [www.jornaldepneumologia.com.br/sgp](http://www.jornaldepneumologia.com.br/sgp). Pede-se aos autores que sigam rigorosamente as normas editoriais da revista, particularmente no tocante ao número máximo de palavras, tabelas e figuras permitidas, bem como às regras para confecção das referências bibliográficas. Com exceção de trabalhos de excepcional complexidade, a revista considera 8 o número máximo aceitável de autores. No caso de maior número de autores, enviar carta a Secretaria do Jornal descrevendo a participação de cada um no trabalho. Com exceção das unidades de medidas, siglas e abreviaturas devem ser evitadas ao máximo, devendo ser utilizadas apenas para termos consagrados. Estes termos estão definidos na Lista de Abreviaturas e Acrônimos aceitos sem definição, disponível no site da revista. Quanto a outras abreviaturas, sempre defini-las na primeira vez em que forem citadas, por exemplo: proteína C reativa (PCR). Com exceção das abreviaturas aceitas sem definição, elas não devem ser utilizadas nos títulos e evitadas no resumo dos manuscritos. Ao longo do texto evitar a menção ao nome de autores, dando-se sempre preferência às citações numéricas apenas. Quando os autores mencionarem qualquer substância ou equipamento incomum, deverão incluir o modelo/número do catálogo,

o nome do fabricante, a cidade e o país, por exemplo: "...esteira ergométrica (modelo ESD-01; FUNBEC, São Paulo, Brasil)..." No caso de produtos provenientes dos EUA e Canadá, o nome do estado ou província também deverá ser citado; por exemplo: "...tTG de fígado de porco da Guiné (T5398; Sigma, St. Louis, MO, EUA)..." A não observância das instruções redatoriais implicará na devolução do manuscrito pela Secretaria da revista para que os autores façam as correções pertinentes antes de submetê-lo aos revisores. Os conceitos contidos nos manuscritos são de responsabilidade exclusiva dos autores. Instruções especiais se aplicam para confecção de Suplementos Especiais e Diretrizes, e devem ser consultadas pelos autores antes da confecção desses documentos na *homepage* do jornal. A revista reserva o direito de efetuar nos artigos aceitos adaptações de estilo, gramaticais e outras.

A página de identificação do manuscrito deve conter o título do trabalho, em português e inglês, nome completo e titulação dos autores, instituições a que pertencem, endereço completo, inclusive telefone, fax e e-mail do autor principal, e nome do órgão financiador da pesquisa, se houver.

**Resumo:** Deve conter informações facilmente compreendidas, sem necessidade de recorrer-se ao texto, não excedendo 250 palavras. Deve ser feito na forma estruturada com: Objetivo, Métodos, Resultados e Conclusões. Quando tratar-se de artigos de Revisão o Resumo não deve ser estruturado. Para Comunicações Breves não deve ser estruturado nem exceder 100 palavras.

**Abstract:** Uma versão em língua inglesa, correspondente ao conteúdo do Resumo deve ser fornecida.

**Descritores e Keywords:** Devem ser fornecidos de três a seis termos em português e inglês, que definam o assunto do trabalho. Devem ser baseados nos DeCS (Descritores em Ciências da Saúde), publicados pela Bireme e disponíveis no endereço eletrônico: <http://decs.bvs.br>, enquanto os *keywords* em inglês devem ser baseados nos MeSH (*Medical Subject Headings*) da *National Library of Medicine*, disponíveis no endereço eletrônico <http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>.

**Artigos originais:** O texto deve ter entre 2000 e 3000 palavras, excluindo referências e tabelas. Deve conter no máximo 5 tabelas e/ou figuras. O número de referências bibliográficas não deve exceder 30. A sua estrutura deve conter as seguintes partes: Introdução, Métodos, Resultados, Discussão, Agradecimentos e Referências. A seção Métodos deverá conter menção a aprovação do estudo pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos, ou pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Animais, ligados a Instituição onde o projeto foi desenvolvido. Ainda que a inclusão de subtítulos no manuscrito seja aceitável, o seu uso não deve ser excessivo e deve ficar limitado às sessões Métodos e Resultados somente.

**Revisões e Atualizações:** Serão realizadas a convite do Conselho Editorial que, excepcionalmente, também poderá aceitar trabalhos que considerar de interesse. O texto não deve ultrapassar 5000 palavras, excluindo referências e tabelas. O número total de ilustrações e tabelas não deve ser superior a 8. O número de referências bibliográficas deve se limitar a 60.

**Ensaio pictórico:** Serão igualmente realizados a convite, ou após consulta dos autores ao Conselho Editorial. O texto não deve ultrapassar 3000 palavras, excluindo referências e tabelas. O número total de ilustrações e tabelas não deve ser superior a 12 e as referências bibliográficas não devem exceder 30.

**Comunicações Breves:** O texto não deve ultrapassar 1500 palavras, excluindo as referências e tabelas. O número total de tabelas e/ou figuras não deve exceder 2 e o de referências bibliográficas 20. O texto deverá ser confeccionado de forma corrida.

**Carta ao Editor:** Serão consideradas para publicação contribuições originais, comentários e sugestões relacionadas à matéria anteriormente publicada, ou a algum tema médico relevante. Serão avaliados também o relato de casos incomuns. Deve ser redigida de forma sucinta, corrida e sem o item introdução. Não deve apresentar resumo/abstract e nem palavras-chave/keywords. Não deve ultrapassar 1000 palavras e ter no máximo duas figuras e/ou tabelas. Admitimos que as figuras sejam subdivididas em A, B, C e D, mas que se limitem apenas duas. As referências bibliográficas devem se limitar a dez.

**Correspondência:** Serão consideradas para publicação comentários e sugestões relacionadas a matéria anteriormente publicada, não ultrapassando 500 palavras no total.

**Imagens em Pneumologia:** o texto deve ser limitado ao máximo de 200 palavras, incluindo título, texto e até 3 referências. É possível incluir até o máximo de 3 figuras, considerando-se que o conteúdo total será publicado em apenas uma página.

**Tabelas e Figuras:** Tabelas e gráficos devem ser apresentados em preto e branco, com legendas e respectivas numerações impressas ao pé de cada ilustração. As tabelas e figuras devem ser enviadas no seu arquivo digital original, as tabelas preferencialmente em arquivos Microsoft Word e as figuras em arquivos Microsoft Excel, Tiff ou JPG.

**Legendas:** Legendas deverão acompanhar as respectivas figuras (gráficos, fotografias e ilustrações) e tabelas. Cada legenda deve ser numerada em algarismos arábicos, correspondendo a suas citações no texto. Além disso, todas as abreviaturas e siglas empregadas nas figuras e tabelas devem ser definidas por extenso abaixo das mesmas.

**Referências:** Devem ser indicadas apenas as referências utilizadas no texto, numeradas com algarismos arábicos e na ordem de entrada. A apresentação deve seguir o formato "Vancouver Style", atualizado em outubro de 2004, conforme os exemplos abaixo. Os títulos dos periódicos devem ser abreviados de acordo com a *List of Journal Indexed in Index Medicus*, da *National Library of Medicine* disponibilizada no endereço: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/journals/loftext>.

nprov.html Para todas as referências, cite todos os autores até seis. Acima desse número, cite os seis primeiros autores seguidos da expressão et al.

#### **Exemplos:**

#### **Artigos regulares**

1. Neder JA, Nery LE, Castelo A, Andreoni S, Lerario MC, Sachs AC et al. Prediction of metabolic and cardiopulmonary responses to maximum cycle ergometry: a randomized study. *Eur Respir J*. 1999;14(6):304-13.
2. Capelozzi VL, Parras ER, Ab'Saber AM. Apresentação anatomopatológica das vasculites pulmonares. *J Bras Pneumol*. 2005;31 Supl 1:S9-15.

#### **Resumos**

3. Rubin AS, Hertzler JL, Souza FJFB, Moreira JS. Eficácia imediata do formoterol em DPOC com pobre reversibilidade [resumo]. *J Bras Pneumol*. 2006;32 Supl 5:S219.

#### **Capítulos de livros**

4. Queluz T, Andres G. Goodpasture's syndrome. In: Roitt IM, Delves PJ, editors. *Encyclopedia of immunology*. London: Academic Press; 1992. p.621-3.

#### **Teses**

5. Martinez TY. Impacto da dispnéia e parâmetros funcionais respiratórios em medidas de qualidade de vida relacionada a saúde de pacientes com fibrose pulmonar idiopática [tese]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo;1998.

#### **Artigos publicados na internet**

6. Aboud S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. *Am J Nurs* [serial on the Internet]. 2002 [cited 2002 Aug 12];102(6) :[about 3 p.]. Available from: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm>

#### **Homepages/endereços eletrônicos**

7. Cancer-Pain.org [homepage on the Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc., c2000-01 [updated 2002 May 16; cited 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.cancer-pain.org/>

#### **Outras situações**

Situações não contempladas pelas Instruções aos Autores deverão seguir as recomendações contidas em *International Committee of Medical Journal Editors. Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals. Updated February 2006*. Disponível em <http://www.icmje.org/>.

---

#### **Toda correspondência deve ser enviada para:**

Prof. Dr. Rogério Souza  
Editor-Chefe do Jornal Brasileiro de Pneumologia  
SCS - Quadra 01 - Bloco K - salas 203/204 -  
Ed. Denasa. Asa Sul - Brasília/DF - 70398-900.  
Telefones/Fax: 0xx61-3245-1030,  
0xx61-3245-6218, 0800 61 62 18

#### **E-mail do Jornal Brasileiro de Pneumologia:**

[jpneumo@jornaldepneumologia.com.br](mailto:jpneumo@jornaldepneumologia.com.br)  
(Assistente Editorial - Luana Campos)



# Estaduais da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia

## ASSOCIAÇÃO ALAGOANA DE DOENÇAS DO TÓRAX - AADT

Presidente: Fernando Antônio Mendonça Guimarães  
Secretária: Othenilze Duran de Araújo  
Endereço: Rua Professor José Silveira Camerino, nº 1085/ Sala 501, Pinheiro, CEP: 57057-250 - Maceió – AL (82) 99317-8574 sociedadealagoana.dt@gmail.com famguima@gmail.com

## ASSOCIAÇÃO AMAZONENSE DE PNEUMOLOGIA E CIRURGIA TORÁCICA

Presidente: Mário Sergio Monteiro Fonseca  
Secretária: Tatiana Minda Herculano Cattebeke  
Endereço: Av. Eduardo Ribeiro, nº 520, 12º andar, Sala 1204, Edifício Manaus SH Centro - Centro CEP: 69020030 - Manaus – AM (92) 2101-2586, (92) 98120-4400 aapctmanaus@gmail.com ms-fonseca@uol.com.br

## ASSOCIAÇÃO CATARINENSE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA - ACAPTI

Presidente: Fábio José Fabrício de Barros Souza  
Secretário: Roger Pirath Rodrigues  
Endereço: Rodovia SC, 401 Km 4 – 3854 - Saco Grande CEP: 88.032 - 005 - Florianópolis – SC (48) 32310314 acapti@acapti.org.br www.acapti.org.br

## ASSOCIAÇÃO DE PNEUMOLOGIA E CIRURGIA TORÁCICA DO RIO GRANDE DO NORTE

Presidente: Suzianne Ruth Hosannah de Lima Pinto  
Secretária: Soraia Bernardo Monteiro Cardoso  
Endereço: Av. Campos Sales, 762 - Tirol CEP: 59.020-300 - Natal – RN (84) 99169.9973 suzirh@gmail.com | rmapct@gmail.com

## ASSOCIAÇÃO MARANHENSE DE PNEUMOLOGIA E CIRURGIA TORÁCICA

Presidente: Maria do Rosário da Silva Ramos Costa  
Secretário: João Batista de Sá Filho  
Endereço: Travessa do Pimenta, 46 - Olho D'Água CEP: 65.065-340 - São Luís – MA (98) 32486379/21091295 - (98)99973660 rrcosta2904@gmail.com

## ASSOCIAÇÃO PARAENSE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Presidente: José Tadeu Colares Monteiro  
Secretária: Lilian França dos Santos Monteiro Pereira  
Endereço: Passagem Bolonha, 134, Bairro Nazaré CEP: 66053-060 - Belém – PA (91)989346998 spapnt@gmail.com | tadeucolares@hotmail.com

## ASSOCIAÇÃO PARANAENSE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA (APPT)

Presidente: Irinei Melek  
Secretária: Roseni Teresinha Florêncio  
Endereço: Av. Sete de Setembro, 5402 - Conj. 105, 10º andar Batel CEP: 80240-000 - Curitiba – PR (41) 3342-8889 contato@pneumopr.org.br www.pneumopr.org.br

## ASSOCIAÇÃO PERNAMBUCANA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Presidente: Adriana Vellozo Gonçalves  
Secretária: Danielle Cristina Silva Climaco  
Endereço: Rua João Eugênio de Lima, 235 - Boa Viagem CEP: 51030-360 - Recife – PE (81)988817435 - pneumopernambuco@gmail.com adrianavelozo@hotmail.com

## ASSOCIAÇÃO PIAUIENSE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Presidente: Braulio Dyego Martins Vieira  
Secretária: Tatiana Santos Malheiros Nunes  
Endereço: Avenida Jose dos Santos e Silva, 1903, Nucleo de Cirurgia Torácica CEP: 64001-300- Teresina – PI (86)32215068 - (86)999306664 brauliodyego@gmail.com

## SOCIEDADE BRASILENSE DE DOENÇAS TORÁCICAS

Presidente: Nathali Mireise Costa Ferreira  
Secretária: Milena Zamian Danilow  
Endereço: Setor de Clubes Sul, Trecho 3, Conj. 6 CEP: 70.200-003 - Brasília – DF (61) 3245-8001 sbdt@ambr.org.br

## SOCIEDADE CEARENSE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Presidente: Ricardo Coelho Reis  
Secretário: Ivan Guerra De Araújo Freitas  
Endereço: Av. Dom Luis, 300, sala 1122, Aldeota CEP: 60160-230 - Fortaleza – CE (85) 3092-0401/3264-9466 assessoria@sctpt.org.br ; amc@amc.med.br Site: www.sctpt.org.br

## SOCIEDADE DE PNEUMOLOGIA DA BAHIA

Presidente: Rosana Nunes de Abreu Franco  
Secretária: Larissa Voss Sadigursky  
Endereço: ABM - Rua Baependi, 162, Sala 03 - Terreo- Ondina CEP: 40170-070 - Salvador – BA (71) 33326844 pneumoba@gmail.com | spba@outlook.com.br

## SOCIEDADE DE PNEUMOLOGIA DO ESPÍRITO SANTO - SPES

Presidente: Rafael de Castro Martins  
Secretária: Karina Tavares Oliveira  
Endereço: Rua Eurico de Aguiar, 130, Sala 514, Ed. Blue Chip, Praia do Campo CEP: 29.055-280 - Vitória – ES (27) 3345-0564 - (27)999826598 rafaelcastromartins@gmail.com

## SOCIEDADE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA DO MATO GROSSO - SPMT

Presidente: Clovis Botelho  
Secretária: Wandoircy Silva Costa  
Endereço: Av. Miguel Sutil, n 8000, Edf. Santa Rosa Tower, sala 602 – Vila Mariana CEP: 78040-790 - Cuiabá – MT (65) 996581548 clovisbotelho8@gmail.com

## SOCIEDADE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA DO MATO GROSSO DO SUL

Presidente: Henrique Ferreira de Brito  
Secretário: Luiz Armando Pereira Patusco  
Endereço: Rua 15 de novembro, 2552, Ed. One Offices, Sala 901 CEP: 79020-300- Campo Grande - MS (67)981628382 – (67)33274110 especialidades@amms.com.br

## SOCIEDADE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO

Presidente: Fernanda de Carvalho de Queiroz Mello  
Secretário: Ricardo Luiz de Menezes Duarte  
Endereço: Largo do Machado, 21, GR. 08, sala 914, Catete CEP: 22221-020 - Rio de Janeiro – RJ (21) 3852-3677 sopterj@sopterj.com.br www.sopterj.com.br

## SOCIEDADE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA DO RIO GRANDE DO SUL

Presidente: Gustavo Chatkin  
Vice Presidente: Paulo Roberto Goldenfum  
Endereço: Av. Ipiranga, 5.311, sala 403 CEP: 90.610-001 - Porto Alegre – RS (51) 3384-2889 sptrs.secretaria@gmail.com www.sptrs.org.br

## SOCIEDADE GOIANA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Presidente: Karla Cristina de Moraes Arantes Curado  
Secretária: Roseliane de Souza Araújo  
Endereço: Galeria Pátio 22, Rua 22 nº 69, Sala 17, Setor Oeste CEP: 74.120-130 - Goiânia – GO (62)3251-1202 / (62) 3214-1010 sgpt2007@gmail.com | karlacurado1@hotmail.com

## SOCIEDADE MINEIRA DE PNEUMOLOGIA E CIRURGIA TORÁCICA

Presidente: Marcelo Bicalho de Fuccio  
Secretária: Luciana Macedo Guedes  
Endereço: Av. João Pinheiro, 161 - sala 203 - Centro CEP: 30.130-180 - Belo Horizonte – MG (31) 3213-3197 smpct@smcpt.org.br www.smpct.org.br

## SOCIEDADE PARAIBANA DE TISIOLOGIA E PNEUMOLOGIA

Presidente: Maria Eneida Claudino Aquino Scuarcialupi  
Secretária: Gerlânia Simplicio Sousa  
Endereço: Rua José Florentino Jr. 333– Tambauzinho CEP: 58042-040 – João Pessoa – PB (83)3886370 enedinapneumo@enedinapneumo.com

## SOCIEDADE PAULISTA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Presidente: Frederico Leon Arrabal Fernandes  
Secretário: Rodrigo Abensur Athanasio  
Endereço: Rua Machado Bittencourt, 205, 8º andar, conj. 83 - Vila Clementino CEP: 04.044-000 São Paulo – SP 0800 17 1618 sppt@sppt.org.br www.sppt.org.br

## SOCIEDADE SERGIPANA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Presidente: Edson Franco Filho  
Secretário: Almiro Alves de Oliveira Sobrinho  
Endereço: Av. Gonçalves Prado Rollemberg, 211, Sala 206-Centro Médico - Bairro São José CEP: 49050-370- Aracaju - SE (79) 999814482 edac@uol.com.br





# Jornal Brasileiro de Pneumologia

## Novo Fator de Impacto



[www.jornaldepneumologia.com.br](http://www.jornaldepneumologia.com.br)

